



Epidemiologisches Bulletin

29. August 2019 / Nr. 35

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland

Update 2017/2018

Einleitung

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören zu den in Deutschland gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu erfassenden Erregern und werden mittlerweile in vielen Kliniken in Deutschland häufig beobachtet. Weiterhin weniger klar ist Umfang und Art des klinischen Problems, das sich hinter dieser Beobachtung verbirgt. Der vermehrte Nachweis von VRE in den Einrichtungen ist auch am [Nationalen Referenzzentrum \(NRZ\) für Staphylokokken und Enterokokken](#) zu bemerken, wie z. B. an (i) steigenden VRE-Einsendezahlen seit 2015 und (ii) einem hohen Bedarf an Typisierungen (ca. 60% der Einsendungen an das NRZ); letzteres ist nahezu gleichbedeutend mit einem Verdacht auf Transmissionen/Cluster von Infektionen und Besiedlungen in betroffenen Einrichtungen („Ausbrüche“). In den Einsendungen an das NRZ beobachten wir zudem einen Anstieg an Isolaten mit Resistenzen gegen Reserveantibiotika, dabei vor allem Isolate mit Linezolid-Resistenz, z. T. auch aus lokalen Häufungen.

VRE-Resistenzraten

Für die Diagnostik von VRE stehen in Deutschland in den mikrobiologischen Laboren standardisierte Verfahren zur Verfügung. Die in der Routinediagnostik gewonnenen Resistenzdaten fließen zu einem relevanten Anteil in die **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)** am [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#) (<https://ars.rki.de>) ein. Für eine kürzlich zur Publikation akzeptierte Veröffentlichung des RKI wurden ARS-Daten zu Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VREF) für den Zeitraum 2012–2017 ausgewertet.¹ Da sich die Zahl der in ARS erfassten Krankenhäuser von Jahr zu Jahr ändert, müssen longitudinale Untersuchungen auf Krankenhäuser beschränkt werden, für die innerhalb des Beobachtungszeitraums fortlaufend Daten vorhanden sind, um so über die Jahre möglichst ähnliche Patientenkollektive zu erfassen. In der genannten Analyse wurden insgesamt 35.906 *E.-faecium*-Isolate aus 148 Krankenhäusern, für die von 2012–2017 kontinuierlich Daten vorhanden waren, eingeschlossen. Die Daten zeigen, dass seit 2014 der Anteil von VREF von 11,2% (95% Konfidenzintervall (KI): 9,4–13,3) auf 26,1% (95% KI: 23,1–29,4) im Jahr 2017 angestiegen ist (s. Tab. 1, S. 366). Dabei ist der Anstieg überwiegend im südwest- und südostdeutschen Raum auffällig (s. Abb. 1, S. 366). Die absolute Anzahl an *E.-faecium*-Isolaten, die eine Vancomycin-Resistenz aufzeigen, ist kontinuierlich über den analysierten Zeitraum angestiegen – von 631 im Jahr 2012 auf 1.634 im Jahr 2017 – was darauf hindeutet, dass auch die Anzahl an Infektionen mit VREF in Krankenhäusern in Deutschland zunimmt.

Darüber hinaus zeigt eine multivariable Regressionsanalyse der zugrundeliegenden Daten, dass Patienten der Altersgruppe 40–59 Jahre einen höheren Anteil von VREF aufweisen als jüngere Patienten. Auch die Probenherkunft aus einer Spezialklinik bzw. aus spezialisierten Reha-Zentren ist im Vergleich zu Kliniken der Grund-, Regel- und Schwerpunktversorgung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für VREF assoziiert.

Diese Woche 35/2019

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2017/2018

Informationen zur Möglichkeit der Virustypisierung/-sequenzierung bei Patienten mit akuter Hepatitis A oder Hepatitis E

Hinweis auf Veröffentlichungen

- ▶ Neues Merkblatt mit Informationen zur Vermeidung von Infektionen mit dem Borna-Disease-Virus-1
- ▶ Das Infektionspidemiologische Jahrbuch für 2018 ist erschienen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
32. Woche 2019



	Gesamt (148 Krankenhäuser)		Nur Blutkulturen (123 Krankenhäuser)		Ausgewählte Labore* (40 Krankenhäuser)	
	n (Isolate)	VAN-R	n (Isolate)	VAN-R	n (Isolate)	VAN-R
2012	4.139	15,2% (12,0–19,2)	377	15,1% (10,8–20,7)	915	14,5% (10,3–20,0)
2013	5.452	13,8% (10,9–17,3)	486	14,6% (9,2–22,4)	1.310	9,2% (6,9–12,3)
2014	6.326	11,2% (9,4–13,3)	516	11,0% (7,2–16,6)	1.388	10,5% (6,1–17,6)
2015	6.932	13,4% (10,1–17,4)	558	14,3% (8,1–23,9)	1.560	14,1% (7,8–24,2)
2016	6.806	18,6% (15,1–22,7)	566	13,2% (8,5–19,9)	1.648	15,6% (8,1–27,8)
2017	6.251	26,1% (23,1–29,4)	625	21,1% (17,2–25,7)	1.671	22,1% (14,4–32,4)

Tab. 1: Vancomycin-Resistenz bei *E.-faecium*-Isolaten von stationär aufgenommenen Patienten in deutschen Krankenhäusern (Isolate von 2012–2017 durchgehend an ARS teilnehmenden Krankenhäusern, n = 35.906)

* nur Isolate aus Laboren, die > 95 % der *Enterococcus*-spp.-Isolate ausdifferenzieren. VAN-R, Vancomycin-Resistenz

