



Epidemiologisches Bulletin

29. April 2005 / Nr. 17

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zum Auftreten und zur Verbreitung glycopeptidresistenter Enterokokken

Die Glycopeptide Vancomycin und Teicoplanin sind wichtige Antibiotika zur Behandlung von Infektionen durch (multiresistente) grampositive Bakterien (Enterokokken, Streptokokken, Staphylokokken, ferner *C. difficile* u.a.) oder von Patienten mit einer Penicillinallergie. Obwohl Vancomycin seit über 40 Jahren in der Klinik eingesetzt wird, wurden vancomycinresistente Enterokokken erstmals im Jahr 1988 zeitgleich in Frankreich und Großbritannien beschrieben.^{1,2} – Neben dem Begriff der vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) wird auch der Ausdruck glycopeptidresistente Enterokokken (GRE) verwendet. Letzterer setzt sich im wissenschaftlichen Sprachgebrauch immer mehr durch, da er auch die Resistenz gegen das im Jahr 1988 in der Klinik eingeführte Teicoplanin einschließt. Allerdings wird Teicoplanin bis heute nicht in den Krankenhäusern der USA eingesetzt, sondern nur Vancomycin. – Bei der Glycopeptidresistenz von Enterokokken unterscheidet man verschiedene Typen, von denen VanA (Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin) und VanB (Resistenz nur gegen Vancomycin) die größte klinische Bedeutung haben (Übersicht bei 3).

Situation in den USA und Europa

In Krankenhäusern der **Vereinigten Staaten von Amerika** konnte seit dem Jahr 1989 ein rasanter Anstieg der Vancomycinresistenz bei Enterokokken verzeichnet werden. Dies wurde u.a. auf den gleichzeitig gestiegenen Vancomycinverbrauch zurückgeführt.⁴ Zudem dürfte ein intensiver Einsatz von modernen – zumeist oralen – Cephalosporinen in den US-amerikanischen Krankenhäusern die Verbreitung von Enterokokken insgesamt – und damit auch von glycopeptidresistenten Stämmen – gefördert haben. In nur 13 Jahren ist in den USA der relative Anteil von Enterokokken mit Vancomycinresistenz von 0,4 % auf Allgemeinstationen bzw. 0,6 % auf Intensivstationen im Jahr 1989 auf 76,3 % bei *E. faecium* und 4,5 % bei *E. faecalis* im Jahr 2002 angestiegen.^{5,6,7} Außerdem wurde in der Literatur über zahlreiche Ausbrüche von Infektionen mit diesen Erregern berichtet.^{6,8}

In **Europa** ist die Situation bei GRE in der Mehrzahl der Krankenhäuser zumeist günstiger; Ausnahmen bilden allerdings Großbritannien (Vancomycinresistenz im Jahr 2002: 19,6 % bei *E. faecium*, 3 % bei *E. faecalis*; Teicoplaninresistenz im Jahr 2002: 15,2 % bei *E. faecium*; 2,7 % bei *E. faecalis*) und Italien (Vancomycinresistenz im Jahr 2002: 24,2 % bei *E. faecium*, 2,8 % bei *E. faecalis*; Teicoplaninresistenz im Jahr 2002: 13,7 % bei *E. faecium*; 2,4 % bei *E. faecalis*).^{9,10,11,12,13} Im Bericht des *European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems* (EARSS) für das Jahr 2003 werden vier Länder mit einem hohen relativen Anteil von Isolaten mit **Vancomycinresistenz bei *E. faecium*** genannt, die auf einer Analyse von insgesamt 3.931 *E. faecium*-Stämmen von 459 Laboratorien aus 25 Ländern in den Jahren von 2001 bis 2003 beruhen: Portugal 50 % (n = 103 Stämme), Italien 25 % (n = 112), Griechenland 23 % (n = 93) und Irland 19 % (n = 134); Großbritannien hatte keine Daten an EARSS gesandt¹⁴; wie aber in der Literatur berichtet¹², dürfte dort etwa von einem ähnlich hohen Anteil

Diese Woche

17/2005

Glycopeptidresistente Enterokokken (GRE):

- ▶ Zur Situation in den USA, Europa und Deutschland
- ▶ Zum gehäuftem Auftreten resistenter *E. faecium* in südwestdeutschen Krankenhäusern

Aus dem RKI

Meldepflichtige Infektionskrankheiten:

Aktuelle Statistik
14. Woche 2005
(Stand: 27. April 2005)

Influenza:

Zum Ende der Saison 2004/2005



vancomycinresistenter *E. faecium* wie in Irland ausgegangen werden. Für *E. faecalis* werden laut EARSS-Bericht für das Jahr 2003 in der Mehrzahl der Länder **vancomycinresistente *E. faecalis*** mit einem Anteil von $\leq 1\%$ gemeldet.

