

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2023/2024

Einleitung

In Deutschland werden Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) erfasst und in vielen deutschen Kliniken nachgewiesen. Der Anteil Vancomycin-resistenter *Enterococcus* (*E.*) *faecium* unter invasiven Enterokokken-Isolaten ist in Deutschland in den zurückliegenden Jahren rückläufig (2019: 26,3 %; 2023: 12,7 %) und bewegt sich nun unterhalb des Durchschnitts der Europäischen Union (EU) (2023: 19,8 %).¹ Am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken wird hingegen eine Zunahme der Einsendungen von Enterokokken beobachtet. Im vorliegenden Berichtszeitraum 2023/2024 stieg die Anzahl der am NRZ bearbeiteten Enterokokken-Isolate deutlich an. Nachweise von und molekulare Analysen zu Resistenzen gegen Reserveantibiotika, allen voran gegen Linezolid, nehmen wie in den vorherigen Jahren einen großen Anteil der Arbeiten am NRZ ein. Stammtypisierungen zur Abklärung klonaler Verwandtschaften im Zusammenhang mit vermuteten Ausbruchssituationen wurden in zurückliegenden Jahren rückläufig am NRZ in Anspruch genommen, was wir auf eine zunehmende Befähigung der einsendenden Labore zurückführen, diesen Service auch selbst anzubieten oder dezentral wahrzunehmen. Der vorliegende Bericht beschreibt die Situation von VRE und Enterokokken mit besonderen Antibiotikaresistenzen vor allem aus der Sicht des NRZ, inkludiert aber auch Angaben zu allgemeinen VRE-Resistenzstatistiken aus nationalen Erhebungssystemen und -studien. Vancomycin-resistente Isolate von *E. faecalis* sind nach wie vor eine Seltenheit und werden nur gelegentlich an das NRZ eingesandt. Wir verweisen darauf, dass wir uns im vorliegenden Artikel bei VRE auf *E. faecium* beziehen, wenn nicht explizit anders ausgewiesen.

VRE-Resistenzanteile

Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI) basiert auf der freiwilligen

ligen Datenübermittlung aus der Routinediagnostik mikrobiologischer Labore. Für den Sechsjahreszeitraum 2019–2024 zeigt sich eine signifikante Abnahme des Resistenzanteils bei *E. faecium* aus Blutkulturen (Basis: Daten von 397 Krankenhäusern mit kontinuierlicher Teilnahme über diesen Zeitraum). Seit dem Höchststand von 26 % im Jahr 2019 ist der Resistenzanteil stetig auf 11 % im Jahr 2024 gesunken. Die absolute Anzahl der Nachweise von *E. faecium* aus Blutkulturen ist allerdings zunächst noch bis 2021 gestiegen und seitdem relativ stabil – in absoluten Zahlen gab es damit 2021 die höchste absolute Anzahl von VRE aus Blutkulturen (s. Abb. 1). Nach jahrelang steigenden VRE-Nachweisen begann der Rückgang der Resistenzanteile 2020 und fällt somit zeitlich mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie zusammen, wobei über diesen und weitere Faktoren nur spekuliert werden kann.

ARS-Daten fließen auch in das *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) ein, was eine Einordnung der Ergebnisse in den europäischen Kontext ermöglicht (die Daten in ARS und

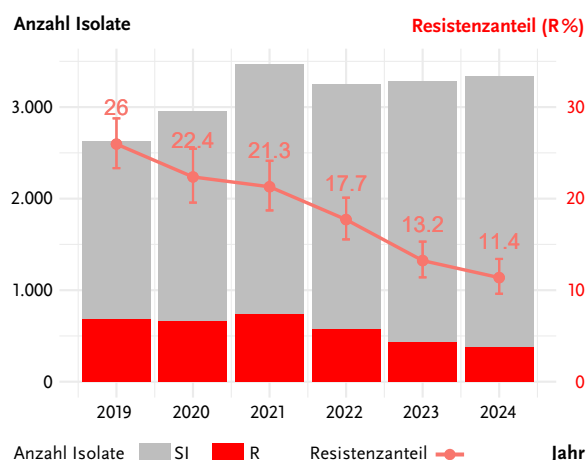


Abb. 1 | Anzahl und Anteile von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen, kontinuierlich teilnehmende Krankenhäuser 2019–2024. SI = sensibel; R = resistent (Vorläufige Daten aus ARS: <https://amr.rki.de/Content/ARS/Main.aspx>)

EARS-Net sind nicht identisch, weil EARS-Net-Ergebnisse von Isolaten ausschließlich aus Blutkulturen und Liquor berücksichtigt, einen früheren Datenschluss als ARS hat und sich die Datenbasis bei kontinuierlicher Teilnahme in EARS-Net auf Labore und nicht auf Krankenhäuser bezieht). Aktuell liegen in EARS-Net veröffentlichte Daten bis 2024 vor. Die VRE-Anteile zeigen bei Beschränkung auf die kontinuierlich teilnehmenden Labore ebenfalls eine signifikante Abnahme für Deutschland. Bei den Gesamtdaten (alle Labore) ist nach dem Höchstwert von 26,3 % im Jahr 2019 ein Absinken auf 10,8 % im Jahr 2024 erkennbar.¹ Dieser Wert liegt mittlerweile unterhalb des europäischen bevölkerungsgewichteten Mittelwerts von 19,8 %, der über die letzten fünf Jahre ohne signifikante Veränderungen geblieben ist.

Intensivmedizinisch versorgte Patientinnen und Patienten mit VRE

Die Erregersurveillance in ITS-KISS (ITS = Intensivstation; KISS = Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) aus dem NRZ für die Surveillance von Nosokomialen Infektionen ermöglicht anhand von Routinedaten aus Screeningabstrichen oder klinischen Materialien eine Beurteilung des Vorkommens von Vancomycin-Resistenzen bei *E. faecium* unter stationär versorgten Patientinnen und Patienten. Intensivmedizinisch versorgte Patientinnen und Patienten gehören zu einer besonders gefährdeten Risikogruppe, da sie aufgrund häufiger antibiotischer Therapien und invasiver medizinischer Geräte ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von multiresistenten Erregern aufweisen.

Für den Gesamtzeitraum 2017–2024 ergibt sich basierend auf den Daten aus 249 Intensivstationen mit kontinuierlicher Teilnahme für die Gesamtprävalenz (Anzahl von Patientinnen und Patienten mit VRE bezogen auf alle aufgenommenen Patientinnen und Patienten) keine statistisch signifikante Veränderung. Allerdings muss hier zwischen dem präpandemischen und dem pandemischen bzw. postpandemischen Zeitraum unterschieden werden (s. Abb. 2), da über die drei Pandemiejahre hinweg ein leichter Rückgang der VRE zu beobachten war, der sich im postpandemischen Zeitraum noch verstärkte.

Resistenzenerhebungen wie die der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) für Chemotherapie e. V. (PEG, <http://www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten>) liefern ebenfalls VRE-Raten, haben allerdings gemäß ihres Dreijahresrhythmus weniger Messzeiträume bis einschließlich 2024. Seit dem letzten Bericht des NRZ im Jahr 2023 wurden keine neueren Daten veröffentlicht.²

Resistenzen gegen Reserveantibiotika bei Enterokokken

In der Routine der mikrobiellen Diagnostik in Deutschland wird die Empfindlichkeit von *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen gegen weitere Substanzen, auch Reservesubstanzen, getestet und an ARS übermittelt. Für die Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass z. T. selektiv getestet wird: Gegen Linezolid werden nahezu 100 % aller Isolate getestet und gegen Teicoplanin und Tigecyclin ca. 85 %, während für Daptomycin nur bei weniger als 5 % der Isolate Ergebnisse vorliegen. Bei letzterer Substanz gilt es zu beachten, dass nach dem Euro-

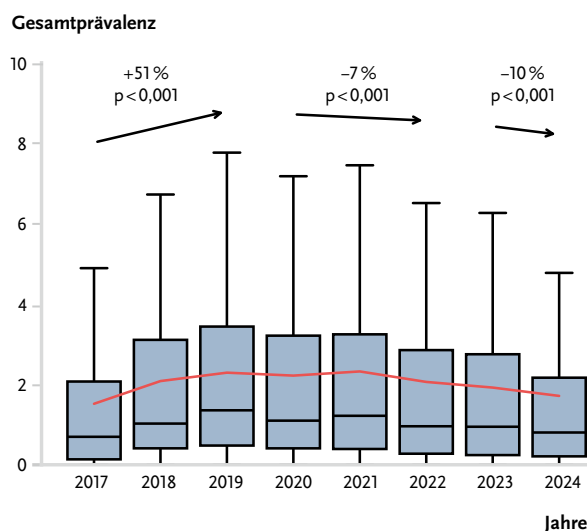


Abb. 2 | Gesamtprävalenz von *E. faecium* mit Vancomycin-Resistenz auf Intensivstationen deutscher Krankenhäuser aus der Erregersurveillance am Nationalen Referenzzentrum für Nosokomiale Infektionen 2017–2024.

y-Achse: Anzahl Patientinnen und Patienten mit VRE-Nachweis pro 100 aufgenommene Patientinnen und Patienten; Rote Linie: Mittelwert; obere und untere Begrenzung des blauen Bereichs: 75 % bzw. 25 % Perzentil; die Pfeile zeigen den Trend im präpandemischen bzw. im pandemischen Zeitraum.

pean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) nach wie vor lediglich ein *Epidemiological Cut-off Value* (ECOFF) ausgewiesen wird (*E. faecium*: 8 mg/L; *E. faecalis*: 4 mg/L).

