

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung

Die Gattung *Enterococcus*

Die grampositiven, katalasenegativen Enterokokken wurden früher zu den fäkalen Streptokokken gezählt, jedoch seit 1984 als eigene Gattung *Enterococcus* geführt [1, 2]. Von den mittlerweile über 35 bekannten Enterokokkenspezies haben *Enterococcus (E.) faecalis* und *E. faecium* die größte klinische Bedeutung und gehören als Besiedler des Intestinaltraktes zur normalen Darmflora von Mensch und Tier. In Stuhlproben kommen *E. faecalis* mit etwa 10^5 – 10^7 KBE/g (KBE, koloniebildende Einheiten) und *E. faecium* mit etwa 10^4 – 10^5 KBE/g vor [3], die allerdings zusammen mit den Enterobacteriaceae nur rund 1% der Dickdarmflora des Menschen verkörpern. Gelegentlich treten Enterokokken in der Vaginalflora, in den Gallenwegen, selten jedoch im Oropharynx auf. Darüber hinaus sind diese Bakterien im Boden, im Wasser und vor allem im Abwasser, ferner auf Pflanzen sowie auf pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln zu finden.

Enterokokken sind in der Lage, bei unterschiedlichen Umweltbedingungen zu wachsen, z. B. im pH-Bereich 4,6–9,9 (Optimum bei pH 7,5), bei Temperaturen von 5–50°C (Optimum bei 42,7°C; aber Resistenz gegen Hitzebehandlung bei 60°C für 30 min) und bei 6,5%iger Kochsalzkonzentration. Sie sind unempfindlich gegen eine 40%ige Gallekonzentration und zeichnen sich durch un-

vollständige Hämolyse (α -Hämolyse) aus [3, 4]. Weiterhin sind diese fakultativ anaeroben Bakterien gegen Austrocknung resistent und überleben auf abiotischen Oberflächen. Diese Charakteristika sind unter anderem Grundlage diagnostischer Identifizierungsschemata und werden auch bei krankenhaushygienischen Präventionsmaßnahmen berücksichtigt.

Durch Enterokokken wird eine Reihe von Infektionen verursacht, z. B. Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen (insbesondere im Abdominalbereich, oft auch polymikrobiell), Peritonitiden oder auch schwere Infektionen wie Bakteriämien/Septikämien und Endokarditiden. Die Enterokokkenseptikämien gelten als besonders schwerwiegend, ihre Gesamtmortalitätsraten werden mit 28–58% und die direkten Mortalitätsraten mit 31% angegeben [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Die genannten Infektionen können vor allem bei Früh- und Neugeborenen, bei älteren Personen sowie bei Patienten mit einem Grundleiden und/oder mit einer Immunsuppression auftreten. Gerade in den industriellen Ländern, in denen aufgrund des medizinischen Fortschritts immer mehr ältere Menschen leben (oft multimorbide Patienten) und gleichzeitig neue invasive medizinische Behandlungsmöglichkeiten existieren, steigt die Zahl von Risikopatienten für Enterokokkeninfektionen. Deutlich häufiger als Infektionen treten allerdings Kolonisierungen auf, wenngleich für Stammzelltransplantierte angegeben wurde, dass ca. ein

Drittel der VRE-kolonisierten Patienten eine Sepsis entwickelte [13].

Auch wenn Enterokokken lange Zeit als „bedingt pathogen“ eingeschätzt wurden, sind sie unter den durch Mikroorganismen verursachten Krankenhausinfektionen (nosokomiale Infektionen) die zweit- bis dritthäufigsten Erreger, vor allem bei katheterassoziierten Harnwegsinfektionen oder Bakteriämien.

E. faecalis ist für 60–95% und *E. faecium* für 5–40% der durch Enterokokken verursachten Infektionen und Besiedlungen von Patienten in deutschen oder anderen europäischen Krankenhäusern verantwortlich. In den Antibiotikaresistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) wurde gezeigt, dass sich der Anteil der *E. faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokkenstämme) in Krankenhäusern Mitteleuropas kontinuierlich erhöht hatte: 9,3% (1998) → 15,7% (2001) → 24,4% (2004) → 33,9% (2007) → 41,4% (2010) ([14], PEG-Daten aus 2010: persönliche Mitteilung M. Kresken, PEG). Die Häufigkeit des Auftretens dieser beiden wichtigsten Enterokokkenspezies wird von der Art des jeweiligen Krankenhauses und seinen klinischen Disziplinen, vom jeweiligen Patientengut (s. oben genannte Patienten) sowie von dem im Krankenhaus bzw. in der jeweiligen Klinikabteilung bestehenden Antibiotikaselektionsdruck beeinflusst. Als Risikofaktoren für Infektionen oder Besiedlungen von Patienten durch Entero-

kokken (und durch die in dieser Arbeit beschriebenen VRE) kommen eine vorherige Behandlung durch Antibiotika mit einer „Enterokokkenlücke“ (Präparate, die bei Enterokokken aufgrund ihrer natürlichen Resistenzen *nicht wirken*, z. B. *alle Cephalosporine*, s. unten) infrage. In diesem Zusammenhang kann auch die Behandlung von *Clostridium difficile*- oder anderen Anaerobierinfektionen mit Metronidazol oder anderen Antibiotika durch Unterdrücken der anaeroben Darmflora das Wachstum von Enterokokken begünstigen und ein Risikofaktor für nachfolgende Infektionen mit *E. faecium* sein [15, 16]. Außerdem sind längere Krankenhausaufenthalte mit vielgestaltigen antibakteriellen Chemotherapien, schwere Grunderkrankungen sowie intraabdominal- oder Herz/Thorax-chirurgische Eingriffe als Risikofaktoren für Enterokokken-/VRE-Infektionen zu nennen. Auch der Aufenthalt in spezifischen Krankenseinheiten (vor allem Hämatologie/Onkologie, Urologie/Nephrologie, Transplantations-einheiten, Neonatologie), Mängel in der Basishygiene, das medizinische Personal (inklusive Ärzte) als mögliche Überträger dieser Bakterien und der Kontakt eines Patienten zu anderen Enterokokken-/VRE-besiedelten oder -infizierten Patienten bzw. mit diesen Mikroorganismen kontaminierten medizinischen Geräten oder Oberflächen in der Patienten-umgebung (als Folge der hohen Umweltpersistenz von Enterokokken) kommen als weitere Risikofaktoren für eine Besiedlung von Patienten mit diesen Erregern in Betracht.

Antibiotikaresistenzen von Enterokokken

Von großer Bedeutung ist die breite Vielfalt der nachfolgend aufgeführten natürlichen (intrinsischen) und erworbenen Antibiotikaresistenzen von Enterokokken, die die Therapiemöglichkeiten bei Infektionen mit diesen Erregern (insbesondere durch *E. faecium*) stark einschränken können [17].

Natürliche Resistenzen besitzen Enterokokken gegen folgende Antibiotika:

- *alle* Cephalosporine,
- semisynthetische Penicilline (z. B. Oxacillin, Flucloxacillin) und Monobactame (Aztreonam),
- Polymyxine,
- Lincosamide,
- Streptogramine (z. B. Quinupristin/Dalfopristin: nur *E. faecalis*),
- Mupirocin (nur *E. faecalis*),
- Aminoglycoside (Low-level-Resistenzen),
- Vancomycin (Low-level-Resistenzen in *E. gallinarum* und *E. casseliflavus*).

Erworbene Resistenzen können bei Enterokokken zusätzlich vorliegen gegen:

- Ampicillin (meist *E. faecium*; sehr selten: *E. faecalis*),
- Makrolide,
- Aminoglycoside (High-level-Resistenzen),
- Chloramphenicol,
- Fluorchinolone (Hochresistenz bei Hospital-assoziierten *E.-faecium*-Stämmen [18]),
- Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecium*),
- Tetracycline inklusive der neuen Glycylcycline (Tigecyclin),
- Glycopeptide [meist *E. faecium*, sehr selten in *E. faecalis* (<1%)],
- Oxazolidinone (Linezolid).

Enterokokkeninfektionen werden üblicherweise mit Ampicillin, Amoxicillin, Acylureidopenicillinen oder ähnlichen Penicillinen behandelt, bei schweren Infektionen auch in Kombination mit Aminoglycosiden (Gentamicin, Streptomycin), um einen synergistischen und bakteriziden Effekt zu erzielen. Liegt jedoch bei dieser geplanten Therapie bereits eine Resistenz gegen *einen* Kombinationspartner vor (z. B. Ampicillin-Resistenz oder/und Aminoglycosid-Hochresistenz), kommt es zum Versagen des synergistischen Effektes. In diesem Fall wären Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) die Antibiotika der Wahl. Tritt dann eine Resistenz gegen Glycopeptide auf, verringern sich die therapeutischen Möglichkeiten dramatisch. In diesem Fall würden noch Quinupristin/Dalfopristin, Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin als Therapie-

tika bereitstehen. Quinupristin/Dalfopristin wirkt allerdings nur gegen *E. faecium* und nicht gegen *E. faecalis*; außerdem ist dieses Präparat in Deutschland nicht mehr im Handel, in den USA wird es von Monarch Pharmaceuticals Inc. angeboten. Daptomycin wird als Therapeutikum bei Enterokokkeninfektionen bezüglich seiner In-vivo-Wirksamkeit zum Teil unterschiedlich bewertet (hohe Eiweißbindung), und bei EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, [19]) sind für dieses Antibiotikum auch keine klinischen Grenzwerte, sondern nur ein mikrobiologischer Grenzwert des Wildtyps von ≤ 4 mg/l angegeben. Allerdings verweisen zahlreiche Arbeiten auf die Wirksamkeit von Daptomycin auch bei Enterokokkeninfektionen (Übersicht bei [20]). Linezolid und Tigecyclin sind bei Enterokokken sehr wirksame Präparate und Resistenzen gegen diese bisher noch selten bis sehr selten, können jedoch unter der Therapie mit ihnen auftreten. Linezolid-resistente Mutanten des betreffenden Enterokokkenstammes wurden teilweise schon nach wenigen Therapietagen isoliert [21, 22, 23].

Da bei klinischen *E.-faecium*-Isolaten in Deutschland 94–95% der Isolate resistent gegen Amoxicillin/Ampicillin sind (im Gegensatz zu *E. faecalis*: $\leq 1\%$) und auch bei ambulanten *E.-faecium*-Isolaten bereits eine Resistenzhäufigkeit von 68–82% gegen Amoxicillin/Ampicillin vorliegt [24], kommt der Überwachung der in erster Linie bei *E. faecium* vorkommenden übertragbaren Glycopeptidresistenztypen VanA und VanB (s. unten) eine entscheidende Bedeutung zu.

