

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland – Update 2021/2022

Einleitung

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören zu den in Deutschland gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu erfassenden Erregern und werden in vielen deutschen Kliniken häufig beobachtet. Der Nachweis von VRE ist in den zurückliegenden Jahren auf einem stabil hohen Niveau in Deutschland und bewegt sich leicht oberhalb des Durchschnitts in der Europäischen Union (EU).¹ Die Krankheitslast durch invasive VRE-Infektionen ist hingegen nachweislich ansteigend.² Diese Entwicklungen werden in nationalen und regionalen Surveillance-Systemen nachgewiesen und auch am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken beobachtet. Im vorliegenden Berichtszeitraum 2021/2022 lag die Anzahl der am NRZ bearbeiteten Enterokokken-Isolate auf dem durch die Einschränkungen während der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie reduzierten Niveau der Vorjahre. Nachweise von und molekulare Analysen zu Resistenzen gegen Reserveantibiotika, allen voran gegen Linezolid, nehmen einen großen Anteil der Arbeiten am NRZ ein. Eine Stammtypisierung zur Abklärung klonaler Verwandtschaften im Zusammenhang mit vermuteten Ausbruchssituationen wurde in zurückliegenden Jahren rückläufig am NRZ in Anspruch genommen, was wir auf eine zunehmende Befähigung der einsendenden Labore zurückführen, diese Diagnostik auch selber durchzuführen oder dezentral wahrzunehmen. Gegebenenfalls liegt hier auch eine pandemiebedingte Depriorisierung dieser Fragestellungen vor. Der vorliegende Bericht beleuchtet die Situation von VRE und Enterokokken mit besonderen Antibiotikaresistenzen vor allem aus der Sicht der Arbeit des NRZ, weist aber auch Angaben zu allgemeinen VRE-Resistenzstatistiken aus Sicht nationaler Erhebungssysteme und -studien aus.

VRE-Resistenzanteile

Eine wichtige Quelle für Surveillance-Data zur Entwicklung der Resistenz von *Enterococcus faecium* gegenüber Vancomycin ist die **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI)** (<https://ars.rki.de>), die auf der Übermittlung von Daten aus der Routinediagnostik von mikrobiologischen Laboren basiert (freiwillige Teilnahme). Daten aus dem jeweiligen Vorjahr werden zu Beginn der 2. Hälfte des Folgejahres veröffentlicht. Für den 5-Jahreszeitraum 2017–2021 ergibt sich für VRE aus Blutkulturen kein signifikanter Trend (Basis: 497 Krankenhäuser mit kontinuierlicher Teilnahme). Nach einem Höchststand von 25% im Jahr 2019 sank der Resistenzanteil in den beiden Folgejahren auf 20% im Jahr 2021. Im gleichen Zeitraum stieg jedoch die absolute Anzahl der Nachweise von *E. faecium* aus Blutkulturen – in absoluten Zahlen gab es damit 2021 die höchste absolute Anzahl von VRE aus Blutkulturen (s. Abb. 1). Beide Entwicklungen – die Zunahme der Nachweise und der Rückgang der Resistenz – nehmen von 2019 auf 2020 ihren Anfang und fallen somit zeitlich mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie zusammen, wobei über Einflussfaktoren nur spekuliert werden kann.

Daten aus ARS gehen auch in die **europäische Surveillance EARS-Net** (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) ein, die eine Einordnung der Ergebnisse in den europäischen Kontext ermöglicht (die Daten sind nicht exakt identisch, weil EARS-Net Ergebnisse von Isolaten aus Blutkulturen und Liquor berücksichtigt, einen früheren Datenschluss als ARS hat und sich die Datenbasis bei kontinuierlicher Teilnahme auf Labore und nicht auf Krankenhäuser bezieht). Die Anteile von Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VRE_{fm}) zeigen bei Einschränkung auf die kontinuierlich teilnehmenden Labore denselben nicht signifikanten Verlauf. Bei den Gesamtdaten (alle Labore) sieht man nach dem

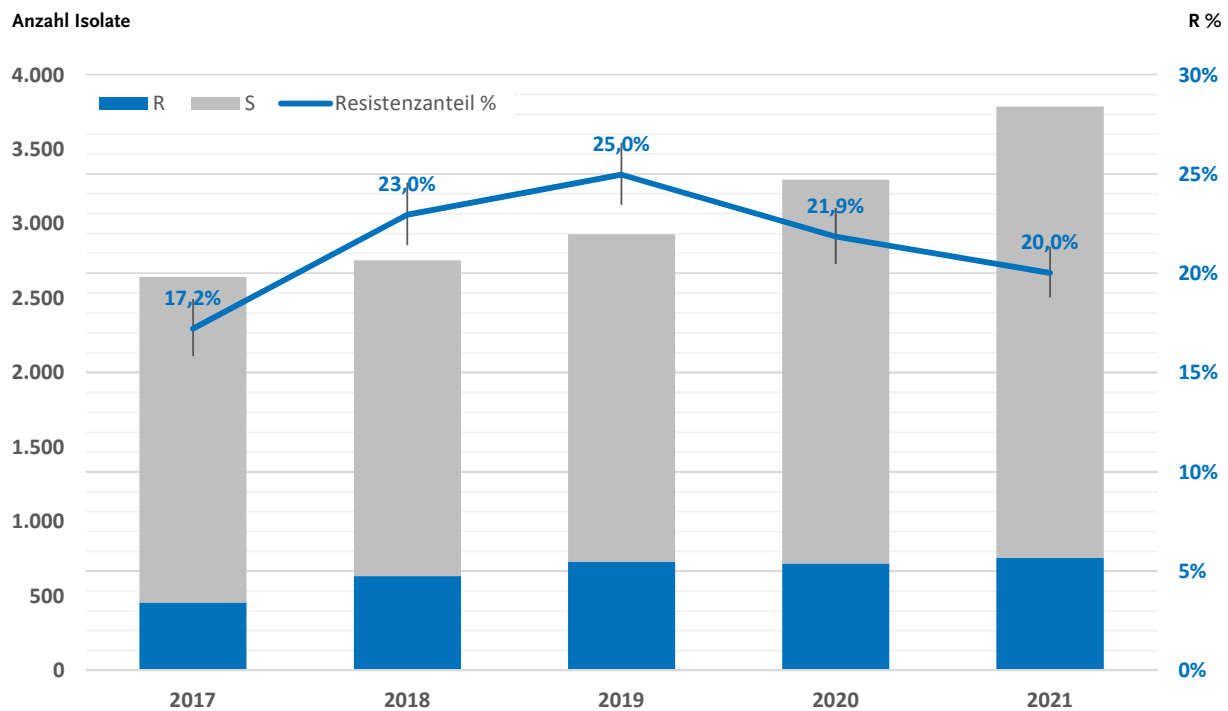


Abb. 1 | Anzahl und Anteile von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten (VREfm) aus Blutkulturen, kontinuierlich teilnehmende Krankenhäuser 2017–2021

R = Resistent; S = Sensibel bei Standardexposition; Daten aus ARS: <https://ars.rki.de>

Höchstwert von 26,3% im Jahr 2019 in den beiden Folgejahren ein Absinken auf 21,6% im Jahr 2021.³ Dieser Wert liegt oberhalb des europäischen bevölkerungsgewichteten Mittelwerts von 17,2%, der über die letzten fünf Jahre signifikant angestiegen ist.

Intensivmedizinisch versorgte Patientinnen und Patienten mit VRE

Die **Erregersurveillance in ITS-KISS** aus dem NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen (<https://nrz-hygiene.de>) ermöglicht eine Beurteilung des Vorkommens von VREfm unter intensivmedizinisch versorgten Patientinnen und Patienten anhand von Routinedaten aus Screeningabstrichen und/oder klinischen Materialien. 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 eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern (MRE) aufweisen.

Für den Zeitraum 2017–2022 ergibt sich basierend auf den Daten aus 261 Stationen mit kontinuierlicher Teilnahme für die Gesamtprävalenz (Anzahl von Patientinnen und Patienten mit VREfm bezogen auf alle aufgenommenen Patientinnen und Patienten) eine signifikante Zunahme von 26%. Allerdings muss hier zwischen dem präpandemischen und pandemischen Zeitraum unterschieden werden (s. [Abb. 2](#)), da über die drei Pandemiejahre hinweg eine leichter Rückgang der VREfm zu beobachten war. Obwohl einzelne Intensivstationen (ITS) Ausbrüche meldeten, zeigten sich während der COVID-19-Pandemie keine regionalen oder überregionalen Häufungen mit VREfm.