Die Teicoplanin-Resistenz von *E.-faecium*-Isolaten aus Blutkulturen sank nach maximal 10,8 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 8,4–13,6 %) 2019 auf zuletzt 7,4 % (95 % KI 6,0 %–9,1 %) im Jahr 2024. Unter VRE nehmen die Resistenzanteile von Teicoplanin jedoch deutlich zu, von 40,6 % (95 % KI 33,8 %–48,3 %) 2019 auf 65,5 % (95 % KI 59,3 %–71,3 %) im Jahr 2024. Dies deutet darauf hin, dass die VRE-Isolate in Deutschland mittlerweile mehrheitlich dem VanA-Typ zuzuordnen sind. Der Anteil der Linezolid-resistenten *E.-faecium*-Isolate aus Blutkulturen schwankt zwischen 0,6 % (95 % KI 0,4 %–1,1 %) im Jahr 2020, maximal 1,2 % (95 % KI 0,7 %–1,8 %) 2021 und 0,9 % (95 % KI 0,5 %–1,6 %) im Jahr 2024. Für Tigecyclin ergeben sich für die Jahre 2019–2024 konstant niedrige Resistenzanteile von maximal 0,5 % und zuletzt 0,2 %.

Mikrobiologische Analysen von Einsendungen an das NRZ für Enterokokken

In den Jahren 2023 und 2024 wurden im NRZ 794 bzw. 1.403 Enterokokken-Isolate bearbeitet, was einem deutlichen Zuwachs von Einsendungen im Vergleich zu 2022 entspricht ($n=695$). Diese Isolate stammten von 106 bzw. 103 Einsendern. Die steigenden Zahlen lassen sich vor allem durch den bundesweiten Aufruf des NRZ im Sommer 2022 zur Einsendung von *E.-faecium*-Blutkulturisolaten (VRE und Vancomycin-sensiblen Enterokokken [VSE]) erklären.

Die häufigsten diagnostischen Anfragen zu den an das NRZ eingesandten Isolaten bleiben weitgehend unverändert: (i) Bestätigung der Glykopeptidresistenz bzw. des Glykopeptidresistenztyps (*vanA*, *vanB*; ggf. weitere Glykopeptid-Resistenzgene); (ii) Bestimmung und/oder Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika (v. a. Linezolid, aber auch Tigecyclin und Daptomycin) sowie (iii) eine Anfrage nach klonaler Verwandtschaft mehrerer Isolate und (iv) Blutkultur-Surveillance von *E. faecium*. Stammtypisierung wurde aufgrund des Verdachts eines gehäufteten Auftretens verwandter Isolate („Aus-

bruch“) zumeist von VRE-Isolaten, z. T. aber auch von Linezolid-resistenten Enterokokken (LRE) oder Linezolid- und Vancomycin-resistenten *E. faecium* (LVRE), in weniger als der Hälfte der Einsendungen 2023 und nur ca. 10 % im Jahr 2024 wahrgenommen (Anfragen stark rückläufig). Seit Oktober 2019 erfolgt die Stammtypisierung am NRZ ausschließlich auf der Basis eines Vergleichs von Ganzgenomdaten bzw. einer Bestimmung eines Kerngenoms (Multilocus-Sequenztypisierung, MLST; *core genome* MLST, cgMLST; s. ff.). Bei einigen wenigen Einsendungen stand die Abklärung der genauen Enterokokken-Spezies im Vordergrund.

Im NRZ werden routinemäßig alle Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenziert. Dies erfolgt mittels speziesspezifischer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sequenzierung des *sodA* Gens (s. Tab. 1).

Tab. 1 | Übersicht der Enterokokken-Einsendungen und der durchgeführten Untersuchungen

Enterokokken-Einsendungen und durchgeführte Untersuchungen	2023	2024
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	794	1.403
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen		
Genotypische Identifizierung (PCR) zur Speziesbestätigung	806 ^{a)}	1.420
Speziesbestimmung mittels <i>sodA</i> Sequenzierung	8	6
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnung	794*	1.398*
Resistenzbestimmung mittels ETEST® (Bestätigungstest) ^{b)}	176	239
Multiplex-PCR für <i>vanA/vanB</i> (und zusätzliche <i>van</i> -Gene)	807	1.419
Multiplex-PCR für <i>gfr(B)/optrA/poxA</i>	287	325
Genotypisierung mittels NGS-Sequenzierung zwecks Ausbruchverdachts oder i. R. d. Blutkultur Surveillance	365 ^{c)} /269 ^{d)}	125 ^{e)} /784 ^{c,d)}

^{a)} Bei Verdacht auf *E. hirae*, *E. durans*, *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* wird eine zusätzliche Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt.

^{b)} Bei Enterokokken-Isolaten mit Verdacht auf Resistenzen gegen Tigecyclin bzw. Daptomycin erfolgte immer eine zusätzliche MHK-Ermittlung mittels ETEST®.

^{c)} Insgesamt 12 (2023) bzw. 10 (2024) Isolate sind sowohl Blutkulturisolate als auch Bestandteil einer Ausbruchuntersuchung und tauchen somit in beiden Zahlenwerten auf.

^{d)} 55 Isolate aus 2024 müssen hier noch addiert werden, wurden dem NRZ aber erst Anfang des Jahres 2025 zugesandt (im Weiteren nicht in der Auswertung berücksichtigt).

* 1 (2023) bzw. 5 (2024) Isolate nicht angewachsen, eine MHK-Bestimmung konnte nicht vorgenommen werden.

NGS = next generation sequencing; MHK = Minimale Hemmkonzentration

Seit Ende 2022 verfügt das NRZ über ein MALDI-TOF Massenspektrometer, mit welchem eine umfangreiche Validierung vorgenommen wurde, um perspektivisch eine MALDI-TOF massenspektrometerbasierte Speziesdiagnostik in das akkreditierte NRZ-Portfolio aufzunehmen. Tabelle 1 stellt eine Übersicht zu den 2023 und 2024 im NRZ erhaltenen Enterokokken-Einsendungen und den damit durchgeführten phänotypischen und molekularen Untersuchungen dar.

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

Die in den Jahren 2023 und 2024 eingesandten *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolate wurden vor allem aus Infektionen und Besiedlungen von ITS-Patientinnen und -Patienten (besonders der internistischen ITS und der Chirurgie) sowie der Inneren Medizin isoliert (s. Tab. 2). Daneben stammten die Einsendungen auch von der Intensivtherapie, Hämatologie/Onkologie, Neurochirurgie/Neurologie, Urologie, jedoch weniger aus Bereichen wie Nephrologie, Neonatologie/Pädiatrie, Reha-Kliniken, Geriatrie oder Ambulanz.

Die 2023/2024 erhaltenen Enterokokken/VRE stammten vor allem aus Blutkulturen, Rektalabstrichen und Stuhlproben sowie aus Urin/Katheterurin (s. Tab. 3). Die Konsolidierung des Probenmaterials führte zu einer prozentualen Erhöhung von VRE und Enterokokken aus klinisch relevanten Materialien, allen voran Blutkulturen (56 % im Jahr 2024) und einer Reduktion des Anteils von Abstrichen bzw. Rektalabstrichen, obwohl die beiden letzteren nach wie vor häufige Einsendungen darstellen.

Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen der im NRZ bearbeiteten Enterokokken-Einsendungen

Die überwiegende Zahl der eingesandten Isolate 2023/2024 waren *E. faecium* (84 %), gefolgt von *E. faecalis* (ca. 15 %) (s. Tab. 4). In den Jahren 2023 und 2024 bildeten *vanA*-positive *E.-faecium*-Isolate zum ersten Mal seit vielen Jahren die größte Gruppe von eingesandten VRE-Isolaten (s. Tab. 4). Der prozentuale Anteil *vanB*-positiver VRE-Isolate ist

Tab. 2 | Herkunft der Enterokokken-Isolate (zumeist VRE) aus Infektionen und Besiedlungen bei Patientinnen und Patienten in Einsendungen an das NRZ, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen

Klinische Disziplin	2023		2024	
	n	%	n	%
Allgemeine Chirurgie (ITS)	122	15,37	228	16,25
Internistische ITS	142	17,88	167	11,90
Innere Medizin	83	10,45	163	11,62
Hämatologie/Onkologie	56	7,05	100	7,13
Intensivtherapie	35	4,41	83	5,91
Neurochirurgie/ Neurologie	23	2,9	44	3,14
Urologie	44	4,4	39	2,78
Chirurgie	18	2,27	—*	—*
unbekannt	132	16,62	263	18,74
andere	139	17,51	291	20,74
Summe	794	100	1.403	100

* Einsendungen mit Häufigkeiten <2 % sind unter „andere“ enthalten.

ITS = Intensivstation

Tab. 3 | Klinische Materialien, aus denen Enterokokken (meist VRE) bei Krankenhaus-Patientinnen und -Patienten isoliert wurden

Materialart	2023		2024	
	n	%	n	%
Blutkultur ^{a)}	264	33,25	787 ^{a)}	56,09
Urin (Mittelstrahlurin)	115	14,48	144	10,26
Rektalabstrich/Stuhlprobe	136	17,13	132	9,41
Abstrich (ohne nähere Bezeichnung)	56	7,05	81	5,77
Wundabstrich	64	8,06	89	6,34
Urin (Katheterurin)	41	5,16	44	3,14
Punktat	34	4,28	—*	—*
unbekannt	13	1,34	31	2,21
andere	71	8,94	95	6,77
Summe	794	100	1.403	100

^{a)} 55 Blutkulturisolate (Eingang 2025) sind hier nicht berücksichtigt.

* Einsendungen mit Häufigkeiten <2 % sind unter „andere“ enthalten.

rückläufig; ihr Anteil an allen VRE-Isolaten entsprach 46 % im Jahr 2024. Der Anteil von *vanA*- und *vanB*-positiven Isolaten blieb gering ($n=2/2023$; $0/2024$). Phänomene, die aus unmittelbaren Nachbarländern Deutschlands bekannt sind, wie das Auftreten und die schnelle Verbreitung von Vancomycin-variablen Enterokokken (VVE),³ sehen wir auch in den Einsendungen 2023 und 2024 nicht.