Zur Vancomycin-Resistenz der Enterokokken

Glycopeptide wie Vancomycin und Teicoplanin hemmen die Zellwandbiosynthese von Enterokokken (und anderen grampositiven Bakterien), indem sie am terminalen D-Alanin-D-Alanin des Pentapeptids, das für die Quervernetzung der langen (N-Acetyl-Glycosamin-N-Acetyl-Muraminsäure)_n-Ketten verantwortlich ist, binden. Dabei kommt es zu einer sterischen Abschirmung des Pentapeptids für die aufzubauende Quervernetzung

und zur Behinderung der nachfolgenden Transglycosylierungsreaktion (Folge: nicht intakter Mureinsacculus; Zelltod [25, 26, 27]). Vancomycin-resistente Enterokokkenstämme haben nun das terminale D-Alanin-D-Alanin dieses Penta-peptids durch D-Alanin-D-Lactat (z. B. bei VanA und VanB in *E. faecium*/*E. faecalis* und anderen Enterokokkenspezies) oder durch D-Alanin-D-Serin (z. B. bei VanC₁/VanC₂ in *E. gallinarum*/*E. casseliflavus* und in anderen Vancomycin-Resistenztypen) ausgetauscht (■ Tab. 1, [28]). Diese Modifikation führt beispielsweise beim **VanA-Typ** zu einer bis zu 1000-fach gesunkenen Bindungsfähigkeit von Vancomycin an das Pentapeptid und erklärt die Glycopeptidresistenz des entsprechenden Enterokokkenstammes mit meist sehr hohen MHK-Werten für Vancomycin (8–1000 mg/l) bei gleichzeitiger Kreuzresistenz zu Teicoplanin [MHK-Werte: (4–) 16–512 mg/l]. Allerdings gibt es auch seltene *vanA*-positive *E. faecium*-Isolate, die MHK-Werte für Vancomycin im resistenten Bereich (>4 mg/l), jedoch MHK-Werte für Teicoplanin von 2 mg/l („empfindlich“) aufweisen. Solche *vanA*-positiven (!), aber Teicoplanin-„empfindlichen“ Stämme, die auch in dem von den Krankenhäusern und klinisch mikrobiologischen Laboren an das RKI in Wernigerode eingesandten Stammmaterial auftraten, sollten bei der Befundung der Ergebnisse sicherheitshalber als potenziell Teicoplanin-resistent betrachtet werden.

Beim **VanB-Typ** liegt bei Enterokokken nur eine Resistenz gegen Vancomycin vor, gegen Teicoplanin sind sie empfindlich. Allerdings kann die Vancomycin-Resistenz der Enterokokkenisolate unterschiedlich stark exprimiert sein, was sich in MHK-Werten von ≤4 bis 1000 mg/l niederschlägt. Unter den an das RKI in Wernigerode eingesandten Enterokokkenstämmen existieren sogar *E. faecium*-Isolate mit Vancomycin-MHK-Werten von 2 oder gar 1 mg/l („empfindlich“), die aber in der PCR *vanB*-positiv sind. Das heißt, ein bestimmter Anteil der VanB-Stämme von *E. faecium* wird ohne Nachweis des *vanB*-Gens im klinisch mikrobiologischen Laboratorium nicht erfasst. Man sollte daher auch solche phänotypisch „Vancomycin-empfindlichen“, aber *vanB*-positiven *E. faecium*-Stäm-

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1387–1400 DOI 10.1007/s00103-012-1564-6
© Springer-Verlag 2012

I. Klare · W. Witte · C. Wendt · G. Werner

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung

Zusammenfassung

Enterokokken (vorrangig *E. faecalis*, *E. faecium*) sind bedeutende nosokomiale Erreger, die vor allem bei älteren und/oder immunsupprimierten Patienten auftreten. Sie besitzen ein breites Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen, von denen die übertragbaren Glycopeptidresistenzgenotypen *vanA* und *vanB* in Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE; Reservoir: *E. faecium*) sowie Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Linezolid, Tigecyclin) von besonderem Interesse sind. Außerdem zeichnen sich Enterokokken (einschließlich VRE) durch ihre leichte Übertragbarkeit aus und können somit als Indikatorkeim für eine nosokomiale Ausbreitung angesehen werden, wobei Kolonisationen deutlich häufiger auftreten als Infektionen. Seit einigen Jahren liegen die Resistenzhäufigkeiten gegen Vancomycin bei klinischen *E. faecium*-Isolaten bei 8–15% auf einem konstanten Niveau (aber mit lokalen und regionalen Schwankungen)

und zeigen für Teicoplanin einen leicht rückläufigen Trend. Dies korreliert mit der Verbreitung Hospital-assoziiertes *vanA*- und in den letzten Jahren *vanB*-positiver *E. faecium*-Stämme (Letztere assoziiert mit Teicoplanin-Empfindlichkeit). Die Ursachen für das deutlich zunehmende Auftreten von VanB-*E. faecium*-Stämmen sind offenbar multifaktoriell: durch therapeutische Faktoren verursacht (gestiegener Verbrauch an Enterokokken-/VRE-selektierenden Antibiotika in der Vergangenheit) und methodisch bedingt (EUCAST-gesenkte Glycopeptid-MHK-Grenzwerte für Enterokokken; häufigeres und verbessertes VRE-Screening; molekulare diagnostische Verfahren).

Schlüsselwörter

Enterokokken · Hospital-assoziierte Stämme · Vancomycin-Resistenz · *vanB E. faecium* · Antibiotikaselektionsdruck

Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance

Abstract

Enterococci (mainly *E. faecalis*, *E. faecium*) are important nosocomial pathogens predominantly affecting older and/or immunocompromised patients. The bacteria possess a broad spectrum of intrinsic and acquired antibiotic resistance properties. Among these, the transferrable glycopeptide resistance of the *vanA* and *vanB* genotypes in vancomycin-resistant enterococci (VRE; reservoir: *E. faecium*) as well as resistance to last resort antibiotics (e.g. linezolid and tigecycline) are of special concern. Enterococci (including VRE) are easily transferred in hospitals; however, colonizations are far more frequent than infections. Resistance frequencies for vancomycin in clinical *E. faecium* isolates have remained at a relatively constant level of 8–15% (but with local or regional variations) in recent years whereas frequencies for teicoplanin resistance have shown a slight de-

crease. Glycopeptide resistance trends correlate with a spread of hospital-associated *E. faecium* strains carrying the *vanA* and, with rising frequency in recent years, the *vanB* gene cluster, the latter being associated with teicoplanin susceptibility. This increased occurrence of *vanB*-positive *E. faecium* strains may be caused by an increased use of antibiotics selecting enterococci and VRE as well as due to methodological reasons (e.g. reduced EUCAST MIC-breakpoints for glycopeptides; increased use and sensitive performance of chromogenic VRE agars; increased use of molecular diagnostic assays).

Keywords

Enterococci · Hospital-associated strains · Vancomycin resistance · *vanB E. faecium* · Antibiotic selective pressure

me sicherheitshalber immer als potenziell Vancomycin-resistent setzen. Die zumeist auf mobilen Elementen (Plasmiden, Transposons) lokalisierten *vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster sind innerhalb der

Enterokokken effektiv übertragbar, können aber auch andere grampositive Erreger erreichen (z. B. *vanA* bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* oder *vanB* bei *Streptococcus bovis* [29, 30,

Tab. 1 Typen der erworbenen Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken [28]

Resistenz-Phänotyp	MHK _{Vancomycin} (mg/l)	MHK _{Teicoplanin} (mg/l)	Expression	Ligase	Lokalisation	Konjugativ übertragbar	Verbreitung in Enterokokkenarten
VanA ^a	(2–) 8–1000	(4–) 16–512	Induzierbar	D-Ala-D-Lac	P/C	+/-	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. hirae</i> , <i>E. raffinosus</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. mundtii</i> , <i>E. gallinarum</i> ^b , <i>E. casseliflavus</i> ^b
VanB ^a	(1–) 4–32 (–1000)	0,5–1	Induzierbar	D-Ala-D-Lac	C/P	+/-	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i> ^b , <i>E. casseliflavus</i> ^b
VanD ^c	16–512	0,5–64	Konstitutiv	D-Ala-D-Lac	C	–	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. raffinosus</i> , <i>E. gallinarum</i> ^b
VanE	8–32	0,5	Induzierbar	D-Ala-D-Ser	C	–	<i>E. faecalis</i>
VanG ^c	16	0,5	Induzierbar	D-Ala-D-Ser	C	+	<i>E. faecalis</i>
VanL	8	5	Induzierbar	D-Ala-D-Ser	C?	–	<i>E. faecalis</i>
VanM	>256	0,75/96 ^d	Induzierbar	D-Ala-D-Lac	P	+	<i>E. faecium</i>
VanN ^e	16	0,5–1	Konstitutiv	D-Ala-D-Ser	P	+/-	<i>E. faecium</i>

P Plasmid, C Chromosom, S sensitiv (keine MHK angegeben). ^aEinzelne *vanA*- oder *vanB*-positive Stämme von *E. faecium* können sehr niedrige MHK-Werte für Vancomycin besitzen. ^bErwerb des *vanA*-, *vanB*- oder *vanD*-Gencluster zusätzlich zum natürlich vorhandenen *vanC*₁-Gen (*E. gallinarum*) bzw. *vanC*₂-Gen (*E. casseliflavus*) dieser Spezies, aber ein sehr seltenes Ereignis. ^cSubtypen existieren (*vanB*₁ – *vanB*₃; *vanD*₁ – *vanD*₅; *vanG*₁ – *vanG*₂). ^dVerschiedene Stämme zeigen unterschiedliche MHK-Werte. ^eSiehe Literaturstelle [32].

31]) und stellen damit eine zusätzliche Bedrohung für Krankenhauspatienten dar. Dennoch ist das Reservoir der transferablen *vanA*- und *vanB*-kodierte Glycopeptidresistenz in *E. faecium* zu sehen; bei *E. faecalis* treten diese Resistenzen in unter 1% der Isolate auf. Während etwa bis 2003/2004 VanB-*E. faecium*-Stämme im klinischen Alltag eher selten waren, hat die Häufigkeit ihres Auftretens in den letzten Jahren stark zugenommen. Innerhalb der VRE-Einsendungen an das RKI in Wernigerode finden sich derzeit beide übertragbaren *van*-Typen nahezu gleich häufig. Darauf wird in einem eigenen Abschnitt dieses VRE-Beitrages eingegangen.

Bei den Enterokokken mit erworbenen Glycopeptidresistenzen sind mittlerweile 6 weitere Resistenztypen gefunden worden (**VanD**, **VanE**, **VanG**, **VanL**, **VanM**, **VanN**), bei denen das terminale D-Ala-D-Ala durch D-Ala-D-Lac oder D-Ala-D-Ser ausgetauscht ist [28, 32]. Bei Vorliegen von D-Ala-D-Lac (VanD, VanM) kann dies auch zur Kreuzresistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin führen, bei den anderen erworbenen Resistenztypen mit D-Ala-D-Ser endenden Pentapeptiden nur zur Vancomycin-Resistenz bei gleichzeitiger Teicoplanin-Empfindlichkeit (VanE, VanG, VanL, VanN; s. **Tab. 1**). Diese 6 neuen, teilweise übertragbaren Glycopeptidresistenztypen haben aber (bisher) keine klinische Bedeutung.

Bei den natürlichen (intrinsischen) **VanC**₁- (*E. gallinarum*) bzw. **VanC**₂-Typen (*E. casseliflavus*) mit ihrem terminalen D-Alanin-D-Serin ist die Bindungsfähigkeit des Vancomycins an das Pentapeptid längst nicht so effektiv reduziert wie beim D-Alanin-D-Lactat der VanA- oder VanB-Stämme von *E. faecium* oder *E. faecalis*. Dies führt daher auch nur zu Low-level-Resistenzen gegen Vancomycin mit MHK-Werten von 8 (–32) mg/l bei *E. gallinarum* und von nur (1–) 2–4 mg/l bei *E. casseliflavus* bei gleichzeitiger Teicoplanin-Empfindlichkeit beider Spezies.