Situation in Deutschland

In vielen deutschen Krankenhäusern liegt der relative Anteil der Vancomycinresistenz für *E. faecium* bei maximal 5% und für *E. faecalis* oftmals unter 1%.^{7,15} Hauptreservoir der klinisch bedeutsamen übertragbaren Glycopeptidresistenzen (vor allem des VanA-Typs; daneben VanB) ist *E. faecium*.³ In der Vergangenheit wurden auch in deutschen Krankenhäusern Ausbrüche von Infektionen (und Besiedlungen) mit *vanA*-positiven *E. faecium* beobachtet. So erhielt der Bereich Wernigerode des Robert Koch-Instituts in den Jahren 1998/99 eine Reihe von glycopeptidresistenten *E. faecium*-Stämmen des VanA-Typs, die bei Patienten aus Krankenhäusern in verschiedenen Bundesländern isoliert wurden. Diese Stämme zeichneten sich durch ein einheitliches oder sehr ähnliches DNA-Bandenmuster in der Genotypisierung mittels Makrorestriktionsanalyse (*Sma*I-Digestion der genomischen DNA und anschließende Pulsfeldgel-Elektrophorese) aus. Die Auswertungen der Daten zeigten, dass Patientenverlegungen in der überwiegenden Zahl nicht als Ursache des verbreiteten Auftretens in Betracht kamen. Die Ergebnisse der daraufhin durchgeführten Analysen der Plasmidmuster und der **Virulenzfaktoren** dieser Isolate wiesen darauf hin, dass es sich offenbar um epidemisch-virulente *E. faecium*-Stämme gleichen Genotyps handelte, die an das Hospitalmilieu adaptiert sind und sich daher in den Krankenhäusern verbreitet hatten.³ Diese epidemischen *E. faecium*-Isolate bildeten Bacteriocin(e) und waren zusätzlich in der PCR positiv für *esp*, ein Gen, das die Bildung des *Enterococcal surface protein* (Esp) kodiert. Beide Virulenzfaktoren, Bacteriocin und Esp, spielen eine

wichtige Rolle bei der Kolonisation und Persistenz von *E. faecium* und dürften somit der Ausbreitung dieser Enterokokkenstämme in den deutschen Krankenhäusern 1998/99 dienlich gewesen sein.³ Der zuerst bei *E. faecium*-Stämmen aus Krankenhäusern in den USA beschriebene Virulenzfaktor Hyaluronidase (kodiert durch das Gen *hyl*¹⁶), auch als *spreading factor* bezeichnet,¹⁶ wurde bei den *E. faecium*-Stämmen aus den deutschen Kliniken in den Jahren 1998/99 nicht beobachtet, wohl aber bei einigen Isolaten aus den Jahren 2003/2004 (s. zweiter Beitrag in diesem Heft).

Bacteriocin(e) dienen dem Abtöten konkurrierender Bakterienstämme der gleichen Spezies oder Gattung (aber auch von Stämmen anderer Genera) durch Zell-Lysis. Das **Enterococcal surface protein (Esp)** ermöglicht den Bakterien, an Wirtszellen (z. B. Uroepithelzellen) anzuhängen, zudem ist es an der Biofilmbildung beteiligt. Die **Hyaluronidase** bewirkt einen Abbau der Hyaluronsäure, die ein Bindegewebsbestandteil ist. Dadurch geht der Barriereeffekt des Bindegewebes verloren und die Ausbreitung von Bakterien und Toxinen wird begünstigt. Besitzen *E. faecium*-Stämme einen oder mehrere dieser Virulenzfaktoren, verfügen sie über Standortvorteile und eine bessere Ausbreitungsfähigkeit im Vergleich zu Stämmen ohne diese Eigenschaften. Oftmals werden diese Standortvorteile zusätzlich durch den Antibiotika-Selektionsdruck begünstigt.

Trotz der beschriebenen vermehrten Nachweise von VRE in den Krankenhäusern anderer Länder war in deutschen Krankenhäusern in den Jahren 1998/99 von einem VRE-Anteil unter 5% bei *E. faecium* auszugehen (bei *E. faecalis* $\leq 1\%$). Abweichend von dieser Situation kam es jedoch im zweiten Halbjahr des Jahres 2003 und im ersten Halbjahr 2004 in einigen südwestdeutschen Krankenhäusern zu einem Anstieg des Anteils glycopeptidresistenter *E. faecium*-Isolate, die bis zu 15% Vancomycin- und bis zu 10% Teicoplaninresistenz aufwiesen. Über die Ursachen und Hintergründe dieses Resistenzanstiegs wird im nachfolgenden Beitrag berichtet.

Zum gehäuftem Auftreten von glycopeptidresistenten *Enterococcus faecium* in südwestdeutschen Krankenhäusern

Im zweiten Halbjahr 2003 und ersten Halbjahr 2004 wurde für einige südwestdeutsche Krankenhäuser, die zum Einzugsgebiet eines großen klinisch-mikrobiologischen Laboratoriums in Heidelberg (Baden-Württemberg) gehören, bei *Enterococcus (E.) faecium* ein Anstieg der Resistenzen gegen Vancomycin auf 15% bzw. 14% und gegen Teicoplanin auf 8% bzw. 10% festgestellt. Zuvor, im Zeitraum vom ersten Halbjahr 1998 bis zum ersten Halbjahr 2003, lagen die Werte bei 2 bis 4% Vancomycin- bzw. 1 bis 4% Teicoplaninresistenz, mit kurzfristig höheren Werten von 7% Vancomycin- bzw. 6% Teicoplaninresistenz im ersten Halbjahr 2000.¹⁷

Die Ursachen der Entwicklung in den Jahren 2003/04 lagen offenbar im Auftreten und der Verbreitung von epidemisch-virulenten, vorrangig in Krankenhäusern verbreiteten *E. faecium*-Stämmen (hauptsächlich des VanA-Typs, aber auch einige VanB-Isolate). Bei diesen Stämmen konnten das **Oberflächenprotein Esp**, die bei epidemischen

E. faecium-Isolaten aus Nordamerika vorhandene **Hyaluronidase**¹⁶ sowie **Bacteriocin-Bildung** in unterschiedlichem Ausmaß nachgewiesen werden (siehe Abbildung 1). Von 19 untersuchten *E. faecium*-Isolaten waren 15 *esp*- und 10 *hyl*-positiv, bei 4 Isolaten war die Bildung von Bacteriocin(en) nachweisbar. Die Genotypisierung dieser multiresistenten, epidemisch-virulenten *Enterococcus faecium*-Isolate aus den Krankenhäusern in Baden-Württemberg mittels Makrorestriktionsanalyse (MRA) erbrachte verschiedene Cluster *vanA*-positiver, aber auch *vanB*-positiver Isolate (siehe Abbildung 1).