Resistenzenerhebungen wie die der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e. V. (PEG)** liefern ebenfalls VRE-Raten, haben allerdings gemäß ihres 3-Jahresrhythmus vier Messzeiträume zwischen 2010 und 2020. In diesem 10-Jahreszeitraum zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der VRE-Zahlen bis einschließlich 2019/2020. Die VRE-Raten bei *E. faecium* aus Infektionen stiegen von

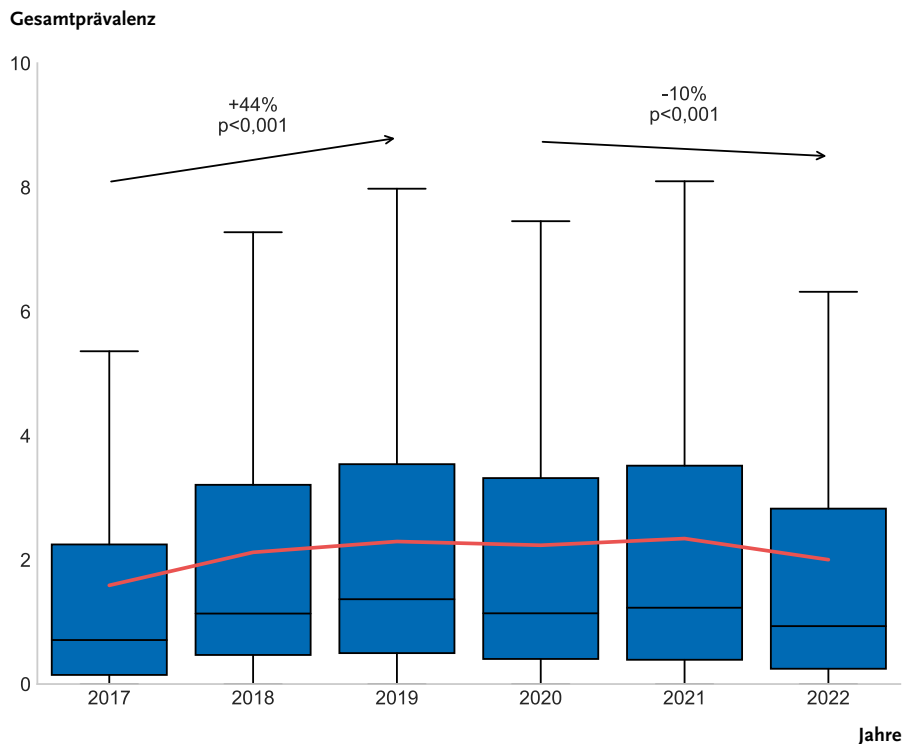


Abb. 2 | Gesamtprävalenz von *E. faecium* mit Vancomycin-Resistenz (VREfm) auf Intensivstationen deutscher Krankenhäuser aus der Erregersurveillance am NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen in den Jahren 2017–2022. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VREfm-Nachweis pro 100 aufgenommene Patientinnen und Patienten angegeben. Die rote Linie stellt den Mittelwert dar. Die obere und untere Begrenzung des blauen Bereichs stellt das 75%- bzw. das 25%-Perzentil dar. Die Pfeile zeigen den Trend im präpandemischen bzw. im pandemischen Zeitraum.

12,6 % in den Jahren 2010/2011 auf über 16,6 % in den Jahren 2013/2014, 24 % in den Jahren 2016/2017 bzw. 29,8 % in den Jahren 2019/2020. Eher alternierende Werte für Teicoplanin-Resistenz im gleichen Zeitraum (2010: 5 %; 2013: 7,5 %; 2016: 6,6 %; 2019: 7,7 %) deuten an, dass der Anstieg der VRE-Zahlen vor allem durch Isolate vom *vanB*-Typ getragen wird, dessen Mechanismus im Gegensatz zu *vanA* keine Teicoplanin-Resistenz vermittelt.

Resistenzen gegen Reserveantibiotika bei Enterokokken

In der mikrobiologischen Routinediagnostik in Deutschland wird auch die Empfindlichkeit von *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen gegen weitere Substanzen – auch Reserveantibiotika – 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, bei Tigecyclin liegt der Anteil bei ca.

80 %, während für Daptomycin für weniger als 10 % der Isolate Ergebnisse vorliegen. Bei Daptomycin muss berücksichtigt werden, dass nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) nach wie vor kein klinischer Grenzwert, sondern nur ein *Epidemiological Cut-off Value* ECOFF vorliegt (*E. faecium*: 8 mg/L; *E. faecalis*: 4 mg/L). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte können Resistenzanteile nicht direkt abgeleitet werden. Die Resistenz von *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen gegenüber Teicoplanin bewegte sich bei den Daten aus ARS im Zeitraum 2017–2021 zwischen 8,2 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 7,2 %–9,5 %) 2018 und dem Höchstwert von 10,6 % (95 % KI 9,5 %–11,8 %) im Jahr 2020; dies deutet darauf hin, dass die VREfm-Isolate in Deutschland mehrheitlich dem *vanB*-Typ zuzuordnen sind. Bei *E. faecalis* hingegen sind Resistenzen gegen Glykopeptide nach wie vor extrem selten und treten nur bei einzelnen Isolaten auf (Raten der Vancomycin- und Teicoplanin-Resis-

tenzen $\leq 0,2\%$). Der Anteil der gegen Linezolid resistenten *E. faecium*-Isolate aus Blutkulturen schwankte in den Jahren 2017–2020 zwischen 0,5 und 0,6% (95% KI 0,3%–1,0%) und stieg 2021 auf 0,9% (95% KI 0,6%–1,3%); für Tigecyclin ergeben sich für die Jahre 2017–2021 konstant niedrige Werte von 0,2 bis 0,3% (95% KI 0,1%–0,7%). Resistenzen gegen Linezolid und Daptomycin sind bei invasiven *E. faecium*-Isolaten in Deutschland und Europa anhand von verfügbaren **EARS-Net**-Daten nach wie vor selten.⁴

Auch andere Resistenz-Surveillance-Systeme und Resistenzstudien in Deutschland – wie z. B. das **Antibiotika-Resistenz-Monitoring ARMIN** in Niedersachsen – weisen bei VRE oder *E. faecium* keinen Trend der Resistenzen bei wichtigen Reservesubstanzen wie Linezolid und Tigecyclin auf. Die Raten der Linezolid-Resistenz bei Isolaten der **PEG-Resistenzstudien** 2010–2019 schwanken bei Werten unter 1%. Daten der Erfassungssysteme in Niedersachsen weisen zwischen 2017 und 2021 bei *E. faecium*-Isolaten aus Blutkulturen Linezolid-Resistenzen von <1% aus.

Mikrobiologische Analysen von Einsendungen an das NRZ für Enterokokken

Im Jahr 2021 wurden im NRZ insgesamt 938 Enterokokken-Isolate von 106 Einsendern bearbeitet (+20% im Vergleich zu 2020). Im Jahr 2022 wurden hingegen im NRZ insgesamt 695 Enterokokken-Isolate von 104 Einsendern bearbeitet (–25% im Vergleich zu 2021).

Die häufigsten diagnostischen Anfragen zu den an das NRZ gesendeten Isolaten waren im Vergleich zu den Vorjahren unverändert: (i) eine Bestätigung der Glykopeptid-Resistenz bzw. des Glycopeptid-Resistenztyps (*vanA*, *vanB*; ggf. weitere Glycopeptid-Resistenzgene); (ii) eine Bestimmung und/oder Bestätigung von Resistenzen gegen Reserveantibiotika (v. a. Linezolid, aber auch Tigecyclin und Daptomycin) sowie (iii) eine Frage nach klonaler Verwandtschaft mehrerer Isolate. In weniger als der Hälfte der Einsendungen wird eine Stammtypisierung aufgrund des Verdachts eines gehäuft auftretenden verwandter Isolate („Ausbruch“) von zumeist VREfm-Isolaten, z. T. aber auch Linezolid-resistenten

Enterokokken (LRE) oder -VRE (LVRE), angefragt (Anfragen rückläufig).