Diese als Spezieseseigenschaften anzusehenden natürlichen Low-level-Vancomycin-Resistenzen VanC₁ (*E. gallinarum*) und VanC₂ (*E. casseliflavus*) sind chromosomal kodiert und nicht übertragbar. Solche Isolate haben klinisch gesehen (im Gegensatz zu den in **Tab. 1** dargestellten erworbenen Resistenztypen VanA und VanB) nur eine geringe Bedeutung [33, 34], und Patienten, die mit nur *vanC*₁- oder *vanC*₂-Genclustertragenden *E. gallinarum*- bzw. *E. casseliflavus*-Stämmen besiedelt/infiziert sind, brauchen auch nicht isoliert werden [35]. Der Nachweis der *vanC*₁- bzw. *vanC*₂-Resistenzgene mittels PCR kann zusätzlich als molekulares Diagnostikmerkmal zur Identifizierung verwendet werden. Molekulare Untersuchungen haben außerdem gezeigt, dass *E. casseliflavus* und die früher davon unterschiedene Spezies *E. fla-*

vescens die gleiche Spezies *E. casseliflavus* darstellen [36]).

Aufgrund der manchmal nicht eindeutigen oder widersprüchlichen Vancomycin-Resistenz-Phänotypen ist eine Bestimmung der zugrunde liegenden Resistenzgene mittels DNS-basierter Verfahren von wichtigem diagnostischem Wert, unter anderem auch für eine Bestätigung der *vanC*-spezifischen Spezies *E. gallinarum* und *E. casseliflavus*. Hierzu stehen verschiedene PCR, Real-time-PCR und hybridisierungsbasierte Assays zur Verfügung, die häufig parallel (als Multiplex-PCR) mehrere Resistenzgene und speziesspezifische Marker erfassen. „In-house-Lösungen“ und kommerziell angebotene Systeme sind hier gleichwertig [37, 38], wobei die kommerziellen Systeme ausschließlich die häufigsten Typen *vanA*, *vanB* und teilweise *vanC* erfassen. Bei Vancomycin-Resistenz und keinem nachweisbaren *vanA*-, *vanB*- oder *vanC*-Gencluster ist empfohlen, diese Isolate zur Überprüfung an ein Referenzlabor zu schicken. Nach unserem Kenntnisstand ist in Deutschland bisher der *vanD*-Typ einmal in 2 Isolaten von *E. faecium* nachgewiesen worden [39]. Eine weitere Möglichkeit zur Identifizierung von Enterokokken mit molekularen Methoden wäre die PCR der 16S-rRNA-Sequenzen [40, 41]. Diese molekularen Methoden stellen wertvolle Ergänzungen zu biochemischen Identifizierungstests dar (z. B. „Bunte Reihe“ im Mikromaßstab oder

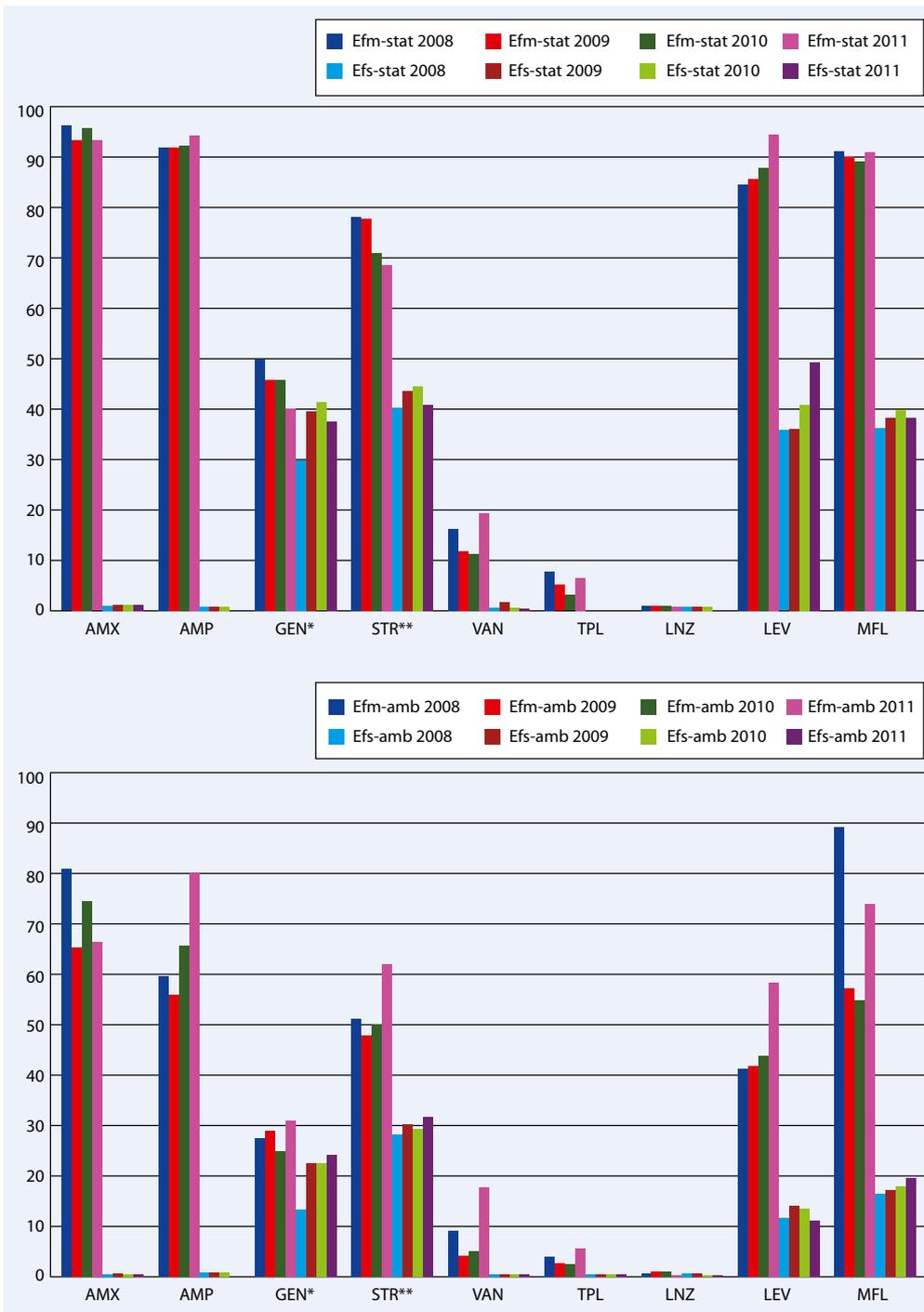


Abb. 1 ◀ Häufigkeiten von Resistenzen (%) bei *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolaten jeweils aus dem stationären Bereich von Krankenhäusern (oben) und aus dem ambulanten Bereich (unten) in Deutschland 2008 bis 2011 gegen 9 Antibiotika (ARS-Daten, s. <https://ars.rki.de>). *Efm E. faecium*, *Efs E. faecalis*, *amb* ambulanter Bereich, *stat* stationärer Bereich, *AMX* Amoxicillin, *AMP* Ampicillin, *GEN** Gentamicin (*nur High-level-Resistenz mit MHK-Werten von >500 mg/l angegeben), *STR*** Streptomycin (**nur High-level-Resistenz mit MHK-Werten von >1000 mg/l angegeben), *VAN* Vancomycin, *TPL* Teicoplanin, *LNZ* Linezolid, *LEV* Levofloxacin, *MFL* Moxifloxacin. Grundlage dieser prozentualen Resistenzhäufigkeiten sind die bei ARS angegebenen sehr unterschiedlichen Anzahlen der ausgewerteten Isolate bei den einzelnen Antibiotika im Zeitraum 2008 bis 2011: bei *Efm-amb* zwischen 58 und 408 Isolate, bei *Efs-amb* zwischen 1410 und 9171 Isolate, bei *Efm-stat* zwischen 175 und 4450 Isolate und bei *Efs-stat* zwischen 742 und 6646 Isolate (Einzelheiten s. unter <https://ars.rki.de>)

Einsatz von Automaten mit Identifizierungs- und Resistenzbestimmungssystemen).

In sehr seltenen Fällen kann es *E. galinarum*- und *E. casseliflavus*-Isolate geben, die neben ihrer natürlichen *vanC*₁- bzw. *vanC*₂-vermittelten Low-level-Vancomycin-Resistenz zusätzlich ein *vanA*-, *vanB*- (oder auch äußerst selten auch ein *vanD*-) Gencluster besitzen (■ Tab. 1),

das jeweils auch parallel zum *vanC*₁- oder *vanC*₂-Gen in der PCR nachweisbar ist [42, 43, 44]. Solche (*vanC*₁/*vanC*₂ + *vanA*)- oder (*vanC*₁/*vanC*₂ + *vanB*)-Stämme treten dann phänotypisch wie *VanA*- oder *VanB*-Isolate von *E. faecium* in Erscheinung.

Wie auch anhand der an das RKI in Wernigerode eingesandten VRE-Stämme zu sehen war, kann es bei Laborauto-

maten zur bakteriellen Identifizierung und Resistenzbestimmung gelegentlich vorkommen, dass ein Stamm als „Vancomycin- (ggf. und Teicoplanin)-hochresistenter *E. casseliflavus*“ diagnostiziert wird. Dies könnte dann theoretisch ein solches zuvor beschriebenes *vanC*₂-Isolat mit zusätzlichem *vanA*- oder *vanB*-Gencluster sein, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass es sich um einen fehl-