Im Folgenden wurde die Methode der Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) eingesetzt, die der Identifizierung der Allele von DNA-Sequenzen interner Fragmente von 7 *house-keeping genes* und damit dem Nachweis genetischer Linien und des Verwandtschaftsgrades von Isolaten dient.¹⁸ Es ist mit dieser Methode möglich, globale epidemiologische Studien durchzuführen sowie die (weltweite) z. B. zwischen Krankenhäusern auftretende Verbreitung epidemisch-virulenter multiresistenter Stammklone zu erkennen und zu verfolgen.

Die MLST-Daten der ausgewählten *E.-faecium*-Isolate aus den südwestdeutschen Krankenhäusern zeigten, dass die untersuchten Isolate der einzelnen MRA-Cluster (s. Abb. 1) zu verschiedenen Sequenztypen (ST) der genetischen Linie der C1-Population gehören.¹⁸ *E.-faecium*-Stämme der C1-Linie sind epidemisch-virulente Isolate, die multiresistent (einschl. VanA oder VanB), aber auch glycopeptidsensibel sein können. Letztgenannte Tatsache ist ein Hinweis darauf, dass diese Stämme sich offenbar bereits ausgebreitet hatten, bevor sie ein entsprechendes Glycopeptidresistenzgen (*vanA* bzw. *vanB*) erwarben. *E. faecium* der C1-Population tritt vor allem als Besiedler und Infektionserreger in Krankenhäusern auf und findet sich nur selten in der Intestinalflora nicht hospitalisierter Patienten. Derartige Stämme breiten sich seit einigen Jahren weltweit in Krankenhäusern aus. Sie sind in der Vergangenheit bei Patienten in Kliniken in den USA, in Australien, Großbritannien, Frankreich, den Niederlanden und in Italien gefunden worden.^{18,19} In deutschen Krankenhäusern waren sie bisher selten.

Die epidemisch-virulenten *E.-faecium*-Stämme der C1-Linie zeichnen sich durch typische Allelprofile aus. Beispielsweise besitzen sie alle (und gleichzeitig **nur** die C1-Isolate) das *purK1*-Allel und sehr häufig ist bei ihnen das *esp*-Gen nachweisbar, was bei Isolaten anderer ökologischer Herkunft nicht oder nur selten der Fall ist.¹⁸ Gleichzeitig können *E.-faecium*-Stämme, darunter auch die Isolate der C1-Population, den Virulenzfaktor Hyaluronidase (*hyl*) besitzen. Dies erhöht zusätzlich die Pathogenität der betreffenden Isolate.

Vorkommen identischer multiresistenter *E.-faecium*-Isolate in verschiedenen Kliniken

Auch bei Ausbrüchen von Infektionen und Besiedlungen von Patienten mit GRE in zwei Kliniken in Baden-Württemberg wurden im Herbst des Jahres 2004 multiresistente (einschl. VanA-Glycopeptidresistenz), epidemisch-virulente *E.-faecium*-Stämme isoliert. Die Infektionen bzw. Besiedlungen traten in zwei Kliniken der Maximalversorgung der beiden Städte K und N auf (s. Abb. 2). Die Genotypisierung dieser Isolate mittels Makrorestriktionsanalyse erbrachte, dass kein einheitlicher Klon in den jeweiligen Krankenhäusern verbreitet war, sondern jeweils verschiedene Cluster multiresistenter (teilweise inkl. *vanA*-positiver) epidemisch-virulenter *E.-faecium*-Stämme in den Kliniken präsent waren. So wurden in einem Klinikum (N) drei Cluster *vanA*- und *esp*-positiver *E.-faecium*-Stämme ermittelt:

- ▶ **Cluster I:** Isolate, die – im Gegensatz zu den beiden anderen Clustern – oxytetracyclin- und chloramphenicolresistent, aber gleichzeitig *hyl*-negativ waren;
- ▶ **Cluster II:** Isolate, die oxytetracyclin- und chloramphenicolresistent, aber *hyl*-positiv waren (das chromosomale Gen *hyl* ist bisher nicht als übertragbar bekannt);
- ▶ **Cluster III:** Isolate, die weder *hyl* (bis auf eine Ausnahme), noch Resistenzen gegen Oxytetracyclin und Chloramphenicol besaßen (Daten hier nicht gezeigt).