Ähnliche Trends resultierten aus einer Auswertung der Surveillance- und SARI (Surveillance der Antibiotikaaufnahme und Resistenzen auf Intensivstationen [<http://sari.eu-burden.info/rr.php>]). Die vormals aus KISS-Daten abgeleitete Häufung von VRE in zentralen Bundesländern („VRE-Gürtel“)² ließ sich in Analysen von KISS-Daten aus Folgejahren nicht mehr bestätigen. Hier deuteten aktuellere Zahlen auf einen Anstieg von VREF auf deutschen Intensivstationen und operativen Stationen, in zurückliegenden Jahren auch verstärkt im Südwesten Deutschlands hin.³ Anhand der SARI Daten ist auf deutschen Intensivstationen der Anteil an VREF bei allen *E. faecium* zwischen 2001 und 2016 von 2,3 % auf 13,3 % angestiegen; eine Korrelation mit einem entsprechenden Antibiotikaeinsatz ist für VREF nicht eindeutig nachweisbar.⁴ In einer separaten Studie, welche nur an der Charité durchgeführt wurde,

konnten die Autoren aus dem NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen einen Glycopeptideneinsatz mit anschließenden VRE-Infektionen assoziieren.⁵

Die europäische EARS-Net Resistenzsurveillance (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) erfasst u.a. die Vancomycin-Resistenz bei *E.-faecium*-Blutkulturisolaten. Für Deutschland werden Daten aus ARS an EARS-Net übermittelt und es zeigt sich für den Zeitraum 2014–2017 ein signifikant ansteigender Trend der Vancomycin-Resistenz bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten (2014: 9,1%; 2015: 10,2%; 2016: 11,9%; 2017: 16,5%), der zuletzt etwas höher als der europäische Durchschnitt lag (14,9%). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass im Vergleich zu den oben dargestellten Auswertungen keine Beschränkung auf für den Beobachtungszeitraum kontinuierlich Daten liefernde Einrichtungen erfolgt.

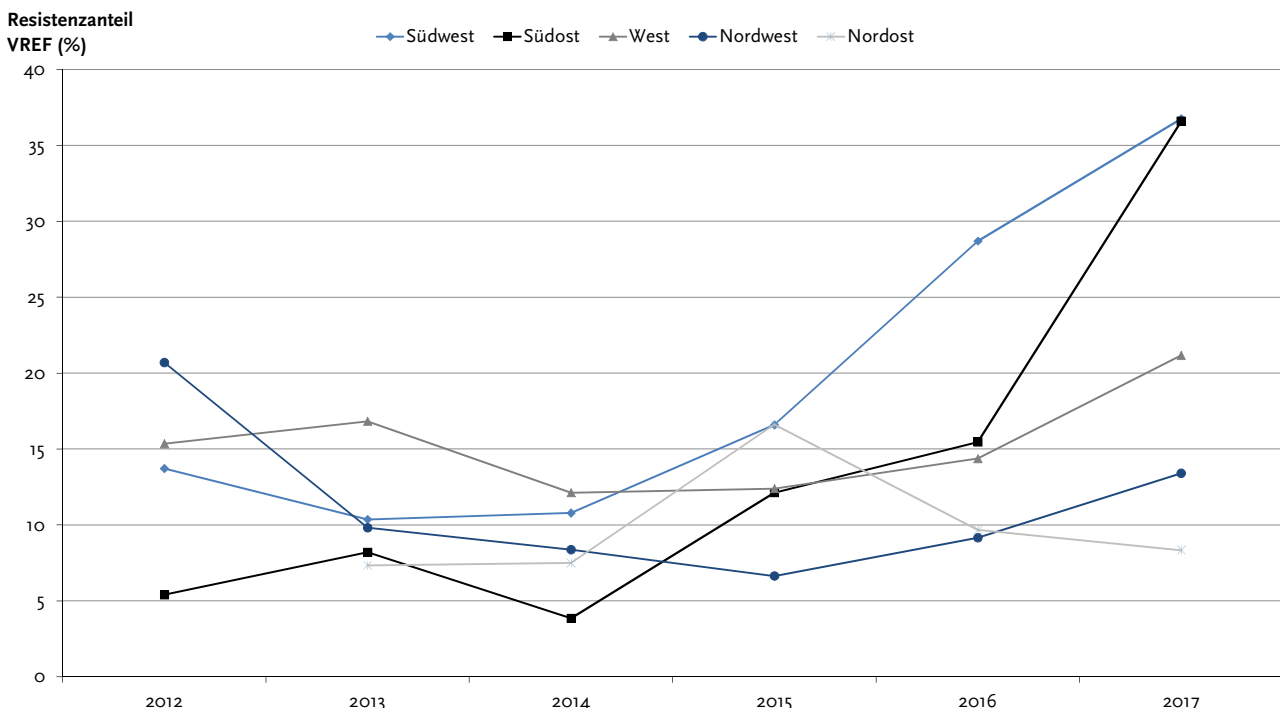


Abb. 1: Anteile (in %) von Vancomycin-resistenten *E.-faecium*-Isolaten (VREF) unter allen klinischen *E.-faecium*-Isolaten nach Regionen in Deutschland dargestellt (Isolate von 2012–2017 durchgehend an ARS teilnehmenden Krankenhäusern)

Resistenzenerhebungen wie jene der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie** e.V., PEG (www.p-e-g.de/econ-text/resistenzdaten) liefern ebenfalls VRE-Raten, haben allerdings gemäß ihres 3-Jahresrhythmus nur 3 Messzeiträume zwischen 2010 und 2016. Im Jahr 2016 waren bei der Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* steigende Raten (24,4 %) verglichen mit den Zahlen aus 2013 (16,6 %) und 2010 (12,6 %) zu beobachten.

Resistenzen gegen Reserveantibiotika

Die meisten Resistenz-Surveillance-Systeme und Resistenzstudien in Deutschland (ARS, **Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen [ARMIN]**) nehmen derzeit keinen generellen Trend der Resistenzen bei wichtigen Reserve-substanzen wie Linezolid, Tigecyclin und/oder Daptomycin bei VRE oder *E. faecium* wahr.

