



Epidemiologisches Bulletin

4. Juli 2019 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Bericht zum 6. Treffen der Moderatoren der MRE-Netzwerke am RKI Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken

Das sechste und bisher größte Treffen der Moderatoren der MRE-Netzwerke (MRE – multiresistente Erreger) fand am 29.11. und 30.11.2018 am Robert Koch-Institut (RKI) in Wernigerode statt. Aus nahezu allen Regionen Deutschlands waren über 90 Vertreter aus dem klinischen bzw. diagnostischen Bereich, dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) und dem RKI zusammengekommen. Im Fokus des diesjährigen Treffens standen Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) als Erreger nosokomialer Infektionen. In diesem Zusammenhang wurde auch die neu erschienene Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“ präsentiert, die Umsetzung erläutert und mit den Teilnehmern diskutiert.

Epidemiologie multiresistenter Erreger in Europa und Deutschland

Zur Erfassung der Verbreitung von VRE existieren in Deutschland verschiedene Systeme:

- ▶ die Erfassung gemäß § 23 Infektionsschutzgesetz (IfSG),
- ▶ die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS),
- ▶ das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) und
- ▶ das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Enterokokken.

Daten des NRZ für die Surveillance von nosokomialen Infektionen zeigen, dass bei VRE und multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) insgesamt ein Anstieg zu beobachten ist, während die Fallzahlen bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) eine moderat rückläufige Tendenz aufweisen.

Dr. Sebastian Haller vom RKI stellte Modellierungen vor, die zum Ziel hatten, die Krankheitslast, die durch MRE in Europa hervorgerufen wird, abzuschätzen.¹ Auf der Grundlage von systematischen Literaturrecherchen wurde ein Indikator verwendet, der die durch einzelne Erreger verursachte Morbidität und Mortalität darstellt. Dieser *Disability-Adjusted-Life-Years-Score (DALYS)* quantifiziert die durch eine Infektion oder infolge einer Infektion, z. B. durch Folgeerkrankungen, verlorenen Lebensjahre bzw. Lebensjahre mit eingeschränkter Lebensqualität (*Years of Life Lost* bzw. *Years of Live Lived with Disability*). Der DALYS wurde mit den durch das *European Antimicrobial Resistance Network (EARS-net)* erfassten Fallzahlen für unterschiedliche MRE errechnet. Aus dieser Modellierung lässt sich abschätzen, dass die durch MRE verursachte Krankheitslast in Europa mit der summierten Krankheitslast von HIV, Tuberkulose und Influenza vergleichbar ist.¹ Innerhalb der Gruppe der MRE-verursachten *Extended spectrum Beta-Lactamase-(ESBL)-bildende Escherichia (E.) coli* die europaweit höchste Krankheitslast, dicht gefolgt von MRSA. Die durch VRE verursachte Krankheitslast war demgegenüber deutlich geringer.¹ Allerdings ist ein Trend zu steigenden Fallzahlen zu beobachten.² Auch in Deutschland zeigt sich ein

Diese Woche 27/2019

Treffen der Moderatoren der MRE-Netzwerke am RKI: Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken

Hohe Denguefieber-Fallzahlen 2019 und Chikungunyafieber-Ausbruch in Thailand (Korrektur zu Chikungunyafieber in Spanien, Epid Bull 25/2019)

Neue Ergebnisse der nationalen Diabetes-Surveillance im Journal of Health Monitoring

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen (April 2019)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 24. Woche 2019



kontinuierlicher Anstieg von VRE bei Infektionen durch Enterokokken.³ Auffällig ist der höhere Nachweis von Vancomycin-resistenten *Enterococcus (E.) faecium* im Südwesten Deutschlands, während die Prävalenz von MRSA im Nordosten höher ist.³

Obwohl Enterokokken eine geringe intrinsische **Virulenz** haben, sind Blutstrominfektionen durch VRE mit einer relevanten Letalität belastet. Zusätzlich zur Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika sind insbesondere Infektionen durch *E. faecium* als unabhängiger Risikofaktor mit erhöhter Morbidität und Mortalität im nosokomialen Kontext erkannt.⁴

Aus den vorliegenden Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) von 2007–2016 kann die deutschlandweite Ausbreitung von VRE in Bezug auf Enterokokken-Infektionen abgeschätzt werden. Sprach man in den Jahren 2007–2014 noch von einem sogenannten „VRE-Gürtel“, einem Begriff, der auf die verstärkte Meldung aus Mitteldeutschland und Nordrhein-Westfalen zurückging,⁵ so ist VRE in Deutschland mittlerweile als endemisch anzusehen.³ Hier spielen regionale, größere Ausbruchsgeschehen eine Rolle.

Im KISS war bei den Infektionen mit Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen insgesamt ein Anstieg der Inzidenzdichte auf Intensivstationen zu beobachten.³ In den Jahren von 2001–2015 wurde bei *E. faecium*-Infektionen ein Anstieg der Vancomycin-Resistenz von vereinzelten Fällen in 2001 auf 13,3% beobachtet.⁶

Weiterhin stellte Dr. Sebastian Haller aktuelle Daten von **ARS** (<https://ars.rki.de>) vor. Jeweils das erste klinische *E. faecium*-Isolat pro Patient und Quartal wurde eingeschlossen. Da Enterokokken aus nicht invasiv gewonnenen Materialien häufig nicht bis zur Speziesebene differenziert werden, werden in ARS nur Daten zu Enterokokken aus

den Laboren herangezogen, die (i) mindestens 95% ihrer Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenzieren und/oder (ii) Daten zu Blutkulturisolaten verwenden, da in diesen Fällen immer die Spezies bestimmt wird. Aus dem Zeitraum 2012–2017 liegen Daten zu 33.420 VRE-Isolaten vor, die 148 Krankenhäuser repräsentieren. Sowohl die Anzahl der klinisch-diagnostizierten *E. faecium*-Isolate nahm über die Zeit zu, als auch der Anteil der VRE daran (s. Abb. 1). Die am NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen abgeschätzte Anzahl an nosokomialen *E. faecium*-Infektionen für das Jahr 2013 beträgt 30.000, was unter Berücksichtigung der Vancomycin-Resistenzraten von 13,2% in diesem Zeitraum ca. 4.000 VRE-Infektionen pro Jahr ergab.⁷

Die Daten aus ARS belegen einen deutlichen Anstieg von VRE-Isolaten beim Probenmaterial Urin (unpubl. Daten), wohingegen Daten aus KISS einen Anstieg vor allem bei primären Blutstrominfektionen dokumentieren.³ Als **Risikopopulationen** gelten vor allem Patienten der Hämatologie/Oncologie und Transplantationsmedizin, aber auch der Inneren Medizin, der Chirurgie und der Intensivmedizin.^{3,5,8,9}