Im NRZ werden routinemäßig alle Enterokokken-Isolate bis zur Speziesebene differenziert. Seit einigen Jahren erfolgt dies mittels speziesspezifischer Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Sequenzierung des *sodA*-Gens (s. Tab. 1). Seit Ende 2022 verfügt das NRZ über ein MALDI-ToF MS-Gerät, wodurch in naher Zukunft eine technische Umstellung der Speziesdiagnostik auf diese Plattform möglich wird. Tabelle 1 stellt eine Übersicht zu den 2021 und 2022 im NRZ erhaltenen Enterokokken-Einsendungen und den damit durchgeführten phänotypischen und molekulargenetischen Untersuchungen vor.

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

Die in den Jahren 2021 und 2022 eingesandten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolate wurden vor allem aus Infektionen und Besiedlungen von Patientin-

Enterokokken-Einsendungen und durchgeführte Untersuchungen	2021	2022
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	938	695
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen		
Genotypische Identifizierung (PCR) zur Speziesbestätigung	938	695
Speziesbestimmung mittels <i>sodA</i> -Sequenzierung	5	11
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnung	935	695
Resistenzbestimmung mittels Etest® (Bestätigungstest) ^{a)}	171	161
Multiplex-PCR für <i>vanA/vanB</i> (und zusätzliche <i>van</i> -Gene)	947	708
Multiplex-PCR für <i>cfr(B)/optrA/poxA</i>	321	235
Genotypisierung mittels NGS-Sequenzierung zwecks Ausbruchverdachts oder i. R. d. Blutkultursurveillance ^{b)}	330/170 ^{b)}	301/163 ^{b)}

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

- a) Bei Enterokokken-Isolaten mit Verdacht auf Resistenzen gegen Tigecyclin bzw. Daptomycin erfolgte immer eine zusätzliche MHK-Ermittlung mittels Etest®
b) Es wurden u. a. alle *E. faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen mittels NGS sequenziert und u. a. der Sequenztyp basierend auf MLST abgeleitet.

NGS = next generation sequencing; MHK = minimale Hemmstoffkonzentration; MLST = Multi-Locus-Sequenztypisierung

Klinische Disziplin	2021		2022	
	n	%	n	%
Internistische ITS	150	15,99	129	18,56
Allgemeinchirurgische ITS	146	15,57	116	16,69
Hämatologie/Onkologie	99	10,55	28	4,03
Innere Medizin	88	9,38	99	14,24
Intensivtherapie	54	5,76	15	2,16
Nephrologie	36	3,84	13	1,87
Neurochirurgie/Neurologie	31	3,30	15	2,16
Urologie	30	3,20	29	4,17
unbekannt	111	11,83	100	14,39
andere	193	20,58	162	23,10
Summe	938	100,00	695	100,00

Tab. 2 | Herkunft der Enterokokken-Isolate (zumeist VRE) aus Infektionen und Besiedlungen bei Patientinnen und Patienten aus Einsendungen an das NRZ, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen in den Jahren 2021 und 2022
ITS = Intensivstation; Einsendungen mit Häufigkeiten <2 % in einem der Jahre sind unter „andere“ enthalten.

nen und Patienten aus der Inneren Medizin sowie den intensivmedizinischen Stationen (besonders der Inneren Medizin und der Chirurgie) als den hauptsächlichen Risikobereichen für VRE isoliert (s. Tab. 2). Daneben stammten die vorwiegend aus VRE bestehenden Einsendungen auch von Patientinnen und Patienten der Chirurgie, Hämatologie/Onkologie, Nephrologie/Urologie, Neurochirurgie/Neurologie, jedoch weniger aus Bereichen wie Neonatologie/Pädiatrie, Reha-Kliniken, Geriatrie oder Ambulanz.

Die 2021/2022 erhaltenen Enterokokken/VRE stammten vor allem aus Rektalabstrichen und Stuhlproben, aus Blutkulturen und aus (Katheter-) Urin (s. Tab. 3). Die „Konsolidierung des Probenmaterials“ führte zu einer prozentualen Erhöhung von VRE aus klinisch relevanten Materialien, allem voran Blutkulturen (ca. 20 %) und einer Reduktion des Anteils von Abstrichen bzw. Rektalabstrichen, obwohl die beiden letzteren nach wie vor häufige Einsendungen darstellen.

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

Die überwiegende Zahl der eingesandten Isolate in den Jahren 2021/2022 waren *E. faecium* (85%), ge-

folgt von *E. faecalis* (ca. 12 %). Vertreter anderer Spezies blieben jedoch selten (u. a. *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. dispar*, *E. raffinosus*; s. Tab. 4). In diesem Zeitraum bildeten *vanB*-positive *E. faecium*-Isolate weiterhin die größte Gruppe unter den eingesandten Isolaten (s. Tab. 4). Der prozentuale Anteil von *vanA*-positiven *E. faecium*-Isolaten nimmt im Vergleich zu den Vorjahren wieder zu; ihr Anteil an allen VREfm-Isolaten entspricht 32 % im Jahr 2021 und 45 % im Jahr 2022. Der Anteil von gleichzeitig *vanA*- und *vanB*-positiven Isolaten bleibt gering (2021: n=10; 2022: n=5), ebenso der Nachweis an-

Materialart	2021		2022	
	n	%	n	%
Rektalabstrich/ Stuhlprobe	342	36,46	134	19,28
Blutkultur	177	18,87	163	23,45
Abstrich (ohne nähere Bezeichnung)	93	9,91	72	10,36
Urin (Mittelstrahlurin)	94	10,02	84	12,09
Wundabstrich	65	9,93	75	10,79
Urin (Katheterurin)	32	3,41	36	5,18
Punktat (ohne nähere Bezeichnung)	21	2,24	33	4,75
unbekannt	45	4,80	24	3,45
andere	69	7,36	74	10,65
Summe	938	100	695	100

Tab. 3 | Klinische Materialien, aus denen Enterokokken (meist VRE) bei Krankenhaus-Patientinnen und -Patienten isoliert wurden in den Jahren 2021 und 2022
Einsendungen mit Häufigkeiten <2 % sind unter „andere“ enthalten.

Spezies (Glykopeptid-Resistenztyp)	2021	2022
	n (%)	n (%)
<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i>)	219 (23,35)	181 (26,04)
<i>E. faecium</i> (<i>vanB</i>)	457 (48,72)	214 (30,79)
<i>E. faecium</i> (<i>vanA</i> + <i>vanB</i>)	10 (1,07)	5 (0,72)
<i>E. faecium</i> (Glykopeptid-sensibel)	128 (13,65)	191 (27,48)
<i>E. faecalis</i> (<i>vanA</i>)	5 (0,54)	8 (1,15)
<i>E. faecalis</i> (<i>vanB</i>)	10 (1,07)	4 (0,58)
<i>E. faecalis</i> (Glykopeptid-sensibel)	103 (10,98)	75 (10,79)
andere	6 (6,40)	17 (2,45)*
Summe	938 (100)	695 (100)

Tab. 4 | Speziesidentifizierung und Glykopeptid-Resistenztypen der Enterokokken-Einsendungen in den Jahren 2021 und 2022

* Ein VRE-Isolat im Jahr 2022 war positiv für *vanD*.

derer *van*-Resistenzgene (ein *vanD*-positives Isolat 2022). Phänomene, die aus unmittelbaren Nachbarländern Deutschlands bekannt sind, wie das Auftreten und die schnelle Verbreitung von Vancomycinvariablen Enterokokken (VVE),^{20,21,22} sehen wir auch in den Einsendungen 2021 und 2022 nicht.

Antibiotikaresistenzen bei *vanA*- bzw. *vanB*-positiven Enterokokken

Diagnostische Schwierigkeiten im Erkennen von VREfm, vor allem vom *vanB*-Typ, treten selten auf;⁵ damit assoziierte Phänomene wie VVE (vor allem vom *vanA*-Typ), bekannt aus europäischen Nachbarländern, sind in Deutschland weiterhin unbekannt.^{6,7} Ko-Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika bei *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolaten aus den Einsendungen an das NRZ in den Jahren 2021 und 2022 im Vergleich zu den Vorjahren sind in Tabelle 5 dargestellt. Raten von Ko-Resistenzen sind überwiegend stabil, z. B. für Ampicillin und Gentamicin (Hochresistenz). Die Einsendungen von Linezolid-resistenten und *vanB*-positiven *E. faecium* sind in den zurückliegenden Jahren weiter hoch (Cave: Einsende-Bias). Tigecyclin- bzw. Daptomycin-resistente Enterokokken (*E. faecalis*/*E. faecium*) wurden 2021 und 2022 nach wie vor sehr selten an das NRZ

gesendet. Vancomycin-Resistenz ist nach wie vor selten in *E. faecalis* und stets nur bei Einzeleinsendungen an das NRZ nachweisbar; Häufungen mit Vancomycin-resistenten *E. faecalis* kamen in den zurückliegenden zwei Jahren nicht zur Kenntnis des NRZ.