Tab. 4 | Speziesidentifizierung und Glycopeptid-Resistenztypen der Enterokokken-Einsendungen

Spezies (Glycopeptid-Resistenztyp)	2023		2024	
	n	%	n	%
<i>E. faecium</i> (vanA)	209	26,32*	249	17,75*
<i>E. faecium</i> (vanB)	178	22,42*	210	14,97*
<i>E. faecium</i> (vanA + vanB)	2	0,25	1	0,07
<i>E. faecium</i> (Glycopeptid-sensibel)	286	36,02 [#]	718	51,18 [#]
<i>E. faecalis</i> (vanA)	6	0,76	6	0,43
<i>E. faecalis</i> (vanB)	5	0,63	0	0,00
<i>E. faecalis</i> (Glycopeptid-sensibel)	100	12,59	204	14,54
andere	8	1,01	15	1,07
Summe	794	100	1.403	100

* Die Anzahl impliziert die aufgeführten vanA- bzw. vanB-positiven *E. faecium*-Isolate mit diskrepantem Phänotyp (Glycopeptid-sensibel bei vanA und vanB bzw. Vancomycin- und Teicoplanin-Resistenz bei vanB),

[#] Der vergleichsweise hohe Anteil Vancomycin-sensibler *E. faecium* wurde i. R. d. Blutkultursurveillance oder als Linezolid-resistenter VSE eingesandt.

Antibiotikaresistenzen gegen Linezolid und Dalbavancin

Linezolid: Die Daten zeigen einen weiterhin ansteigenden Trend der Anzahl von LRE- bzw. VRE- (LVRE-) Einsendungen. Der Anstieg ist in den reinen Einsendezahlen erkennbar und weniger in der prozentualen Verteilung (betrifft 2024), was v. a. in der Konsolidierung des Probenmaterials begründet ist. Die Linezolid-Resistenzraten bei *E. faecium*-Einsendungen 2017–2024 sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Mehrzahl der Linezolid-resistenten *E. faecium* (142/224, 63 %) sind nach wie vor Vancomycin-sensibel. Aufgrund der Empfehlungen der Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und in Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe (KRINKO) zu LRE⁴ bearbeiten wir Einzeleinsendungen und Häufungen mit LRE oder LVRE auch wenn es sich um Besiedlungen handelt.

Für *E. faecalis* leiten wir auch für 2023/2024 keine Resistenzhäufigkeiten und Trends ab. 2023 waren ebenso wie 2024 fast zwei Drittel (2023: n=67/111; 60 %; 2024: n=111/191, 58 %) der eingesandten *E. faecalis*-Isolate Linezolid-resistent; dabei tragen

viele Isolate mobile Linezolid-Resistenzgene (s. auch ff.). In beiden Jahren war kein *E. faecalis*-Isolat Vancomycin- und gleichzeitig auch Linezolid-resistent.

Trotz der hohen und steigenden Einsendezahlen von klinischen *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolaten mit Linezolid-Resistenz am NRZ fallen diese Isolate in Resistenzstatistiken bisher nur geringfügig auf (s. oben).

Das rechtzeitige Erkennen von Resistenzrends gegen „Reserveantibiotika“ ist eine wichtige Aufgabe eines NRZ (Frühwarnfunktion); während Surveillancesysteme und -studien entsprechende Trends oft erst verzögert anzeigen.

Der über viele Jahre hohe Anteil von vanB-Typ VRE ließ die neuen Lipoglycopeptidantibiotika wie Dalbavancin als eine mögliche therapeutische Option erscheinen. Eine Ableitung von entsprechenden Werten erfordert gut vorcharakterisierte Stammsammlungen von Isolaten, da die vorhandenen Lipoglykopeptide eine unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber den Glycopeptidresistenzmechanismen vom VanA- und VanB-Typ aufweisen.⁵ Nach EUCAST wurde ein vorläufiger ECOFF (tentativer ECOFF; tECOFF) festgelegt. Dieser liegt für *E. faecium* bei 0,25 mg/L und für *E. faecalis* bei 0,125 mg/L. Am NRZ findet bislang keine routinemäßige Testung von Dalbavancin und anderen Lipoglykopeptiden statt.

Tab. 5 | Linezolid-Resistenz von *E. faecium* bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2017–2024

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
2024	224	19,02	949	80,56	1.178
2023	219	32,44	456	67,56	675
2022	185	31,25	407	68,75	592
2021	226	27,76	588	72,24	814
2020	196	28,12	499	71,59	697
2019	207	22,09	729	77,80	937
2018	172	10,4	1.477	89,6	1.649
2017	143	8,1	1.628	91,9	1.771

Zusätzliche Antibiotikaresistenzen bei *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*

Antibiotikaresistenzen bei VRE-Isolaten (nur *E. faecium*): 2023 waren 389 (49 %) *E. faecium*-Isolate positiv für *vanA*, *vanB* oder *vanA/B* (siehe oben). 2024 waren es 460 (33 %). In Tabelle 6 sind Koresistenzen gegen verschiedene Antibiotika bei VRE-Isolaten aus den Einsendungen an das NRZ 2023 und 2024 im Vergleich zu den Vorjahren dargestellt. Ein Anstieg des Anteils der Teicoplanin-Resistenz seit 2020 verdeutlicht den prozentualen Wiederanstieg der *vanA*-Typ VRE. Seit 2023 sind *vanA*-Typ VRE wieder häufiger als *vanB*-Typ VRE (s. Tab. 6). Raten von Koresistenten sind z. T. stabil hoch, wie z. B. für Ampicillin und Ciprofloxacin. Aminoglykosid-Resistenzen (Hochresistenz) stiegen an. Die Einsendungen von LVRE-Isolaten sind auch in den zurückliegenden Jahren weiter hoch (*cave*: Einsendebias; s. auch ff.). Ein Verdacht auf Tigecyclin- bzw. Daptomycin-resistente VRE konnte auch 2023 und 2024 sehr selten am NRZ bestätigt werden.

Tab. 6 | Koresistenzen (%) von an das NRZ eingesandten Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten^{a)}

Antibiotikum ^{b)}	2020 (n=554)	2021 (n=680)	2022 (n=396)	2023 (n=379)	2024 (n=448)
Ampicillin	99	99	99	99	100
Gentamicin	16	24	26	27	30
Streptomycin	18	30	31	41	42
Vancomycin ^{c)}	100	100	100	100	100
Teicoplanin ^{d)}	27	35	47	55	55
Daptomycin	1	0	0	1	0
Erythromycin	96	96	95	93	94
Ciprofloxacin ^{d)}	100	99	100	99	99
Linezolid	25	24	20	28	18
Tetracyclin	19	20	23	30	27
Tigecyclin	2	2	1	4	4

^{a)} Es sind alle Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolate aufgeführt, unabhängig von ihrem *van*-Genotyp;

^{b)} Alle Angaben entsprechend klinischer Grenzwerte bzw. ECOFF nach EUCAST v7.0 bis v12.0; bei Streptomycin und Gentamicin sind *high-level* Resistenzen angegeben;

^{c)} Einzelne Isolate besitzen *vanB* und *vanA* (hier eingeschlossen); sehr selten sind *vanB*-Isolate Teicoplanin-resistent bzw. Vancomycin-sensibel;

^{d)} Ciprofloxacin-Hochresistenz MHK > 16 mg/L. Für Antibiotika ohne EUCAST-Grenzwerte werden ECOFF herangezogen (Erythromycin, Tetracyclin, Daptomycin).

Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten mittels Next Generation Sequencing (NGS)

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 Infektionsketten. Im Jahr 2023 wurden 365 und 2024 125 Enterokokken-Isolate (zumeist VRE der Spezies *E. faecium*), die von Patientinnen und Patienten von 21 bzw. 15 Einsendenden stammten, mittels Ganzgenomvergleichen auf der Basis von cgMLST genotypisiert. Im Folgenden sind ausgewählte Beispiele aufgeführt, die die für viele VRE-Häufungen typischen heterogenen Konstellationen darstellen (gleichzeitiges Auftreten mehrerer VRE-Stämme), welche eine Interpretation ausschließlich anhand der Typisier- bzw. Genomdaten häufig erschwert.

Häufung von VRE in einer Klinik in Niedersachsen:

Über einen Zeitraum von sechs Monaten erhielt das NRZ insgesamt 21 Vancomycin-resistente *E. faecium*-Isolate im Rahmen der NGS-basierten Ausbruchsanalyse zur Unterstützung des Einsenders. Die durchgeführte Sequenzierung der Isolate erfolgte in der zentralen Sequenziereinheit des RKI unter Verwendung der Illumina-Methode mit einer >70-fachen Genomabdeckung und einer Abdeckung von über 96 % der im cgMLST-Schema beinhalteten Loci (1.423 Loci im cgMLST Typisierungsschema⁶⁾.

Im Rahmen der durchgeführten cgMLST-Analyse wurden 20 der 21 Isolate dem Sequenztyp 80 zugeordnet. Mittels Clusteranalyse wurden 19 der 21 sequenzierten Isolate einem Cluster zugeordnet (s. Abb. 3).

Die Isolate innerhalb des identifizierten Clusters unterschieden sich maximal durch fünf Allele vom jeweils nächsten verwandten Isolat, weswegen sie nach NRZ-Definition (Clustergrenzwert ≥ 15 Alledifferenzen) als ein genomisches Cluster gewertet werden.