Das **NRZ für Staphylokokken und Enterokokken** kann mittlerweile auf einen Fundus von ca. 19.500 Enterokokken-Isolaten zurückgreifen. Prof. Guido Werner berichtete, dass in den Jahren 2016–2018 pro Jahr ca. 2.000 Enterokokken-Isolate zur Stammcharakterisierung und Typisierung eingesandt wurden. Aus den Daten des NRZ geht die Bedeutung der Spezies *E. faecium* als Reservoir für die klinisch besonders relevanten Resistenztypen VanA und VanB hervor. Gegenwärtig nimmt vor allem der Resistenztyp VanB in vielen, jedoch nicht allen Regionen einen steigenden Anteil unter den analysierten VRE-Isolaten ein. In der Typisierung von VRE zum Zwecke der Aufklärung von Transmissionsketten zeigen sich die Vorteile einer sequenzbasierten Typisierung (z. B. *Multi-Locus Sequence*

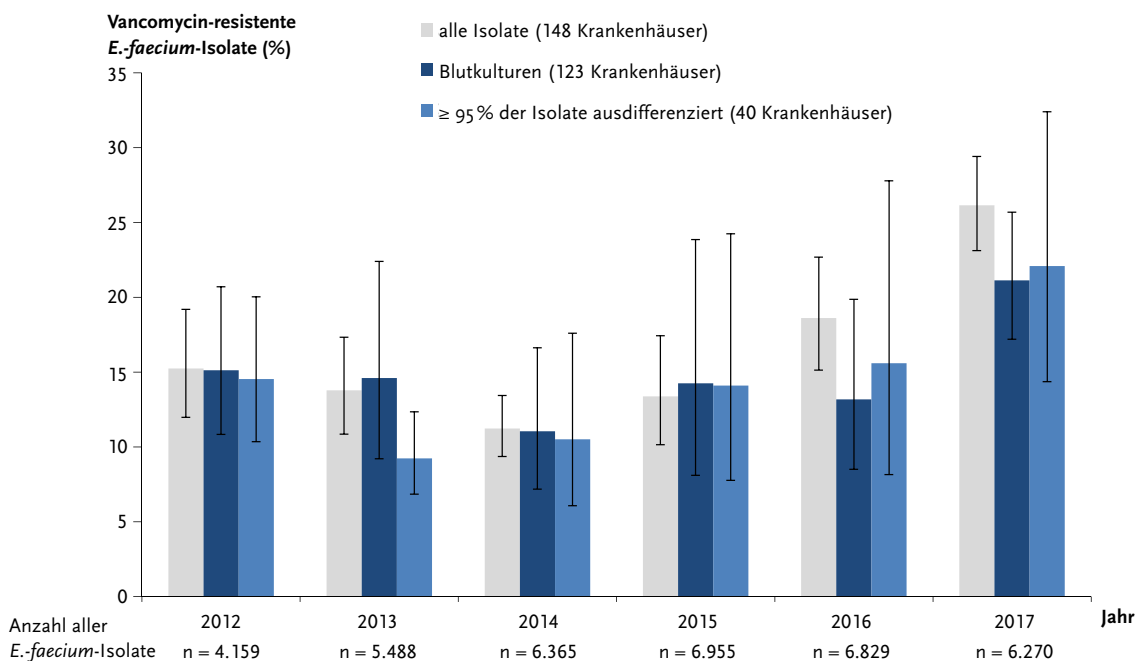


Abb. 1: Anteil der Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolate an allen *E. faecium*-Isolaten nach Jahren (Daten aus ARS; <https://ars.rki.de>).

Typing – MLST, Vergleich der Gensequenzen von 7 Genen), welche sich zunehmend gegenüber den klassischen Verfahren wie Typisierung durch Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) durchsetzt. Daten aus den letzten Jahren lassen erkennen, dass bestimmte Stammvarianten überproportional häufig vorkommen. So repräsentieren z. B. Isolate des aus MLST abgeleiteten Sequenztyps (ST) ST117 in zurückliegenden Jahren ca. 50 % der VRE-Blutkulturisolate. Bestimmte Stammvarianten sind mit bestimmten Resistenzgenotypen assoziiert; so besitzen VRE-Isolate des ST203 meist *vanA*, während Isolate des ST192 nahezu ausschließlich *vanB*-positiv waren. Seit 2015 wird bei VRE- und *E. faecium*-Einsendungen aus invasiven Infektionen an das NRZ das gesamte Genom sequenziert und einer Typisierung anhand eines Kerngenom-MLST Schemas (*core genome* MLST; cgMLST) unterzogen. Letzteres ermöglicht eine Stammcharakterisierung anhand eines Vergleichs der Sequenzen von 1.423 Genloci, wodurch eine viel höhere Diskriminierungsfähigkeit gegenüber älteren Verfahren (z. B. PFGE) und eine bessere Vergleichbarkeit der Daten aufgrund einer einheitlichen Nomenklatur ermöglicht wird. Die aus der cgMLST abgeleiteten Stammtypen heißen Komplextypen (*complex types*; CT). In paarweisen Vergleichen unterscheiden sich Isolate eines CT in weniger als 15 Genen. Die Ganzgenomdaten belegen, dass der ST117 kein einheitlicher Stammtyp ist, sondern dass sich Isolate des ST117 in mehrere CT ausdifferenzieren lassen, wie z. B. CT71, CT469, CT36 und CT929. Diese können in Deutschland überregional vorkommen, wie CT71 oder (derzeit) eher regional wie CT469 überwiegend in Südwestdeutschland.

Neben dem Auftreten von Infektionen im klinischen bzw. ambulanten Bereich rückte auch die Erfassung der VRE-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, in landwirtschaftlichen Bereichen sowie das Vorkommen in öffentlichen Gewässern im Sinne des *One Health* verstärkt in den Fokus. Ganzgenomvergleiche belegen, dass die Klade (= phylogenetisch: Gruppe) der klinisch in Erscheinung tretenden Hospital-assoziierten *E. faecium* klar abzugrenzen ist von Kladen, die Menschen bzw. Tiere als Teil der Darmflora asymptomatisch besiedeln. Auch sind Reservoirs und Übertragungen von VRE außerhalb stationärer Einrichtungen bisher nicht belegt. Die Kolonisierung von Pflegepersonal mit VRE wurde in Analysen von VRE-Transmissionsketten bisher nicht als Risikofaktor für weitere Übertragungen nachgewiesen.

Therapieoptionen bei VRE

Obwohl die Fallzahlen bei Enterokokken und VRE im Vergleich zu MRSA und MRGN eher gering sind, stellen sie als **Verursacher von Blutstrominfektionen** eine ernstzunehmende Problematik dar. Da die Therapieoptionen bei VRE begrenzt sind, ist davon auszugehen, dass in der Praxis auf Reserveantibiotika wie Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin zurückgegriffen wird (z. T. *off-label*-Einsatz). Die Verwendung von Linezolid ist unter ökonomischen Gesichtspunkten und Aspekten der Bioverfügbarkeit weit

verbreitet. Es herrschte Einigkeit darüber, dass die Gabe von Reserveantibiotika von einem *Antibiotic Stewardship* begleitet erfolgen sollte. Es gibt erste Studien, die andeuten, dass ein unkontrollierter Einsatz zur Resistenzselektion und -verbreitung führt.^{10,11}

Als neue Glykopeptidantibiotika werden Telavancin und Dalbavancin bei der Therapie von VanB-VRE und Oritavancin bei Infektionen durch VanA- und VanB-VRE diskutiert. Die Bestimmung des bei einer schweren Enterokokken-Infektion vorliegenden Resistenztyps und -profils ist somit für die sachgerechte Therapie geboten.