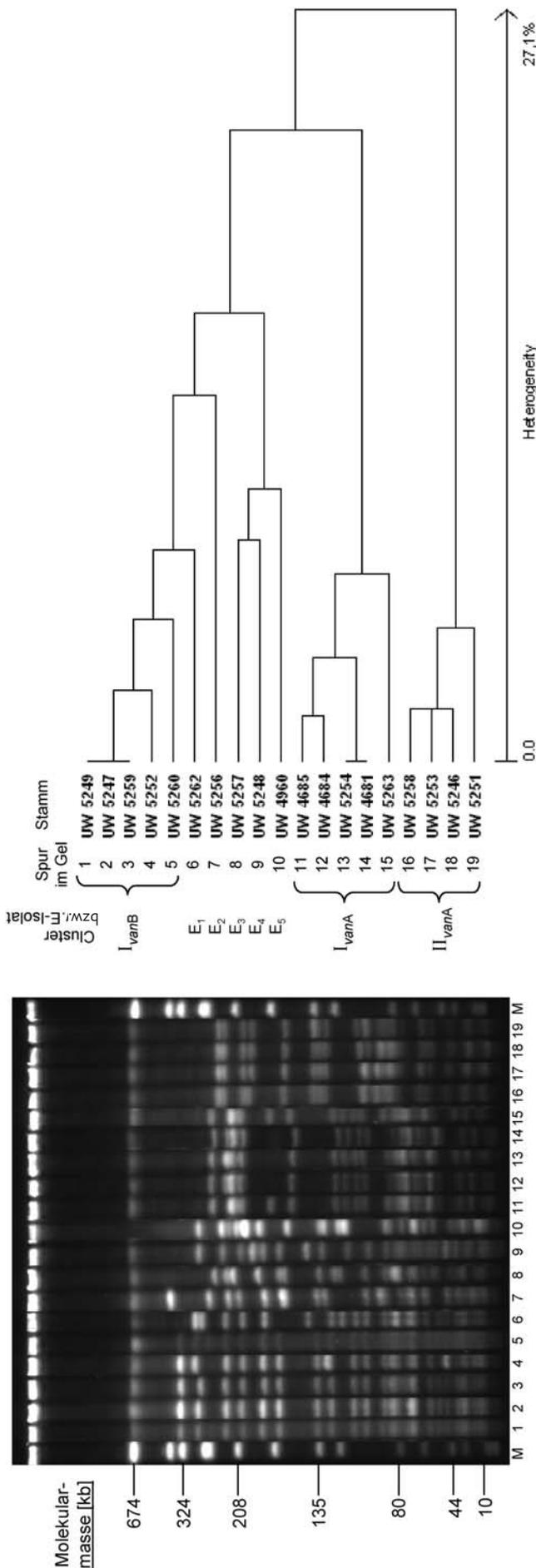
In dem anderen Klinikum (K) wurden ebenfalls drei Cluster *esp*-positiver, teilweise Bacteriocin-bildender *E.-faecium*-Isolate (mit *vanA*-kodierter Glycopeptidresistenz, aber auch glycopeptidsensible Isolate) gefunden.

Mittels des Vergleichs der *SmaI*-Makrorestriktionsmuster wurde geprüft, inwieweit eine Beziehung dieser glycopeptidresistenten *E. faecium* zu GRE aus Ausbrüchen von Infektionen und Besiedlungen in anderen deutschen Krankenhäusern besteht. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Abbildung 2 dargestellt.

So zeigten beispielsweise die drei Isolate UW 5871, UW 5869 und UW 4960 (Spuren 1 bis 3) aus den Kliniken K und C in Baden-Württemberg ein sehr ähnliches MRA-Muster. Davon abzutrennen waren die folgenden acht Isolate (UW 5254 bis UW 5874; Spuren 4 bis 11 in Abbildung 2), die von sechs Patienten aus den sechs Krankenhäusern F, G und K bis N in Baden-Württemberg stammten. Diese Isolate waren jedoch untereinander als identisch bzw. verwandt einzuschätzen. Dabei verkörperten die Isolate UW 5872 und 5874 (Spuren 10 und 11) entsprechend der Kriterien von Tenover et al.²⁰ identische *vanA*-positive *E. faecium* (Unterschied in nur einer DNA-Bande) von einem Patienten aus dem Krankenhaus K, die sich lediglich durch die Linezolidresistenz unterschieden (s. unten). Auch ein weiteres vom gleichen Patienten stammendes Isolat UW 5868 (Spur 9) war *vanA*-positiv und linezolidresistent, zeichnete sich aber durch 4 bis 5 Bandenunterschiede aus (gemäß Tenover et al.²⁰ vermutlich noch verwandt mit den Isolaten UW 5872 und UW 5874). Die in den Spuren 12 bis 15 befindlichen vier Isolate UW 5916, UW 5914, UW 5913 und UW 5911 von vier Patienten aus dem Klinikum N stellten nahezu identische *vanA*-positive *E. faecium* mit Linezolidresistenz dar (bei zwei Isolaten bestand nur eine DNA-Bande Unterschied). Auf diese Isolate soll ebenfalls im folgenden Kapitel näher eingegangen werden. Schließlich konnten zwei *E.-faecium*-Stämme (UW 5433 und UW 5252; Spuren 16 und 17) mit sehr ähnlichem DNA-Bandenmuster bei zwei Patienten in den Kliniken O (Nordrhein-Westfalen) und B (Baden-Württemberg) isoliert werden.

Als mögliche Ursache für das Auftreten von Isolaten mit naher Verwandtschaft oder gar Identität in verschiedenen, zum Teil weit voneinander entfernten Krankenhäusern sind Patientenverlegungen in Betracht zu ziehen. Es kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden, dass ein zunächst noch glycopeptidempfindlicher, ggf. auch *esp*-negativer Stamm in einem Krankenhaus verbreitet war, der dann Resistenz- und Virulenzdeterminanten erwarb.