Zwei Besonderheiten der cgMLST-Methode lassen sich anhand dieses Beispiels darstellen. Die erste Besonderheit dieses Datensatzes ist das Auftreten

von insgesamt vier unterschiedlichen Complex-typen (CT) innerhalb des identifizierten genomischen Clusters. So wurden elf Isolate dem CT8197, vier Isolate dem CT2406, drei Isolate dem CT7038 und ein Isolat dem CT6045 zugeordnet. Die Situation, in der eng verwandte, einem definierten Cluster angehörige Isolate unterschiedlichen CT zugeordnet werden können, entsteht durch die strikte Nomenklatur der Software bei der CT-Vergabe. Hierbei können auch nah verwandte Isolate, wie im dargestellten Fall, verschiedenen hinterlegten CT zugeordnet werden, selbst wenn diese wenige Alleldifferenzen in ihren Profilen aufweisen. **Auch eng verwandte Isolate innerhalb eines Clusters können verschiedene CT aufweisen.** Eine Interpretation der Isolatverwandtschaften ist nur aus der grafischen Darstellung ersichtlich. Für eine abschließende Bewertung möglicher Transmissionen sind die epidemiologischen Informationen hinzuzuziehen.

Eine zweite Besonderheit dieses Datensatzes ist das Zusammenfallen von Isolaten in einem Knoten der Abbildung trotz unterschiedlicher CT (UW25275,

UW25276, UW25733 und UW25852). Hierbei handelt es sich um ein Artefakt der durchgeführten paarweisen Isolatvergleiche unter „Ausschluss fehlender Loci“. Fehlen also bei zwei miteinander verglichenen Isolaten bestimmte genomische Bereiche und die darauf liegenden Loci für die cgMLST-Analyse, werden diese zur Berechnung der paarweisen Distanzen zwischen den Isolaten ausgeschlossen. So wurden in diesem Fall bei den o. g. vier Isolaten nur 1.381 der 1.423 Loci für die Isolatvergleiche herangezogen, da diese in den Genomsequenzen der untersuchten Isolate vorhanden waren. In der vorliegenden Analyse resultierte hieraus ein Knoten bestehend aus den vier oben genannten Isolaten. **Die Berechnung von Verwandtschaften in genomischen Clustern nach cgMLST-Analyse hängt von der Anzahl der eingeschlossenen Isolate, der Qualität der NGS-Rohdaten und der Diversität des Isolatesatzes gemäß der CT-Nomenklatur ab.** Die Interpretation der genomischen Cluster sollte anhand grafischer Darstellungen vorgenommen werden (s. Abb. 3). Eine Ableitung von Verwandtschaften nur anhand der CT-Nomenklatur (in Abb. 3 farblich dar-

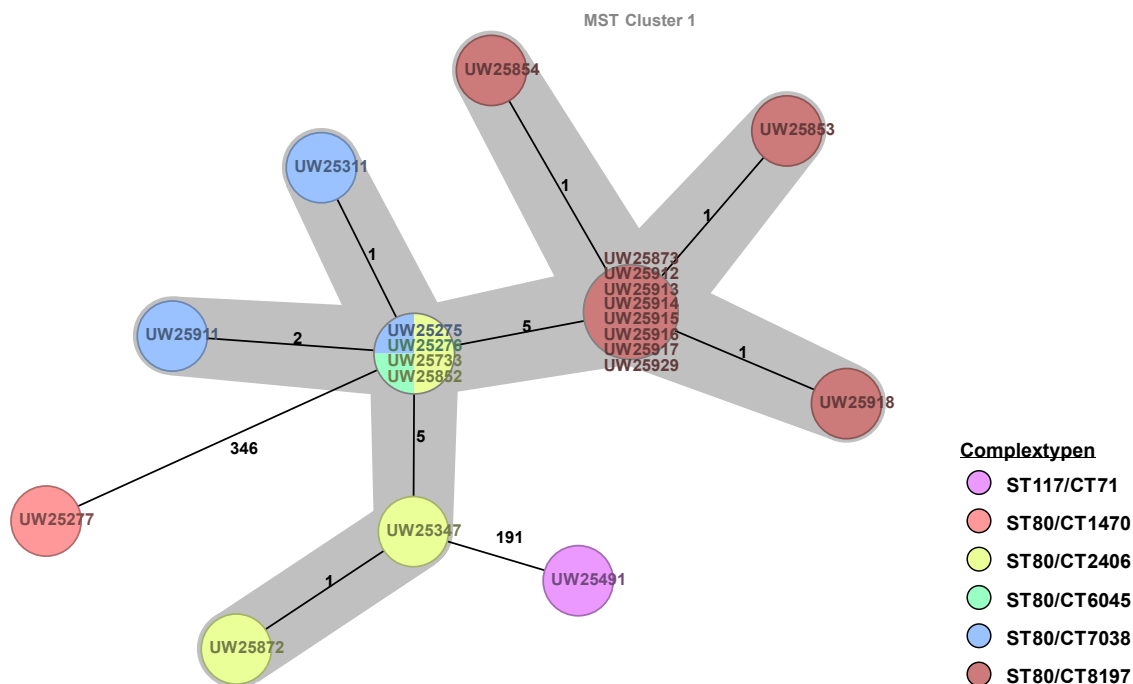


Abb. 3 | Minimum Spanning Tree (MST) von 21 untersuchten *E. faecium*-Isolaten. Die Anzahl der variierenden Allele ist neben den schwarzen Linien gezeigt. Die Kolorierung erfolgte anhand der cgMLST-Typisierung (Analyse von 1.423 Zielgenen).

ST = Sequenztyp (MLST, Analyse von 7 Haushaltsgenen); CT = Complexyp (cgMLST). Grau unterlegte Linien verbinden Isolate, die anhand der NRZ-Definitionen zu einem Cluster gehören (maximale Alleldifferenz = 15 Allele).

gestellt) kann zu falschen Rückschlüssen führen. Auch Isolate unterschiedlicher CT können nah verwandt sein.

Beide oben beschriebenen Probleme sind bekannte methodische Komplikationen der cgMLST-Nomenklatur und nachfolgender Analysen (weitere Informationen siehe z. B. https://www.ridom.de/seqsphere/ug/v40/Core_Genome_MLST_Cluster_Type.html). Das NRZ prüft in laufenden Studien alternative Auswertemöglichkeiten zur Nachverfolgung von Transmissionshypothesen.^{7,8}

Multi-Cluster-Geschehen in Schleswig-Holstein: Im Folgenden ist ein weiteres Beispiel für die Arbeit des NRZ bei der Unterstützung von Ausbruchsanalysen dargestellt. Hierbei handelt es sich um ein Geschehen in einer Klinik in Schleswig-Holstein. Das NRZ erhielt zwischen Januar 2023 und Dezember 2024 insgesamt 37 Vancomycin-resistente *E.-faecium*-Isolate des Einsenders. Nach den NRZ-Kriterien (Alleldifferenz $n \geq 15$) ließen sich vier Cluster identifizieren. Auf die Cluster entfielen insgesamt 25 der 37 Isolate (s. Abb. 4 und Abb. 5).

Das größte Cluster 1 ($n=13$) beinhaltete *vanB*-positive Isolate des ST80 mit den CT2406 und CT8359. Sechs der Isolate kamen hierbei von einer ITS, während vier weitere Isolate in einer internistischen Station aus unterschiedlichen Materialien (Blutkultur, Urin, Wund-, Haut-, Rektalabstrich) gewonnen wurden. Diese zeitlich und räumlich begrenzte Häufung lässt ein Transmissionsereignis als sehr wahrscheinlich erscheinen. Das zweitgrößte Cluster 2 umfasste fünf *vanA*-positive Isolate des ST80/CT1470, welche aus verschiedenen Screeningmaterialien und einer Blutkultur von zwei chirurgischen Stationen stammten. Cluster 3 bestand aus fünf *vanB*-positiven Isolatens des ST117/CT6131, welche von unterschiedlichen Stationen und aus unterschiedlichen Materialien (davon zwei Blutkulturen) stammten. Cluster 4 beinhaltete drei *vanA*-positive Isolate des ST117/CT2505 und CT6681.

Insgesamt handelt es sich hier um ein komplexes Ausbruchsgeschehen, welches sich nur anhand der NGS-Ergebnisse feiner substrukturieren und interpretieren lässt. So würde man ggf. ohne NGS-Ergebnisse von zwei unterschiedlichen Clustern

entsprechend der Vancomycin-Resistenz *vanA/vanB* ausgehen und eine noch umfanglichere Verbreitung innerhalb der Gesundheitseinrichtung annehmen. Mit Hilfe der NGS-Ergebnisse zeigte sich jedoch, dass Isolate der Cluster 2 und Cluster 4 seit November 2023 bzw. Juli 2024 nicht mehr aufgetreten sind und die Hygienemaßnahmen in diesen Fällen wahrscheinlich bereits erfolgreich waren. Der gesamte Datensatz beinhaltete acht invasive Isolate (Blutkulturen). Jedes Cluster beinhaltete mindestens ein invasives Isolat, welches aus einer Blutkultur gewonnen wurde. Dies spricht ebenfalls dafür, dass die vom NRZ seit Jahren durchgeführte genomische Surveillance von Blutkulturisolaten zuverlässig besonders relevante Linien zu detektieren vermag und daher eine Einsendung dieser Isolate an das NRZ zur genomischen Charakterisierung auch weiterhin erbeten ist.

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

Im Jahr 2023 wurden 263 und 2024 729 *E.-faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen (Sepsis, Kathetersepsis) mittels Ganzgenomsequenzierung analysiert. 2024 waren 99 der 729 Isolate (14 %) bzw. 2023 insgesamt 59 der 263 Isolate (22 %) *vanA*-positiv, während 2024 insgesamt 88 Isolate (12 %) und 2023 insgesamt 54 Isolate (20 %) dem *vanB*-Typ zugeordnet werden konnten. Im Jahr 2024 konnten zudem insgesamt vier Isolate beobachtet werden, welche *vanA*- und *vanB*-positiv waren (0,5 %). Im Jahr 2024 waren 256 Isolate (35 %) bzw. 2023 insgesamt 150 Isolate (57 %) negativ für *vanA* und *vanB* (VSE), was eine deutliche Zunahme gegenüber den vergangenen Jahren darstellt (2022: 35 %).