Das **Glykopeptidantibiotikum Teicoplanin** wird im Vergleich zu Vancomycin weltweit deutlich seltener eingesetzt. Dies ist unter anderem darin begründet, dass es beispielsweise in den USA nie in den Markt eingeführt wurde und daher auch in Leitlinien kaum Berücksichtigung findet. Mittlerweile gibt es Hinweise, dass die Behandlung mit Teicoplanin im Vergleich zu Vancomycin mit weniger Nebenwirkungen, wie beispielsweise Hautreaktionen und Nierenschädigungen, assoziiert ist.^{9,12} Neben diesen möglichen klinischen Vorteilen ist ein therapeutisches *Drug-Monitoring* (TDM) von Teicoplanin grundsätzlich möglich, was die Therapiesteuerung vereinfachen kann. Zusätzlich ist Teicoplanin bei VanB-VRE in der Regel wirksam und könnte eine therapeutische Alternative zu den Reserveantibiotika Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin darstellen.

Dr. Christian Lanckohr vom **Universitätsklinikum Münster (UKM)** berichtete, dass in seiner Einrichtung Teicoplanin als Therapieoption bei VanB-VRE-Infektionen seit vielen Jahren verfügbar ist und klinisch eingesetzt wird, zum Beispiel in den Bereichen der Neonatologie und der Intensivmedizin. Vor einigen Jahren wurde auf Initiative des *Antibiotic-Stewardship*-Teams ein evidenzbasierter Dosisalgorithmus für Teicoplanin implementiert um die therapeutische Nutzung zu standardisieren. Im Vordergrund der Neuerungen stand eine deutlich gesteigerte Initialdosis von 10–12 mg/kg Körpergewicht für 4 Dosen alle 12 Stunden, gefolgt von 400–800 mg einmal täglich. Zusätzlich wurde ein werktägliches TDM im Zentrallabor des UKM eingeführt. Diese Veränderungen basierten auf unterschiedlichen pharmakologischen Untersuchungen, die darlegen konnten, dass eine Dosissteigerung vorteilhaft ist (s. die jeweils gültigen [Fachinformationen](#)).

Im klinischen Alltag wird Teicoplanin am UKM derzeit regelmäßig bei der Therapie von schweren Enterokokken-Infektionen eingesetzt, beispielsweise bei intraabdominellen Infektionen in der Viszeralchirurgie. Dies gilt auch für Infektionen mit VanB-VRE, bei denen Teicoplanin als wirksam (sensibel) getestet wurde.

Der Einsatz von Teicoplanin bei Infektionen durch VanB-VRE ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen. Es besteht die Sorge, dass ein Einsatz der sensibel getesteten Substanz einen Selektionsdruck in Richtung Teicoplanin-

resistenter Mutanten bedinge und damit ein Therapieversagen drohe. Diese Sorge wird auch in den aktuellen Empfehlungen der KRINKO zu Hygienemaßnahmen beim Umgang mit Enterokokken mit speziellen Resistenzen formuliert.⁹ Im Kern beruhen die Vorbehalte gegen eine Teicoplanin-Therapie von VanB-VRE auf Beobachtungen bei einer sehr niedrigen Anzahl von Patienten, bei denen der kausale Zusammenhang nicht unbedingt eindeutig ist. So wird in der 2013 von Holmes et al. publizierten Arbeit über 18 Patienten berichtet, bei denen nach erfolgreicher Organtransplantation mit protrahierten intensivmedizinischen Verläufen eine Teicoplanin-Therapie bei VanB-VRE-Infektionen durchgeführt wurde.¹³ Bei 4 Fällen wurde beobachtet, dass es unter der Therapie zu einer Selektion von Teicoplanin-resistenten Isolaten kam. Allerdings ist zu beachten, dass 3 von 4 betroffenen Patienten ein Organ desselben Spenders erhalten haben, womit die Möglichkeit der „nosokomialen“ Übertragung eines speziellen Klons zu bedenken ist.¹³ Letztlich ist die Häufigkeit des Problems aus diesem und anderen Berichten schwierig abzuleiten. Auch andere Berichte zur Resistenzinduktion durch Teicoplanin sind dadurch gekennzeichnet, dass es sich um infektiologisch komplexe Situationen bei schwer erkrankten Patienten handelt, oft auch im Zusammenhang mit Immunsuppression.^{14,15} Unabhängig von der Teicoplanin-Therapie gibt es typischerweise eine teilweise über Wochen anhaltende Antibiotikaexposition.

Aus der detaillierten Betrachtung der Studienlage geht hervor, dass das konkret entstehende Risiko eines Versagens der Teicoplanin-Therapie durch Resistenzentwicklung unter Therapie bei VanB-VRE schwer abgeschätzt werden kann. Es scheint nach derzeitiger Kenntnislage nicht so zu sein, dass eine Exposition mit Teicoplanin regelhaft zur Selektion resistenter Mutanten bzw. zu einem Wechsel des Phänotyps in Richtung VanA führt. Die Resistenzentstehung unter Therapie, vor allem bei lang andauernder Gabe, ist kein „exklusives“ Problem von Teicoplanin und VanB-VRE, sondern auch von Alternativsubstanzen zur Behandlung von VRE-Infektionen, wie z. B. Linezolid, ebenso bekannt.

Zusammenfassend besteht ein deutlicher Bedarf für mehr und belastbarere Daten, um einen zurückhaltenden Einsatz von Teicoplanin bei sensibel getesteten VanB-VRE-Isolaten zu begründen. Die Gefahr einer Resistenzentstehung unter Therapie besteht auch bei den Reserveantibiotika Linezolid und Daptomycin, die alternativ in der Therapie eingesetzt werden. Ein Argument für den Einsatz von Teicoplanin wäre die Möglichkeit der Steuerung der Therapie durch ein TDM, was im Falle der Ausweichsubstanzen nicht regelhaft möglich ist. Zusätzlich haben pharmakologische Erkenntnisse der letzten Jahre dazu beigetragen, bessere empirische Dosis-schemata für Teicoplanin zu entwickeln, um die Parameter und Regimes für eine wirkungsvolle Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik zu optimieren. Durch die Einführung von Generika sind darüber hinaus die Kosten einer Behandlung mit Teicoplanin in letzter Zeit deutlich gesunken.