In ARS waren die Raten bei *E. faecium* und Linezolid zwischen 2012 und 2017 konstant (2012: 0,6 %; 2013: 0,23 %; 2014: 0,33 %; 2015: 0,43 %; 2016: 0,47 %; 2017: 0,42 %). Jedoch zeigen die Resistenzstudien der PEG bei der Linezolid-Resistenz und *E. faecium*-Isolaten zwischen 2013 (0,3 %) und 2016 (1,3 %) einen Anstieg. Daptomycin und Tigecyclin werden nicht in der Routine getestet, so dass u. a. die ARS-Daten hierzu keine Aussage zulassen. Bei dem **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)** wird zudem für Enterokokken kein klinischer Grenzwert für Daptomycin angegeben, so dass man sich hier im Bedarfsfall nur am ECOFF (*epidemiological cut off*) orientieren kann (<https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>). Der ECOFF für Daptomycin wiederum wurde 2019 Spezies-spezifisch angepasst (*E. faecium*: 8 mg/L; *E. faecalis*: 4 mg/L), was Auswirkungen auf die „S“-Kategorisierung bzw. „Nicht-Empfindlichkeit“ haben wird. Daten zu den beiden letztgenannten Antibiotika sind aus Zulassungsstudien bzw. über die Zulassungen weitergeführten Studien u. a. auch für eine Wirksamkeit gegenüber Enterokokken zu entnehmen. Diese Studien bieten nur z. T. Daten für Deutschland (ZAAPS = Zyvox(id) *Annual Appraisal of Potency and Spectrum Programme*; LEADER = *Linezolid Experience and Accurate Determination of Resistance Surveillance*, T.E.S.T. = *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*).

Mikrobiologische Analysen von Einsendungen an das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken

Im NRZ wurden 2017: 1.861 und 2018: 1.748 Enterokokken-Isolate bearbeitet. Diese wurden uns von 127 (2017) bzw. 139 Einsendern (2018) aus Deutschland zur Bearbeitung zugesandt. Dies entspricht einer Verdoppelung der Einsendezahlen zwischen 2014 (n = 970) und 2016–2018 (je ca. 1.800).

Die häufigsten diagnostischen Anfragen zu den an das NRZ eingesandten Isolaten waren: (i) eine Bestätigung der Glycopeptid-Resistenz bzw. des Glycopeptid-Resistenztyps (*vanA*, *vanB*; ggf. weitere Glycopeptid-Resistenzgene); (ii) eine Bestimmung und/oder Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Linezolid, Tigecyclin, z. T.

auch Daptomycin) sowie (iii) eine Anfrage nach klonaler Verwandtschaft mehrerer Isolate. Diese Stammtypisierung wird aufgrund des Verdachts eines gehäuft Auftretens verwandter Isolate („Ausbruch“) von zumeist VREF-Isolaten in etwas mehr als der Hälfte der Einsendungen angefragt. Bei einigen Einsendungen stand die Klärung der genauen Enterokokken-Spezies im Vordergrund. Im NRZ werden routinemäßig alle Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenziert, ab 2016 erfolgt dies mittels Spezies-spezifischer PCR bzw. durch eine Sequenzermittlung des *sodA* Gens (s. Tab. 2). Tabelle 2 stellt eine Übersicht zu den 2017 und 2018 im NRZ erhaltenen Enterokokken-Einsendungen und den damit durchgeführten phänotypischen und molekularen Untersuchungen vor. Die überwiegende Zahl der eingesandten Isolate sind *E. faecium* (94–95 %) gefolgt von *Enterococcus faecalis* (4–5 %) und je anteilig $\leq 1\%$ von VanC-Typ-Enterokokken (*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*) und Vertretern anderer Spezies (*Enterococcus avium*, *Enterococcus silisiacus*, u. a.). **Bei den meisten *E. faecium*-Einsendungen konnte die Diagnose VRE bestätigt werden (93 %; n = 3.194).**

Klinische Disziplinen und Materialien, in bzw. aus denen Enterokokken-Stämme isoliert wurden

Innerhalb der 2017/2018 eingesandten 1.861 bzw. 1.748 Enterokokken waren 1.668 (89,6 %; 2017) bzw. 1.562 (89,4 %; 2018) VRE. Diese Erreger wurden vor allem aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten aus der Inneren Medizin sowie den intensivmedizinischen Stationen (besonders der Inneren Medizin und der Chirurgie) als den hauptsächlichen Risikobereichen für VRE isoliert. Daneben stammten die vorwiegend aus VRE bestehenden Einsendungen auch von Patienten der Chirurgie, Hämatologie/Onkologie, Herzchirurgie, Nephrologie/Urologie, Neurochirurgie/Neurologie, Neonatologie/Pädiatrie,

Enterokokken-Einsendungen und durchgeführte Untersuchungen	2017	2018
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	1.861	1.748
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen		
Genotypische Identifizierung (PCR) zur Speziesbestätigung	1.861	1.748
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnung	1.861	1.748
Resistenzbestimmung mittels Etest® (Bestätigungstest) ^a	154	141
Multiplex-PCR für <i>vanA</i> , <i>vanB</i> (und zusätzliche <i>van</i> -Gene)	1.861	1.781
PCR für <i>cfr(B)</i> / <i>optrA</i> / <i>poxtA</i>	322	189 ^c
Genotypisierung mittels Makrorestriktionsanalyse (PFGE)	527	1.080
NGS-Sequenzierung ^b	175	323

Tab. 2: Übersicht der Enterokokken-Einsendungen und der durchgeführten Untersuchungen (2017–2018)

^a Bei Enterokokken-Isolaten mit Verdacht auf Resistenzen gegen Tigecyclin bzw. Daptomycin erfolgte immer eine zusätzliche MHK-Ermittlung mittels Etest®

^b Es wurden u. a. alle *E. faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen (n = 120/185) mittels NGS sequenziert und u. a. der MLST-Typ abgeleitet (s. a. ff.)