Eine Typisierung mittels MLST ermittelte im Jahr 2023 19 ST für alle Isolate und 33 ST im Jahr 2024. Wie in den Vorjahren stellt der Sequenztyp ST117 den häufigsten MLST-Typ dar (beide Jahre jeweils 47 %). Der seit 2015 aufgetretene ST80 bleibt weiterhin auf stabil hohem Niveau (2023: 31 %; 2024: 30 %; s. Abb. 6). Gefolgt wurden die beiden dominanten ST von ST1299 (7 %) und ST78 (6 %). Vormalis und in anderen europäischen Ländern prominente MLST-Typen wie ST203 wurden 2024 am

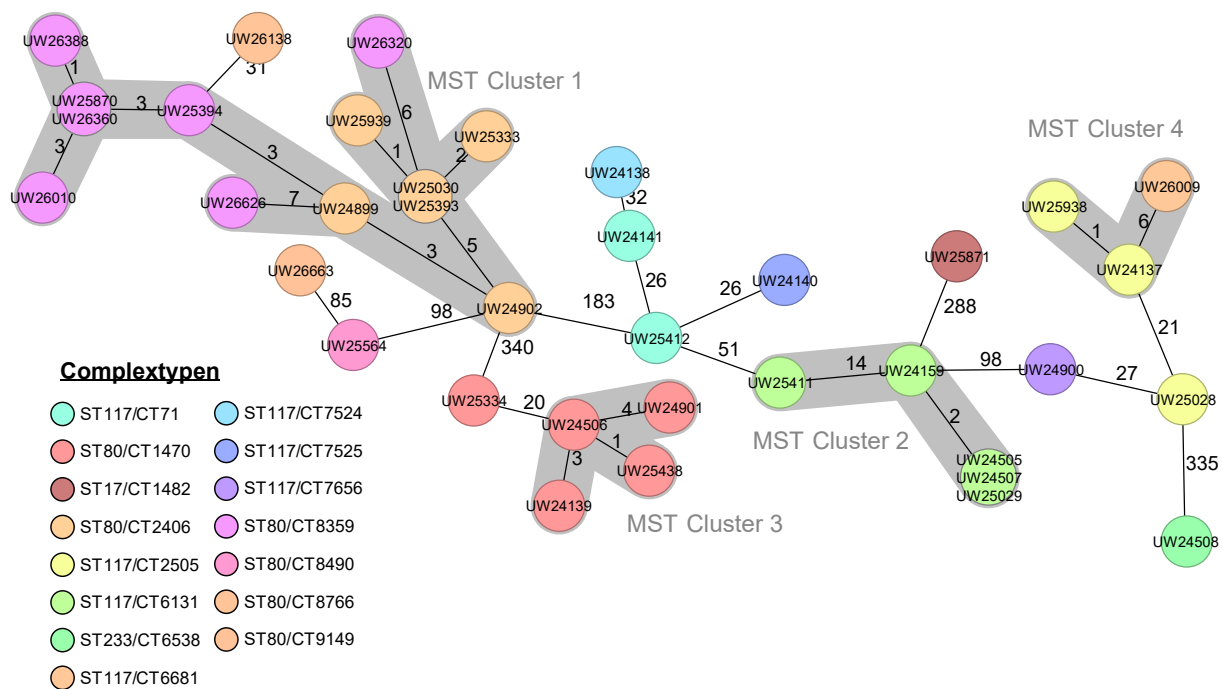


Abb. 4 | Minimum Spanning Tree (MST) von 37 untersuchten *E. faecium*-Isolaten. Die Anzahl der variierenden Allele ist neben den schwarzen Linien gezeigt. Die Kolorierung erfolgte anhand der cgMLST-Typisierung (Analyse von 1.423 Zielgenen).

ST = Sequenztyp (MLST, Analyse von 7 Haushaltsgenen); CT = Complextyp (cgMLST). Grau unterlegte Linien verbinden Isolate, die anhand der NRZ-Definitionen zu einem Cluster gehören (maximale Alleldifferenz = 15 Allele). Insgesamt konnten 4 Cluster identifiziert werden.

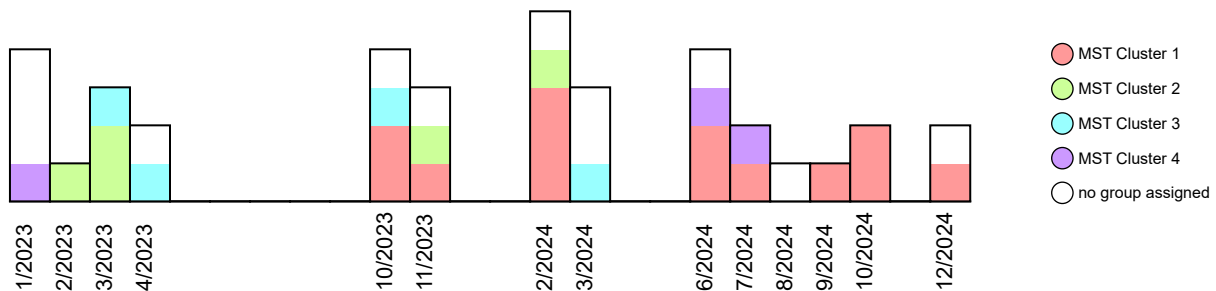


Abb. 5 | Epidemiologische Kurve der 37 untersuchten *E. faecium*-Isolate. Die Kolorierung erfolgte entsprechend der identifizierten Cluster (s. Abb. 4).

NRZ unter invasiven *E. faecium*-Isolaten nicht nachgewiesen.

Aufgrund des geringen Auflösungsvermögens von klassischen MLST-Analysen (Analyse von sieben Haushaltsgenen) werden seit einigen Jahren CT auf Grundlage einer cgMLST abgeleitet (siehe auch vorhergehender Abschnitt). Diese Methodik erreicht eine deutlich höhere Auflösung durch den Vergleich von insgesamt 1.423 Genen des Kerngenoms.

Im Jahr 2023 waren 73 verschiedene CT für die 263 Blutkulturisolat nachweisbar, 2024 waren 143 verschiedene CT für 729 Blutkulturisolat nachweisbar. Der seit 2017 überproportional häufig und in vielen Studien aus Deutschland detektierte ST117/CT71 (44 % Anteil an allen Isolaten im Jahr 2019; 3,8 % im Jahr 2024) spielt mittlerweile eine untergeordnete Rolle und wurde im Jahr 2024 durch die klonalen Linien ST117/CT929 (16 % im Jahr 2024), ST117/CT2505 (18,8 % im Jahr 2024) und ST80/

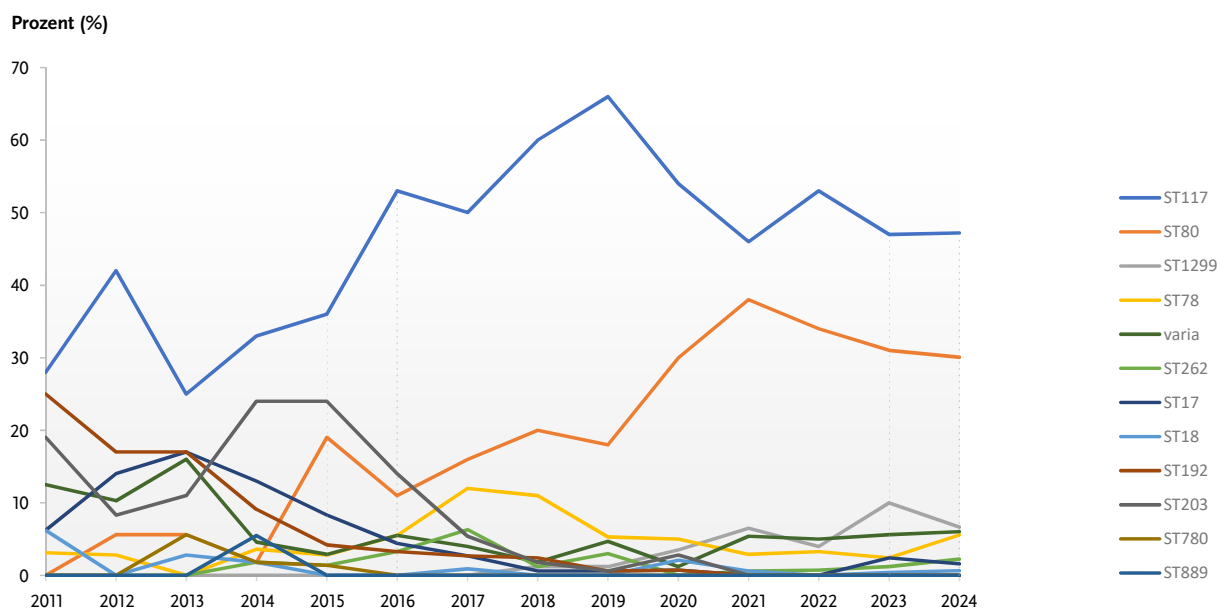


Abb. 6 | Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen nach MLST bei invasiven *E. faecium*-Isolaten von 2011–2024 (Daten des NRZ). Farbige markierte Linien beschreiben die Verteilung der entsprechenden Sequenztypen (ST) über die Zeit. Stammtypen mit einem prozentualen Anteil von <5 % im Beobachtungszeitraum sind unter „varia“ zusammengefasst.