Fragen für die Zukunft sind, ob eine Resistenzinduktion durch Teicoplanin-Therapie durch adäquate Dosierungen verhindert werden kann und ob eine Kombinationstherapie (z. B. mit einem Aminoglykosid) hier eine präventive Rolle spielt. Auch ist der Stellenwert von Dalbavancin als Weiterentwicklung von Teicoplanin noch unklar und verdient Beachtung. Unabhängig von diesen Überlegungen muss bei der Behandlung von VanB-VRE mit Teicoplanin ein Bewusstsein für das Problem der Resistenzinduktion vorhanden sein. Sollte das Phänomen auftreten, ist eine wissenschaftliche Dokumentation auf jeden Fall anzustreben.

Neben Teicoplanin bei VanB-VRE-Infektionen stehen bei Vorliegen einer Glykopeptidresistenz nur wenige Reservestoffe zur Verfügung, über deren Einsatz im Beitrag von PD Dr. Nico Mutters ([Universitätsklinikum Heidelberg](#)) berichtet wurde.

Tigecyclin ist als parenterales bakteriostatisches Breitspektrum-Antibiotikum in Deutschland für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, komplizierten intraabdominellen Infektionen, nosokomialen Pneumonien und Infektionen durch MRE wie MRSA, VRE oder MRGN zugelassen. Für eine Sepsistherapie ist es nicht geeignet, da die erreichten Serumspiegel zu gering sind. Tigecyclin-Resistenzen bei Enterokokken sind kaum vorhanden und die Diffusion in andere Kompartimente (z. B. abdominal) ist sehr gut. Nach dem Erscheinen eines Rote-Hand-Briefs im März 2011, welcher auf eine erhöhte Mortalität unter Tigecyclin-Therapie hinwies, ging der Einsatz stark zurück, wird jedoch weiterhin bei Infektionen im Bauchraum erwogen und ggf. eingesetzt.

Das bakteriostatisch wirkende Reserveantibiotikum **Linezolid** gehört zu der Klasse der Oxazolidinone und ist seit Anfang der 2000er Jahre in Deutschland für die Therapie von VRE-Infektionen zugelassen. Es besitzt interessante pharmakologische Eigenschaften (z. B. orale Bioverfügbarkeit) bei noch niedrigen Resistenzraten.

Daptomycin ist ein bakterizides Lipopeptid. Im *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidance document* ist ausgewiesen, dass die therapeutisch zugelassenen Dosierungen von Daptomycin (4 mg/kg Körpergewicht) bei Enterokokken mit minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MHK) von ≤ 4 mg/L nicht wirken können.¹⁶ Eine erfolgreiche Behandlung von VRE-Infektionen setzt höhere Dosierungen voraus. Das EUCAST-Dokument verweist auf Einzelberichte und kleine Fallstudien über erfolgreiche Behandlungen von verschiedenen VRE-Infektionen und höheren Daptomycin-Dosierungen.¹⁶ Unempfindlichkeiten bei Enterokokken sind in den Daten des ARS und des NRZ kaum beschrieben. Jedoch gibt es hier diagnostische Unklarheiten durch widersprüchliche Angaben bei EUCAST zu epidemiologischen *cut-offs* bzw. Grenzwerten sowie unterschiedliche Angaben für *E. faecalis* und *E. faecium*.¹⁶

Die klinische Wirksamkeit von Daptomycin und Linezolid im Vergleich zeigt bei älteren Meta-Analysen eine nicht immer signifikante Überlegenheit von Linezolid.^{17,18} Die meisten der zugrundeliegenden Studien wurden jedoch mit unterschiedlichen Daptomycin-Dosierungen durchgeführt und sind somit nicht direkt vergleichbar. Zudem wurden meist Dosierungen von < 6 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Aktuell werden Dosiskorridore von 8–12 mg/kg Körpergewicht als adäquat angesehen.¹⁶ Ein neueres Review berichtet daher auch erstmalig über eine Überlegenheit von Daptomycin.¹⁹ Auch bei diesen Substanzen muss die klinische Datenlage weiter ausgebaut werden.

Erfahrungsberichte zu VRE in einzelnen Kliniken und Vorstellung von Studien aus den Bundesländern

In den Berichten einzelner Kliniken zeigte sich, dass VRE erst in den Jahren nach 2011 verstärkt im klinischen Kontext wahrgenommen wurden. Im davorliegenden Zeitraum waren vor allem Infektionen durch VRE des Resistenztyps VanA beobachtet worden; diese nahmen jedoch einen geringen Anteil unter den Enterokokken-Infektionen ein. Seither ist ein stetig ansteigender Anteil von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Infektionen zu beobachten. In den meisten, jedoch nicht allen Regionen, treten nun zunehmend VanB-*E. faecium* auf. Dies wurde auch auf diesem Treffen – mit einer regionalen Ausnahme – bestätigt. Auszugsweise werden vier Beiträge einzelner Teilnehmer präsentiert.

Prof. Ursel Heudorf aus dem [Gesundheitsamt Frankfurt/Main](#) berichtete über die Situation in Hessen. Das Bundesland Hessen liegt im früher beschriebenen „VRE-Gürtel“.⁵ Vor diesem Hintergrund führte das MRE-Netz Rhein-Main mit einem Einzugsgebiet von ca. drei Millionen Einwohnern in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie der [Justus-Liebig-Universität Gießen](#) zwei Studien zur regionalen Verteilung verschiedener VRE-Typen in Screeningmaterialien in Kliniken im Rhein-Main-Gebiet durch.

In der einen Studie unter Beteiligung von 17 Kliniken im gesamten Bereich des Netzwerks wurden von Herbst 2017 bis Sommer 2018 insgesamt 95 Vancomycin-resistente *E. faecium*-Isolate aus **Eingangsscreening-Untersuchungen** auf Intensiv- und Risikostationen (Hämatologie/Onkologie und Transplantationsstationen) gesammelt und mittels Ganzgenomsequenzierung und bioinformatischen Analysen untersucht. Das *vanB*-Gen war in 93 Isolaten, das *vanA*-Gen in einem Isolat enthalten; ein Isolat trug kein *van*-Gen. In der MLST dominierte der ST117-Typ (96 %). 87 % der ST117-Isolate wiesen den cgMLST-Typ CT71 auf, andere CTs waren selten. Der CT71 dominierte in allen Kliniken an allen Orten und wurde sowohl bei Patienten mit und ohne frühere Krankenhausaufenthalte gefunden.

Die andere Studie aus einer Klinik für neurologische Frührehabilitation mit einem Einzugsgebiet von Patienten aus ganz Hessen untersuchte 56 VRE-Isolate, die zwischen 2016 und 2018 asserviert worden waren – 60 % davon im Rahmen

des **Eingangsscreenings**. Alle VRE trugen das *vanB*-Gen. 50 Stämme wiesen den Sequenztyp ST117 auf, davon 45 den CT71 und fünf den CT36. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der MLST-Typen in Bezug auf Geschlecht und Wohnort der Patienten bzw. den Ort einer Vorbehandlung, jedoch signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Untersuchungsjahr: 2016 wurden verschiedene Sequenztypen nachgewiesen, ab 2017 nur noch der ST117.