^c Die Etablierung einer Multiplex-PCR führte zu einer Reduktion von Einzel-PCR nach entsprechenden Genen⁶

Klinische Disziplin	2017		2018	
	n	%	n	%
Ambulanter Bereich	28	1,50	22	1,25
Anästhesie	28	1,50	4	0,23
Chirurgie	97	5,21	74	4,23
Geriatric	37	1,99	34	1,95
Hämatologie/Onkologie	85	4,56	82	4,70
Herzchirurgie	48	2,58	76	4,35
Innere Medizin	321	17,25	196	11,21
ITS, Innere Medizin	303	16,28	247	14,13
ITS, interdisziplinäre	93	5,00	113	6,46
ITS, Chirurgie	281	15,10	369	21,11
Neonatologie	41	2,20	52	2,97
Nephrologie/Urologie	100	5,37	72	4,12
Neurochirurgie/Neurologie	73	3,92	37	2,12
Pädiatrie	50	2,69	18	1,03
Rehabilitation	26	1,40	22	1,26
andere*	250	13,43	330	18,88
Summe	1.861	100,00	1.748	100,00

Tab. 3: Herkunft der Enterokokken-Isolate (zumeist VRE) aus Infektionen und Besiedlungen bei Patienten aus Einsendungen an das NRZ, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen (2017 und 2018).

* Einsendungen mit Häufigkeiten < 1 % sind unter „andere“ enthalten.

jedoch weniger aus Bereichen wie Reha-Kliniken, Geriatrie oder Ambulanz (s. Tab. 3).

Die 2017/2018 eingesandten Enterokokken/VRE stammten als Besiedlungsisolat vor allem aus **Rektalabstrichen und Stuhlproben** (44,1 % bzw. 37,4 %), gefolgt von Isolaten aus **Urin** (Mittelstrahl- und Katheter-Urine: 20,9 % bzw. 18,1 %) und aus Abstrichen (ohne nähere Bezeichnung seitens der Einsender: 10,1 % bzw. 13,8 %). Isolate aus Wundabstrichen 2017/2018 (7,0 %/8,7 %) und Blutkulturen (6,5 %/10,6 %) waren ebenso zahlreich, wobei der Anstieg bei Blutkulturisolaten 2018 aufgrund expliziter Hinweise an die Einsender zu verzeichnen war (s. Tab. 4).

Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen der 2017 bzw. 2018 im NRZ bearbeiteten Enterokokken-Einsendungen

Im Jahr 2017 wurden erstmals deutlich mehr *vanB*-positive *E. faecium* (57 %) als *vanA*-positive *E. faecium* (30 %) an das NRZ gesandt; 2018 war dieser Unterschied in den Häufigkeiten *vanB*- (68 %) versus *vanA*-positiver (19 %) *E. faecium* noch deutlicher (s. Tab. 5, S. 369). Die Ursachen eines seit einigen Jahren zu beobachtenden deutschland- und europaweiten Anstiegs von nosokomialen *vanB* VRE sind unklar, wurden und werden jedoch am NRZ untersucht.⁷ Im Jahr 2017 enthielten wir 35 *E. faecium*-Isolate (1,9 %), die *vanA*- und *vanB*-positiv waren; 2018 waren es 21 *E. faecium*-Isolate (1,2 %), die beide *van*-Gencluster besaßen.

Materialart	2017 (n/%)		2018 (n/%)	
	n	%	n	%
Abstrich (ohne nähere Bezeichnung)	188	10,10	242	13,84
Blutkultur	120	6,45	185	10,58
Drainage	23	1,24	8	0,46
Punktat	41	2,20	97	2,12
Rektalabstrich/Stuhlprobe	820	44,06	653	37,36
Urin (Katheterurin)	116	6,23	88	5,03
Urin (Mittelstrahlurin)	273	14,67	228	13,04
Venen-Katheterspitze	17	0,91	25	1,43
Wundabstrich	131	7,04	152	8,70
andere	132	7,09	130	7,44
Summe	1.861	100,00	1.748	100,00

Tab. 4: Klinische Materialien, aus denen Enterokokken (zumeist *E. faecium*/VRE) bei infizierten/besiedelten Krankenhaus-Patienten 2017 und 2018 isoliert wurden

Spezies (Glycopeptid-Resistenztyp)	2017	2018
	(n/%)	(n/%)
<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)	562 (30,20)	330 (18,88)
<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)	1.057 (56,79)	1.188 (67,96)
<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i> + <i>vanB</i>)	35 (1,88)	21 (1,20)
<i>E. faecium</i> (<i>vanD</i>)	1 (0,05)	1 (0,06)
<i>E. faecium</i> (Glycopeptid-sensibel)	122 (6,55)	109 (6,24)
<i>E. faecalis</i> (<i>vanA</i>)	2 (0,11)	5 (0,28)
<i>E. faecalis</i> (<i>vanB</i>)	6 (0,32)	6 (0,34)
<i>E. faecalis</i> (Glycopeptid-sensibel)	67 (3,60)	75 (4,29)
<i>E. hirae</i> (Glycopeptid-sensibel)	3 (0,16)	0 (0,00)
<i>E. gallinarum</i> (<i>vanC1</i>)	0 (0,00)	4 (0,23)
<i>E. gallinarum</i> (<i>vanC1</i> + <i>vanA</i>)	3 (0,16)	1 (0,06)
<i>E. casseliflavus</i> (<i>vanC2</i> + <i>vanA</i>)	0 (0,00)	1 (0,06)
<i>E. casseliflavus</i> (<i>vanC2</i> + <i>vanB</i>)	0 (0,00)	1 (0,06)
<i>E. avium</i> (Glycopeptid-sensibel)	0 (0,00)	2 (0,11)
<i>E. avium</i> (<i>vanA</i>)	2 (0,11)	4 (0,23)
<i>E. silesiacus</i> (Glycopeptid-sensibel)	1 (0,05)	0 (0,00)
Summe	1.861 (100,00)	1.748 (100,00)