Antibiotikaresistenzen gegen Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin und Dalbavancin

Linezolid: Die Resistenzraten gegen Linezolid bei *E. faecium*-Einsendungen im Zeitraum 2017–2022 sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Daten zeigen einen weiterhin ansteigenden Trend der Anzahl der Einsendungen von LRE bzw. LVRE. Der Anstieg ist in

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
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

Tab. 6 | Resistenz von *E. faecium* gegen Linezolid bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2017–2022

Antibiotikum ^{b)}	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	(n=1.091)	(n=1.210)	(n=632)	(n=423)	(n=457)	(n=214)
Ampicillin	100,0	99,8	99,4	99,3	99,1	100,0
Gentamicin	6,9	6,8	6,5	4,7	4,6	7,5
Streptomycin	26,4	13,4	4,0	7,8	8,3	7,5
Vancomycin ^{c)}	98,6	99,5	98,6	96,4	98,9	98,1
Teicoplanin ^{d)}	3,8	2,6	0,5	0,7	2,2	0,9
Daptomycin	1,2	0,6	0,3	0,2	0,2	0,5
Erythromycin	97,7	97,5	94,0	96,0	96,1	94,9
Ciprofloxacin ^{d)}	100,0	99,8	99,5	99,8	99,6	100,0
Linezolid	5,2	6,9	18,2	25,1	20,4	24,3
Tetracyclin	14,0	5,3	3,5	5,7	6,6	6,1
Tigecyclin	2,7	0,3	0,8	1,4	1,1	0,5

Tab. 5 | Resistenzen (%) der 2017–2022 an das NRZ gesendeten *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate^{a)}

- Es sind alle *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate aufgeführt, unabhängig von ihrem VRE-Phänotyp
- Alle Angaben entsprechend klinischer Grenzwerte bzw. ECOFF nach EUCAST v7.0 bis v12.; bei Streptomycin und Gentamicin sind *high-level*-Resistenzen angegeben
- Einzelne Isolate besitzen gleichzeitig *vanB* und *vanA* (hier nicht eingeschlossen); sehr selten sind *vanB*-Isolate Teicoplanin-resistent bzw. Vancomycin-sensibel
- Ciprofloxacin-Hochresistenz MHK >16 mg/L. Für Antibiotika ohne EUCAST-Grenzwerte werden ECOFF herangezogen (Erythromycin, Tetracyclin, Daptomycin).

reinen Einsendezahlen erkennbar, macht sich aber vor allem in der prozentualen Darstellung bemerkbar, welche u. a. aus der Konsolidierung des Probenmaterials resultiert. Die Mehrzahl der LRE sind auch Vancomycin-resistent. Aufgrund der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu LRE⁵ bearbeiten wir Einzeleinsendungen und Häufungen mit LRE oder LVRE, auch wenn es sich um reine Besiedlungen handelt. Seit einigen Jahren sind Häufungen mit LRE oder LVRE in deutschen Kliniken keine Seltenheit mehr.

2021 waren ungefähr ein Drittel (2021: n = 44; 37%) und 2022 ca. die Hälfte der eingesandten *E. faecalis*-Isolate (n = 48/87; 55%) Linezolid-resistent; dabei tragen viele Isolate mobile Linezolid-Resistenzgene (Cave: Einsende-Bias).

Der über viele Jahre hohe Anteil von *vanB*-Typ VRE ließ die neuen Lipoglykopeptid-Antibiotika wie Dalbavancin als eine mögliche therapeutische Option erscheinen. Eine Testung von z. B. Dalbavancin wird u. a. dadurch erschwert, da es nach EUCAST weder klinische Grenzwerte noch ECOFF gibt. Eine Ableitung von entsprechenden Werten erfordert gut charakterisierte Stammsammlungen von Isolaten, da die vorhandenen Lipoglykopeptide eine unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber den Glykopeptid-Resistenzmechanismen vom *vanA*- und *vanB*-Typ aufweisen.^{8,9}

Das rechtzeitige Erkennen von Resistenzrends gegen Reserveantibiotika ist eine wichtige Aufgabe eines NRZ (Frühwarnfunktion); die Daten von Surveillance-Systemen und -studien wie ARS, EARS-Net, KISS, ARMIN und den PEG-Resistenzstudien zeigen für Linezolid bis 2021/2022 keinen signifikant ansteigenden Trend. Lokal kann es hier trotz alledem zu Häufungen kommen.^{10,11}

Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten mittels Ganzgenomsequenzierung

Das NRZ unterstützt neben den einsendenden Laboren der Krankenhäuser und ambulanten Praxen auch direkt die Institutionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Landes- und Land-

kreisebene bei der Aufklärung von (nosokomialen) Ausbruchsgeschehen und Infektionsketten. Im Jahr 2021 wurden 330 und 2022 146 Enterokokken-Isolate (zumeist VRE der Spezies *E. faecium*), die von Patientinnen und Patienten aus 30 bzw. 22 Krankenhäusern/Kliniken 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 schwierig gestalten.

Häufung von VRE in der Onkologie eines Krankenhauses in Nordrhein-Westfalen. Über einen Zeitraum von fast vier Monaten erhielt das NRZ über ein medizinisches Versorgungszentrum insgesamt 48 VREfm-Isolate aus der Onkologie. Hierbei handelte es sich zumeist um Besiedlungsisolat, aber auch einzelne Isolate aus Blutstrominfektionen. Zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Besiedlungs- und Sepsisisolaten wurde eine Analyse von Daten der Gesamtgenomsequenzierung (WGS) durchgeführt. Aufgrund des geringen Auflösungsvermögens von klassischen MLST-Analysen (Analyse von sieben Haushaltsgenen) werden seit einigen Jahren CT auf Grundlage einer cgMLST abgeleitet. Diese Methodik erreicht eine deutlich höhere Auflösung durch den Vergleich von insgesamt 1.423 Genen des Kerngenoms. Isolate, die sich in wenigen Genen (Allelen) im cgMLST unterscheiden, werden als verwandt angesehen. Die Grenzen und Übergänge sind hierbei fließend und es gibt keine international akzeptierten Grenzwerte; Alleldifferenzen für klonale Verwandtschaft rangieren zwischen 3 und 20, je nach Studie, Population und Setting. Am NRZ arbeiten wir derzeit mit einem Grenzwert (Cluster Cut-off) von $n > 15$.

In den cgMLST-Analysen konnte die Ausbildung von fünf distinkten Clustern beobachtet werden (s. Abb. 3). **Cluster 1 (ST80/CT1470; n = 32)** vereint den Hauptteil der eingesandten Isolate, welche alle einen einheitlichen *vanA*-Genotyp besitzen, mit Ausnahme eines Glykopeptid-sensiblen Isolats UW22362, in welchem auch kein *vanA*- oder *vanB*-Gen identifiziert werden konnte. Auch die Blutkul-