Als Fazit wurde hier befunden, dass in Kliniken des Rhein-Main-Gebiets sowie einer Einrichtung für neurologische Rehabilitation mit Patienten aus ganz Hessen in den Jahren 2017/2018 ein einziger VRE-Stamm dominierte (ST117/CT71/*vanB E. faecium*), nachdem im Jahr 2016 noch eine größere Vielfalt verschiedener Ausbruchsstämme gefunden werden konnte. Die Ursache der Verbreitung dieses Stammes konnte bislang nicht geklärt werden. Da dieser Stamm sowohl bei Patienten mit und ohne bekannten vorherigen Krankenhausaufenthalt nachgewiesen wurde, ist sowohl ein überregionales Krankenhaus-assoziiertes Geschehen als auch eine endemische Verbreitung dieses Stammes möglich. Weitere Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung (ohne Krankheitsanamnese) bzw. in anderen Quellen (z. B. in Lebensmitteln oder der Umwelt) könnten hier mehr Klarheit bringen.

PD Dr. Silke Peter und Dr. Jan Liese berichteten über Erfahrungen mit VRE an der [Universitätsklinik Tübingen \(UKT\)](#). Anfang des Jahres 2016 kam es am UKT, einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit 1.500 Betten, zu einem deutlichen Anstieg der Erstdiagnose von VRE gegenüber den Vorjahren, ohne dass Änderungen im Hygienemanagement von VRE (u. a. Einzelzimmerisolierung) vorausgegangen waren. Um die epidemiologischen Hintergründe dieses Anstieges zu verstehen und um zielgerichtete krankenhaushygienische Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von VRE implementieren zu können, wurden alle VRE-Erstisolate aus den Jahren 2010–2016 mittels Ganzgenomsequenzierung untersucht. Diese Daten wurden mit krankenhauses-internen Stationsbelegungsdaten verknüpft, um die Verbreitungsdynamik besser zu verstehen.

Es zeigte sich, dass die starke Zunahme der VRE-Nachweise ausschließlich durch VanB-Vancomycin-resistente *E. faecium* hervorgerufen wurde. Die Isolate gehörten zum großen Teil zu ST117 und ST80. Die Analyse der Ganzgenomsequenzierung zeigte allerdings auch hier, dass es sich um ein oligoklonales Geschehen handelte. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass diese dominanten Cluster erstmalig kurz vor ihrer starken zahlenmäßigen Expansion nachgewiesen wurden. Es handelte sich also um „neue“ Stämme, die zuvor am UKT noch nicht beobachtet worden waren. Die Analyse der auf Basis der Ganzgenomsequenzierung bestimmten Cluster und Subcluster zeigte auch, dass eine Vielzahl epidemiologisch möglicher Übertragungen (z. B. bei zeitgleichem Aufenthalt von zwei mit VRE besiedelten Patienten auf derselben Station oder im selben Zimmer) sich nicht bestätigten, da die beiden Stämme zu

verschiedenen (Sub-)Clustern gehörten. Eine Betrachtung der VRE-Stämme, die im Rahmen des Eingangsscreenings bzw. kurz nach erstmaliger Aufnahme am UKT gefunden wurden, deutete darauf hin, dass dieselben Stämme seit Oktober 2015 immer wieder von außen – auch über zuweisende Häuser – ins Krankenhaus importiert wurden. Bewegungen von stationären Patienten durch Verlegungen zwischen Krankenhäusern innerhalb von Versorgungsnetzwerken scheinen bei der Verbreitung von VRE eine große Rolle zu spielen. Daher sind zusätzlich zu den hausinternen auch krankenhaushübergreifende Maßnahmen notwendig, um Patienten effektiv zu schützen. Die systematische Ausweitung einer wie oben dargestellten **genombasierten VRE-Surveillance** auf regionaler und nationaler Ebene wäre wünschenswert und wird ab 2019 auch durch ein von der **Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)** finanziertes VRE-Netzwerk in Baden-Württemberg unter der Leitung von PD Dr. Nico Mutters untersucht.

Prof. Wulf Schneider berichtete über Erfahrungen mit VRE am **Universitätsklinikum Regensburg (UKR)** in den zurückliegenden Jahren. Im Jahr 2004 wurden am UKR die ersten Häufungen von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten nachgewiesen. Bis 2006 blieb es bei vereinzelt VRE-Nachweisen, allerdings stiegen diese 2007 sprunghaft an und erreichten 2008 einen ersten Gipfel, um 2009 und 2010 wieder deutlich abzufallen. Im Jahr 2011 begann ein dramatischer zweiter Anstieg, der 2013 mit 557 Fällen einen neuen Höhepunkt erreichte. Bis 2017 erfolgte nur ein moderater gradueller Abfall auf 447 Fälle.

In einer retrospektiven Analyse der in der Stammsammlung noch verfügbaren VRE-Erstisolate sollte mittels MLST-Typisierung die Frage beantwortet werden, ob es sich um ein hyperendemisches Ausbruchsgeschehen handelte oder ob unterschiedliche VRE-Sequenztypen zu dieser Entwicklung beigetragen haben. Am UKR werden bei VRE-Nachweis seit 2004 als zusätzliche Hygienemaßnahmen die Einzelzimmerisolierung und Barrierepflege mit persönlicher Schutzausrüstung vorgenommen.

Von 248 verfügbaren Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Eerstisolaten in den Jahren 2004–2010 wiesen 96 % einen *vanB*-Genotyp auf und lediglich 4 % einen *vanA*-Genotyp. Insgesamt wurden zehn unterschiedliche Sequenztypen nachgewiesen, wobei ST17 (2008: 23 %) und ST192 (2008: 33 %) für den ersten VRE-Gipfel 2008 hauptverantwortlich waren. Die anderen acht Sequenztypen, zu denen auch ST117 und ST203 zählten, spielten eine untergeordnete Rolle. Der beschriebene drastische zweite Anstieg der VRE-Fälle 2011 wurde im Wesentlichen durch ST117 (24 %) und ST203 (14 %) verursacht. Dieses Phänomen ist insofern bemerkenswert, da der erste VRE-Gipfel durch einen plötzlichen Anstieg und Abfall der ST17 und ST192 VRE-Stämme verursacht wurde, die 2010 fast wieder verschwunden waren. Der Beginn des zweiten drastischen VRE-Anstiegs erfolgte dann durch zwei Sequenztypen, die in der ersten Phase von 2004–2010 kaum vorhanden waren.

