

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der  
Hämatologie und Onkologie

1. Vorsitzender:  
Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

2. Vorsitzende:  
Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Hauptstadtbüro der DGHO  
Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030.27 87 60 89 – 0  
Fax: 030.27 87 60 89 – 18  
[oliver.cornely@uk-koeln.de](mailto:oliver.cornely@uk-koeln.de)

12. Juni 2020

## Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

### Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in der Hämatologie und Onkologie

A. List, D. Teschner

#### Hintergrund

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionserregern. In den letzten Jahren wurde global und auch in Deutschland ein Anstieg der invasiven VRE-Infektionen beobachtet.<sup>1-3</sup> Eine Analyse aus Deutschland legt nahe, dass nosokomiale VRE-Infektionen die Krankenhauskosten im Vergleich zu Infektionen mit Vancomycin-sensiblen Enterokokken signifikant erhöhen.<sup>4</sup> Enterokokken gelten aufgrund ihrer geringeren Virulenz verglichen mit anderen bakteriellen Erregern als fakultativ pathogen. Als Krankheitserreger setzen sie gewisse Eigenschaften des Wirtes voraus, z. B. multiple antibiotische Vorbehandlungen, lange und/oder wiederholte Krankenhausaufenthalte, Immunsuppression oder -defizienz, intensivmedizinische Behandlungen oder das Vorhandensein zentralvenöser Katheter – alles Risikofaktoren, welche in hämato-/onkologischen Patientenkollektiven zu finden sind.<sup>5</sup> Das Verständnis der Epidemiologie und Genese von Blutstrominfektionen und deren Einfluss auf die Prognose von Hochrisikopatienten ist unerlässlich, um einen rationalen Umgang mit VRE im klinischen Alltag zu etablieren, z. B. beim Management VRE-kolonisierter Patienten mit neutropenischem Fieber. Gleichzeitig besteht nur eine eingeschränkte Evidenz für die Wirksamkeit von Screening- oder Isolierungsmaßnahmen im Kontext von VRE. Vielmehr können sich unreflektierte krankenhaushygienische Maßnahmen negativ auf die Patientenversorgung und die Ressourcen im Gesundheitswesen auswirken.

### **Empfehlungen des Robert Koch-Instituts**

2018 hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (*KRINKO*) beim Robert Koch-Institut (RKI) die amtliche Mitteilung „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“ als Empfehlung zum Umgang mit VRE in Gesundheitseinrichtungen für Deutschland veröffentlicht. Führende medizinische Fachgesellschaften – darunter u. a. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) – haben sich in einer offiziellen Stellungnahme kritisch dazu geäußert, insbesondere aufgrund der teilweise fehlenden wissenschaftlichen Evidenz der darin formulierten Empfehlungen.<sup>2,9</sup> Zudem bestand die Sorge, dass eine unreflektierte Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen zu einer erheblichen Ausweitung der Screening- und Isolierungsmaßnahmen von VRE-Patienten in Gesundheitseinrichtungen führen könnte, verbunden mit einer Belastung der Patienten und einem substantiellen logistischen und ökonomischen Mehraufwand.<sup>9</sup> Neben Einhaltung der Basishygiene müssen weitere Präventionsmaßnahmen individuell für die Einrichtung ausgewählt werden.

### **Screening**

Bei Risikopatienten, wie Patienten nach Blutstammzell- oder Organtransplantation, Neugeborenen, Patienten unter Dialyse oder auf Intensivstation konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen dem VRE-Kolonisationsstatus und dem Auftreten von VRE-Blutstrominfektionen gezeigt werden, so dass hier ein VRE-Screening mittels Rektalabstrich in der klinischen Routine vielerorts etabliert ist.<sup>10</sup> Ein Screening erscheint allerdings nur dann sinnvoll, wenn für die betroffene Patientensubpopulation auch konsequent Kontaktisierungsmaßnahmen umgesetzt werden. Ein generelles VRE-Screening von hospitalisierten Patienten zur Detektion einer VRE-Kolonisation scheint demgegenüber nur im Falle eines VRE-Ausbruchgeschehens sinnvoll zu sein.<sup>5,10-12</sup>