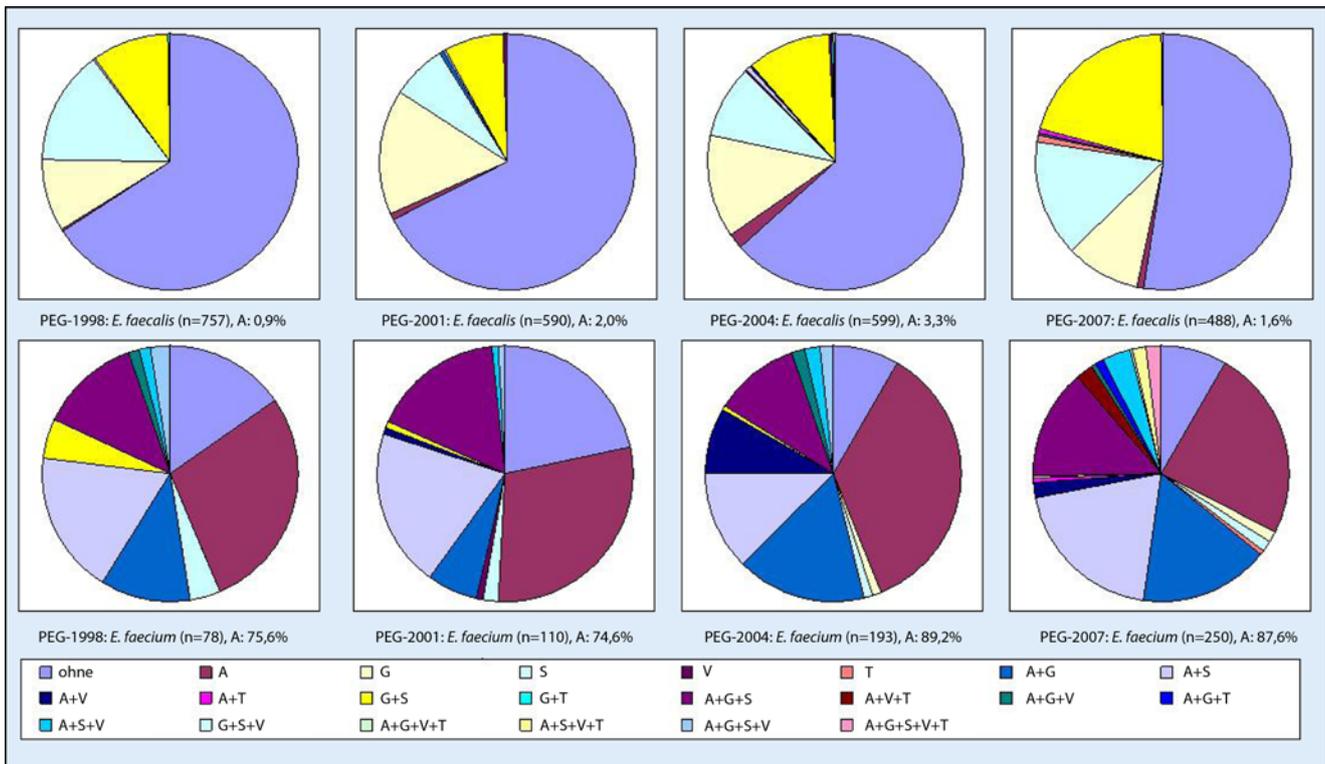


Abb. 2 ▲ Häufigkeiten von Einzel- und Multiresistenzen (%) gegen verschiedene Antibiotika bei *E.-faecalis*- (oben) bzw. *E.-faecium*-Isolaten (unten) aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) der Jahre 1998, 2001, 2004 und 2007. Resistenzen gegen A Ampicillin, G Gentamicin (Hochresistenz), S Streptomycin (Hochresistenz), V Vancomycin, T Teicoplanin; ohne keine dieser Antibiotika. Die oben genannten, zeilenweise je von links nach rechts angeordneten Farbsymbole der Einzel- und Multiresistenzen entsprechen der in den Kreisdiagrammen jeweils oben mit den empfindlichen Isolaten (ohne Resistenzen) beginnend und im Uhrzeigersinn aufgetragenen Reihenfolge dieser (Multi-)Resistenzen. Zusätzlich sind unter jedem Kreisdiagramm die Häufigkeiten der Ampicillin-Resistenz (A, Gesamtresistenz von Ampicillin aus Einzel- und Multiresistenzen berechnet) für *E. faecalis* (oben) bzw. *E. faecium* (unten) in den einzelnen Jahren der PEG-Resistenzstudien angegeben

identifizierten Vancomycin- (und Teicoplanin-)hochresistenten *E. faecium* handelt.

Hier helfen 2 einfache Tests zur eindeutigen Identifizierung weiter:

- Nachweis der Beweglichkeit von *E. casseliflavus* und *E. gallinarum*: mittels Motility GI-Medium (Difco, Cat.-No. 286910. Semisolid gelatin heart infusion medium for demonstrating microorganism motility). *E. casseliflavus* und *E. gallinarum* sind beweglich, und es zeigt sich nach Beimpfung und Übernachtbebrütung des Mediums eine diffuse Wachstumszone rings um den senkrechten Einstichkanal dieses Agarmediums im Teströhrchen.
- Nachweis des gelben Pigments von *E. casseliflavus*: Eine makroskopische Beurteilung des frischen Kolo-

niematerials von *E. casseliflavus* auf einer weißen Oberfläche lassen das gelbe Pigment dieser Spezies erkennen. Ein gelbes Pigment besitzt zwar auch *E. mundtii*, jedoch ist diese Spezies unbeweglich. Im Gegensatz dazu ist *E. gallinarum* zwar beweglich, aber ohne gelbes Pigment; *E. faecium* und *E. faecalis* sind weder beweglich, noch gelb pigmentiert.

Enterokokken mit übertragbarer Vancomycin-Resistenz wurden erstmals 1988 zeitgleich in Frankreich und England beschrieben [45, 46] und haben sich heute weltweit verbreitet, wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten in den einzelnen Ländern. Von den in **Tab. 1** aufgeführten erworbenen Vancomycin-Resistenztypen haben VanA und VanB große klinische Bedeutung erlangt; als Ausnahme können Kliniken in nordeuropäi-

schen Ländern (Dänemark, Norwegen, Schweden, Finnland, Island) genannt werden, in denen die Resistenzraten von Enterokokken gegen Glycopeptide gering sind [47].

Resistenzen von Enterokokken und von *vanA*- oder *vanB*-positiven *E. faecium* gegen andere Antibiotika

Die **Abb. 1** zeigt die Antibiotikaresistenzhäufigkeiten von *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolaten aus dem stationären Bereich der Krankenhäuser (oben) und aus dem ambulanten Bereich (unten) in Deutschland im Zeitraum von 2008 bis 2011 (Daten aus [24]). *E. faecium* stellt sich als die Spezies mit dem deutlich breiteren Resistenzspektrum im Vergleich zu *E. faecalis* dar. Im stationären Bereich war ein Anstieg der Levofloxacin-Resis-

Tab. 2 Häufigkeit von Resistenzen bei *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E.-faecium*-Isolaten gegen verschiedene Antibiotika (VRE-Einsendungen in 2010 bzw. 2011 an das RKI in Wernigerode)

Antibiotikum	Resistenzhäufigkeiten in 2010, n (%)		Resistenzhäufigkeiten in 2011, n (%)	
	<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>) n=144	<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>) n=146	<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>) n=395	<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>) n=300
PEN	144 (100,0)	146 (100,0)	394 (99,7)	299 (99,7)
AMP	144 (100,0)	146 (100,0)	394 (99,7)	299 (99,7)
GEN (Hochres.)	82 (56,9)	62 (42,5)	260 (65,8)	56 (18,7)
STR (Hochres.)	70 (48,6)	68 (46,6)	180 (45,6)	125 (41,7)
VAN	144 (100,0)	140 (95,9)	395 (100,0)	296 (98,7)
TPL	144 (100,0)	0 (0,0)	395 (100,0)	7 (2,3) ^b
DAP ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Q/D	1 (0,7)	2 (1,4)	4 (1,0)	26 (8,7)
CLI	141 (97,9)	135 (92,5)	392 (99,2)	281 (93,7)
ERY	142 (98,6)	135 (92,5)	393 (99,5)	284 (94,7)
CIP (norm. Res.)	143 (99,3)	146 (100,0)	393 (99,5)	299 (99,7)
CIP (Hochres.)	141 (97,9)	145 (99,3)	387 (98,5)	292 (97,3)
MFL	143 (99,3)	146 (100,0)	392 (99,2)	298 (99,3)
LNZ	6 (4,2)	1 (0,7)	14 (3,5)	5 (1,7)
TET	55 (38,2)	12 (8,2)	262 (66,3)	38 (12,7)
TGC	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RAM	138 (95,8)	144 (98,6)	385 (97,5)	293 (97,7)
SXT	62 (43,1)	38 (26,0)	184 (46,6)	207 (69,0)
CMP ^c	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)

PEN Penicillin G, AMP Ampicillin, GEN Gentamicin (Hochresistenz: >128 mg/l), STR Streptomycin (Hochresistenz: >512 mg/l), VAN Vancomycin, TPL Teicoplanin, DAP Daptomycin, Q/D Quinupristin/Dalfopristin, CLI Clindamycin, ERY Erythromycin, CIP Ciprofloxacin (CIP-Hochresistenz ≥32 mg/l), MFL Moxifloxacin, LNZ Linezolid, TET Tetracyclin, TGC Tigecyclin, RAM Rifampicin, SXT Trimethoprim/Sulfamethoxazol, CMP Chloramphenicol. ^aIn-vivo-Wirksamkeit wird in wissenschaftlicher Literatur kontrovers diskutiert, daher sind in EUCAST keine klinischen MHK-Grenzwerte für DAP bei Enterokokken angegeben, aber der Wildtyp zeigt MHK-Werte von ≤4 mg/l (s. Literaturstelle [19]). ^b7 *vanB*-positive *E.-faecium*-Isolate besaßen zusätzlich das *vanA*-Gen (beide *van*-Gene in PCR nachweisbar, Stämme sahen phänotypisch anhand der MHK-Werte für VAN und TPL wie *vanA*-Stämme aus. ^cKeine klinischen MHK-Grenzwerte für CMP bei Enterokokken in EUCAST angegeben, daher wurde der MHK-Breakpoint aus CLSI verwendet: resistent ≥32 mg/l)

tenzhäufigkeit bei *E. faecium* (von 85 auf 95%) und bei *E. faecalis* (von 36 auf 49%) zu beobachten **■ Abb. 1**. Bei den *E.-faecium*-Isolaten aus diesem Bereich liegen die Resistenzhäufigkeiten gegen Amoxicillin bzw. Ampicillin deutlich über 90%. Gleichzeitig gehen bei diesen Isolaten die Hochresistenzraten gegen Gentamicin und Streptomycin zurück. Der deutlichere Anstieg der Häufigkeit der Vancomycin- im Vergleich zur Teicoplanin-Resistenz bei *E. faecium* aus dem stationären Bereich im Jahr 2011 (ARS-Resistenzhäufigkeiten: Vancomycin 19,1%; Teicoplanin 6,2%; [24]) ist ein Hinweis auf das vermehrte Auftreten *vanB*-positiver Isolate, die nur Vancomycin-resistent sind. Auch die Daten zweier Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft deuten dies bei den *E.-faecium*-Isolaten an: 2007 (n=250 Isolate) waren 10,8% Van-

comycin- und 6,4% Teicoplanin-resistent, 2010 (n=301 Isolate) waren 12,6% Vancomycin- und 5,0% Teicoplanin-resistent ([14], Daten für 2010: persönliche Mitteilung M. Kresken, PEG). Im European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) werden für Deutschland Vancomycin-Resistenzraten von 15% (2007) bis 8% (2010) angegeben [48].

Bei *E.-faecium*- bzw. *E.-faecalis*-Stämmen im ambulanten Bereich sind geringere Resistenzhäufigkeiten als bei den Isolaten aus dem stationären Bereich gegen die bei ARS ausgewerteten Antibiotika festzustellen. Allerdings stiegen bei *E. faecium* aus dem ambulanten Bereich die Raten für Ampicillin-, Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenzen und für Chinolon-Resistenzen (Le-

vofloxacin, Moxifloxacin) an. Überraschenderweise waren im Jahr 2011 bei den *E.-faecium*-Isolaten aus dem ambulanten Bereich 18,4% (67 von 365 Isolaten) Vancomycin- und 6,2% (21 von 340 Isolaten) Teicoplanin-resistent. Hier liegt aber dennoch vermutlich *kein* „VRE-Reservoir“ außerhalb der Krankenhäuser vor; vielmehr dürfte diese Beobachtung wohl eher auf ehemalige und nun in den ambulanten Bereich entlassene Krankenhauspatienten zurückzuführen sein, die die entsprechenden antibiotikaresistenten Erreger (hier VRE) mitnahmen. In diesem Zusammenhang ist es manchmal nicht ganz einfach, die Trennlinie zwischen stationären und ambulanten Patienten festzulegen.

In **■ Abb. 2** sind die Häufigkeiten (%) von Einzelresistenzen und Multiresistenzmustern gegen verschiedene Antibiotika bei *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie der Jahre 1998, 2001, 2004 und 2007 dargestellt. Diese Daten zeigen, dass

- über 50% der *E.-faecalis*-Isolate noch empfindlich gegen alle in den PEG-Studien getesteten und klinisch bedeutsamen Antibiotika sind,
- Multiresistenzen (unter Beteiligung von bis zu 5 Antibiotika) hauptsächlich bei *E. faecium* zu finden sind und
- bei *E. faecium* innerhalb dieses Zeitraumes ein Ampicillin-Resistenzanstieg als Gesamtresistenzrate (Ampicillin-Resistenz allein und gekoppelt mit anderen Antibiotika) von ca. 76% auf ca. 88% zu verzeichnen war.