CT1470 (4,6 % in 2024) abgelöst (s. Abb. 7). Was den rapiden Anstieg des ST117/CT71 im Jahr 2017 und seine anhaltende Dominanz bis 2021 bedingt, konnte in laufenden Forschungsprojekten am NRZ bislang nicht geklärt werden. Den Trend hin zu einer eher ausgewogeneren Populationsverteilung gilt es weiter zu beobachten. Auch wenn der Genomdatensatz in zunehmenden Umfang VSE enthält, bleiben wichtige Trends bei den VRE-Blutkulturisolaten erkennbar, wie z. B. der Rückgang von ST117/CT71 (*vanB*) und der Anstieg von ST80/CT1470(*vanA*)-Isolaten.

Die Dynamik in der Verteilung der klonalen Linien spiegelt sich auch in dem Anteil von VSE und *vanA*- bzw. *vanB*-positiven Isolaten im zeitlichen Verlauf wider. Abbildung 8 zeigt die Verteilung von Vancomycin-Resistenzgenotypen bei den häufigsten CT bis 2023.

Hier zeigt sich, dass einige klonalen Linien nahezu ausschließlich mit *vanB* (ST117/CT71) oder *vanA* (ST80/CT1470) assoziiert sind (s. Abb. 8C,D), wohingegen gerade neu auftretende Linien primär als *vanA*-positiv oder als VSE in Erscheinung treten (s. Abb. 8A,B). Der Grund für die hier beschriebene

und anhaltende Veränderung in der Verteilung klonaler Linien ist bisher unbekannt.

Die kontinuierliche Einsendung invasiver Isolate erlaubt dem NRZ, ein umfassendes Bild der Stammdynamik in einzelnen Krankenhäusern zu monitorieren und dem Einsender in Form eines Berichtes zur Verfügung zu stellen. Dies soll den einsendenden Laboren die Möglichkeit geben, epidemiologisch unauffällige, potenzielle Transmissionen aufzudecken. Im Zeitraum Oktober 2023 bis April 2024 erhielten wir 45 Isolate aus einem Krankenhaus „X“. Auf Basis von cgMLST-Analysen ließen sich in Abhängigkeit vom angelegten Cluster-Grenzwert drei bzw. vier Cluster nachweisen (Cluster Grenzwert 15 bzw. 3 Allele,⁹ von insgesamt 1.423 untersuchten Allelen im Typisierungsschema). Betrachtet man die Persistenz einzelner klonaler Linien über die Zeit, so zeigte sich, dass alle Cluster auch nach Anlegen des sehr restriktiven Grenzwertes von nur maximal drei Allelen Unterschied über mehrere Wochen detektierbar waren (s. Abb. 9). Ein Cluster (Cluster 1A) war über den gesamten Erfassungszeitraum nachweisbar (s. Abb. 9).

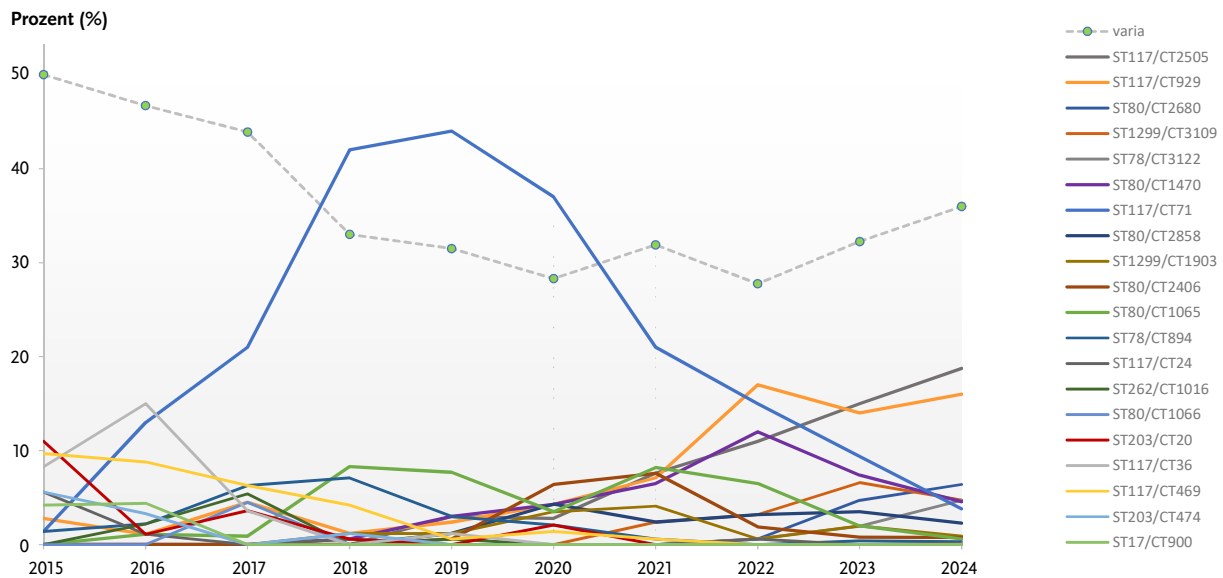


Abb. 7 | Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen nach cgMLST bei invasiven *E. faecium*-Isolaten von 2015–2024 (Daten des NRZ). Farbige markierte Linien beschreiben die Verteilung der entsprechenden Complexotypen (CT) über die Zeit. Stammtypen mit einem prozentualen Anteil von <4 % im Beobachtungszeitraum sind unter „varia“ (gestrichelte Linie) zusammengefasst.

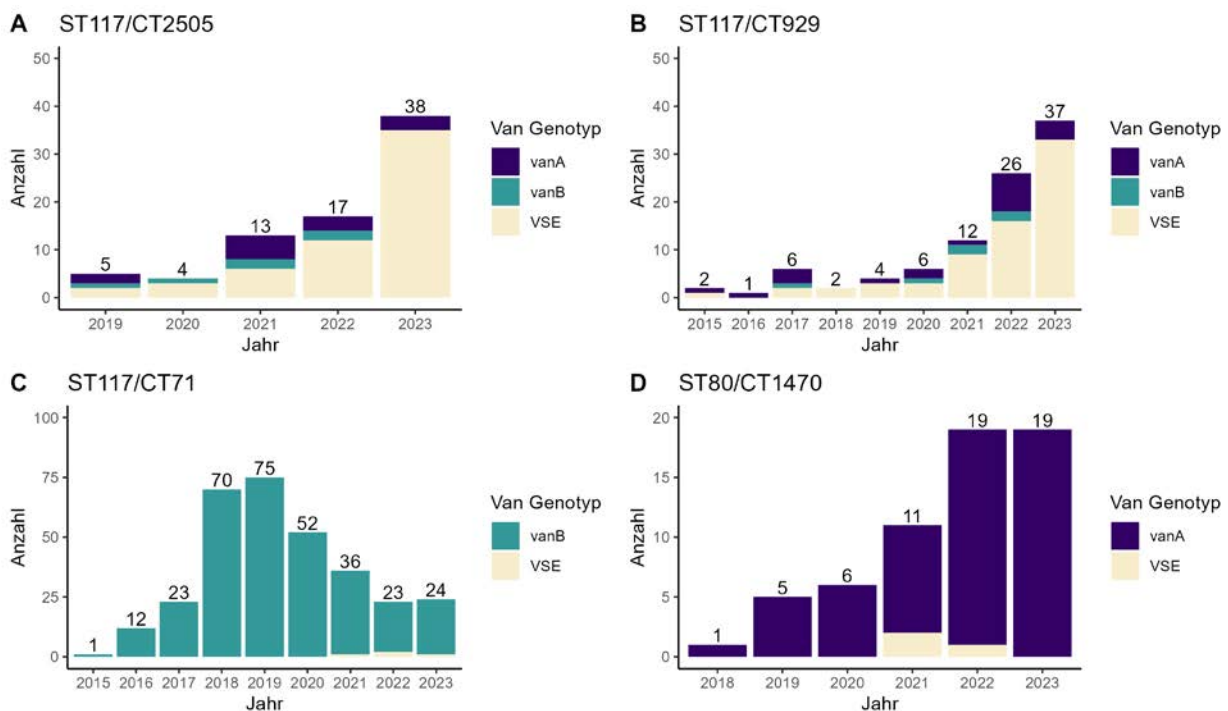


Abb. 8 | Verteilung der Vancomycin-Resistenzgenotypen (*vanA* oder *vanB*) und des sensiblen Phänotyps (VSE) innerhalb der vier häufigsten Complexotypen (CT) bei invasiven *E. faecium*-Isolaten 2015–2023. Dargestellt sind die jeweiligen Anteile von *vanA*, *vanB* und VSE in den Jahren, in denen der spezifische CT (A-D) nachgewiesen werden konnte.

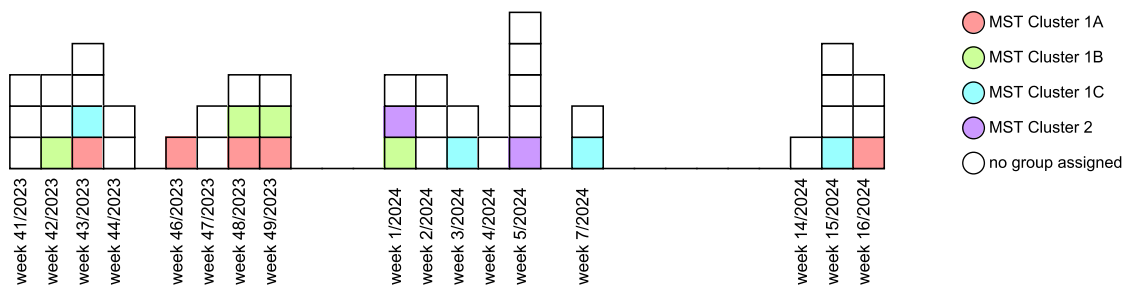


Abb. 9 | Epidemiologische Kurve einzelner Clusterisolate über mehrere Monate in Krankenhaus „X“, Daten aus der Blutkultur-surveillance, Oktober 2023 – April 2024. Die untersuchten Isolate ($n=45$) ließen sich vier Clustern zuweisen (Cluster Grenzwerte ≤ 3 Allele; nicht gezeigt), welche über viele Monate bzw. den ganzen Berichtszeitraum detektiert werden konnten.

no group assigned = Isolate wurden keinem Cluster zugewiesen (= genetisch unabhängig)

Es ist anzumerken, dass die hier überwachten und analysierten, invasiven Isolate lediglich einen kleinen Teilaspekt des Gesamtgeschehens darstellen und dass von einer Untererfassung der tatsächlichen Verbreitung durch andere Infektionen und Kolonisierungen ausgegangen werden muss.