Tab. 5: Spezies-Identifizierung und Glycopeptid-Resistenztypen der Enterokokken-Einsendungen 2017/2018

E. faecalis-Isolate mit *vanA* oder *vanB* sind nach wie vor selten. In den Einsendungen von 2017/2018 waren auch einzelne *E. gallinarum*- bzw. *E. casseliflavus*-Stämme enthalten, die neben der natürlichen *vanC1*- bzw. *vanC2*-kodierte *low-level*-Vancomycin-Resistenz ein zusätzliches *vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster besaßen (s. Tab. 5). Solche Isolate mit zusätzlichem *vanA*-Gencluster sind hochresistent gegenüber Vancomycin und Teicoplanin. Außerdem waren in

den 2017/2018 erfolgten Einsendungen folgende, als selten einzustufende, Enterokokken-Stämme vertreten: insgesamt zwei *vanD*-positive *E. faecium*, sechs *vanA*-positive *E. avium*-Stämme sowie ein Glycopeptid-sensibler *Enterococcus silesiacus* (s. Tab. 5). Wir waren an einer Studie holländischer Kollegen beteiligt, die *vanD*-positive Enterokokken-Isolate aus klinischen Einsendungen in den Niederlanden analysiert hatten.⁸

Antibiotikum	2017		2018	
	<i>vanA</i> (n = 562)	<i>vanB</i> (n = 1.057)	<i>vanA</i> (n = 330)	<i>vanB</i> (n = 1.188)
Penicillin	99,8	100,0	98,5	99,4
Ampicillin	99,8	100,0	98,8	99,8
Gentamicin ^a	24,0	6,9	17,6	5,1
Streptomycin ^a	34,5	26,4	26,4	11,9
Vancomycin	98,8 ^b	98,4 ^c	99,7 ^b	99,5 ^c
Teicoplanin	99,3 ^b	3,9 ^d	99,1 ^b	2,7 ^d
Daptomycin	1,8 ^e	1,2 ^e	0,3 ^e	0,6 ^e
Erythromycin	98,0	97,6	99,1	97,5
Ciprofloxacin	98,8	99,9	100,0	99,8
Moxifloxacin	99,2	99,9	100,0	99,8
Linezolid	6,9	5,2	8,8	7,3
Tetracyclin	47,9	14,0	36,1	5,4
Tigecyclin	0,9	2,7	0,6	0,3
Rifampicin	90,8	86,7	94,8	91,7
Cotrimoxazol	36,0	35,3	35,2	35,0
Chloramphenicol	0,7	0,3	0,3	0,3

Tab. 6: Ko-Resistenzen (%) der 2017 und 2018 an das NRZ eingesandten VREF-Isolate, aufgeschlüsselt nach Genotypen *vanA* und *vanB*

^a Angabe entsprechend klinischer Grenzwerte nach EUCAST

^b Seltene *vanA*-positive *E. faecium*-Isolate weisen niedrige MHK-Werte für Glycopeptide im „empfindlichen“ Bereich auf

^c Bei *vanB*-Stämmen können MHK-Werte für Vancomycin z. T. im sensiblen Bereich liegen

^d *vanB*-Stämme mit konstitutiv exprimiertem *vanB*-Gencluster sind auch gegen Teicoplanin resistent (bisher selten)

^e Angaben auf der Basis des Mikrodilutions-MHK-Ergebnisses. Die Mehrzahl dieser Isolate hatte eine Etest[®]-MHK für Daptomycin im sensiblen Bereich

Antibiotikaresistenzen *vanA*- bzw. *vanB*-positiver *E. faecium*

Die Resistenzhäufigkeiten der *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate aus den Einsendungen 2017 und 2018 an das NRZ gegen verschiedene Antibiotika sind in Tabelle 6 (S. 369) dargestellt. Die Resistenzraten der VREF-Einsendungen von 2017 und 2018 gegen **Linezolid** sind gegenüber 2016 weiter gestiegen (s. a. nächster Abschnitt). **Tigecyclin- bzw. Daptomycin-resistente** Enterokokken wurden 2017 und 2018 nach wie vor sehr selten an das NRZ eingesandt. Im Jahr 2017 war die Tigecyclin-Resistenz bei *vanB*-positiven *E. faecium*-Einsendungen häufiger als 2018 (2017: 2,7%; 2018: 0,3%). Die Ursachen liegen u. a. in der gezielten Bearbeitung von entsprechenden Häufungssituationen in Rahmen von Kooperationsprojekten mit dem NRZ (z. B. Einrichtungen/Stationen mit vergleichsweise hohem Tigecyclin-Einsatz und steigenden Resistenzraten).

Antibiotika-Empfindlichkeiten gegen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin

Linezolid: Die Resistenzraten bei *E. faecium* zwischen 2010–2018 gegen Linezolid sind in Tabelle 7 enthalten und deuten auf einen weiteren Anstieg 2017 und 2018 hin. Die Linezolid-Resistenz in den Enterokokken-Einsendungen an das NRZ war in den Jahren 2012–2014 vorrangig in Vancomycin-sensiblen *E. faecium*-Isolaten verbreitet, wohingegen im Zeitraum 2015–2018 die **Mehrzahl der Linezolid-resistenten Enterokokken auch VRE** waren. Für *E. faecalis* leiteten wir auch für 2017 und 2018 keine Resistenzhäufigkeiten und Trends bei „Reserveantibiotika“ ab, da die Einsendezahlen insgesamt zu niedrig waren. Innerhalb der 2017 eingesandten, Glycopeptid-sensiblen *E. faecalis*-Isolate (n = 67) waren 17 Isolate Linezolid-resistent, 6 Isolate Tigecyclin-resistent und 2 Stämme Daptomycin-unempfindlich. Vergleichbar sah es im Jahr 2018 aus: Von den insgesamt 75 eingesandten, Glycopeptid-sensiblen *E. faecalis*-Isolaten waren 19 Isolate Linezolid-resistent, 2 Isolate Tigecyclin-resistent und 2 Stämme Daptomycin-unempfindlich. Im Jahr 2018 war ein *vanA*-positiver *E. faecalis*-Stamm mit zusätzlicher Linezolid-Resistenz eingesandt worden.