Außerdem haben die Multiresistenzmuster bei *E. faecium* zwischen 1998 und 2007 deutlich an Vielfalt zugenommen, wobei im Gegenzug der Anteil der sensiblen *E.-faecium*-Isolate von 15% (1998) auf 8% (2007) sank (untere Reihe der grafischen Darstellung). Bei *E. faecalis* nahm die Häufigkeit von Multiresistenzen in diesem Zeitraum ebenfalls zu (wenn auch in geringerem Umfang), sodass der Anteil der sensiblen Isolate von 66 auf 53% sank. Dennoch ist die Ampicillin-Gesamtresistenzrate bei *E. faecalis* (bisher) immer noch sehr günstig; sie lag in den 4 ausgewerteten PEG-Resistenzstudien zwischen 0,9 und 3,3%.

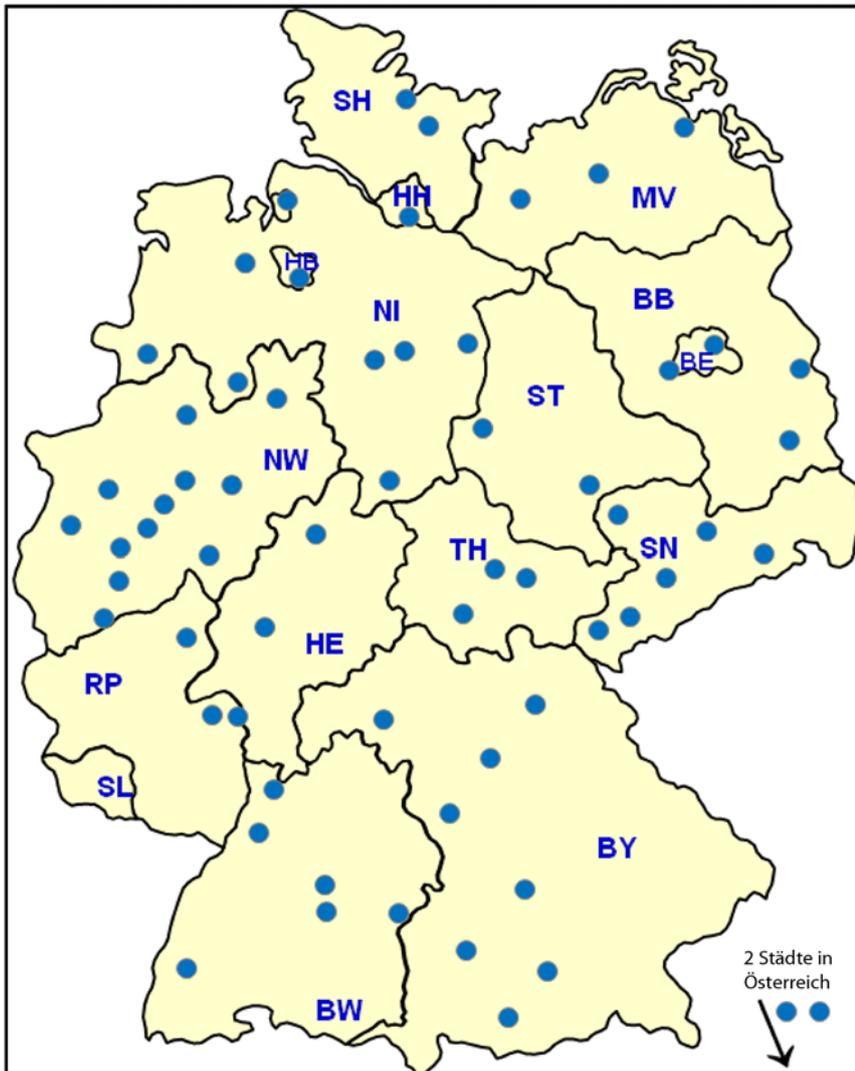


Abb. 3 ▲ Geografische Lage der klinisch-mikrobiologischen Labore, die an das RKI in Wernigerode Enterokokkenisolate (meist VRE) mit klinisch-epidemiologischer Fragestellung einsandten (in größeren Städten: mehrere Einsender)

In **Tab. 2** sind die Resistenzhäufigkeiten der im Jahr 2010 und 2011 von den Krankenhäusern und klinisch-mikrobiologischen Laboren nahezu aller Bundesländer (**Abb. 3**) an das RKI in Wernigerode eingesandten *vanA*- und *vanB*-positiven *E. faecium*-Stämme gegen andere Antibiotika enthalten. Grundlage dieser Auswertung sind die bei EUCAST [19] angegebenen klinischen Grenzwerte für die einzelnen Antibiotika. In Fällen, in denen bei EUCAST keine Grenzwerte angegeben waren, wurde auf andere Resistenzstandards [Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) der USA, [49, 50] oder Deutsches Institut für Normung (DIN) [51, 52]] zurückgegriffen. Es zeigt sich, dass besonders die von EU-

CAST zum 01.01.2012 eingeführten neuen Grenzwerte für Vancomycin (resistent >4 mg/l) und Teicoplanin (resistent >2 mg/l) [19] zu einer deutlich verbesserten Erfassung der *vanB*-Stämme führt, deren MHK-Werte für Vancomycin aufgrund unterschiedlich starker Expression des *vanB*-Genclusters (wie oben geschildert) zwischen (1–2-) 4–1000 mg/l schwanken können. Weiterhin zeigte sich, dass *E. faecium*-Stämme mit Resistenzen gegen wichtige Reserveantibiotika wie Linezolid und Tigecyclin noch sehr selten auftreten [21, 22, 23]. Überraschend gute In-vitro-Aktivität zeigt das ältere Antibiotikum Chloramphenicol, auch wenn es nur bakteriostatisch wirkt. Außerdem ist schon an der Ampicillin-Resistenz und

an der Ciprofloxacin-Hochresistenz zu erkennen, dass es sich offensichtlich bei nahezu allen VRE-Einsendungen an das RKI in Wernigerode der Jahre 2010 und 2011 um die im nächsten Abschnitt beschriebenen Hospital-assoziierten Stämme von *E. faecium* handelt.

In **Tab. 3** sind unter (A) die Krankenhausstationen aufgeführt, auf denen bei Patienten *vanA*- bzw. *vanB*-positive *E. faecium*-Stämme isoliert und die als Enterokokkeneinsendungen der Jahre 2010 und 2011 am RKI in Wernigerode analysiert wurden. Daraus ist zu entnehmen, dass VRE vor allem in der allgemeinen Chirurgie (mit Intensivstation, ITS), in der Inneren Medizin (mit und ohne ITS), in der Hämatologie/Onkologie und in der Urologie/Nephrologie isoliert wurden [in **Tab. 3**, unter (A) kursiv hervorgehoben].

Unter (B) dieser Tabelle sind die klinischen Materialien aufgeführt, aus denen die *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate der Enterokokkeneinsendungen in den Jahren 2010 bzw. 2011 an das RKI in Wernigerode stammten: Wundabstriche, andere Abstriche (außer Wund- und Rektalabstriche), Venenkatheter und Blutkulturen waren neben den „klassischen“ Materialien wie Stuhlproben/Rektalabstriche und Urine (Mittelstrahl- und Katheterurine) die vorrangigen klinischen Materialien.

Auftreten Hospital-assoziiertes Stämme von *E. faecium*

Die eingangs genannten Risikofaktoren für Enterokokken/VRE-Infektionen oder -Besiedlungen tragen dazu bei, dass in den Krankenhäusern Hospital-assoziierte multiresistente *E. faecium*-Stämme auftreten, die sich aufgrund ihrer Umweltpersistenz und von Mängeln in der Basishygiene leicht verbreiten können. Das mittlerweile in verschiedenen deutschen Kliniken beobachtete gehäufte Auftreten Ampicillin/Vancomycin-resistenter *E. faecium* des *vanA*- oder *vanB*-Genotyps sowie Ausbrüche von Infektionen und Besiedlungen mit diesen Erregern konnten im RKI in Wernigerode mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) und Multilocussequenztypisierung (MLST) molekular charakterisiert und die auf-

Tab. 3 Krankenhausstationen (A) und klinische Materialien (B), aus denen *vanA*- bzw. *vanB*-positive *E. faecium*-Stämme isoliert wurden (Enterokokkeneinsendungen an das RKI in Wernigerode in 2010 und 2011; ITS, Intensivstation)

(A) Krankenhaus-Station	VRE-Einsendungen in 2010				VRE-Einsendungen in 2011			
	<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ambulanter Bereich	2	1,39	2	1,36	5	1,25	8	2,65
Reha-Klinik	12	8,33	0	0,00	13	3,27	0	0,00
HNO-Klinik	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,33
Anästhesie	3	2,08	0	0,00	1	0,25	5	1,66
Intensivtherapie	6	4,17	1	0,68	25	6,28	13	4,30
Transplantat.-Chirurgie (ITS)	1	0,69	1	0,68	10	2,51	5	1,66
Allgemeine Chirurgie (ITS)	24	16,67	38	26,03	67	16,83	79	26,16
Internistische ITS	19	13,19	32	21,92	57	14,32	30	9,93
Innere Medizin	21	14,58	18	12,33	56	14,07	43	14,24
Chirurgie	3	2,08	5	3,42	8	2,01	15	4,97
Unfallchirurgie	3	2,08	4	2,74	1	0,25	1	0,33
Herzchirurgie	0	0,00	2	1,37	8	2,01	0	0,00
Neurochirurgie/Neurologie	2	1,39	1	0,68	4	1,01	6	1,99
Psychiatrie	0	0,00	2	1,37	0	0,00	1	0,33
Hämatologie/Onkologie	14	9,72	10	6,85	24	6,03	25	8,28
Geriatrie	6	4,17	3	2,05	4	1,01	6	1,99
Urologie/Nephrologie	5	3,47	16	10,96	34	8,55	13	3,31
Dermatologie	0	0,00	1	0,68	0	0,00	0	0,00
Gynäkologie	0	0,00	1	0,68	0	0,00	2	0,66
Pädiatrie/Neonatologie	8	5,55	0	0,00	1	0,25	1	0,33
Dialyse	0	0,00	0	0,00	1	0,25	0	0,00
Orthopädie	1	0,69	2	1,37	1	0,25	0	0,00
Unbekannt	14	9,72	8	5,48	79	19,85	48	15,89
Summe	144	100,00	146	100,00	398	100,00	302	100,00
(B) Klinisches Material	VRE-Einsendungen in 2010				VRE-Einsendungen in 2011			
	<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)		<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Biopsie	1	0,69	0	0,00	1	0,25	0	0,00
Blutkultur	11	7,64	14	9,59	20	5,03	18	5,96
Bronchiallavage	3	2,08	3	2,05	4	1,00	1	0,33
Drainage	3	2,08	2	1,37	7	1,76	8	2,65
Venenkatheter	10	6,94	7	4,79	10	2,51	12	3,97
Punktat	3	2,08	4	2,74	7	1,76	18	5,96
Sekret	3	2,08	4	2,74	2	0,50	3	0,99
Sputum	1	0,69	1	0,68	2	0,50	0	0,00
Stuhl/Rektalabstrich	9	6,25	9	6,16	119	29,90	69	22,84
Andere Abstriche	18	12,50	8	5,48	35	9,00	26	8,61
Trachealsekret	0	0,00	0	0,00	4	1,01	0	0,00
Katheterurin	18	12,50	9	6,16	36	9,05	21	6,95
Mittelstrahlurin	41	28,47	42	28,77	88	22,11	60	19,87
Wundabstrich	16	11,11	34	23,29	47	11,81	37	12,25
Unbekannt	7	4,86	9	6,16	15	3,77	29	9,60
Summe	144	100,00	146	100,00	398	100,00	302	100,00

getretenen *E. faecium*-Stämme verschiedenen Sequenztypen des klonalen Komplexes CC17 zugeordnet werden [53, 54, 55, 56, 57]. Die Selektion dieser Hospital-VRE geschieht vermutlich eher auf indirektem Weg – d. h. durch die Unterdrückung der anaeroben Darmflora bei Anwendung von Metronidazol (unwirksam bei Enterokokken) und/oder von in den letzten Jahren in den Kliniken gestiegenen Verbräuchen von Breitspektrum-Cephalosporinen und -Penicillinen [58], die gegen gramnegative Bakterien, nicht aber gegen (Ampicillin-resistente) Enterokokken wirken – und wohl weniger durch den direkten Einsatz von Vancomycin. Krankenhaus-assoziierte VRE verbreiten sich ähnlich wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) auch in verschiedenen Einrichtungen und Bundesländern, z. B. infolge von Patientenverlegungen. Durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters können innerhalb eines Klinikums auch verschiedene Klone dieser multiresistenten *E. faecium*-Stämme existieren [53]. Die Insertionssequenz ISI6 und weitere Determinanten (*esp*, *hylEfm*) sind geeignete Marker zur Erkennung dieser Hospitalstämme von *E. faecium* [59, 60, 61].