Mikrobiologische Charakterisierung Linezolid-resistenter *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolate

Linezolid-Resistenz wird in Enterokokken durch Punktmutationen in der 23S rDNA vermittelt (in *E. faecium* in sechs Kopien, meist durch G2576T Mutationen) sowie durch Mutationen in ribosomalen Proteinen (*rplC*, *rplD*, bisher in Enterokokken nur additiv) und/oder durch die transferablen Resistenzgene *cfr*, *optrA* und/oder *poxA*. Alle in den Jahren 2023 und 2024 eingesandten 287 bzw. 335 LRE-Isolate (2022: $n=235$) wurden mittels einer am NRZ entwickelten und validierten Multiplex-PCR auf transferable Linezolid-Resistenzgene hin überprüft. Der Großteil der Linezolid-resistenten *E. faecium* war ohne einen Nachweis der transferablen Resistenzgene (2023: $n=191$, 87 %; 2024: $n=180$, 80 %), was voraussichtlich auf mutationsbedingte Mechanismen hinweist oder neuartige Varianten der Resistenzgene, welche mittels PCR nicht detektiert werden können (nicht im Detail für alle Isolate untersucht; s. Tab. 7).

Deutschlandweite Prävalenz von Linezolid-resistenten Enterokokken. Für einen Zeitraum von drei Monaten (2021–2022) koordinierte das NRZ eine Multi-

centerstudie zum Einsatz eines chromogenen Screeningmediums (CHROMagar™ LIN-R) für LRE und zur Ableitung der LRE-Prävalenz in deutschen Kliniken. Die Ergebnisse wurden 2023 publiziert und erzielten folgende aufschlussreiche Erkenntnisse: Insgesamt 12 Zentren nahmen an der Studie teil und nahezu 14.000 Screeningplatten wurden eingesetzt. Von den ursprünglich detektierten und vermeintlichen 442 LRE konnten 192 durch weitere phänotypische Methoden in ihrer Resistenzausprägung an den Studienzentren bestätigt werden. Die LRE-Prävalenz betrug im Mittel 1 % (Varianz von 0,18–3,7 % zwischen den Zentren).¹⁰ Für 250 Isolate konnte keine phänotypische Resistenz

Tab. 7 | Transferable Linezolid-Resistenzgene in Linezolid-resistenten *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolaten, eingesandt an das NRZ, 2023 und 2024. Linezolid-Resistenz resultiert aus einem Ergebnis in der Mikrodilution von LIN >4 mg/L gemäß EUCAST v12/13.

Linezolid Resistenzgen	Linezolid-resistente <i>E. faecium</i>		Linezolid-resistente <i>E. faecalis</i>	
	2023 ($n=219$)	2024 ($n=224$)	2023 ($n=67$)	2024 ($n=111$)
<i>cfr</i>	–	–	–	–
<i>poxA</i>	13	17	1	–
<i>optrA</i>	6	20	61	105
<i>cfr</i> & <i>poxA</i>	1	–	–	–
<i>cfr</i> & <i>optrA</i>	1	3	–	–
<i>cfr</i> & <i>poxA</i> & <i>optrA</i>	3	1	–	–
<i>poxA</i> & <i>optrA</i>	4	3	–	–
Anzahl Isolate ohne nachweisbarem Resistenzgen	191	180	5	6

bestätigt werden, was auf eine geringe Spezifität des Screeningmediums mit bis zu 57 % falsch-positiven Isolaten hinweist. Das NRZ erhielt 161 der gesammelten 192 LRE mit weiterführender Diagnostik, von denen 121 (75 %) mittels der Referenzmethode Mikrodilution bestätigt werden konnten. Es ist erwähnenswert, dass der überwiegende Teil der LSE (empfindlich am NRZ, aber resistent in den Studienzentren) eine MHK von 4 mg/L mittels Mikrodilution (34/40, 85 %) und ETEST® (27/50, 54 %) aufwies, ein Wert, der dem klinischen EUCAST-Grenzwert entspricht (> 4 mg/L). Weitere genomische Untersuchungen der LSE ergaben, dass bei 31/40 (78 %) eine genotypische Resistenz vorlag, wie z. B. bedingt durch die Resistenzgene *optrA* oder *poxtA* oder eine G2576T-Mutation der 23S-rDNA. Das Vorhandensein eines „stillen“ Resistenzmechanismus ist von entscheidender Bedeutung für weiterführende Therapien und stellt eine diagnostische Komplikation bei der LRE-Detektion dar (s. folgenden Abschnitt).

Linezolid-Resistenzmechanismen bei phänotypisch sensiblen Enterokokken-Isolaten. Der klinische Grenzwert für Linezolid liegt nach EUCAST-Interpretation bei 4 mg/L. Eine MHK > 4 mg/L wird als resistent gewertet. In den vergangenen Jahren hat das NRZ für Enterokokken beobachtet, dass einzelne Isolate eine MHK von 4 mg/L aufwiesen (= phänotypisch Linezolid-sensibel), aber potenzielle Resistenzgene wie z. B. *cfr*, *optrA* oder *poxtA*, trugen (= genotypisch resistent). In einer Studie untersuchten wir 195 Isolate mit einer Linezolid-MHK von 4 mg/L (bestimmt mittels Mikrodilution) aus dem

Zeitraum 2019–2021 auf das Vorhandensein von Linezolid-Resistenzgenen und -Mutationen.¹¹ Linezolid-MHK wurden zusätzlich mittels ETEST® und VITEK2 bestimmt bzw. das Wachstum auf Linezolid-Selektivagar (CHROMagar™ LIN-R) untersucht. Insgesamt enthielten 78/195 (40 %) Isolate entweder ein mutmaßliches Resistenzgen, die G2576T-Mutation oder eine Kombination aus beidem; d. h. diese Isolate waren genotypisch resistent, aber phänotypisch sensibel (= falsch sensibel/*very major error*). Bei der Mikrodilution, der EUCAST-Referenzmethode, war die Fehlerquote bzgl. der Ableitung einer phänotypischen Resistenz aus Sequenzdaten besonders hoch (s. Tab. 8).

Die Fähigkeit, die phänotypische Resistenz aus dem genotypischen Profil vorherzusagen, war bei CHROMagar™ LIN-R zwar am höchsten, jedoch war dies einhergehend mit der Detektion falsch-resistenter Isolate (genotypisch sensibel, aber phänotypisch resistent = *major error*/ME; s. Tab. 8). Die Vorhersage der phänotypischen Resistenz in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Resistenzmechanismus zeigte eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation, wenn das Isolat mittels CHROMagar™ LIN-R untersucht wurde (bis zu 94 % Korrelation).¹¹ Weniger zuverlässig war die Vorhersage der ausgebildeten Resistenz, wenn die Isolate mittels VITEK2 getestet wurden. Sowohl bei VITEK2 als auch mittels ETEST® resultierte G2576T-vermittelte Resistenz tendenziell häufiger in einer phänotypischen Resistenz als bei transferablen Resistenzgenen (*optrA* und *poxtA*).¹¹ Um zu überprüfen, ob die „stillen“ Resistenzmechanismen unter Linezolid-Selekt-

Tab. 8 | Fehlervorhersagen für 195 Enterokokken-Isolate mit einer Linezolid-MHK von 4 mg/L in der Mikrodilution im Verhältnis zu anderen phänotypischen Verfahren. Kategorien sind: „größter Fehler“ (*very major error* = VME, falsch sensibel) und „sehr großer Fehler“ (*major error* = ME, falsch resistent) der verschiedenen Resistenzbestimmungsverfahren zur Identifizierung von LRE und LSE im Erfassungszeitraum 2019–2021. Referenzwert ist die Linezolid-MHK in der Mikrodilution von 4 mg/L (= sensibel).

	Mikrodilution		ETEST®		VITEK2		CHROMagar™ LIN-R 24h		CHROMagar™ LIN-R 48h	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ME ^{a)}	n. a.		0	0 %	4	2,1 %	6	3,1 %	8	4,1 %
VME ^{b)}	78	40 %	65	33 %	25	13 %	9	4,6 %	4	2,1 %

^{a)} *Major error* (falsch resistent, phänotypisch resistente aber genotypisch sensible Isolate);

^{b)} *Very major error* (falsch sensibel, phänotypisch sensible aber genotypisch resistente Isolate). Falsch sensibel und falsch resistente Isolate sind definiert unter der Annahme, dass Isolate mit einer G2576T-Mutation oder transferablen Resistenzgenen phänotypisch resistent sein sollten.

n. a. = nicht anwendbar (für Mikrodilution, phänotypisch resistente Isolate wurden in der Studie nicht betrachtet).

tionsdruck aktiviert und phänotypische Resistenz erzielen können, wurden ausgewählte Stämme mit steigenden Antibiotikakonzentrationen angezüchtet und das Wachstum *in vitro* aufgezeichnet. Die Analyse ergab, dass insbesondere *E.-faecium*-Isolate mit Resistenzgenmutationen (G2576T) oder *poxA* in der Lage sind, MHK oberhalb des klinischen Grenzwertes zu erreichen. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Linezolid-Resistenzgene und -Mutationen bei phänotypisch sensiblen Enterokokken beobachtet werden können. Inwiefern diese Isolate eine diagnostische Lücke darstellen und ggf. unter Antibiotikaselektionsdruck eine Resistenz entwickeln können und somit ein Therapieversagen bedingen, ist im klinischen Umfeld noch nicht untersucht.