### **Isolierungsmaßnahmen**

Spezielle Desinfektionsmaßnahmen von patientennahen Oberflächen, räumliche Isolierung und das Tragen von Handschuhen und Kittel bei Patientenkontakt scheinen im Falle eines VRE-Ausbruches sinnvolle krankenhaushygienische Maßnahmen zu sein.<sup>5</sup> Eine generelle Kontaktisolation von VRE-Trägern wird hingegen kontrovers diskutiert. Studien zum Einfluss von Barrieremaßnahmen auf die Transmission von VRE in Risikopopulationen zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. Bei Intensivpatienten konnte für den Einsatz von Handschuhen und Schutzkitteln kein Einfluss auf die Infektions- und Kolonisationsrate mit VRE gezeigt werden.<sup>12</sup> Eine Metaanalyse, in der auch Studien aus dem hämato-/onkologischen Bereich berücksichtigt wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass es derzeit keine sichere Evidenz für den positiven Einfluss einer Kontaktisolation von VRE-Trägern auf Infektions- und Transmissionsraten gibt.<sup>13</sup> In einer noch unveröffentlichten prospektiven Kohortenstudie in hämato-/onkologischen Risikopatienten zeigte die Einzelzimmer-Kontaktisolation einen gewissen Effekt auf die VRE-Akquisitionsrate, nicht jedoch auf die Häufigkeit von VRE-Blutstrominfektionen.<sup>14</sup> Zudem ergab die Studie einen weitaus deutlicheren Einfluss von Antibiotikaexposition und Grunderkrankung. Demgegenüber können sich Isolierungsmaßnahmen nachweislich negativ auf die Patientenversorgung

auswirken, z. B. aufgrund der psychischen Belastung des isolierten Patienten oder der reduzierten Arzt-/Pflege-/Patientenkontakte.<sup>15-18</sup>

### **Risikokollektive innerhalb der Hämato-/Onkologie**

Im hämato-/onkologischen Patientenkollektiv wird – wie im Gesamtkollektiv – ein zunehmender Anteil an VRE-Kolonisierten beobachtet,<sup>19</sup> ein gleichzeitiger Anstieg der VRE-Infektionsraten ist allerdings nicht nachzuweisen.<sup>20</sup> Vielmehr scheinen intrinsische Faktoren in Folge der malignen Grunderkrankung und intensiver Therapien maßgeblich für eine Kolonisation mit VRE zu sein. Die VRE-Kolonisation ist somit eher Ausdruck einer gestörten Mikrobiota, z. B. durch den langen und häufigen Einsatz selektionierender Antibiotika oder den Verlust der intestinalen Schleimhautintegrität durch toxische Chemotherapien oder eine Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).<sup>21-23</sup> Eine VRE-Kolonisation ist darüber hinaus als Surrogat-Parameter für eine höhere Morbidität anzusehen, da sie mit dem Auftreten von *Clostridium difficile*-Infektionen, intensivmedizinischen Therapien, verlängerter Krankenhaus-aufenthaltsdauer und erhöhtem Antibiotikaverbrauch assoziiert ist.<sup>24-27</sup> Studien zum klinischen Verlauf von VRE-Blutstrominfektionen bei hämato-/onkologischen Patienten lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse, eine erhöhte Sterblichkeit konnte hier bislang nicht ausreichend belegt werden.<sup>28,29</sup> In einzelnen Patientensubgruppen scheint das Auftreten einer VRE-Blutstrominfektionen jedoch häufiger zu sein, wie z. B. bei neutropenen Patienten mit akuter Leukämie oder Patienten unter Immunsuppression nach allogener Blutstammzelltransplantation.<sup>24,25,30,31</sup> Im Kontext der Neutropenie stellt sich die Frage einer effektiven antibiotischen Therapie bei fiebernden VRE-kolonisierten Patienten. Jedoch entwickeln laut einer großen Kohortenstudie auch unter hämato-/onkologischen Patienten nur etwa 3% der VRE-kolonisierten (17/498 Patienten) eine Blutstrominfektion mit VRE.<sup>14</sup> Eine empirische VRE-wirksame Antibiotikagabe wird dementsprechend bei VRE-kolonisierten Patienten generell nicht empfohlen.<sup>32</sup> Konsequenterweise ist demnach auch ein routinemäßiges VRE-Screening bei hämato-/onkologischen Patienten nicht als sinnvoll zu erachten.