Das rechtzeitige Erkennen von Resistenzrends gegen „Reserveantibiotika“ ist eine wichtige Aufgabe eines NRZ (Frühwarnfunktion).

Linezolid-Resistenz wird in Enterokokken durch eine **Punktmutation G257GT in der 23S rDNA** vermittelt (in *E. faecium* in 6 Kopien) sowie durch Mutationen in ribosomalen Proteinen (*rplC*, *rplD*) und/oder durch die **transferablen Resistenzgene *cfr*, *optrA* und *poxtA***. Alle Linezolid-resistenten Isolate werden auf transferable Linezolid-Resistenzgene mittels PCR überprüft; zwei dieser Determinanten wurden im vorliegenden Zeitraum erstmalig beschrieben. Bei zwei (2017) bzw. einem (2018) Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolat wurde das *cfr*-Gen nachgewiesen (Bedeutung von *cfr* fraglich)⁷. Im Jahr 2017 waren insgesamt 23 Linezolid-resistente Enterokokken-Isolate positiv für *optrA* (13 *E. faecalis*, 10 *E. faecium*) und 9 positiv für *poxtA* (2 *E. faecalis*, 7 *E. faecium*). Im Jahr 2018 ergab sich folgende Verteilung: 16 Linezolid-resistente Enterokokken-Isolate waren positiv für *optrA* (14 *E. faecalis*, 2 *E. faecium*) und 3 *E. faecium* waren positiv für *poxtA*. Über den Zeitraum 2015–2018 lässt sich eine deutliche Zuordnung der Resistenzdeterminante zur jeweiligen Spezies vornehmen. So ist ***optrA* vorrangig in klinischen *E. faecalis*-Isolaten** nachweisbar (39/53 aller *optrA*-positiven Enterokokken; Ausnahme 2017, s. o.), wohingegen ***cfr* bisher ausschließlich in *E. faecium* (n = 8) und *poxtA* nur in 2/19 Fällen in *E. faecalis* detektiert werden konnte**.⁹ Wir haben eine **Multiplex-PCR für *cfr*, *optrA* und *poxtA*** etabliert, mit welcher man auf alle drei bekannten Linezolid-Resistenzgene in Enterokokken screenen kann.⁶

Tigecyclin: Das NRZ bekam 2017 Kenntnis von einer Häufung mit Tigecyclin-resistenten VRE in einer deutschen Klinik. Mittels Pulsfeldgelelektrophorese-(PFGE-)Typisierung konnte die klonale Verwandtschaft nachgewiesen werden. Anschließende *Next Generation Sequencing*-(NGS-)basierte Analysen haben dies bestätigt und den Mechanismus der Tigecyclin-Resistenz aus einem Vergleich der Genomdaten abgeleitet (Bender et al., unpubl. Daten). Die Grundlagen hierfür sind in einem vom RKI geförderten Forschungsprojekt gelegt worden.¹⁰ In einer separaten Studie zusammen mit einem hessischen Universitätsklinikum wurden 18 Tigecyclin-resistente, 13 -intermediäre und vier Tigecyclin-sensible *E. faecium*-Isolate mittels NGS am RKI analysiert. Die phylogenetischen Analysen ergaben mehrere Häufungen eng verwandter Isolate, so dass von einer Transmission innerhalb der Klinik ausgegangen werden kann. Es handelte sich bei den bestimmten Sequenz-

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
2018	172	10,4	1.477	89,6	1.649
2017	143	8,1	1.628	91,9	1.771
2016	116	6,9	1.564	93,1	1.680
2015	136	11,2	1.080	88,8	1.216
2014	74	9,4	714	90,6	788
2013	78	8,7	823	91,3	901
2012	39	4,0	933	96,0	972
2011	45	5,7	740	94,3	785
2010	10	3,0	327	97,0	337

Tab. 7: Resistenz von *E. faecium* gegen Linezolid bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2010–2018

und Complex-Typen um Varianten, die dem NRZ bereits als Blutkulturisolat (s. ff.) deutschlandweit bekannt sind. Die Untersuchung möglicher Resistenz-assoziiierter Gene ergab das Vorhandensein von Nukleotid-Mutationen bei intermediären und resistenten Isolaten, die für die Ausbildung der Tigecyclin-Resistenz ursächlich sein könnten (Bender et al., unpubl. Daten).

Genombasierte Analysen an Linezolid- bzw. Tigecyclin-resistenten VRE belegen somit, dass Resistenzen gegen Reservesubstanzen in weit verbreiteten, Hospital-assoziierten Linien von *E. faecium* für Deutschland nachweisbar sind.

Wir haben 2018 einen Übersichtsartikel zu **Resistenzen gegen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin** bei Enterokokken veröffentlicht, in welchem wir die derzeitigen Häufigkeiten in Europa und die zugrundeliegenden Mechanismen zusammenfassen und eine **einheitliche Nomenklatur** vorschlagen.¹¹

Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten

Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten mittels PFGE

Im Jahr 2017 wurden 527 Enterokokken-Isolate (zumeist VRE der Spezies *E. faecium*), die von Patienten aus 101 Krankenhäusern/Kliniken stammten, mittels *Smal*-Makrorestriktionsanalyse (PFGE) genotypisiert. Im Jahr 2018 waren es 1.080 Isolate aus 104 Krankenhäusern. Die Auswertung von Fingerprintmustern von VRE verschiedener Kliniken, Regionen und Jahre lässt eine z. T. **überregionale Verbreitung bestimmter Klone** vermuten (Klare et al., unpubl. Daten).

Das NRZ unterstützt neben den einsendenden Laboren der Krankenhäuser und ambulanten Praxen auch direkt die Institutionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Landes- und Landkreisebene bei der Aufklärung von (nosokomialen) Ausbruchsgeschehen und Infektketten.