Fazit und Ausblick

Die VRE-Fallzahlen und -Raten sind seit zwei Jahren in Deutschland rückläufig, auch im Vergleich zum gesamteuropäischen Maßstab. Vor dem Hintergrund einer veränderten VRE-Situation lässt sich mikrobiologisch ein sehr dynamisches Geschehen beobachten. Zum einen nimmt der Anteil der *vanB*-Typ vermittelten Resistenz prozentual ab, während *vanA*-Typ-VRE wieder ansteigen. Zum anderen belegen Analysen am NRZ und in lokalen und regionalen VRE-Studien, dass ein Anstieg und Rückgang von *van*-Genotypen eng mit dem Anstieg und der Verbreitung bestimmter klonaler Linien assoziiert sind (Rückgang ST117/CT71/*vanB*; Anstieg ST117/CT929/*vanA*). Die Einsendezahlen ans NRZ, besonders von Blutkulturisolaten (VRE sowie VSE),

sind nach erfolgter Bewerbung zur Einsendung derartiger Isolate deutlich gestiegen. Eine Stammtypisierung erfolgt seit 2015 ausschließlich auf der Basis von Ganzgenomdaten. Eine Auswertung und Interpretation möglicher Zusammenhänge, die sich aus Ganzgenomvergleichen und unter Einbeziehung weiterer klinisch-epidemiologischer Daten ergeben, bleibt ein aktives Betätigungsfeld, ist jedoch als NRZ-Anfrage rückläufig. Die Auflösung vermuteter Transmissionereignisse, auch unter Nutzung von Genomdaten, kann im Einzelfall herausfordernd sein. Das NRZ-Stammmaterial ist aufgrund der Vielzahl einsendender Labore, der Repräsentation aller Bundesländer und der Diversität der Fragestellungen sehr gut geeignet, allgemeine Trends frühzeitig abzubilden und zu erkennen. Darüber hinaus nimmt das NRZ eine wichtige Funktion ein in der frühzeitigen Erkennung neuer Trends, wie z. B. die Verbreitung neuer Stammvarianten und/oder Resistenzentwicklungen gegenüber Reserveantibiotika wie Linezolid, die in Surveillancedaten aus Routine-laboren oder in Studien nicht bzw. erst deutlich verspätet auffällig werden. Dieser Aufgabe kommt das NRZ in Projekten z.T. mit externen Partnern nach.^{10,12,13} Die zunehmende Verbreitung übertragbarer Linezolid-Resistenzgene wie *poxA* oder *optrA* in *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolaten erfordert eine intensive Überwachung. Deren mögliche Reservoir liegen auch außerhalb von intensivmedizinisch versorgten Patientengruppen (klassische VRE-Risikopopulation) und können hinsichtlich einer Verbreitung Spezies- und Gattungsgrenzen überwinden und dabei als phänotypisch sensibel in Erscheinung treten.¹¹

Literatur

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2024. Stockholm: ECDC; 2025. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2024>)
- 2 Fischer MA, Bender JK, Kriebel N, Weber RE, Wohlfarth E, Maechler F, Noll I, Abu Sin M, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update. *Epid Bull* 2023;28:3-17 | DOI 10.25646/11609
- 3 Hammerum AM, Justesen US, Pinholt M, Roer L, Kaya H, Worning P, Nygaard S, Kemp M, Clausen

- ME, Nielsen KL, Samulionienė J, Kjærsgaard M, Østergaard C, Coia J, Søndergaard TS, Gaini S, Schønning K, Westh H, Hasman H, Holzknecht BJ. Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clones and national spread of a vancomycin-variable *vanA* *Enterococcus faecium* ST1421-CT1134 clone, Denmark, 2015 to March 2019. Euro Surveill. 2019 Aug;24(34):1900503. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.34.1900503.
- 4 KRINKO. 2018. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:1310–1361. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2811-2>.
- 5 Baccani I, Antonelli A, Cuffari S, Ferretti C, Giani T, Rossolini GM. Evaluation of two commercial broth microdilution systems for dalbavancin susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other resistant Gram-positive cocci. Clin Microbiol Infect. 2024 Jul;30(7):951.e1-951.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.013.
- 6 de Been M, Pinholt M, Top J, Bletz S, Mellmann A, van Schaik W, Brouwer E, Rogers M, Kraat Y, Bonten M, Corander J, Westh H, Harmsen D, Willems RJ. Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for High-Resolution Typing of *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3788-97. doi: 10.1128/JCM.01946-15. PMID: 26400782; PMCID: PMC4652124.
- 7 Higgs C, Sherry NL, Seemann T, Horan K, Walpola H, Kinsella P, Bond K, Williamson DA, Marshall C, Kwong JC, Grayson ML, Stinear TP, Gorrie CL, Howden BP. Optimising genomic approaches for identifying vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmission in healthcare settings. Nat Commun. 2022 Jan 26;13(1):509. doi: 10.1038/s41467-022-28156-4.
- 8 Maechler F, Weber A, Schwengers O, Schwab F, Denkel L, Behnke M, Gastmeier P, Kola A. Split k-mer analysis compared to cgMLST and SNP-based core genome analysis for detecting transmission of vancomycin-resistant enterococci: results from routine outbreak analyses across different hospitals and hospitals networks in Berlin, Germany. Microb Genom. 2023 Jan;9(1):mgen000937. doi: 10.1099/mgen.0.000937.
- 9 Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Sep 22;9(1):154. doi: 10.1186/s13756-020-00820-8.
- 10 Bender JK, Baufeld E, Becker K, Claus H, Dudakova A, Dörre A, Fila N, Fleige C, Hamprecht A, Hoffmann A, Hogardt M, Kaasch AJ, Kola A, Kriebel N, Lauer-Nicolaou F, Marschal M, Molitor E, Mutters NT, Liese J, Nelkenbrecher C, Neumann B, Rohde H, Steinmann J, Sörensen M, Thelen P, Weig M, Zautner AE, Werner G. CHROMagar™ LIN-R as an efficient screening tool to assess the prevalence of linezolid-resistant enterococci in German hospital patients – a multicentre study approach, 2021-2022. J Antimicrob Chemother 2023;78(9):2185-2191. doi: 10.1093/jac/dkad218.
- 11 Bender JK, Fleige C, Funk F, Moretó-Castellsagué C, Fischer MA, Werner G. Linezolid Resistance Genes and Mutations among Linezolid-Susceptible *Enterococcus* spp.-A Loose Cannon? Antibiotics (Basel). 2024 Jan 19;13(1):101. doi: 10.3390/antibiotics13010101.
- 12 Rath A, Kieninger B, Mirzaliyeva N, Werner G, Bender JK, Fischer MA, Cabal-Rosel A, Ruppitsch W, Seth-Smith HM, Egli A, Halabi M, Hörtenhuber A, Salaheddin Y, Prammer W, Kerschner H, Hartl R, Ehrenschrwender M, Ambrosch A, Kalinowski J, Klages LJ, Rückert-Reed C, Busche T, Kratzer A, Caplunik-Pratsch A, Eichner A, Fritsch J, Schneider-Brachert W. Spread of the novel vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain ST1299/vanA from local level in Germany to cross-border level in Austria, 2018 to 2022. Euro Surveill. 2025 May;30(20):2400389. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.20.2400389.
- 13 Rath A, Kieninger B, Caplunik-Pratsch A, Fritsch J, Mirzaliyeva N, Holzmann T, Bender JK, Werner G, Schneider-Brachert W. Concerning emergence of a new vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain ST1299/CT1903/vanA at a tertiary university centre in South Germany. J Hosp Infect. 2024 Jan;143:25-32. doi: 10.1016/j.jhin.2023.10.008. Epub 2023 Oct 16.

Autoren

^{a,c} Prof. Dr. Guido Werner | ^{a,c} Dr. Martin A. Fischer |

^{a,c} Dr. Jennifer K. Bender | ^{a,c} Nancy Kriebel |

^{b,d} Dr. Felix Reichert | ^{b,d} Alexandra Hoffmann |

^{e,f} Dr. Friederike Maechler

^a Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionskrankheiten – FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen

^b Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektions-epidemiologie – FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

^c Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken

^d WHO Collaborating Centre for Antimicrobial Resistance, Consumption and Health Care-Associated Infections

^e Charité, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsmedizin Berlin

^f Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen

Korrespondenz: FG13@rki.de

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Vorgeschlagene Zitierweise

Bender JK, Fischer MA, Kriebel N, Reichert F, Hoffmann A, Maechler F, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2023/2024

Epid Bull 2026;11:3-18 | DOI 10.25646/13847

Danksagung

Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und konstruktive Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials. Dank gilt auch allen an ARS teilnehmenden Laboren und an KISS teilnehmenden Einrichtungen.

Das NRZ ist an folgenden Materialien und Proben insbesondere interessiert: (i) *E.-faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen/Blutstrominfektionen, v. a. mit Vancomycin-Resistenz bzw. Resistenzen gegen Reserveantibiotika (s. ff.) sowie (ii) Enterokokken auch aus anderen Materialien mit besonderen Antibiotikaresistenzen (Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, Oritavancin, usw.).

Open access



Creative Commons Namensnennung.
4.0 International