Damit bestünde theoretisch in jedem Krankenhaus die Möglichkeit der Selektion solcher epidemisch-virulenter *E.-faecium*-Stämme, die auch multiresistent (einschließlich Glycopeptidresistenz) sein oder diese und andere übertragbare Resistenz- bzw. Virulenzeigenschaften aufnehmen könnten. So wurde beispielsweise in vitro die konjugative Übertragbarkeit des *esp*-Gens bei Enterokokken aufgezeigt.²¹



Auftreten und Verbreitung linezolidresistenter *E. faecium*

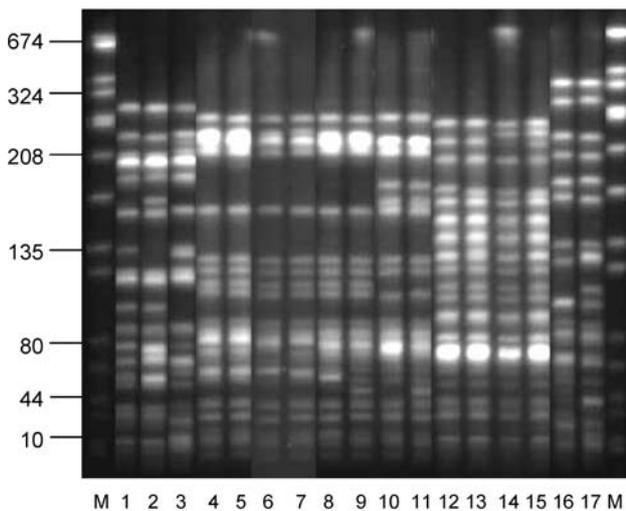
Einige der in den oben genannten Kliniken K und N mit multiresistenten epidemisch-virulenten *E. faecium*-Stämmen infizierten bzw. besiedelten Patienten wurden mit Linezolid (LNZ) behandelt. Unter LNZ-Therapie kam es offensichtlich bei diesen Isolaten in beiden Baden-Württembergischen Kliniken zu Resistenzmutationen und der nachfolgenden Selektion zusätzlich LNZ-resistenter *E. faecium*-Stämme. Hiervon waren im Klinikum K zwei, im Klinikum N vier Patienten betroffen. Die Genotypisierung dieser LNZ-resistenten Isolate zeigte, dass die im Klinikum N bei vier Patienten gefundenen Isolate identisch waren, d. h. es offensichtlich zu einer Übertragung dieses Stammes zwischen verschiedenen Patienten gekommen war (s. Abbildung 2, Spuren 12 bis 15). Die im Klinikum K bei zwei Patienten gefundenen LNZ-resistenten Isolate UW 5869, UW 5868 und UW 5874 zeigten unterschiedliche DNA-Bandenmuster in der Makrorestriktionsanalyse (s. Abbildung 2, Spuren 2 bzw. 9 und 11), wobei die von einem Patienten stammenden LNZ-resistenten Isolate UW 5868 und UW 5874 (Spuren 9 und 11) ebenfalls einen kleineren Unterschied von vier Banden in der Genotypisierung aufwiesen.

In-vitro-Resistenz gegen Linezolid wird durch Mutationen in der zentralen Region der V-Schleife der 23S rRNA^{22,23,24} und/oder durch einen bisher noch nicht bekannten Resistenzmechanismus verursacht^{25,26}. LNZ-resistente Wildtypisolate von *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Enterococcus* zeigen einen einzigen Nukleotidaustausch von Guanin zu Uracil an Position 2576 der 23S rRNA.^{23,24,27,28,29} MHK-Werte von $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ sprechen für Resistenz gegen dieses Antibiotikum. Studien verschiedener Autoren haben gezeigt, dass die 23S rRNA in verschiedener Anzahl von Allelen im Genom bei Bakterien vorliegt, z. B. fünf Kopien in *S. aureus*, vier in *E. faecalis* und sechs in *E. faecium*.^{30,31,32,33} Außerdem führten bei In-vitro-Studien bereits Mutationen in einem von sechs Allelen bei *E. faecium* bzw. in zwei von vier Allelen bei *E. faecalis* zur LNZ-Resistenz, und es besteht offenbar eine Korrelation zwischen der Anzahl der mutierten Allele und der Höhe des MHK-Wertes für Linezolid.^{31,34}

Zur molekularen Analyse des Mechanismus der Linezolidresistenz wurde im vorliegenden Fall eine von Werner³⁵ entwickelte PCR-basierende Methode eingesetzt. Bei Vorliegen von Linezolidresistenz, die auf der beschriebenen Nukleotidtransversion von G zu U (bzw. T) in Position 2576 basiert, entsteht ein neuer Restriktionssite im amplifizierten PCR-Produkt; die mittels Restriktionsendonuklease *NheI* erhaltenen Spaltprodukte können anschließend in der Agarose-Gelelektrophorese dargestellt werden. Damit existiert ein Verfahren zur schnellen Detektion des LNZ-Resistenzmechanismus.

Mit dieser zuvor beschriebenen Methode konnte nachgewiesen werden, dass in den LNZ-resistenten *E. faecium*-Isolaten UW 5911, UW 5913, UW 5914 und UW 5916 aus dem Klinikum N in Baden-Württemberg vier von sechs Allelen mutiert waren, wodurch offensichtlich die Linezolidresistenz verursacht wurde. Bei den *E. faecium*-Isolaten UW 5868, UW 5869 und UW 5874 aus dem Klinikum K wiesen drei von sechs Allelen Mutationen auf, die die Linezolidresistenz bedingten.