Im Folgenden ist ein Beispiel aufgeführt, welches uns aufgrund seiner großen Probenzahl (von > 2.500 VRE-Patienten) und seiner Dauer (2015–andauernd) das NRZ und RKI (FG 37) intensiv beschäftigt. Ein „Ausbruchsanalyseteam“ bestehend aus verschiedenen Spezialisten des RKI war in mehreren Konsultationen vor Ort in der betroffenen Klinik in Südwestdeutschland involviert. Mitte des Jahres 2017 wurden 321 Isolate aus dem VRE-Ausbruchsgeschehen dieser Klinik am NRZ mittels **Ganzgenomsequenzierung** untersucht. Eine phylogenetische Analyse der Isolate anhand ihrer Ganzgenomdaten, inkl. der Nachsendungen des ersten Quartals 2018 (n = 12), ergab die Präsenz eines dominanten Klons des Typs ST80/CT1013, welcher dem NRZ aus Blutkulturisolaten (deutschlandweit) bis dato unbekannt war. Neben dem Hauptgeschehen konnten drei weitere, kleinere Häufungen detektiert werden. Diese waren auf Stammtypen zurückzuführen, die am NRZ aus NGS-Analysen invasiver Isolate (s. ff.) bereits detektiert werden konnten. Bei der Zusammenfüh-

rung der Ganzgenomanalysen mit den epidemiologischen Daten der Klinik konnten wertvolle Schlüsse gezogen werden: i) das „Hauptcluster“ wurde vor allem von einer klinikweiten Transmission bestimmt; ii) die „Nebencuster“ wurden z. T. von außen in die Klinik eingetragen, fanden im angegebenen Zeitrahmen aber zusätzlich ihre Verbreitung innerhalb der Klinik. Eine Verlaufsstudie wurde vor kurzem initiiert (Analyse weiterer Isolate aus 2018/2019), um die Dynamik des Geschehens zu beschreiben und die Effektivität eingeleiteter Hygienemaßnahmen besser beurteilen zu können.

Typisierung von VRE-/*E. faecium*-Einsendungen aus Blutkulturen

Ab 2015 wurden alle eingesandten *E. faecium*-Blutkulturisolat aus invasiven Infektionen (Sepsis, Kathetersepsis) mittels NGS analysiert (2017: 111 Isolate; 2018: 176 Isolate; Kopie-Isolate ausgeschlossen). Die 111 Isolate aus dem Jahr 2017 stammten von 48 Einsendelaboren; die 176 Isolate aus dem Jahr 2018 von 63 Einsendelaboren. Aus den NGS-Daten wurde u. a. der MLST-Typ abgeleitet, um eine Vergleichbarkeit mit Informationen aus den Vorjahren zu ermöglichen: ST117 bleibt wie in den Vorjahren mit 50 % im Jahr 2017 und 58 % im Jahr 2018 der häufigste Sequenztyp. Der 2015 erstmals aufgetretene ST80 ist 2017 bereits der zweithäufigste Typ mit 16 % (n = 18), gefolgt von ST78 (11 %; n = 12) und ST262 (6 %, n = 7). Die Verteilung der drei häufigsten ST im Jahr 2018 ergab: ST117 (58 %; n = 101), ST80 (19 %; n = 33) und ST78 (10 %; n = 18). Vormalig prominente MLST-Typen wie ST203 (2017: 5 %; 2018: 2 %) oder ST192 (2017: 3 % und 2018: 2 %) waren seltener. NGS-Daten erlauben die Ableitung von Complextypen (CT) anhand eines Kerngenom-MLST-Schemas (cgMLST), wobei die höhere Auflösung durch einen Vergleich von 1.423 Genen des Kerngenoms erreicht wird. Daraus ergibt sich für 2017 eine Aufspaltung von 12 ST in 47 CT und für das Jahr 2018 von 16 ST in 53 CT. Im Jahr 2017 traten insgesamt 8 CT häufiger als 3 mal und 1 CT häufiger als 10 mal auf, währenddessen 2018 2 CT häufiger als 3 mal und 3 CT häufiger als 10 mal nachgewiesen wurden. Im Einzelnen entfielen folgende Anzahlen auf die erwähnten CTs:

Für 2017: CT71 (ST117; n = 23), CT469 (ST117; n = 7), CT894 (ST78; n = 7), CT1016 (ST262; n = 6), CT929 (ST117; n = 6), CT1066 (ST80; n = 5), CT36 (ST117; n = 4) und CT20 (ST203; n = 4).

Für 2018: CT71 (ST117; n = 69), CT1065 (ST80; n = 14), CT894 (ST78; n = 12), CT469 (ST117; n = 7) und CT1775 (ST117; n = 5).

Im Jahr 2018 stellte somit der **CT71 (ST117; alles *vanB*)** mit 69 von 176 Fällen bereits **39 % aller Einsendungen von VREF aus Blutstrominfektionen**; die Isolate stammten aus verschiedenen Bundesländern und deuten auf eine **überregionale Verbreitung eines VRE-Stammtyps in Deutschland** (z. B. Nachweise in Mecklenburg-Vorpommern, Bayern, Schleswig-Holstein und Nordrhein-Westfalen). Der zweithäufigste MLST-Typ, ST80, kann anhand des cgMLST in 13 (2017) bzw. 17 (2018) CT differenziert

werden. Von diesen sind 19 CT nicht deckungsgleich, d. h. dass sie entweder 2017 oder 2018 aufgetreten sind. Dies spricht gegen eine kürzlich zurückliegende überregionale Verbreitung eines verwandten Stammtyps, was man aus dem deutlichen Anstieg der ST80-Isolate 2017 und 2018 hätte vermuten können. Allerdings trat der CT1065 (ST80) als Isolat aus Blutstrominfektionen 2018 bereits 14-mal auf (2017: 1-mal) und war in Proben aus 6 Laboren im Südwesten Deutschlands nachweisbar (mglw. Hinweis auf neuen VanB-VRE-Epidemiestamm mit regionaler Verbreitung).