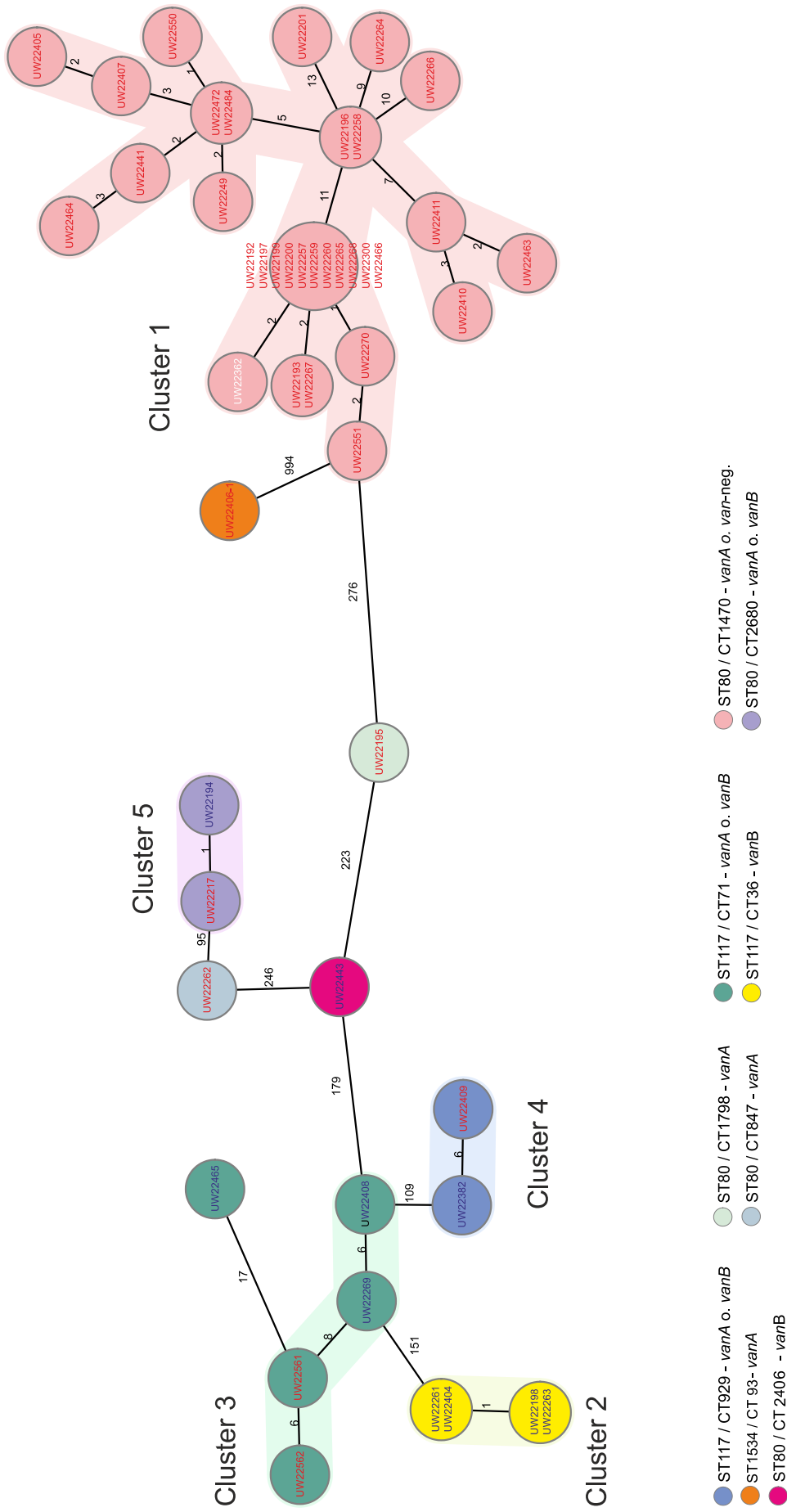


Abb. 3 | Minimum Spanning Tree (MST) von 48 *E. faecium*-Isolaten. Die Anzahl der variierenden Allele ist neben den schwarzen Linien gezeigt. Die Kolorierung erfolgte anhand von cgMLST (Analyse von 1.423 Genen).

ST = *sequence type* (MLST); CT = *complex type* (cgMLST). Farblich hinterlegte Linien verbinden Isolate, die anhand der Definitionen von SeqSphere+ zu einem Cluster gehören (weniger als 16 Alleldifferenzen in der cgMLST Analyse). Die Farbe der Isolate-Beschriftungen erfolgte anhand der identifizierten *van*-Genotypen (rot = *vanA*; blau = *vanB*; weiß = *vanA/B*-negativ)

turisolat (UW22472 und UW22362) gliederten sich in dieses Cluster ein. **Cluster 2 (ST117/CT36)** besteht aus vier Isolaten mit *vanB*-Genotyp. **Cluster 3 (ST117/CT71)** besteht ebenfalls aus vier Isolaten. Die Isolate UW22269 und UW22408 besitzen einen *vanB*-Genotyp, während die Isolate UW22561 und UW22562 einen *vanA*-Genotyp aufzeigen. Das Isolat UW22465 gehört zum gleichen ST117 und CT71, liegt mit 17 Allelunterschieden aber oberhalb des am NRZ verwendeten Grenzwerts von 15 Allelunterschieden für die Clusterzugehörigkeit. **Cluster 4 (ST117/CT929)** und **Cluster 5 (ST80/CT2680)** vereinen je ein Isolat mit einem *vanA*- und einem *vanB*-Genotyp. Die Isolate innerhalb der einzelnen Cluster sind nach Interpretation der durchgeführten Analysen als nah verwandt zu betrachten; sie zeigen in der cgMLST nur wenige bzw. keine Allelunterschiede. Obwohl eine Interpretation der Situation nur auf Grundlage von zusätzlich erhobenen epidemiologischen Daten erfolgen sollte, war eine Übertragung innerhalb der fünf Cluster als wahrscheinlich einzustufen. Im vorliegenden Fall war zudem auffällig, dass unterschiedliche *van*-Genotypen innerhalb der Cluster eng verwandter Isolate

vorlagen, was auf einen horizontalen Erwerb verschiedener Determinanten der Vancomycin-Resistenz bei einem identischen Stammtyp hindeutet. Es verdeutlicht zudem, dass eine Vorsortierung nach *van*-Genotypen in *vanA*- und *vanB*-Isolate mögliche Zusammenhänge maskieren kann.

Mögliche überregionale Verbreitung von VRE des ST80/CT1470 in Nordrhein-Westfalen. Im Oktober 2021 erhielt das NRZ insgesamt acht Enterokokken-Isolate von der internistischen ITS eines Krankenhauses in Nordrhein-Westfalen mit der Bitte um Bestätigung der Vancomycin-Resistenz und genom-basierten Typisierung. Die Vancomycin-Resistenz der Isolate konnte vom NRZ bestätigt werden. In den Ganzgenomanalysen zeigte sich eine nahe Verwandtschaft von sieben der eingesandten Isolate, welche einen *vanA*-Genotyp trugen und dem ST80/CT1470 zugeordnet wurden. Dieser Stammtyp wurde auch in dem oben genannten Beispiel identifiziert. Räumlich liegen die beiden Labore weniger als 50 km entfernt voneinander. Bei der gemeinschaftlichen Darstellung der Isolate dieses Stammtyps in [Abbildung 4](#) ist eine enge Verwandtschaft der Isola-

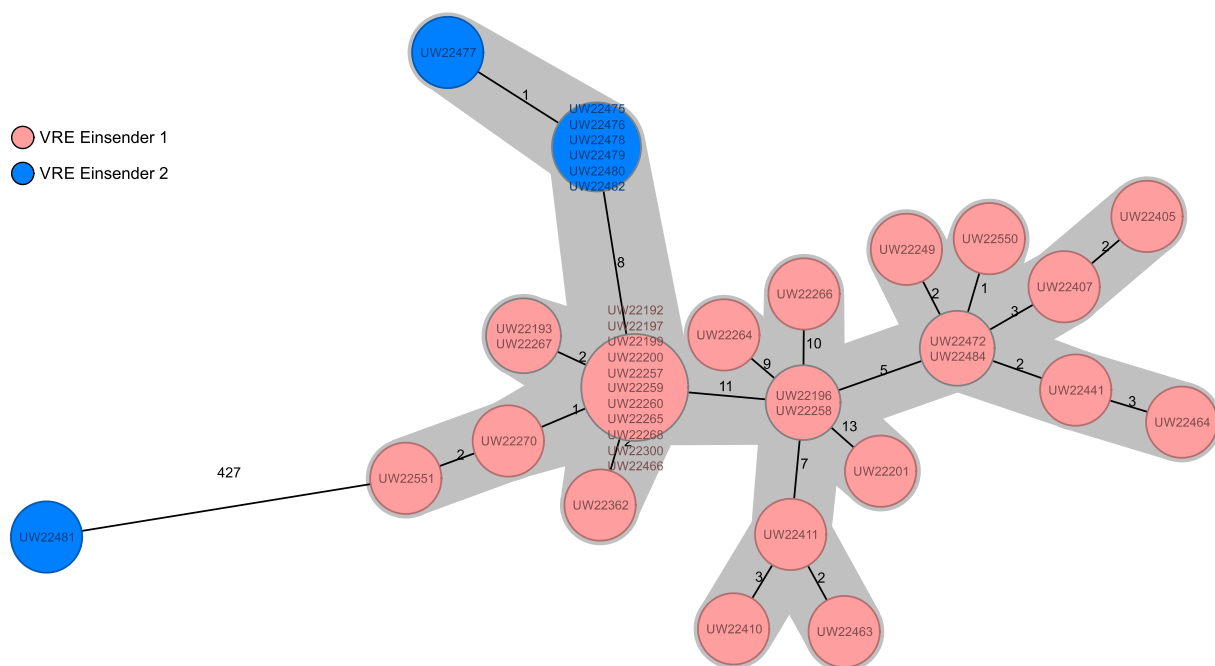


Abb. 4 | Minimum Spanning Tree (MST) von 40 *E. faecium*-Isolaten von zwei Einsendern. Alle Isolate bis auf das Isolat UW22481 wurden dem ST80/CT1470 zugeordnet. Die Anzahl der variierenden Allele ist neben den schwarzen Linien dargestellt. Die Kolorierung erfolgte anhand des Einsenders. Grau unterlegte Linien verbinden Isolate, die anhand der Definitionen von SeqSphere+ zu einem Cluster gehören (weniger als 16 Alleldifferenzen in der cgMLST Analyse).