Molekularmasse (kb)



Zu Abb. 2: Makrorestriktionsmuster ausgewählter epidemisch-virulenter *E. faecium*-Stämme mit und ohne Glycopeptid- bzw. Linezolidresistenz, die bei Patienten aus unterschiedlichen Krankenhäusern bzw. Kliniken im Süd- und Nordwesten Deutschlands isoliert wurden; Daten s. Abb. 2

Zur Bedeutung von Linezolid für die Therapie: Linezolid hat sich in den letzten Jahren als wichtiges und effektives Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten, einschließlich glycopeptidresistenten Enterokokken erwiesen. Über die klinische Wirksamkeit neu entwickelter Antibiotika wie Daptomycin oder Tigecyclin, die beide eine gute In-vitro-Wirksamkeit gegen multiresistente Enterokokken zeigen, liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.³⁶ Daher sollte Linezolid indikationsgerecht und zielgerichtet bei Infektionen mit multiresistenten grampositiven Bakterien (Enterokokken, daneben Staphylokokken, Streptokokken) eingesetzt werden. Bei längerer Anwendung von Linezolid kann das Auftreten von LNZ-resistenten Subpopulationen nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sich die Resistenzsituation bei diesem Antibiotikum noch sehr günstig darstellt.³⁷ Über einzelne Fälle des Auftretens von LNZ-resistenten Enterokokken (*E. faecium* und *E. faecalis*) unter Linezolid-Therapie wurde auch aus anderen Kliniken z. B. in Österreich und Deutschland^{27,38} berichtet.

Die Resistenzbestimmung der Infektionserreger unter der Therapie mit Linezolid ist besonders wichtig, um frühzeitig das Auftreten LNZ-resistenter Isolate zu erkennen. Linezolidresistenz, insbesondere bei bereits glycopeptidresistenten Enterokokken sollte immer Anlass für entsprechende krankenhaushygienische Maßnahmen sein, um die Ausbreitung auf weitere Patienten zu verhindern.

Beiträge aus dem Fachgebiet Nosokomiale Infektionen des Robert Koch-Instituts, Bereich Wernigerode. **Ansprechpartner** sind Herr Dr. Ingo Klare (KlareI@rki.de) und Herr Prof. Dr. Wolfgang Witte (WitteW@rki.de) sowie Frau Dr. Anne-Marie Fahr aus dem Labor Dr. Limbach und Kollegen in Heidelberg (a.fahr@docnet.de).

Dank gilt Frau Dr. Fahr für die Bereitstellung der Enterokokkenstämme und der Daten zum vermehrten Auftreten glycopeptidresistenter Enterokokken in südwestdeutschen Krankenhäusern.

Eine umfangreiche **Literaturliste** für beide Beiträge findet sich im Internet unter: www.rki.de Rubrik Infektionsschutz/Krankenhaushygiene/Informationen zu ausgewählten Erregern/VRE.

Zu Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen bei Enterokokken mit übertragbarer* Glycopeptidresistenz (GRE) aus krankenhaushygienischer Sicht

Aufgrund der Virulenz und der epidemischen Potenz sowie der speziellen Antibiotikaresistenz (s. auch §23 IfSG)¹ wird unter krankenhaushygienischen Gesichtspunkten beim Auftreten von GRE ein Vorgehen in weitgehender Analogie zu MRSA empfohlen. Wegen des anderen Kolonisationsverhaltens ist jedoch das Tragen eines Mund-Nasenschutzes nicht erforderlich. Zum Nachweis der Besiedlung bzw. zur Untersuchung von Kontaktpersonen sind Rektalabstriche geeignet. Wann immer möglich, sollte bei Auftreten einer GRE-Problematik der Gebrauch von Glycopeptiden und Cephalosporinen eingeschränkt werden. Die Durchführung von Screening-Maßnahmen ist je nach epidemiologischer Situation zu erwägen.²⁻⁴

Außer der Verminderung des Selektionsdrucks durch Antibiotikarestriktion liegen bewährte Sanierungsmaßnahmen nicht vor.

Weiterführende Literatur:

1. RKI: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43: 887–890
2. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM; SHEA: SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infection Control and Hospital Epidemiology 2003; 24: 362–386
3. Simon, A; Gröger N, Engelhart S, Molitor G, Exner M, Bode U, Fleischhack G: Vancomycin-resistente Enterokokken – Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. HygMed 2004; 7/8: 259–275
4. www.rki.de; Infektionsschutz; Krankenhaushygiene; Informationen zu ausgewählten Erregern; VRE

Ansprechpartner für Rückfragen ist Herr Prof. Dr. Martin Mielke (MielkeM@rki.de).

* Betroffen wären Enterokokken-Isolate mit übertragbaren Glycopeptidresistenzen des VanA- bzw. VanB-Typs, nicht betroffen wären natürliche nichtübertragbare VanC-Resistenzen von *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* / *E. flavescens*. Es sei denn, diese genannten Species haben zusätzlich zu ihrer natürlichen VanC-Resistenz ein *vanA*- bzw. *vanB*-Gen aufgenommen und sind damit hochresistent gegen Vancomycin (*vanB*) bzw. Vancomycin und Teicoplanin (*vanA*). Solche Isolate treten allerdings äußerst selten auf.

Aus dem Robert Koch-Institut

Herr Dr. med. Gernot Rasch, Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Sekretär der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI, beendet mit Wirkung vom 30. April 2005 seine aktive berufliche Tätigkeit.