Etablierung eines Kerngenom-MLST-Schemas für *E. faecalis*

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Forschungsprojekts InfectControl2020 IRMRESS haben wir ein Kerngenom-MLST-Schema für *E. faecalis* entwickelt, um ein Typisierschema auch für die klinisch bedeutsame Spezies bzw. entsprechende Vancomycin-resistente Varianten anbieten zu können. Das Schema wurde an mehreren Stammsätzen entwickelt und validiert und steht nun als Teil der Ridom SeqSphere+ Software als cgMLST Paket für *E. faecalis* zur Verfügung.¹²

Fazit und Ausblick

Das Nationale Referenzzentrum – Teil Enterokokken – ist mit einer zunehmenden Anzahl an Einsendungen, bei gleichzeitig erhöhtem Bedarf an Typisierungen (PFGE, MLST) und angeforderten Spezialuntersuchungen wie Bestätigungen von Resistenzen gegen Reserveantibiotika gefordert. Das Stammmaterial des Nationalen Referenzzentrums ist aufgrund der Vielzahl der einsendenden Labore, z. B. sind alle Bundesländer repräsentiert, und der Diversität der Fragestellungen sehr gut geeignet, allgemeine Trends frühzeitig abzubilden und zu erkennen. Darüber hinaus nimmt das Nationale Referenzzentrum eine wichtige Funktion in der frühzeitigen Erkennung von neuen Trends, wie z. B. die Verbreitung neuer Stammvarianten (ST80) und/oder Resistenzentwicklungen gegen Reserveantibiotika wahr, die in Surveillancedaten aus Routine-laboren oder in Studien nicht bzw. erst deutlich verspätet auffällig werden. Ab Herbst 2019 werden wir die PFGE-basierte Typisierung einstellen und ausschließlich *Next-Generation-Sequencing*-basierte Typisierungen durchführen. Aufgrund von begrenzten Ressourcen setzt dies eine stringente Auswahl der zu typisierenden Isolate voraus (keine Bearbeitung von Besiedlungsausbrüchen). Der hohe Bedarf an Entscheidungshilfen zum Umgang mit Patienten, die mit Vancomycin-resistenten-Enterokokken und/oder Enterokokken mit speziellen Resistenzen besiedelt oder infiziert sind, hat die KRINKO veranlasst, eine Empfehlung zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlungen mit diesen Erregern zu erarbeiten.¹³ Behandlungsoptionen bei VRE gehen zudem aus aktuellen Übersichtsartikeln hervor.¹⁴

Literatur

- Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, Eckmanns T, Reuss A: The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: Data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS) Antimicrobial Resistance & Infection Control 2019; (8):147. <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-019-0594-3#Sec1>
- Gastmeier P, Schröder C, Behnke M, et al.: Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun;69(6):1660–4. doi: 10.1093/jac/dku035. Epub 2014 Mar 9
- Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, et al.: Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018Apr24;7:54. doi: 10.1186/s13756-018-0353-x.
- Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, et al.: Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units (SARI). *Dtsch Arztebl Int.* 2017a Dec 15;114(50):858-865. doi: 10.3238/arztebl.2017.0858.
- Remschmidt C, Behnke M, Kola A, et al.: The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci: an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017b Sep 13;6:95. doi: 10.1186/s13756-017-0253-5.
- Bender JK, Fleige C, Klare I, et al.: Development of a multiplex-PCR to simultaneously detect acquired linezolid resistance genes *cfr*, *optrA* and *poxtA* in enterococci of clinical origin. *J Microbiol Methods.* 2019 May;160:101–103. doi: 10.1016/j.mimet.2019.03.025. Epub 2019 Mar 30
- Bender JK, Fleige C, Klare I, et al.: Detection of a *cfr(B)* variant in German enterococcus faecium clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. *PLoS One.* 2016 Nov 28;11(11):e0167042. doi: 10.1371/journal.pone.0167042. eCollection 2016
- Top J, Sinnige JC, Brouwer EC, et al.: Identification of a novel genomic island associated with vanD-type vancomycin resistance in six Dutch vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb 23;62(3). pii: e01793-17. doi: 10.1128/AAC.01793-17
- Bender JK, Fleige C, Lange D, Klare I, Werner G. Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol transporter *Optra* in German clinical *Enterococcus* spp. Isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Sep 17. pii: S0924–8579(18)30268–1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.009
- Fiedler S, Bender JK, Klare I, et al.: Up-regulation of plasmid-encoded tetracycline determinants *tet(L)* and *tet(M)* reveals tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):871–81
- Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, et al.: Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat.* 2018 Nov 2;40:25–39. doi: 10.1016/j.drug.2018.10.002
- Neumann B, Prior K, Bender JK, et al.: A core genome multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol.* 2019 Feb 27;57(3). pii: e01686-18. doi: 10.1128/JCM.01686-18
- Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut: Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt* 2018;61:1310–1361
- Mischnik A, Werner G, Bender J, Mutters NT: Enterokokken mit speziellen Resistenzen – Epidemiologie, Hygiene und Therapie. *Dtsch med Wochenschr* 2019;144(08):553–560; DOI: 10.1055/a-0655-6454

Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und konstruktive Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials.

■ ^{1,3}Dr. Ingo Klare | ^{1,3}Dr. Jennifer K. Bender | ^{1,3}Prof. Dr. Guido Werner | ²Dr. Robby Markwart | ²Dr. Annicka Reuss | ²Dr. Muna Abu Sin | ²Dr. Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut | ¹Abteilung für Infektionskrankheiten – FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen | ²Abteilung für Infektionsepidemiologie – FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

³Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken

Korrespondenz: WernerG@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Klare I, Bender JK, Markwart R, Reuss A, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2017/2018.

Epid Bull 2019;37:365–372 | 10.25646/6236.2

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.