te zu erkennen. Diese Ergebnisse könnten eine mögliche Transmission zwischen zwei Kliniken der Region indizieren, wobei eine verlässliche Aussage dazu durch das NRZ aufgrund fehlender epidemiologischer Daten nicht möglich ist. Dieses Beispiel zeigt die Wichtigkeit und Wertigkeit einer genom-basierten Erregersurveillance für klassische NRZ- und Public-Health-Aufgaben (s. auch www.mi-GenomeSurv.org), um unabhängig von der Aufklärung einzelner Ausbruchsgeschehen frühzeitig einen Hinweis auf institutsübergreifende und möglicherweise überregionale Transmissionsgeschehen zu erhalten.

Wir weisen darauf hin, dass inzwischen Ergebnisse aus Studien vorliegen, die eine striktere Grenze für eine Clusterzugehörigkeit vorschlagen (bis zu ≤ 3 Allelunterschiede).¹² Die initiale Publikation des

cgMLST-Schemas für *E. faecium* hatte eine Cluster-grenze auf der Basis von 20 Allelunterschieden abgeleitet; eigene Analysen an Datensätzen des NRZ, welche durch gute epidemiologische Daten flankiert waren, hatten uns vor einigen Jahren eine Cluster-grenze von 15 Allelunterschieden setzen lassen, die wir seitdem verwenden. Wir prüfen derzeit auf der Basis von gut sortierten Datensätzen die Präzisierung einer möglichen Grenze für Clusterdefinitionen bei Verdacht auf nosokomiale Ausbrüche und Transmissionen von *E. faecium* und schließen dabei auch alternative Analysestrategien unter Nutzung von Ganzgenomdaten ein (k-mer-basierte Analysen mittels SKA).^{13,14} Die Genomdatenplattform mi-GenomeSurv arbeitet mit einem *Cluster Alert* von bis zu sieben Allelunterschieden (www.miGenome-Surv.org).

Prozent (%)

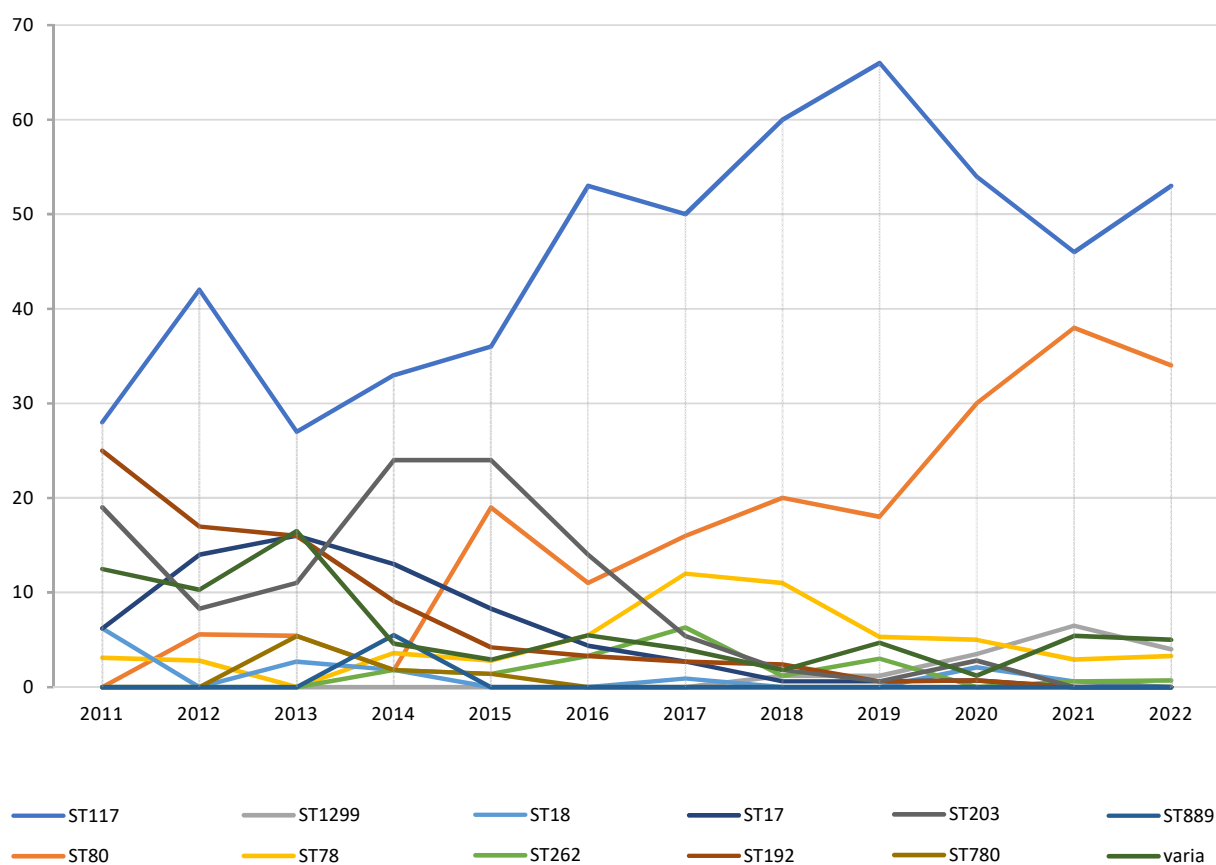


Abb. 5 | Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen nach MLST (y-Achse) bei invasiven *E. faecium*-Isolaten von 2011–2022 (x-Achse) (Daten des NRZ). Farblich markierte Linien beschreiben die Verteilung der entsprechenden Sequenztypen (ST) über die Zeit. Stammtypen mit einem prozentualen Anteil von $< 5\%$ im Beobachtungszeitraum sind unter „*varia*“ zusammengefasst.

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

Im Jahr 2021 wurden 170 und 2022 154 *E. faecium*-Isolate aus invasiven Infektionen (Sepsis, Kathetersepsis) mittels WGS analysiert. 2021 waren 40 der 170 Isolate (24 %) bzw. 2022 insgesamt 51 der 154 Isolate (33 %) *vanA*-positiv, während 2021 insgesamt 98 Isolate (58 %) und 2022 insgesamt 49 Isolate (32 %) dem *vanB*-Typ zugeordnet werden konnten. Im Jahr 2021 waren 33 Isolate (19 %) bzw. 2022 insgesamt 54 Isolate (35 %) negativ für *vanA* und *vanB* (= Vancomycin-sensible Enterokokken [VSE]).

Eine Typisierung mittels MLST ermittelte 13 ST für alle Isolate aus 2021 und zehn ST 2022. Wie in den Vorjahren stellt **ST117** den häufigsten ST dar, mit einem erneuten leichten Anstieg im Jahr 2022 im Vergleich zu 2021 (53 % vs. 46 %). Der seit 2015 auf-

getretene **ST80** bleibt weiterhin auf stabil hohem Niveau (2021: 38 %; 2022: 34 %) (s. Abb. 5). Gefolgt wurden die beiden dominanten ST von ST1299 (4 %) und ST78 (3 %). Vormalig und in anderen europäischen Ländern prominente ST wie ST203 oder ST18 wurden 2022 am NRZ unter invasiven *E. faecium*-Isolaten nicht nachgewiesen.