Nach der Facharztausbildung in der Medizinischen Mikrobiologie arbeitete er auf dem Gebiet der Infektionsepidemiologie. In den 70er Jahren war er entscheidend am Aufbau des „Epidemiologischen Zentrums“ der DDR in Potsdam unter Prof. Dr. Herbert Sinnecker beteiligt. Über Jahrzehnte führte er – später in Berlin – die zentrale Seuchenstatistik und gewährleistete mit seinen Mitarbeitern die periodische Berichterstattung zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten. 1991 an das Bundesgesundheitsamt und das Robert Koch-Institut übernommen, brachte er dort Wissen und Erfahrung gewinnbringend in die anstehende Weiterentwicklung der infektionsepidemiologischen Surveillance ein. Auch das *Epidemiologische Bulletin* verdankt ihm manchen Bericht und fachlichen Rat. Nach dem Ausscheiden von Frau Prof. Waltraud Thilo wurde ihm die wichtige Funktion des Sekretärs der STIKO übertragen. Auch hier erwarb er sich durch hohe Kompetenz, besonderes Engagement und persönliche Integrität viel Anerkennung.

Dem Präsidenten des RKI, Herrn Professor Dr. Reinhard Kurth, und dem Vorsitzenden der STIKO, Herrn Prof. Dr. Heinz-Josef Schmitt, ist es ein Anliegen, Gernot Rasch auch an dieser Stelle für sein sehr erfolgreiches fachliches Wirken zu danken und ihm einen gesunden und erfreulichen weiteren Verlauf seines Lebens zu wünschen. Diesen Wunsch tragen alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des RKI gern mit.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 27.4.2005 (14. Woche 2005)

Land	Darmkrankheiten															
	Salmonellose			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Campylobacter-Ent.			Shigellose			
	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.	
	2005		2004		2005		2004		2005		2004		2005		2004	
Baden-Württemberg	53	751	769	3	24	20	7	48	52	59	982	907	0	23	29	
Bayern	60	878	958	3	67	45	11	167	166	82	1.070	1.036	4	42	30	
Berlin	19	280	286	0	12	8	3	54	38	22	520	462	0	26	18	
Brandenburg	19	329	348	1	7	2	1	50	56	19	378	274	1	8	6	
Bremen	2	39	48	1	1	0	1	4	5	11	139	84	0	0	2	
Hamburg	7	109	202	0	6	7	1	7	8	18	434	334	2	7	9	
Hessen	30	502	519	1	3	3	3	35	24	32	590	633	0	14	10	
Mecklenburg-Vorpommern	12	148	304	0	0	2	6	64	70	22	276	237	0	1	3	
Niedersachsen	63	752	845	0	24	21	2	34	36	45	975	819	2	6	8	
Nordrhein-Westfalen	104	1.590	1.561	5	42	52	18	283	252	237	3.011	2.345	0	10	18	
Rheinland-Pfalz	38	440	469	0	10	25	9	60	39	41	554	499	0	5	7	
Saarland	1	119	90	0	2	0	0	6	8	9	178	145	0	1	1	
Sachsen	42	613	644	1	14	5	18	193	169	35	843	702	1	25	6	
Sachsen-Anhalt	38	423	460	0	10	1	10	176	152	15	301	315	2	6	5	
Schleswig-Holstein	17	221	257	2	11	8	1	32	25	24	458	350	0	4	2	
Thüringen	24	390	431	0	2	5	9	102	101	15	345	303	0	8	5	
Deutschland	529	7.584	8.191	17	235	204	100	1.315	1.201	686	11.054	9.445	12	186	159	

Land	Virushepatitis											
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺					
	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.	14.	1.-14.	1.-14.			
	2005		2004		2005		2004		2005		2004	
Baden-Württemberg	1	24	51	3	39	28	14	298	340			
Bayern	4	39	80	2	40	38	29	441	526			
Berlin	0	31	25	3	17	24	18	265	267			
Brandenburg	0	6	5	0	0	6	0	24	16			
Bremen	0	4	6	0	3	5	0	9	11			
Hamburg	0	10	8	0	6	12	0	14	19			
Hessen	1	45	24	1	23	27	4	141	162			
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	5	0	6	7	0	24	31			
Niedersachsen	2	31	17	2	27	35	9	196	244			
Nordrhein-Westfalen	6	86	140	5	73	118	27	362	471			
Rheinland-Pfalz	0	17	22	0	30	22	8	170	130			
Saarland	0	1	3	0	4	6	1	7	4			
Sachsen	1	10	7	0	6	12	3	48	53			
Sachsen-Anhalt	0	4	5	0	18	11	4	50	42			
Schleswig-Holstein	0	15	3	0	4	9	2	58	54			
Thüringen	0	6	11	1	11	8	6	38	29			
Deutschland	15	333	412	17	307	368	125	2.145	2.399			