Gehäuftes Auftreten *vanA*- und *vanB*-positiver *E. faecium*-Isolate

Seit Mitte 2003 wurde in deutschen Krankenhäusern die vermehrte Verbreitung Hospital-assoziiierter und Virulenzmarker-tragender *vanA*- und *vanB*-positiver *E. faecium*-Stämme beobachtet, die 2004/2005 auch zu einigen Ausbrüchen von Infektionen und Besiedlungen vor allem in südwestdeutschen Krankenhäusern führten. Gut erkennbar ist diese Situation noch heute am Anstieg der Resistenzhäufigkeiten bei *E. faecium* gegen Vancomycin von 4 auf 13% und gegen Teicoplanin von 1 auf 5% zwischen dem ersten und zweiten Halbjahr 2003 in den VRE-Einsendungen des Labors Dr. Limbach, Heidelberg (■ **Abb. 4**; alle Daten sind patientenbereinigt, d. h. jeweils 1 Isolat pro Patient).

In den Folgejahren wurde im Labor Dr. Limbach eine weitere, stetig steigende Rate an Glycopeptid-resistenten *E. faecium* in südwestdeutschen Kran-

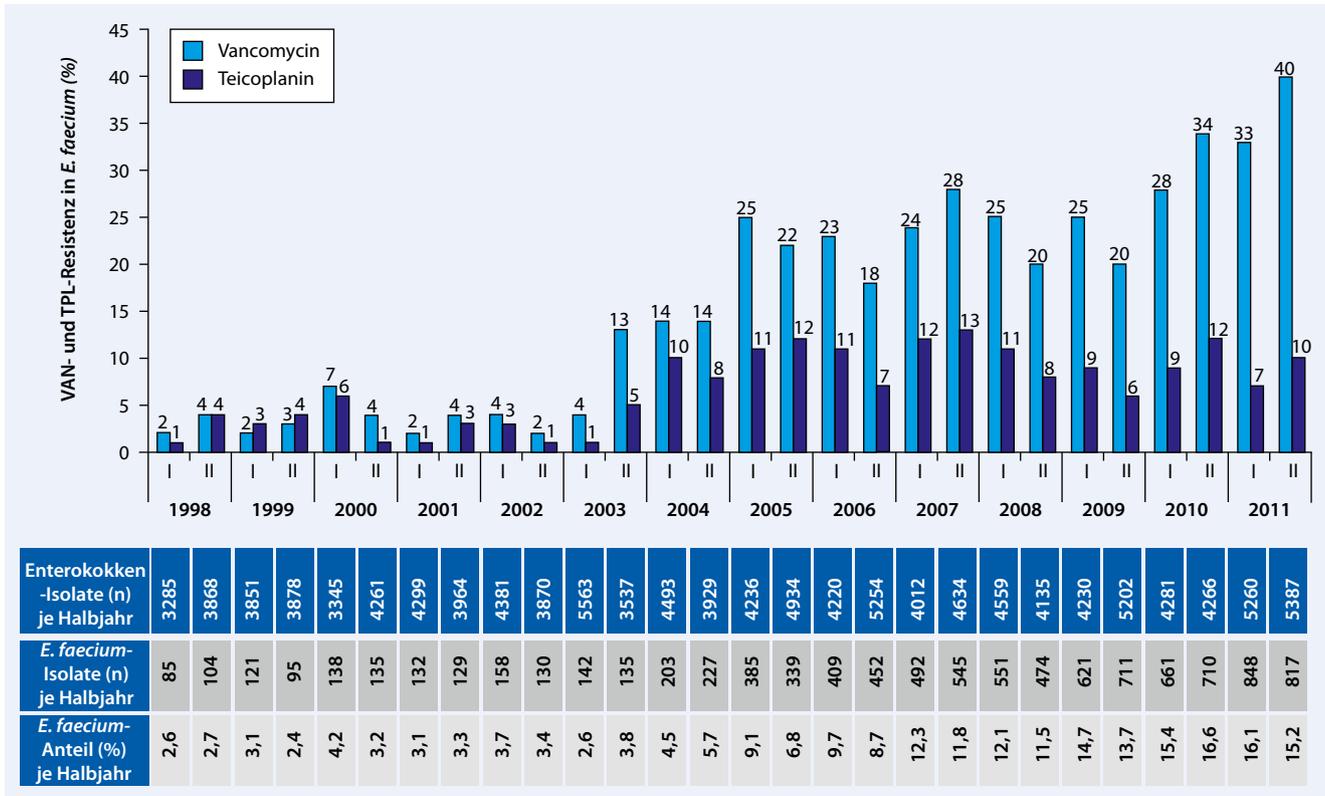


Abb. 4 ▲ Häufigkeiten von Vancomycin- bzw. Teicoplanin-Resistenzen (%) bei *E.-faecium*-Isolaten aus südwestdeutschen Krankenhäusern 1998 bis 2011 (Daten aus dem Labor Dr. Limbach, Heidelberg; alle Daten sind patientenbereinigt, d. h. 1 Isolat pro Patient)

kenhäusern beobachtet, die (über verschiedene Zwischenstufen) im zweiten Halbjahr 2011 für Vancomycin 40% (!) erreichte (bei mehr oder weniger gleichbleibender Häufigkeit der Teicoplanin-Resistenz von ca. 10% ± 3–4% im Zeitraum 2004 bis 2011). Diese Zahlen sind ein Indiz dafür, dass es in den letzten Jahren zu einem stark gehäuften Auftreten *vanB*-positiver *E.-faecium*-Isolate (die nur Vancomycin-resistent sind) in den südwestdeutschen Krankenhäusern gekommen sein muss. Untermauert werden diesen Daten durch den steigenden Anteil der *E.-faecium*-Isolate in allen Enterokokkeneinsendungen des Labors Dr. Limbach. Dieser erhöhte sich von 2,6% im 1. Halbjahr 1998 auf über 16% in den Jahren 2010 und 2011 (unterer Teil der **Abb. 4**). Die in **Abb. 4** zeitlich dargestellten Häufigkeitsverteilungen der Vancomycin- bzw. Teicoplanin-Resistenz von *E.-faecium*-Isolaten des Labors Dr. Limbach sind vergleichbar mit denen der verschiedenen VRE-Typen aus den Stammeinsendungen an

das RKI in Wernigerode zwischen 2000 und 2011 (**Abb. 5**). Während *vanB-E.-faecium*-Stämme bis 2003 noch sehr selten auftraten, kam es ab 2004 zu einer immer häufigeren Einsendung dieser Erreger, insbesondere in den Jahren 2009, 2010 und 2011 (**Abb. 5**).

Dieses gehäufte Auftreten *vanB*-positiver Hospital-assoziiierter *E.-faecium*-Isolate war auch bei Patienten innerhalb des betreffenden Krankenhauses verschiedener deutscher Städte vor allem in den Jahren 2010 und 2011 festzustellen. Bei einigen Krankenhäusern wurde die Identität oder nahe Verwandtschaft dieser Erreger mittels der zwar sehr zeit- und kostenintensiven, aber auch sehr genauen *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse (Pulsfeldgelelektrophorese, PFGE; bei Enterokokken nach wie vor als „Goldstandard“ in der Genotypisierung angesehen) im RKI in Wernigerode nachgewiesen.

Die Ursachen für ein vermehrtes Auftreten von bzw. für die ansteigenden Fallzahlen an *vanB*-positiven *E.-faecium*-Isolaten sind offensichtlich multifaktoriell

und könnten die nachfolgenden Punkte einschließen: Seit 2001 werden hohe Verbräuche von Penicillinen mit oder ohne β -Lactamase-Inhibitor, von Chinolonen und von Erst- und Zweitgenerations-Cephalosporinen in deutschen Krankenhäusern registriert. Diese und auch die stark gestiegenen Verbräuche an Carbapenemen seit 2004 und von Glycopeptiden (vor allem Vancomycin) ab 2008 könnten einen hohen Selektionsdruck auf Enterokokken und VRE bewirkt haben [58]. Außerdem dürfte der seit Jahren bestehende hohe Verbrauch von Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporinen in den Intensivstationen deutscher Krankenhäuser [58] dazu beigetragen haben. Aus der Praxis weiß man, dass die Selektion bestimmter Erreger und die damit verbundenen Resistenzhäufigkeitsanstiege nach einem bestehenden Antibiotikaselektionsdruck erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung sichtbar werden.

Neben den in den letzten Jahren stark gestiegenen Antibiotikaverbräuchen könnten aber auch methodische Gründe

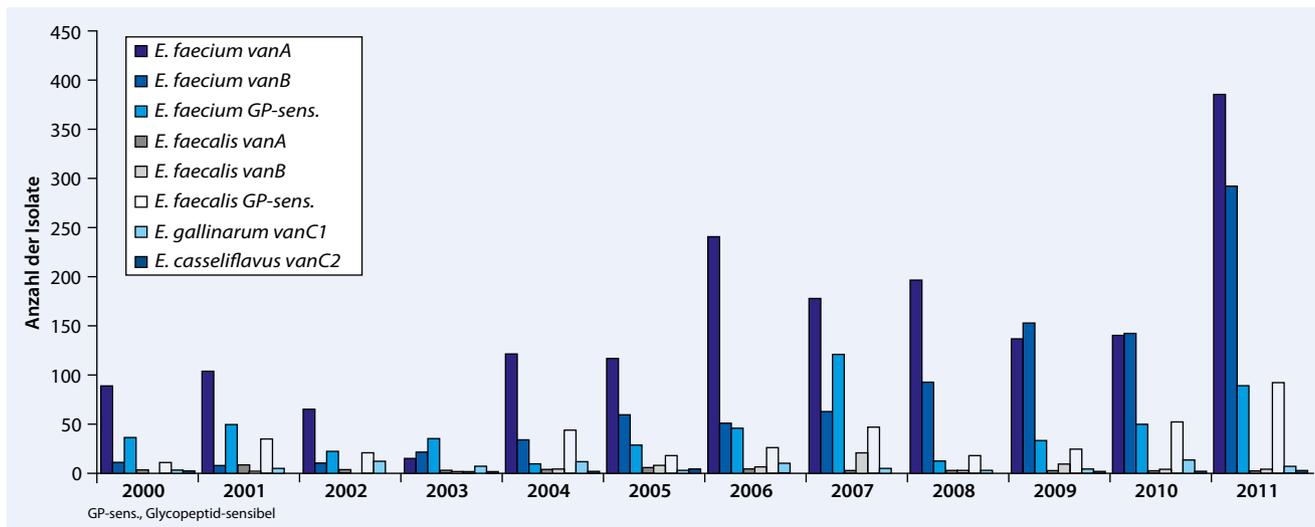


Abb. 5 ▲ Anzahl von Isolaten verschiedener Enterokokkenspezies und Vancomycin-Resistenztypen aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten in Krankenhäusern (Stammensendungen der Jahre 2000 bis 2011 an das RKI in Wernigerode)