In einer zweiten retrospektiven Studie von April 2017 bis März 2018 am UKR erfolgte eine Typisierung durch Infrarotspektroskopie (*IR-Biotyper*), die eine Intraspezies-spezifische Unterscheidung aufgrund unterschiedlicher Glykosylierungsmuster von z. B. Proteinen ermöglicht. Die Analyse der *van*-Genotypen ergab jetzt eine fast gleichmäßige Verteilung mit 47 % *vanA* und 53 % *vanB*. Insgesamt konnten über 40 VRE-Cluster durch den *IR-Biotyper* identifiziert werden, wobei fast 90 % aller potenziellen VRE-Übertragungen zwei Clustern zuzuordnen waren. Patienten, die diesen Clustern zugeordnet wurden, hatten vor ihren ersten VRE-Nachweis im Durchschnitt 2 bzw. 2,6 stationäre Voraufenthalte am UKR mit durchschnittlich 34 bzw. 44 stationären Tagen. Der Vergleich von fast einhundert zusätzlich durch MLST charakterisierten VRE-Stämmen ergab, dass die IR-Spektroskopie innerhalb der einzelnen Sequenztypen deutlich voneinander abgrenzbare Glykosylierungsmuster unterscheiden und weiter ausdifferenzieren konnte. Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass die IR-Analyse von VRE-Häufungen eine ausreichende Aussage über einen Cluster-Zusammenhang ermöglicht und damit prinzipiell als schnelles Typisierungsverfahren für Ausbruchsszenarien bei VRE geeignet ist.

Zum Thema **VRE mit Zusatzresistenzen** berichtete PD Dr. Michael Hogardt aus dem **Universitätsklinikum Frankfurt am Main (UKF)**. Auch am UKF war im Zeitraum 2014 bis 2017 eine Zunahme v. a. von Vancomycin-resistenten *E. faecium* zu verzeichnen. Die meisten Nachweise von VRE erfolgen im Rahmen von Screening-Untersuchungen (v. a. Intensivpatienten). So war in den letzten Jahren *E. faecium* mit ca. 3 % aller Blutkulturisolate zwar relativ selten Verursacher einer Bakteriämie am UKF, etwa 50–60 % der Isolate wiesen jedoch eine Resistenz gegenüber Vancomycin auf. Im Rahmen der allgemeinen Zunahme an VRE-Nachweisen fanden sich auch VRE mit Resistenzen gegenüber Reserveantibiotika, die entsprechend der Zusatzresistenz als LVRE (**Linezolid-resistente VRE**) bzw. als TVRE (bei zusätzlicher **Tigecyclin-Resistenz**) oder DVRE (bei zusätzlicher **Daptomycin-Resistenz**) bezeichnet werden. Die häufigste am UKF ab 2013 nachgewiesene Zusatzresistenz bei VRE war diejenige gegenüber Tigecyclin. Hintergrund ist vermutlich der Einsatz der Substanz insbesondere bei intraabdominellen Infektionen, bei denen nicht selten Enterokokken und auch VRE beteiligt sein können. Der Nachweis einer Tigecyclin-Resistenz bei Vancomycin-sensiblen *E. faecium* ist demgegenüber deutlich seltener, wobei TVRE vor allem im Rahmen von aktiven Screening-Untersuchungen auf VRE gefunden werden. Als zweithäufigste Zusatzresistenz findet sich die Resistenz gegenüber Linezolid, gefolgt von Daptomycin. Da anzunehmen ist, dass sich VRE mit einer Zusatzresistenz – obwohl bisher sehr selten auftretend – über ähnliche Wege wie VRE insgesamt verbreiten können, wird am UKF die konsequente Isolation von Trägern mit TVRE, LVRE oder DVRE praktiziert. Nachweise von VRE mit einer Resistenz gegenüber zwei Reserveantibiotika sind Einzelfälle. Um die Epidemiologie, die nosokomiale Verbreitung und die Resistenzmechanismen von

TVRE besser zu verstehen, werden in einem Kooperationsprojekt zwischen der medizinischen Mikrobiologie (PD Dr. Michael Hogardt, Prof. Volkhard Kempf), klinischer Infektiologie (Dr. Johanna Kessel) und dem NRZ (Prof. Guido Werner, Dr. Jennifer Bender) entsprechende Isolate weiter charakterisiert. Im Jahr 2018 waren am UKF sowohl die Nachweise von VRE aus Blutkulturen als auch von TVRE insgesamt rückläufig.

Präsentation der KRINKO-Empfehlung „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“

Mit der Empfehlung „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“ (Bundesgesundheitsblatt 10/2018) hat die KRINKO ein Dokument vorgelegt, dessen Implementierung deutlich komplexer ist als vorangegangene Empfehlungen zu Erregern mit besonderen Eigenschaften.⁹ Das Ziel ist, Infektionen durch VRE zu verhindern, die einrichtungsspezifische Auswahl der Maßnahmen erfolgt durch das Hygienefachpersonal bzw. durch fachliche Expertise vor Ort. Die Empfehlung stellt hohe Anforderungen an die lokale Umsetzung und gibt primär Hilfestellung zu individuellen bzw. einrichtungsspezifischen Festlegungen von Präventionsmaßnahmen auf Grundlage des lokalen Risikoprofils. Die Implementierung setzt damit umfangreiches Fachwissen, methodische Expertise und eine genaue Kenntnis über die Gegebenheiten vor Ort voraus.

Dieser im Vorfeld intensiv diskutierte Ansatz der Empfehlung trägt der komplexen Epidemiologie der Enterokokken und vor allem der heterogenen Studienlage der Präventionsmaßnahmen Rechnung. Der Fokus der Empfehlung wurde auf Krankenhäuser gelegt, da außerhalb dieser keine epidemiologisch relevanten Transmissionen, Kolonisationen oder Infektionen durch Vancomycin-resistente *E. faecium* belegt sind. Die VRE-Prävalenz in einer Einrichtung kann als Marker für die Umsetzung der Basishygiene in Gesundheitseinrichtungen herangezogen werden.

Grundlegend für die Umsetzung der KRINKO-Empfehlung ist die Bewertung des einrichtungsspezifischen Risikos für VRE-Transmissionen sowie Kenntnis der Risikopopulationen. Die konsequente Umsetzung von Maßnahmen der Basishygiene (insbesondere der Händehygiene) ist grundlegend für die Infektionsprävention. Die Effektivität von Maßnahmenbündeln zur Eindämmung einer VRE-Problematik sind gut belegt, wohingegen die Evidenz für einzelne Maßnahmen weniger ausgeprägt ist. Dem trägt die KRINKO in ihrer Herangehensweise Rechnung, indem aufbauend auf dem ermittelten Risikoprofil empfohlen wird, mindestens zwei von mehreren Maßnahmen auszuwählen und als eine einrichtungsspezifische, maßgeschneiderte Bündelstrategie umzusetzen. Als mögliche Komponenten führt die Empfehlung sowohl horizontale Maßnahmen, z. B. Ganzkörperwaschungen, Schulung der Patienten, intensiviertere Reinigung und Desinfektion von Oberflächen, und Förderung bereits vorhandener infektionspräventiver

Bündel, als auch vertikale Maßnahmen, z. B. Isolierung, aktives Screening und Barrieremaßnahmen auf. Außerdem sind Zielgrößen festzulegen, die Einhaltung zu überprüfen und die Maßnahmen ggf. anzupassen. Wenn die initialen Bestandteile des Maßnahmenbündels nicht die gewünschten Effekte erzielen, sollten die Bündel erweitert werden. Die Umsetzung der Empfehlung und die Ableitung des Maßnahmenbündels wurden anhand eines anonymisierten Beispielkrankenhauses veranschaulicht.