Im Jahr 2021 waren 51 verschiedene CT für die 170 Blutkulturisolate nachweisbar (ein CT war nicht ermittelbar). 2022 waren 45 verschiedene CT für 154 Blutkulturisolate nachweisbar. Der seit 2017 überproportional häufig und in vielen Studien aus Deutschland detektierte ST117/CT71 (44 % Anteil an allen Isolaten im Jahr 2019; 15 % im Jahr 2022) wurde 2022 erstmals durch die klonale Linie ST117/CT929 abgelöst (17 % im Jahr 2022) (s. Abb. 6). Der Verteilung schlossen sich in absteigender Reihen-

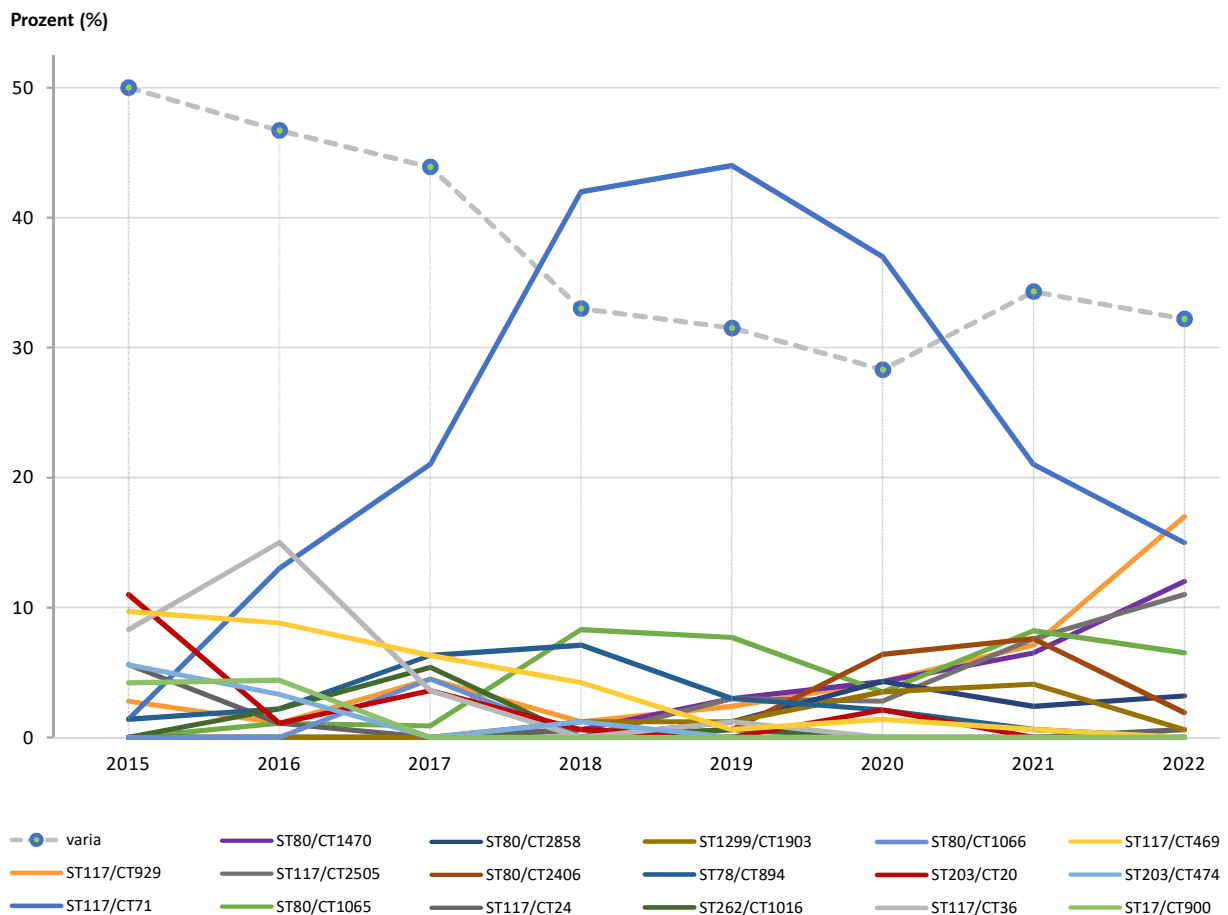


Abb. 6 | Prozentualer Anteil der häufigsten Stammtypen nach cgMLST bei invasiven *E. faecium*-Isolaten (y-Achse) von 2011–2022 (x-Achse) (Daten des NRZ). Farblich markierte Linien beschreiben die Verteilung der entsprechenden Complextypen (CT) über die Zeit. Stammtypen mit einem prozentualen Anteil von <4 % im Beobachtungszeitraum sind unter „varia“ (gestrichelte Linie) zusammengefasst.

folge an: ST80/CT1470 (12%), ST117/CT2505 (11%), ST80/CT1065 (6,5%) und weitere CT mit einem prozentualen Anteil 2022 von je <4% (= varia). 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.

Mikrobiologische Charakterisierung von Linezolid-resistenten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolaten

Eine Linezolid-Resistenz wird in Enterokokken durch Punktmutationen in der 23S rDNA vermittelt (in *E. faecium* in sechs Kopien, u. a. meist durch G2576T-Mutationen) sowie durch Mutationen in ribosomalen Proteinen (*rplC*, *rplD*) und/oder durch die transferablen Resistenzgene *cfp*, *optrA* und/oder *poxtA*. Alle in den Jahren 2021 und 2022 eingesandten 271 bzw. 235 LRE-Isolate (2021: n=271; *E. casseliflavus*, n=1, 0,4%; *E. faecalis*, n=44, 16%; *E. faecium*, n=226, 83%; 2022: *E. faecalis*, n=48, 20%; *E. faecium*, n=185, 79% und *E. gallinarum*, n=2, 1%) wurden mittels einer am NRZ entwickelten und validierten Multiplex-PCR auf transferable Linezolid-Resistenzgene hin überprüft. Die Mehrzahl der Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolate besaß keine transferablen Resistenzgene und weist voraussichtlich mutationsbedingte Mechanismen auf (nicht im Detail für alle Isolate untersucht). In jeweils einem Linezolid-resistenten *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolat wurde das *cfp*-Gen zusätzlich zum *optrA*-Gen nachgewiesen. Im Jahr 2021 besaßen 14 (6%) Linezolid-resistente *E. faecium*-Isolate *poxtA*, 2022 trugen fünf (2%) Linezolid-resistente *E. faecium*-Isolate *poxtA*, zwei weitere trugen zusätzlich zu *poxtA* noch *optrA*. 22 (10%) der 2021 untersuchten *E. faecium*-Isolate besaßen ausschließlich *optrA*; 2022 waren es vier (<2%). Zwei *E. faecium*-Isolate im Jahr 2021 besaßen *optrA* und *poxtA*. Insgesamt 35 von 43 (81%) der untersuchten Linezolid-resistenten *E. faecalis*-Isolate aus 2021 und 41 von 48 (85%) der untersuchten Linezolid-resistenten *E. faecalis*-Isolate aus 2022 besaßen ausschließlich *optrA* und bestätigen somit die vergleichsweise weite Verbreitung dieses Linezolid-Resistenzgens in dieser Spezies.