eine Rolle spielen. Die kürzlich von EUCAST reduzierten Vancomycin-Grenzwerte [19] und die Bewertungskriterien (Bedeutung der Empfindlichkeitskategorie „intermediär-resistent“ nach CLSI [49, 50]) haben sicher die Diagnostik und das Erkennen von *vanB*-VRE mit niedrig exprimierter Vancomycin-Resistenz verbessert. Das prinzipielle Problem der schwachen Resistenzexpression in manchen *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolaten ist seit Langem bekannt, wurde aber nicht intensiv bearbeitet bzw. kommuniziert und erfährt erst in letzter Zeit – einhergehend mit steigenden Fallzahlen – eine gewisse Beachtung [62, 63, 64]. Letztlich haben verschiedene diagnostische Hersteller im Vorfeld reagiert und empfehlen für die phänotypische VRE-Verdachtsdiagnostik ein nährstoffreiches Vollmedium (Brain Heart Infusion, BHI) anstatt des üblichen Mueller-Hinton-Mediums; z. B. ist ein spezielles Etest®-Protokoll (Etest®-Makromethode) empfohlen, das zur Erfassung des VanB-Resistenztyps BHI-Agar verwendet, ein höheres Inokulum erfordert und bis zu 48 h Inkubation vorschlägt (Etest® application sheet for *Enterococcus*/VRE and vancomycin EAS009, bioMérieux, Nürtingen, Deutschland). Mit Einführung der chromogenen VRE-Selektivagarmedien verschiedener Hersteller lassen sich auch *vanB*-VRE mit MHK für Vancomycin im Grenzbereich von ≤ 4 mg/l besser bzw.

sensitiver erfassen [65, 66]. Die breitere Anwendung genotypbasierter Nachweisverfahren (*vanB*-PCR/real-time-PCR, Hybridisierung) umgeht zudem die Probleme der teilweise schwachen Resistenzexpression [67, 68, 69]. Ob das auch in dem mittels PCR-basierten Screeningverfahren identifizierte *vanB*-Reservoir in intestinalen, kommensalen Bakterien als Ursprung der *vanB*-bedingten Resistenz in Enterokokken fungieren kann, ist weder qualitativ noch quantitativ einschätzbar [70]. Eine mit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in Deutschland einhergehende gesteigerte Aufmerksamkeit für multiresistente Erreger (MRE) im Allgemeinen sowie eine veränderte Sachlage hinsichtlich MRE im Speziellen erhöht das Screeningaufkommen in Risikobereichen und bei Risikopatienten, was wiederum zu einem verstärkten Erkennen der Verbreitung der hier diskutierten VRE (insbesondere des VanB-Typs) führt.

Der in Deutschland beobachtete Trend von steigenden *vanB*-VRE-Raten lässt sich auch in anderen Ländern dokumentieren (Schweden [71], Frankreich [72], Polen, Niederlande), die Ursachen entsprechen vermeintlich den oben diskutierten.

Präventive Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbreitung von VRE

Bereits 1995 wurde in den USA aufgrund der sehr hohen VRE-Inzidenz in amerikanischen Krankenhäusern ein Aufgabenkatalog entworfen, um diese bedrohliche Situation zu entschärfen [73]. Neben der Umsetzung von Hygienemaßnahmen kam es vor allem darauf an, den Selektionsdruck für VRE durch den in den USA sehr breiten Vancomycin-Einsatz rapide zu reduzieren. Dies soll dadurch erreicht werden, dass Vancomycin nur noch dann eingesetzt wird, wenn kein Alternativantibiotikum verwendet werden kann oder wenn die Anwendung des Ersatzmittels mit Blick auf den Therapieerfolg zu unsicher wäre.

Sicherlich ist die VRE-Situation in deutschen Krankenhäusern nicht mit der in den US-amerikanischen Kliniken zu vergleichen, worauf mit einer Stellungnahme bereits 1996 eingegangen wurde [74]. Für den deutschsprachigen Raum sind 2 antiepidemische Maßnahmenkataloge zum Umgang mit VRE-besiedelten oder -infizierten Patienten verfügbar, die in kurzer Form die wichtigsten Maßnahmen und Verhaltensweisen beschreiben: die Konsensempfehlung Baden-Württemberg [75] und die Publikation von Vonberg et al. [76], die sich beide durch strenge Isolierungsmaßnahmen

und VRE-Screening in der Vergangenheit zur Eindämmung von VRE-Ausbrüchen in südwestdeutschen Krankenhäusern erfolgreich bewährt haben. Unter dem Eindruck der derzeitigen komplexen VRE-Epidemiologie – insbesondere des deutlich zunehmenden Auftretens von VanB-Isolaten – hat sich eine Expertenrunde zusammgefunden, die die Verhältnismäßigkeit der Maßnahmen [75, 76] unter den gegebenen Situationen in den betroffenen Einrichtungen und anhand der neuen Erkenntnisse zur VRE-Epidemiologie und -Prävalenz derzeit überarbeitet und neu bewertet. Eine der wichtigsten Maßnahmen zur Kontrolle wird immer eine hohe Compliance mit den Basis-hygienemaßnahmen sein, besonders mit der Händedesinfektion.

Fazit

Von den beiden klinisch bedeutsamen Enterokokkenspezies *E. faecalis* und *E. faecium* verfügt *E. faecium* über ein breiteres Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und erlangt dadurch zunehmende Bedeutung als nosokomialer Erreger (wenn gleich häufiger Besiedlungen als Infektionen auftreten). Deutliche Unterschiede gibt es bei den erworbenen Resistenzen dieser 2 Spezies, insbesondere hinsichtlich der Resistenzraten gegen Ampicillin und Glycopeptide. Nahezu alle klinischen *E.-faecium*-Isolate sind resistent gegen Ampicillin. Darüber hinaus existieren in den Krankenhäusern Hospital-assoziierte *E.-faecium*-Stämme, die sich neben der Ampicillin-Resistenz durch eine Ciprofloxacin-Hochresistenz sowie den Besitz von Virulenzmarkern auszeichnen. Das Reservoir für eine übertragbare Vancomycin-Resistenz (derzeit vor allem VanA und VanB) ist *E. faecium*, wobei in den letzten Jahren Hospital-assoziierte vanB-positive *E. faecium* besonders in den Risikobereichen von Krankenhäusern zunehmend häufiger auftreten. Günstig sieht die Situation noch bezüglich der Wirksamkeit der Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin aus, da hier bisher nur selten oder sehr selten Resistenzen festzustellen sind. Die weitere Ausbreitung Kran-

kenhaus-assoziiertes, multiresistenter *E.-faecium*-Isolate sollte nicht nur aus Krankenhaus-hygienischer Sicht verhindert werden (insbesondere wenn Resistenzen gegen Reserveantibiotika vorliegen), sondern auch, um die Übertragung der Multi- und Vancomycin-Resistenz innerhalb von *E. faecium* sowie auf *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* oder auf andere klinisch bedeutsame grampositive Bakterien zu vermeiden. Dazu ist neben einer hohen Compliance mit Basis-hygienemaßnahmen, dem frühzeitigen Erkennen und der Genotypisierung solcher Isolate (z. B. mittels Smal-Makrorestriktionsanalyse) sowie der Einleitung entsprechender antiepidemischer Hygienemaßnahmen bei ihrem ersten Auftreten bei Krankenhauspatienten vor allem der überlegte Einsatz von Antibiotika mit fehlender Wirksamkeit gegen Enterokokken (mit und ohne Ampicillin-Resistenz) sowie von Glycopeptiden in den Kliniken von entscheidender Bedeutung.

Korrespondenzadresse

Dr. I. Klare

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken, Robert Koch-Institut
Burgstr. 37, 38855 Wernigerode
i.klare@rki.de

Danksagungen. Wir möchten allen Einsendern für die Bereitstellung von Enterokokkenisolaten danken.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Schleifer KH, Kilpper-Balz R (1984) Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int J Syst Bacteriol 34:31–34
- Köhler W (2007) The present state of species with the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. Int J Med Microbiol 297:133–150
- Fisher K, Phillips C (2009) The ecology, epidemiology, and virulence of *Enterococcus*. Microbiology 155:1749–1757
- Waar K, van der Mei HC, Harmsen HJ et al (2002) Adhesion to bile drain materials and physico-chemical surface properties of *Enterococcus faecalis* strains grown in the presence of bile. Appl Environ Microbiol 68:3855–3858

- Maki DG, Agger WA (1998) Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. Medicine 67:246–269
- Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP (1989) Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. Am J Infect Control 17:323–329
- DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA (2005) Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 41:327–333
- Butler AM, Olsen MA, Merz LR et al (2010) Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. Infect Control Hosp Epidemiol 31:28–35
- Crank VW, Scheetz MH, Brielmaier B et al (2010) Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a retrospective, multicenter, cohort study. Clin Ther 32:1713–1719
- Conde-Estévez D, Grau S, Albanell J et al (2011) Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 30:103–108
- Peel T, Cheng AC, Spelman T et al (2012) Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia. Clin Microbiol Infect 18:388–394
- Taur Y, Xavier JB, Lipuma L et al (2012) Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. DOI: 10.1093/cid/cis580
- Weinstock DM, Conlon M, Iovino C et al (2007) Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant 13:615–621
- Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA für die Studiengruppe PEG-Resistenzstudie: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus den Jahren 1998/2001/2004/2007. Online: http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm
- Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M et al (2008) The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect 14:747–754
- Kolar M, Urbanek K, Vagnerova I, Koukalova D (2006) The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. J Clin Pharm Ther 31:67–72
- Stille W, Brodt H-R, Groll AH, Just-Nübling G (2005) Antibiotikatherapie. Klinik und Praxis der antinfektiösen Behandlung (Stille W, Hrsg), 11. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 413–414
- Werner G, Fleige C, Ewert B et al (2010) High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). Int J Antimicrob Agents 35:119–125

19. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2012) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 2.0, valid from 2012-01-01. Online: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
20. Wiedemann B (2008) Wirksamkeit von Daptomycin bei grampositiven Erregern. *Chemother J* 17:2–9
21. Halle E, Padberg J, Rosseau S et al (2004) Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from a septic patient: report of first isolates in Germany. *Infection* 32:182–183
22. Seedat J, Zick G, Klare I et al (2006) Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 50:4217–4219
23. Werner G, Gröner S, Fleige C et al (2008) Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German ICU patient. *J Antimicrob Chemother* 61:1182–1183
24. ARS, Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland, Datenbank: Resistenzübersicht *E. faecium*, *E. faecalis*; stationärer und ambulanter Bereich, 2008–2011. <https://ars.rki.de/>
25. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P (1995) Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 33:24–27
26. Courvalin P (2005) Genetics of glycopeptide resistance in gram-positive pathogens. *Int J Med Microbiol* 294:479–486
27. Courvalin P (2006) Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 42(Suppl 1):S25–S34
28. Werner G (2012) Current trends of emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci. In: Pana M (Hrsg) Antibiotic resistant bacteria – a continuous challenge in the new millennium. in tech; S 1–52. Online: <http://www.intechopen.com/books/antibiotic-resistant-bacteria-a-continuous-challenge-in-the-new-millennium/current-trends-of-emergence-and-spread-of-vancomycin-resistant-enterococci>
29. Noble WC, Virani Z, Cree RGA (1992) Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 93:195–198
30. Centers for Disease Control (2002) *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:565–567
31. Poyart C, Pierre C, Quesne G et al (1997) Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: characterization of a *vanB* transferable determinant in *Streptococcus bovis*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:24–29
32. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N et al (2011) D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 55:4606–4612
33. Toye B, Shymanski J, Bobrowska M et al (1997) Clinical and epidemiological significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing the *vanC* genotype). *J Clin Microbiol* 35:3166–3170
34. Choi S-H, Lee S-O, Kim TH et al (2004) Clinical features and outcomes of bacteremia caused by *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus gallinarum*: analysis of 56 cases. *Clin Infect Dis* 38:53–61
35. Tschudin Sutter S, Frei R, Dangel M et al (2010) Not all patients with vancomycin-resistant enterococci need to be isolated. *Clin Infect Dis* 51:678–683
36. Naser SM, Vancanneyt M, Hoste B et al (2006) Re-classification of *Enterococcus flavescens* Pompei et al. 1992 as a later synonym of *Enterococcus casseliflavus* (ex Vaughan et al. 1979) Collins et al. 1984 and *Enterococcus saccharominimus* Vancanneyt et al. 2004 as a later synonym of *Enterococcus italicus* Fortina et al. 2004. *Int J Syst Evol Microbiol* 56:413–416
37. Eigner U, Weizenegger M, Fahr AM, Witte W (2005) Evaluation of a rapid direct assay for identification of bacteria and the *mecA* and *van* genes from positive-testing blood cultures. *J Clin Microbiol* 43:5256–5262
38. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P (2004) Detection of the *van* alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 42:5857–5860
39. Klare I, Werner G, Witte W (2010) Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009. *Epidemiol Bull* 44:427–436
40. Patel R, Piper KE, Rouse MS et al (1998) Determination of 16S rRNA sequences of enterococci and application to species identification of nonmotile *Enterococcus gallinarum* isolates. *J Clin Microbiol* 36:3399–3407
41. Williams AM, Rodrigues UM, Collins MD (1991) Intrageneric relationships of enterococci as determined by reverse transcriptase sequencing of small-subunit rRNA. *Res Microbiol* 142:67–74
42. Foglia G, Del Grosso M, Vignaroli C et al (2003) Molecular analysis of Tn1546-like elements mediating high-level vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum*. *J Antimicrob Chemother* 52:772–775
43. Schooneveldt JM, Marriott RK, Nimmo GR (2000) Detection of a *vanB* determinant in *Enterococcus gallinarum* in Australia. *J Clin Microbiol* 38:3902
44. Haenni M, Saras E, Châtre P et al (2009) *vanA* in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus casseliflavus* detected in French cattle. *Foodborne Pathog Dis* 6:1107–1111
45. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P (1988) Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319:157–161
46. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC (1988) Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1:57–58
47. Werner G, Coque TM, Hammerum AM et al (2008) Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 13:pii=19046. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19046>
48. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2011 (resistance data for 2010). http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Presentations2011Warsaw/ARHAI-networks-meeting_plenary-session-two-2-Oler-Heuer.pdf
49. CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute (2012) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing – Twenty-second informational supplement, M100-S22 (Vol. 32, No. 3)
50. CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute (2012) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – Ninth edition
51. DIN, Deutsches Institut für Normung e.V. (2004) DIN 58940-8: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 8: Mikrodilution. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren. Beuth, Berlin, S 342–353
52. DIN, Deutsches Institut für Normung e.V. (2004) DIN 58940-4: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration, Beiblatt 1: MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren. Beuth, Berlin, S 307–323
53. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S et al (2005) Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:815–825
54. Willems RJ, Top J, Santen M van et al (2005) Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 11:821–828
55. Willems R, Bonten M, Marc JM (2007) Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis* 20:384–390
56. Top J, Willems R, Bonten M (2008) Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 52:297–308
57. Willems RJ, Schaik W van (2009) Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 4:1125–1135
58. With K de, Kern WV, Meyer E (2011) Kapitel 2.2: Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit/Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V./Infektiologie Freiburg (Hrsg) GERMAP 2010 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antifinetives Intelligente Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach, 1. Aufl.
59. Willems RJ, Homan W, Top J et al (2001) Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet* 357:853–855
60. Rice LB, Carias L, Rudin S et al (2003) A potential virulence gene, *hyl_{EMV}*, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis* 187:508–512
61. Werner G, Fleige C, Geringer U et al (2011) IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis* 11:80
62. Adler H, Oezcan S, Frei R (2010) Vancomycin-resistant enterococci of *vanB* genotype may pose problems for screening with highly selective media. *J Clin Microbiol* 48:2323
63. Raponi G, Ghezzi MC, Gherardi G et al (2010) Analysis of methods commonly used for glycopeptide and oxazolidinone susceptibility testing in *Enterococcus faecium* isolates. *J Med Microbiol* 59:672–678
64. Rathe M, Kristensen L, Ellermann-Eriksen S et al (2010) Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.: validation of susceptibility testing and in vitro activity of vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 118:66–73

65. Grabsch EA, Ghaly-Derias S, Gao W, Howden BP (2008). Comparative study of selective chromogenic (chromID VRE) and bile esculin agars for isolation and identification of *vanB*-containing vancomycin-resistant enterococci from feces and rectal swabs. *J Clin Microbiol* 46:4034–4036
66. Klare I, Fleige C, Geringer U et al (2012) Performance of three chromogenic VRE screening agars, two Etest vancomycin protocols and different microdilution methods in detecting *vanB* genotype *Enterococcus faecium* with varying levels of vancomycin expression. *Diagn Microbiol Infect Dis* 74:171–176
67. Stamper PD, Cai M, Lema C et al (2007) Comparison of the BD GeneOhm VanR Assay to culture for identification of vancomycin-resistant enterococci in rectal and stool specimens. *J Clin Microbiol* 45:3360–3365
68. Young HL, Ballard SA, Roffey P, Grayson ML (2007) Direct detection of *vanB2* using the Roche Light-Cycler *vanA/B* detection assay to indicate vancomycin-resistant enterococcal carriage – sensitive but not specific. *J Antimicrob Chemother* 59:809–810
69. Werner G, Serr A, Schütt S et al (2011) Comparison of direct cultivation on a selective solid medium, polymerase chain reaction from an enrichment broth, and the BD GeneOhm™ VanR Assay for identification of vancomycin-resistant enterococci in screening specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 70:512–521
70. Ballard SA, Pertile KK, Lim M et al (2005) Molecular characterization of *vanB* elements in naturally occurring gut anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1688–1694
71. Söderblom T, Aspevall O, Erntell M et al (2010) Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Euro Surveill*; 15:pii=19620. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19620>
72. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM et al (2011) Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–2008. *J Antimicrob Chemother* 66:713–721
73. CDC, Centers for Disease Control and Prevention (1995) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44(RR-12):1–13
74. Witte W, Heuck D, Klare I, Kniehl E (1996) Stellungnahme zu „Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance“ (HICPAC). *Hospital Infection Control Practices, Advisory Committee, MMWR, Vol.:44, No. RR-12. Mikrobiologie* 6:134–136
75. Baum H von, Dettenhofer M, Fahr A-M et al (2006) Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE)/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hyg Med* 31:30–32. Online: http://www.mre-rhein-main.de/downloads/VRE_Konsensus_BW.pdf
76. Vonberg RP, Chaberny IF, Kola A et al (2007) Prävention und Kontrolle der Ausbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken. Ergebnisse eines Workshops der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. *Anaesthesist* 56:151–157

Von Arthritis bis Zahnvorsorgeuntersuchung: Neue Daten und Trends zu Gesundheit und Lebenssituation in Deutschland

Knapp 75% der Männer und 69% der Frauen schätzen ihre Gesundheit als „sehr gut“ oder „gut“ ein. Asthma nimmt bei Frauen und Männern zu. Ein Drittel der Männer und ein Fünftel der Frauen trinkt zu viel Alkohol. Die Inanspruchnahme von Zahnvorsorgeuntersuchungen ist im mittleren Lebensalter zwischen 30 und 64 Jahren am höchsten. 6% der Erwachsenen waren in einem Jahr an mehr als 50 Tagen krank. Frauen aus Baden-Württemberg leiden seltener an Diabetes. Dies sind einige Ergebnisse der neuen Telefonbefragung des RKI mit insgesamt 22.050 Teilnehmern aus allen Regionen. Die Daten geben ein umfassendes Bild des Gesundheitszustands, der Einflussfaktoren auf die Gesundheit sowie der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems. Durch den Vergleich mit den Ergebnissen früherer Gesundheitsbefragungen 2003 und 2009 lassen sich Trends einschätzen. Die Daten ermöglichen auch den Vergleich zwischen Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Regionen, in denen jeweils einige kleinere Länder zusammengefasst sind. Die Befragung GEDA („Gesundheit in Deutschland aktuell“) wird regelmäßig durchgeführt. Sie besteht aus einem konstanten Kernbereich und flexiblen Themen zu aktuellen Fragestellungen. Bei der aktuellen Befragung beantworteten Männer und Frauen im Alter ab 18 Jahren zwischen September 2009 und Juli 2010 insgesamt etwa 200 Fragen. Die Ergebnisse der 33 Themen (Indikatoren) werden übersichtlich in Faktenblättern dargestellt. Jedes Faktenblatt, von Arthritis bis Zahnvorsorgeuntersuchung, ist identisch gegliedert in Einleitung, Indikator, Kernaussagen, Ergebnisbewertung, Häufigkeitsverteilung (nach Alter, Bildungsgruppe und Geschlecht) sowie regionale Verteilung. Themen, die besonders interessieren, sind dadurch schnell zugänglich. Der GEDA-2010-Bericht kann kostenlos beim RKI bestellt werden und ist auf den RKI-Internetseiten als Pdf-Datei abrufbar. Zusätzlich können die Originaldaten für wissenschaftliche Auswertungen als so genannter Public Use File angefordert werden.

Im Internet, im Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, sind auch die wichtigsten Kennziffern von GEDA 2009 und 2010 in gestaltbaren Tabellen zu finden. Diese Tabellen können hinsichtlich der Gliederungstiefe (Altersgruppen, Geschlecht, Bildungsstatus, Region) verändert und heruntergeladen werden. Das Informationssystem umfasst über GEDA hinaus mehr als 100 Datenquellen der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder, des RKI und zahlreicher weiterer Institutionen aus dem Gesundheitsbereich und ist die zentrale Informationsquelle für gesundheitsbezogene Fragestellungen. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes ist eine gemeinsame Aufgabe des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis). Die Daten des Telefonsurveys GEDA ergänzen die Ergebnisse aus DEGS, der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“, deren erste Ergebnisse im Juni 2012 vorgestellt wurden. Bei GEDA liegt der Schwerpunkt in der Bereitstellung aktueller Gesundheitsdaten, der Möglichkeit der Regionalisierung von Daten und der Analyse zeitlicher Trends. DEGS ist dagegen ein Untersuchungssurvey: neben Befragungen gibt es auch körperliche Untersuchungen und Tests sowie Laboruntersuchungen von Blut- und Urinproben. Bei DEGS werden die Teilnehmer auch in den Folge-Untersuchungen befragt, das ermöglicht über die Jahre „Längsschnitt-Analysen“, die für die Ursachenanalyse von Erkrankungen wichtig sind. Zusammen mit der Kindergesundheitsstudie KiGGS bilden GEDA und DEGS das Gesundheitsmonitoring, mit dem das RKI im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums die Gesundheit der Bevölkerung kontinuierlich untersucht.

Bestelladresse:
gbe@rki.de und
030–187543400

Internet-Informationen:
www.rki.de/geda
www.gbe-bund.de

Quelle:
Robert Koch-Institut,
Berlin, www.rki.de