Im Anschluss an die Präsentation der KRINKO-Empfehlung durch Prof. Constanze Wendt und Prof. Heike von Baum fand ein reger, von allen Seiten als positiv empfundener Austausch über die Erfahrungen der Teilnehmer mit einzelnen Maßnahmen, Möglichkeiten der Umsetzung sowie der Kontrolle über den ÖGD statt. Für letztere stünde die Überprüfung und Begleitung der Risikobewertung und Maßnahmenanpassung und -evaluation im Zentrum.

Am Anfang der Risikobewertung für VRE in der eigenen Einrichtung steht die genaue Kenntnis über die Epidemiologie von VRE in der eigenen Einrichtung. Die Identifikation der Zielpopulationen stellt einen ersten Knackpunkt dar; in der Diskussion vor Ort stellte sich schnell heraus, dass allein in den auf dem Netzwerktreffen vertretenen medizinischen Einrichtungen kein übergeordneter Konsens zu erreichen war.

Die Einschätzungen der **Risikopopulationen** in der eigenen Einrichtung wichen unter den Teilnehmern stark ab. Ließen sich Hochrisikopatienten, z. B. der Hämatologie/Oncologie oder auch der Inneren Medizin, der Chirurgie und Patienten mit sehr geringem Risiko gut identifizieren,⁹ zeigte sich in anderen Bereichen eine z. T. erhebliche Heterogenität. Hier wurde die Möglichkeit zur individuellen fokussierten Festlegung begrüßt. Um sicherzustellen, dass die Patientensicherheit nicht dem ökonomischen Gedanken unterliegt, muss eine sachverständige, zielorientierte Festlegung des Maßnahmenbündels durch das Hygienefachpersonal erfolgen. Die genauen Schwellenwerte, ab denen Maßnahmen sinnvoll sein können (z. B. die VRE-Prävalenz, ab der Ganzkörperwaschungen für die Prävention von Übertragungen indiziert sind) wurden diskutiert, jedoch konnte auch hier kein Konsens gefunden werden.

Die **Erfassung der VRE-Prävalenz** und die Aufklärung, ob es sich um in der Einrichtung endemische oder – wie im weiter oben geschilderten Beispiel – aus externen Einrichtungen eingetragene Stämme handelt steht ebenfalls am Anfang der Risikobewertung. Hier stand neben dem fokussierten **Screening, Screeningmethoden, -Intervallen** auch die molekular-genetische hochauflösende Typisierung im Mittelpunkt. Der zielführende Einsatz der molekularen (genombasierten) Erreger-Surveillance und die Zusammenführung in überregionalen Datenbanken ist essenziell zur Aufklärung von Transmissionsketten und stellt somit die Grundlage einer sachgerechten Risikobewertung dar, wird allerdings auch dabei helfen, die komplexe Epidemiologie von VRE besser zu verstehen.

Bei der **Ableitung von einrichtungsspezifischen Präventionsstrategien** ist die Expertise des verantwortlichen Hygienefachpersonals ausschlaggebend. In der Fachwelt wurden die KRINKO-Empfehlung und die Implikationen für die Umsetzung bereits im Vorfeld rege diskutiert. Während einerseits klar anerkannt wurde, dass es im Falle der VRE-Prävention keine generellen, für alle Einrichtungen Deutschlands gleichermaßen angemessenen Maßnahmen gibt, wurde andererseits subjektiv die Handlungssicherheit eines übergeordneten Konsensus über generell bei VRE anzuwendende Hygienemaßnahmen vermisst. Jedoch zeigte sich auch hier in der Diskussion schnell, dass im Falle von VRE in vielen hygiene relevanten Aspekten kein übergeordneter Konsens getroffen werden kann.

Einen besonderen Diskussionspunkt stellte die Frage dar, ob Patienten, die mit VRE besiedelt oder kolonisiert sind, immer isoliert werden müssen.²⁰ Nach der KRINKO-Empfehlung kann die Isolierung von Patienten im Rahmen des einrichtungsspezifischen Maßnahmenplans als ein Bestandteil des Maßnahmenbündels festgelegt werden; wenn die Risikoeinschätzung allerdings zu dem Schluss kommt, dass auch andere Maßnahmen eine Transmission verhindern können, muss die Isolierung nicht zwangsläufig Teil des Maßnahmenbündels sein. Wichtig sind hier die sachgerechte und verantwortungsbewusste Evaluation des Transmissionsrisikos und eine zielorientierte Anpassung der Maßnahmen. Zu den verschiedenen Einzelkomponenten der Maßnahmenbündel fand ein reger Ideen- und Erfahrungsaustausch statt. Als eine Herausforderung wurde insbesondere die einrichtungsinterne Kommunikation von z. B. abteilungsspezifischen Präventionsmaßnahmen beim Personal angesehen. Aber auch Patienten und Angehörigen müssen solche Maßnahmen kommuniziert werden, ohne dabei Ängste zu wecken.

Abschließend wurde die Arbeit der MRE-Netzwerke als außerordentlich hilfreich angesehen. Auch die niedrigschwellige Möglichkeit des offenen und konstruktiven Austausches sowohl beim Moderatorentreffen als auch in den Netzwerken wurde von den Teilnehmenden und Beitragenden als sehr positiv empfunden. Gerade Teilnehmende aus ländlichen Gebieten äußerten den Wunsch nach einer Intensivierung des Gedankenaustausches. Großen Anklang fand die Idee einer gemeinsamen, regional übergreifenden Studie zur Epidemiologie von VRE, welche mittlerweile ausgehend vom MRE-Netzwerk Baden-Württemberg umgesetzt wird.

Fazit

VRE und ihre Verbreitung stellen ein komplexes Phänomen dar. Die Zunahme der Nachweise aus klinischen Materialien sowie die Kolonisation des Darmes bei Patienten, die in Krankenhäusern behandelt werden, stellen betroffene Einrichtungen vor medizinische, therapeutische und hygienische Herausforderungen. Vorliegende Daten zur Verbreitung von VRE, zu Therapieoptionen bei VRE-Infektionen und zu der durch sie verursachten Krankheitslast wurden auf diesem Netzwerktreffen vorgestellt. Zur Eindämmung

der VRE-Problematik hat die KRINKO mit der aktuellen VRE-Empfehlung „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“ ein Dokument vorgelegt, welches eine Anpassung an die jeweilige regionale Situation ermöglicht, dabei aber hohe Anforderungen an ein risikobasiertes Vorgehen und die Expertise vor Ort stellt. Die Schaffung der personellen Voraussetzungen mit Hygienefachpersonal vor Ort einschließlich der erforderlichen Kommunikation zwischen Klinikern, Infektiologen, Hygienikern und Mikrobiologen bildet die Grundlage für die erfolgreiche Umsetzung. Hier könnten die MRE-Netzwerke dazu beitragen, die vorhandenen Strukturen in den Krankenhäusern zu identifizieren, auf Lücken hinzuweisen und die Kommunikation zwischen den Einrichtungen zu fördern.