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

Stand v. 27.4.2005 (14. Woche 2005)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.	
2005		2004	2005		2004	2005		2004	2005		2004	2005		2004	
2	78	93	35	2.827	916	161	1.331	1.192	19	168	150	1	15	7	Baden-Württemberg
4	131	129	47	2.684	929	304	2.726	1.811	14	244	162	1	8	9	Bayern
3	36	56	90	2.502	703	67	1.712	914	8	82	78	1	12	6	Berlin
4	54	47	111	2.848	771	153	2.460	1.261	1	29	20	1	9	1	Brandenburg
0	9	10	2	341	243	24	150	44	2	14	7	0	4	4	Bremen
1	23	33	87	659	367	60	637	422	1	33	31	0	2	4	Hamburg
3	55	77	39	1.827	394	88	1.288	785	3	65	54	0	3	6	Hessen
6	37	47	97	2.149	735	163	1.964	1.082	2	73	50	1	27	8	Mecklenburg-Vorpommern
8	127	163	45	3.874	1.413	142	1.684	1.225	6	79	64	2	17	17	Niedersachsen
8	207	288	194	6.919	1.578	296	4.081	2.328	9	235	198	3	28	27	Nordrhein-Westfalen
3	80	81	22	2.376	1.404	105	1.149	984	1	36	52	0	4	8	Rheinland-Pfalz
0	25	29	3	548	71	20	230	96	0	9	15	0	1	1	Saarland
6	172	180	149	4.354	2.622	277	5.181	2.587	4	144	65	4	43	7	Sachsen
4	83	101	41	1.388	508	180	3.501	1.807	7	60	32	2	12	1	Sachsen-Anhalt
2	44	37	22	760	252	30	516	333	2	17	12	1	1	1	Schleswig-Holstein
11	113	114	62	2.139	823	165	1.777	1.676	1	35	10	1	8	1	Thüringen
65	1.274	1.485	1.046	38.195	13.729	2.235	30.387	18.547	80	1.323	1.000	18	194	108	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.	14.	1.–14.	1.–14.		
2005		2004	2005		2004	2005		2004		
3	27	18	0	9	5	11	168	190	Baden-Württemberg	
3	42	22	10	31	6	17	235	213	Bayern	
0	10	9	0	4	3	4	94	102	Berlin	
1	10	4	0	1	0	1	40	50	Brandenburg	
1	2	2	0	0	0	3	22	18	Bremen	
0	2	1	0	1	1	6	37	56	Hamburg	
0	14	18	17	214	1	12	158	144	Hessen	
0	6	9	0	1	0	1	34	41	Mecklenburg-Vorpommern	
2	28	14	1	4	4	15	137	136	Niedersachsen	
6	67	63	0	13	5	33	393	431	Nordrhein-Westfalen	
0	9	9	0	4	2	8	86	84	Rheinland-Pfalz	
0	4	3	0	0	0	1	25	31	Saarland	
3	12	11	0	5	0	3	56	52	Sachsen	
2	7	12	0	0	0	5	56	64	Sachsen-Anhalt	
0	5	6	1	3	3	4	29	51	Schleswig-Holstein	
0	19	11	0	0	1	3	39	31	Thüringen	
21	264	212	29	290	31	127	1.609	1.694	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

† Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 8/02, S. 65, v. 22.2.2002). Zusätzlich gilt für Hepatitis C, dass auch nur labordiagnostisch nachgewiesene Fälle ausgewertet werden (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 27.4.2005 (14. Woche 2005)

Krankheit	14. Woche 2005	1.–14. Woche 2005	1.–14. Woche 2004	1.–53. Woche 2004
Adenovirus-Erkr. am Auge	3	42	449	652
Brucellose	0	9	5	32
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	12	24	80
Dengue-Fieber	1	23	39	121
FSME	0	1	0	275
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	20	9	54
Hantavirus-Erkrankung	0	72	18	242
Influenza	231	12.304	3.300	3.486
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	2	24	20	68
Legionellose	3	94	89	475
Leptospirose	0	7	9	58
Listeriose	2	76	86	295
Ornithose	0	1	4	15
Paratyphus	0	15	18	106
Q-Fieber	2	18	61	115
Trichinellose	0	0	4	5
Tularämie	0	0	0	3
Typhus abdominalis	5	25	16	82

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Hinweise zur aktuellen Influenza-Saison

In Deutschland befindet sich die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) in der 15. Kalenderwoche in allen AGI-Regionen auf einem zum Ende der Saison üblichen Niveau. Der Praxisindex liegt in allen Regionen im Normbereich.

In der vergangenen Woche wurden im NRZ Berlin zwei Influenza-A(H1N1)-Viren, ein Influenza-A(H3N2)-Virus und ein Influenza-B-Virus nachgewiesen. Die Positivenrate betrug 11,1%.

Die 15. Kalenderwoche ist die letzte Berichtswoche der AGI für die Saison 2004/2005, und auch an dieser Stelle wird regelmäßig zur Situation in Deutschland erst wieder zur Saison 2005/2006 berichtet werden. Ein abschließender Bericht zur Saison 2004/2005 wird demnächst im *Epidemiologischen Bulletin* erscheinen.

Quelle: Wochenbericht für die 15. Woche 2005 aus dem Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK) und dem NRZ für Influenza am RKI.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin

Tel.: 01888.754-0
Fax: 01888.754-2628
E-Mail: EpiBull@rki.de

Redaktion

Dr. med. Ines Steffens, MPH (v. i. S. d. P.)
unter Mitarbeit von
Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl und
Dr. med. Ulrich Marcus
Tel.: 01888.754-2324 (Dr. med. I. Steffens)
E-Mail: SteffensI@rki.de;
KiehlW@rki.de; MarcusU@rki.de

Sylvia Fehrmann

Tel.: 01888.754-2455
Fax.: 01888.754-2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.948781-3

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention.

Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird dabei vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- per Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** (Polling) unter 01888.754-2265 abgerufen werden. – Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung unter www.rki.de, Rubrik „Infektionsschutz“, dort im linken Fenster „Epidemiologisches Bulletin“.

Druck

die partner, karl-heinz kronauer, berlin

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A14273