Das NRZ hat eine Multicenterstudie zum Einsatz eines chromogenen Screeningmediums für LRE und zur Ableitung der Prävalenz von LRE in deutschen Kliniken koordiniert. Ein Screening auf LRE erfolgte mittels CHROMagar™ LIN-R.¹⁵ Insgesamt 12 Zentren nahmen an der dreimonatigen Studie teil. Nahezu 14.000 Platten wurden eingesetzt. Die Prävalenz von LRE betrug 1% (Varianz von 0,18–3,7% zwischen den Zentren).¹⁶

Fazit und Ausblick

Die Fallzahlen und Raten von VRE bleiben in Deutschland sowie im gesamteuropäischen Maßstab betrachtet weiterhin vergleichsweise hoch. Trends in zurückliegenden Jahren zeigen einen leichten Rückgang, der sich aber nicht als statistisch signifikant erweist. Vor dem Vordergrund einer alternierenden VRE-Situation lässt sich mikrobiologisch ein sehr dynamisches Geschehen im Hintergrund bemerken. Zum einen nimmt der Anteil der *vanB*-Typ-vermittelten Resistenz prozentual ab, während *vanA*-Typ-VREfm seit Jahren 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 Aufstieg und der Verbreitung bestimmter klonaler Linien assoziiert sind (Rückgang ST117/CT71/*vanB*; Anstieg ST117/CT929/*vanA*). Die nahezu Halbierung der am NRZ analysierten Enterokokken-Proben im Vergleich zum Zeitraum 2016–2018 hatte verschiedene positive Auswirkungen und führte u. a. zu einer prozentualen Anreicherung von Isolaten aus klinisch relevantem Material bei nahezu gleichzeitiger und gleichwertiger geografischer Abdeckung. Eine Stammtypisierung erfolgt seit 2019 ausschließlich auf der Basis von Ganzgenomdaten. Eine Auswertung und Interpretation möglicher Zusammenhänge, die sich auf Ganzgenomvergleichen und unter Einbeziehung weiterer klinisch-epidemiologischer Daten ergeben, bleibt ein aktives und dynamisches Betätigungsfeld und ist am NRZ Bestandteil intensiver Untersuchungen. Das Stammmaterial des NRZ ist aufgrund der Vielzahl der einsendenden 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 in der früh-

zeitigen Erkennung von neuen Trends, wie z. B. der Verbreitung neuer Stammvarianten (ST80/CT1470/*vanB*) und/oder Resistenzentwicklungen gegenüber Reserveantibiotika wie Linezolid wahr, die in Surveillance- und Routinelaboren oder in Studien nicht bzw. erst deutlich verspätet auffällig werden. Eine intensive Überwachung erfordert die zunehmende Verbreitung von übertragbaren Linezolid-

Resistenzgenen wie *optrA* in *E. faecium*- und *E. faecalis*-Isolaten, deren mögliche Reservoirs auch außerhalb von intensivmedizinisch versorgten Patientinnen- und Patientengruppen (klassische VRE-Risikopopulation) liegen und hinsichtlich Verbreitung Spezies- und Gattungsgrenzen überwinden können.^{17–19}

Literatur

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Stockholm, November 2022
- 2 Brinkwirth S, Martins S, Ayobami O, Feig M, Noll I, Zacher B, Eckmanns T, Werner G, Willrich N, Haller S. Germany's burden of disease of bloodstream infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* between 2015-2020. *Microorganisms*. 2022 Nov 16;10(11):2273. doi: 10.3390/microorganisms10112273.
- 3 Anonymous: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
- 4 Markwart R, Willrich N, Eckmanns T, Werner G, Ayobami O. Low proportion of linezolid and daptomycin resistance among bloodborne vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Europe. *Front Microbiol*. 2021 May 31;12:664199. doi: 10.3389/fmicb.2021.664199. eCollection 2021.
- 5 Walker SV, Wolke M, Plum G, Weber RE, Werner G, Hamprecht A. Failure of Vitek2 to reliably detect vanB-mediated vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jun 18;76(7):1698-1702. doi: 10.1093/jac/dkab101.
- 6 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, Holzknicht 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.
- 7 Wagner TM, Janice J, Schulz M, Ballard SA, da Silva AG, Coombs GW, Daley DA, Pang S, Mowlaboccus S, Stinear T, Hegstad K, Howden BP, Sundsfjord A. Reversible vancomycin susceptibility within emerging ST1421 *Enterococcus faecium* strains is associated with rearranged vanA-gene clusters and increased vanA plasmid copy number. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 May 13:106849. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106849.
- 8 Weber RE, Fleige C, Layer F, Neumann B, Kresken M, Werner G. Determination of a Tentative Epidemiological Cut-Off Value (ECOFF) for Dalbavancin and *Enterococcus faecium*. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jul 27;10(8):915. doi: 10.3390/antibiotics10080915.
- 9 Kresken M, Klare I, Wichelhaus TA, Wohlfarth E, Layer-Nicolaou F, Neumann B, Werner G; Study Group 'Antimicrobial Resistance' of the Paul Ehrlich-Society for Chemotherapy. Glycopeptide resistance in *Enterococcus* spp. and coagulase-negative staphylococci from hospitalised patients

- in Germany: occurrence, characteristics and dalbavancin susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022 Mar;28:102-107. doi: 10.1016/j.jgar.2021.12.016.
- 10 Lellek H, Franke GC, Ruckert C, Wolters M, Wolschke C, Christner M, Büttner H, Alawi M, Kröger N, Rohde H. Emergence of daptomycin non-susceptibility in colonizing vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during daptomycin therapy. *Int J Med Microbiol*. 2015 Dec;305(8):902-9. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.09.005.
- 11 Kessel J, Bender J, Werner G, Griskaitis M, Herrmann E, Lehn A, Serve H, Zacharowski K, Zeuzem S, Vehreschild MJGT, Wichelhaus TA, Kempf VAJ, Hogardt M. Risk factors and outcomes associated with the carriage of tigecycline- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect*. 2021 Feb;82(2):227-234. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.003.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Layer F, Weber RE, Fleige C, Strommenger B, Cuny C, Werner G. Excellent performance of CHROMagar™ LIN-R to selectively screen for linezolid-resistant enterococci and staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;99(4):115301. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115301.
- 16 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, Layer-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 [akzeptiert].
- 17 Schwarz S, Zhang W, Du XD, Krüger H, Feßler AT, Ma S, Zhu Y, Wu C, Shen J, Wang Y. Mobile Oxazolidinone Resistance Genes in Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2021 Jun 16;34(3):e0018820. doi: 10.1128/CMR.00188-20.
- 18 Nüesch-Inderbinen M, Heyvaert L, Treier A, Zurfluh K, Cernela N, Biggel M, Stephan R. High occurrence of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, and *Vagococcus lutrae* harbouring oxazolidinone resistance genes in raw meat-based diets for companion animals – a public health issue, Switzerland, September 2018 to May 2020. *Euro Surveill*. 2023 Feb;28(6):2200496. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.6.2200496.
- 19 Tang B, Zou C, Schwarz S, Xu C, Hao W, Yan XM, Huang Y, Ni J, Yang H, Du XD, Shan X. Linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* of chicken origin harbored chromosome-borne *optrA* and plasmid-borne *cfr*, *cfr(D)*, and *poxtA2* genes. *Microbiol Spectr*. 2023 Mar 30:e0274122. doi: 10.1128/spectrum.02741-22.
- 20 Hansen et al., Emergence of a vancomycin-variable *Enterococcus faecium* ST1421 strain containing a deletion in *vanX*. 2018, *J Antimicrob Chemother* 73:2936-40.
- 21 Hammerum et al., 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. *Eurosurveill* 2019 Aug;24(34):1900503. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.34.190050.
- 22 Kohler et al., Prevalence of vancomycin-variable *Enterococcus faecium* (VVE) among *vanA*-positive sterile site isolates and patient factors associated with VVE bacteremia. *PLoS One* 2018 Mar 22;13(3):e0193926. doi: 10.1371/journal.pone.0193926.

Autorinnen und Autoren

^{a,c} Prof. Dr. Guido Werner | ^{a,c} Dr. Robert E. Weber |
^{a,c} Dr. Martin A. Fischer | ^{a,c} Dr. Jennifer K. Bender |
^{a,c} Nancy Kriebel | ^b Ines Noll | ^{b,d} Dr. Muna Abu Sin |
^{e,f} Dr. Friederike Maechler | ^g Dr. Esther Wohlfarth

- ^a) Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen
- ^b) Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, 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 Surveillance von nosokomialen Infektionen
- ^g) Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für Forschung und Kommunikation mbH, Köln

Korrespondenz: WernerG@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

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

Interessenkonflikt

Dr. Esther Wohlfarth ist geschäftsführende Gesellschafterin der Antiinfectives Intelligence GmbH. Die Firma erhebt Resistenzdaten im Auftrag der pharmazeutischen Industrie und der Paul-Ehrlich Gesellschaft. Dr. Esther Wohlfarth ist Beraterin für Shionogi. Die anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

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.

Das NRZ ist an folgenden Materialien und Proben insbesondere interessiert: (i) Isolate aus invasiven Infektionen/Blutstrominfektionen, v. a. mit Vancomycin-Resistenz bzw. Resistenzen gegen Reserveantibiotika sowie (ii) Isolate mit besonderen Antibiotikaresistenzen (Reserveantibiotika [Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin]).