Literatur

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis 2018
2. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC 2018
3. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, et al.: Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany – 10 years of surveillance. *Antimicrobial resistance and infection control* 2018;7:54 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29760912>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5937822/>; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937822/pdf/13756_2018_Article_353.pdf
4. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, et al.: The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections 2018
5. Gastmeier P, Schroder C, Behnke M, et al.: Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1660–4
6. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, et al.: Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(50):858–65 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763000/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-114-0858.pdf
7. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, et al.: Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit 2016
8. Weber S, Hogardt M, Reinheimer C, et al.: Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci are associated with a decreased survival in patients with hematological diseases. *Ann Hematol* 2019;98(3):763–73 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30666433>
9. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI (KRINKO): Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt* 2018(61):1310–61 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685750>
10. Lellek H, Franke GC, Ruckert C, et al.: Emergence of daptomycin non-susceptibility in colonizing vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during daptomycin therapy. *Int J Med Microbiol* 2015;305(8):902–9 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422115300084?via%3Dihub>
11. Smith TT, Tamma PD, Do TB, et al.: Prolonged linezolid use is associated with the development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91(2):161–3

12. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, et al.: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(6):Cd007022
13. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, et al.: Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(9):2134–9
14. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, et al.: In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. *J Infect Dis* 1993;167(5):1224–7
15. Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska, J et al.: Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the vanB phenotype. *J Clin Microbiol* 2001;39(12):4274–82 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88536/pdf/jm1201004274.pdf>
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: EUCAST Guidance document on use of daptomycin to treat enterococcal endocarditis 2016 www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/EUCAST_daptomycin_guidance_note_20160924.pdf
17. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al.: Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014;14:687 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269951/pdf/12879_2014_Article_687.pdf
18. Zhao M, Liang L, Ji L, et al.: Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(3):231–8 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857916301662?via%3DIihub>
19. Foolad F, Taylor BD, Shelburne SA, et al.: Association of daptomycin dosing regimen and mortality in patients with VRE bacteraemia: a review. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(9):2277–83 <https://doi.org/10.1093/jac/dky072>
20. Vehreschild M, Lemmen S, Fätkenheuer G: Vancomycinresistente Enterokokken (VRE): Ein Grund zur Isolierung? *Dtsch Arztebl International* 2018;115(27–28):14 www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=198919

Danksagung

Die Autoren danken ausdrücklich allen Vortragenden für ihre Beiträge und Unterstützung im Verlauf der Veranstaltung und bei der Erarbeitung des vorliegenden Berichtes.

■ Dr. Melanie Brunke | Prof. Guido Werner | Prof. Mardjan Arvand | Prof. Martin Mielke
Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 14
Angewandte Infektions- und Krankenhaushygiene
Korrespondenz: MielkeM@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Brunke M, Werner G, Arvand M, Mielke M: Treffen der Moderatoren der MRE-Netzwerke am RKI: Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. *Epid Bull* 2019;27:237–245 | DOI 10.25646/6198

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken

Institution: Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode)
FG 13 – Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen
Burgstraße 37
38855 Wernigerode

Ansprechpartner: Prof. Dr. Guido Werner (Leitung)

Telefon: +49 (0)30 18754–4210 (Dr. Werner)
+49 (0)30 18754–4249 (Dr. Layer für Staphylokokken)
+49 (0)30 18754–4247 (Dr. Klare für Enterokokken)

Fax: +49 (0)30 18754–4317

E-Mail: WernerG@rki.de

Homepage: www.rki.de/nrz-staph

Leistungsangebot

- ▶ Beratung zu Fragen der Diagnostik, der epidemiologischen Analyse, der pathogenetischen Relevanz eingesandter Isolate sowie zur Interpretation der Ergebnisse der Resistenzbestimmung;
- ▶ Typisierung eingesandter *S.-aureus*-Isolate mittels spa-Sequenztypisierung, der die Bestimmung von Fragmentmustern der genomischen DNS (Pulsfeld-Gel-Elektrophorese) bzw. Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST) für ausgewählte Stämme folgen;
- ▶ Typisierung eingesandter *Enterococcus*-(*E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolate mittels Smal- Makrorestriktionsanalyse (Smal-Fragmentmusteranalyse der genomischen DNS mittels PulsfeldGel- Elektrophorese) bei begründetem Verdacht einer nosokomialen Verbreitung. MLST für ausgewählte Stämme;
- ▶ Aufklärung von Infektketten (insbesondere bei nosokomialen Infektionen sowie Verbreitung von MRSA außerhalb der Krankenhäuser), Zuordnung klinisch-epidemiologisch wichtiger Stämme zu bekannten Epidemiestämmen und zu klonalen Gruppen von *S. aureus* mit besonderer ätiologischer Bedeutung (z. B. im Zusammenhang mit dem Toxic-Shock-Syndrom, mit tiefgehenden Haut- Weichgewebeeinfektionen bzw. Dermatitis exfoliativa);

- ▶ Typisierung von koagulasenegativen Staphylokokken bei begründetem Verdacht auf Ausbrüche nosokomialer Infektionen sowie im Zusammenhang mit wichtigen infektiologischen Fragestellungen (mittels biochemischer Merkmalsprofile und Fragmentmuster der genomischen DNS);
- ▶ Resistenztestung mittels Mikrobouillon-MHK für ein breites Spektrum relevanter Antibiotika;
- ▶ Führen einer Stammsammlung von Staphylokokken- und Enterokokken-Stämmen mit wichtigen Resistenz- und Virulenzeigenschaften. Abgabe von Referenzstämmen auf Anfrage.

Zusätzliches Angebot

- ▶ Bestätigung der Speziesdiagnostik für Staphylokokken und Enterokokken in Fällen widersprüchlicher oder unklarer Ergebnisse im Laboratorium des Einsenders;
- ▶ Genotypische Nachweise bei begründeter klinischer Fragestellung für wichtige Pathogenitätsdeterminanten bei *S. aureus* mittels PCR, z. B. für exfoliative Toxine (eta und etb), Staphylokokken-Enterotoxine (sea, see, seg-ser), Toxisch-Schock-Syndrom-Toxin (tst), luk-PV und andere Merkmale von CA-MRSA; Markergene von LA-MRSA;
- ▶ Genotypische Nachweise wichtiger Markergene von *E. faecium* (*Enterococcal surface protein*, *Hyaluronidase*);
- ▶ Nachweis von Resistenzphänotypen sowie -genen bei Staphylokokken und Enterokokken mittels PCR bei begründeter klinischer Fragestellung;
- ▶ Analysen zur Überprüfung des Verdachts auf Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, Ceftarolin) mittels phänotypischer und genotypischer Verfahren bei Staphylokokken und/oder Enterokokken;
- ▶ Phänotypische Nachweise aus dem Kulturüberstand mittels Latex-Agglutinationstests für die Staphylokokken-Enterotoxine A bis D und das Toxisch-Schock-Syndrom-Toxin, als Verursacher von
- ▶ *S.-aureus*-bedingten Lebensmittelintoxikationen bzw. dem Toxisch-Schock-Syndrom.