### **Kernaussagen**

- **Auch bei hämato-/onkologischen Patienten wird eine zunehmende VRE-Kolonisation bei allerdings weitestgehend stabilen VRE-Infektionsraten beobachtet. Eine VRE-Kolonisation ist dabei primär als Surrogat-Parameter für eine erhöhte therapie- bzw. erkrankungsbedingte Morbidität anzusehen und weniger als prädiktiv für eine gesteigerte Akutsterblichkeit.**
- **Nur ein geringer Anteil der VRE-kolonisierten Patienten entwickelt eine VRE-Blutstrominfektion. Daher scheint ein generelles VRE-Screening nur im Falle eines VRE-Ausbruchs zielführend zu sein und sollte nicht routinemäßig erfolgen.**
- **Außerhalb eines Ausbruchsgeschehens haben Kontaktisolierung und spezielle Barriere-maßnahmen keinen gesicherten Einfluss auf VRE-Infektions- und Transmissionsraten.**

**Literatur:**

1. Weist K, Högberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill.* 2016;21(46).
2. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen [press release]. *Bundesgesundheitsbl* 2018; 61:1310–1361: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
3. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect.* 2009;73(3):239-245.
4. Puchter, L., Chaberny, I. F., Schwab, F., Vonberg, R. P., Bange, F. C., & Ebadi, E. (2018). Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, 1. doi:10.1186/s13756-017-0291-z
5. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(43):725-731.
6. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;135(7):484-492.
7. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med.* 1998;158(5):522-527.
8. Cheah AL, Spelman T, Liew D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):E181-189.
9. STELLUNGNAHME zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [press release].
10. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011.
11. Bearman G, Stevens MP. Control of drug-resistant pathogens in endemic settings: contact precautions, controversies, and a proposal for a less restrictive alternative. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(6):620-626.
12. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1407-1418.
13. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2018;46(3):333-340.
14. Biehl LM, Higgins P, Wille T, et al. Impact of single-room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of multidrug-resistant Escherichia coli: a prospective multicentre cohort study in haematological and oncological wards. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2019.
15. Burke JP. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med.* 2003;348(7), 651-656.
16. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier, DA. Safety of patients isolated for infection control. *Jama.* 2003;290(14), 1899-1905.
17. Purssell E, Gould D, Chudleigh J. Impact of isolation on hospitalised patients who are infectious: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(2), e030371.
18. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *The Journal of hospital infection.* 2010;76(2):97-102.
19. Chhatwal P, Ebadi E, Thol F, et al. Prospective Infection Surveillance and Systematic Screening for Vancomycin-Resistant Enterococci in Hematologic and Oncologic Patients - Findings of a German Tertiary Care Center. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;S2213-7165(20)30041-2.
20. Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leukemia & lymphoma.* 2014;55(12):2858-2865.
21. Almyroudis NG, Lesse AJ, Hahn T, et al. Molecular epidemiology and risk factors for colonization by vancomycin-resistant Enterococcus in patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(5):490-496.
22. Webb BJ, Healy R, Majers J, et al. Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant Enterococcus in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2017;64(12):1753-1759.
23. Cornely OA, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet.* 2001;358(9296):1842.
24. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;55(7):905-914.

25. Dubberke ER, Hollands JM, Georgantopoulos P, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(12):813-819.
26. Roghmann MC, McCarter RJ, Brewrink J, Cross AS, Morris JG. Clostridium difficile infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1056-1059.
27. Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. *BMC infectious diseases.* 2013;13:504.
28. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society.* 2016;18(6):913-920.
29. Tavadze M, Rybicki L, Mossad S, et al. Risk factors for vancomycin-resistant enterococcus bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1310-1316.
30. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leukemia & lymphoma.* 2015;56(9):2536-2542.
31. Kamboj M, Chung D, Seo SK, et al. The changing epidemiology of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(11):1576-1581.
32. Heinz W, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and Empirical Treatment of Fever of Unknown Origin (FUO) in Adult Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96(11):1775-1792.