



# Epidemiologisches Bulletin

6. Juni 2008 / Nr. 23

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007

Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung

Enterokokken sind Teil der normalen Darmflora von Mensch und Tier, sie können aber auch – insbesondere bei immunsupprimierten Patienten – Wund- und Harnwegsinfektionen, Peritonitiden, intraabdominale Abszesse oder schwere Infektionen (z. B. Bakteriämien, Endokarditiden) hervorrufen. Obwohl Enterokokken nur als bedingt pathogen eingeschätzt werden, nehmen sie unter den in deutschen Krankenhäusern auftretenden nosokomialen Infektionen mit rund 12 % Häufigkeit Platz drei der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen ein. Von den über 35 bekannten Enterokokkenspezies haben *Enterococcus (E.) faecalis* und *E. faecium* die größte klinische Bedeutung, andere Enterokokkenarten spielen aus klinischer Sicht eine untergeordnete Rolle.

*E. faecalis*, aber insbesondere *E. faecium* verfügt über eine breite Vielfalt natürlicher (intrinsischer) und erworbener Antibiotikaresistenzen (Tendenz zur Multiresistenz). Neben anderen erworbenen Resistenzen ist bei *E. faecium* vor allem die weit verbreitete Ampicillinresistenz zu nennen: Mittlerweile sind über 90 % der klinischen Isolate gegen dieses Antibiotikum resistent, während es bei *E. faecalis* weniger als 5 % der Stämme sind. Außerdem ist in den letzten Jahren bei klinischen *E. faecium*-Isolaten eine in einigen europäischen Ländern zu beobachtende steigende Häufigkeit des Auftretens von Resistenzen gegen Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) zu beobachten. Dies ist von großer therapeutischer und epidemiologischer Bedeutung.

### Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

VRE (auch GRE = Glycopeptid-resistente Enterokokken) traten erstmals 1986 zeitgleich in Kliniken in Frankreich und Großbritannien auf. Heute sind VRE weltweit in Krankenhäusern verbreitet, wenn auch mit differierenden Häufigkeiten, teilweise mit Krankenhaus- oder sogar stationsspezifischen Unterschieden. Innerhalb der klinisch bedeutsamen transferablen Glycopeptid-Resistenztypen unterscheidet man zwischen dem VanA- und VanB-Typ:

- ▶ **VanA: Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und Teicoplanin**
- ▶ **VanB: Vancomycinresistenz bei gleichzeitiger Teicoplaninempfindlichkeit**

Innerhalb dieser beiden Resistenztypen dominiert bei nosokomialen Enterokokken-Isolaten nach wie vor VanA, dessen Hauptreservoir – ebenso wie jenes der VanB-Stämme – in *E. faecium* liegt.

Dagegen kommt Glycopeptidresistenz bei nosokomialen *E. faecalis*-Stämmen in den meisten Ländern der Welt relativ selten vor; Ausnahmen sind Australien und Neuseeland, wo über ein Dominieren des VanB- über den VanA-Typ (Australien) sowie ein häufigeres Auftreten von *vanA* in *E. faecalis* im Vergleich zu *E. faecium* (Neuseeland) berichtet wurde. Andere bei Enterokokken beschriebene erworbene Glycopeptidresistenzen (*vanD*, *vanE*, *vanG*) haben bisher keine klinische Bedeutung.

Diese Woche 23/2008

#### Antibiotikaresistenz:

VRE in deutschen Krankenhäusern 2006/2007

#### Meldepflichtige

#### Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen März 2008 (Datenstand: 1. Juni 2008)
- ▶ Aktuelle Statistik 20. Woche 2008 (Datenstand: 4. Juni 2008)



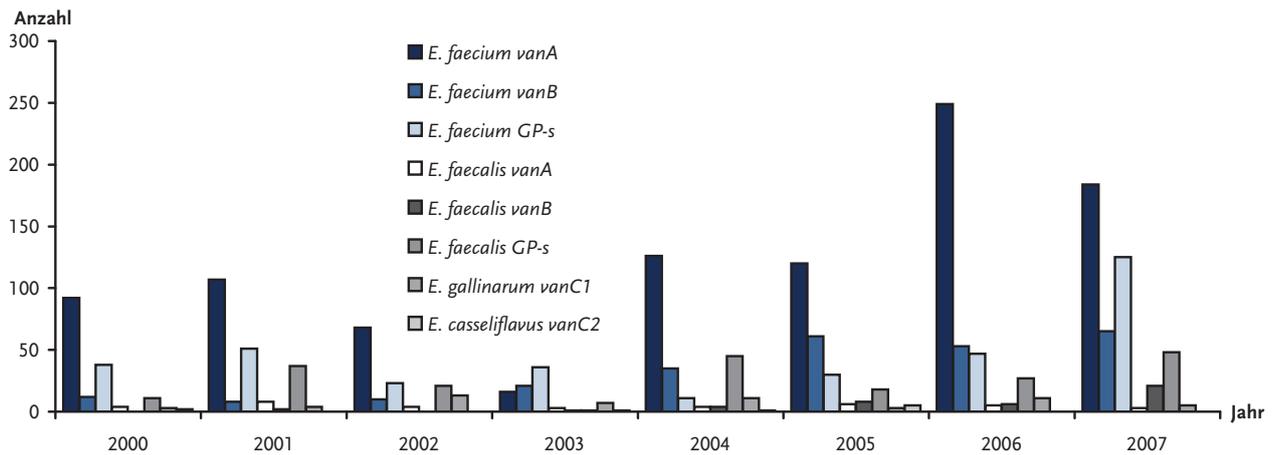


Abb. 1: Anzahl klinischer Isolate verschiedener Enterokokken-Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen aus den Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode, in den Jahren 2000–2007 (GP-s = Glycopeptid-sensibel)

Die stark zunehmende Verbreitung der *vanA*-vermittelten (bzw. in geringerem Umfang der *vanB*-kodierte) Glycopeptidresistenz gerade in *E. faecium* ist besorgniserregend. Die **klassischen Häufigkeitsverteilungen** von etwa 90 % der Enterokokkeninfektionen durch *E. faecalis*, aber nur ca. 10 % durch *E. faecium* **treffen heute nicht mehr zu**. Ampicillinresistente *E. faecium*-Isolate des klonalen Komplexes CC17 (Multilocus-Sequenztypisierung, MLST; siehe unten) substituieren innerhalb der nosokomialen Enterokokken zunehmend *E. faecalis*. Gegenwärtig werden (10 bis) 20 %, mitunter bis zu 40 % der klinischen Enterokokkenisolate der Spezies *E. faecium* zugeordnet.

Auch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) stellte fest, dass sich die prozentualen Häufigkeiten des Vorkommens von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* in drei PEG-Studien zur Antibiotika-Resistenzsituation klinisch bedeutsamer bakterieller Infektionserreger in Mitteleuropa signifikant erhöhten: 9,3 % im Jahr 1998, 15,7 % im Jahr 2001 und 24,4 % im Jahr 2004; die Werte der PEG-Resistenzstudie des Jahres 2007 werden derzeit ausgewertet.

Dieser gestiegene Häufigkeitsanteil von *E. faecium* kann verschiedene Ursachen haben, der sich bei komplexem Zusammenwirken einzelner Faktoren weiter erhöhen kann.

**1. Risikopatienten:** Der Anteil älterer und/oder immunsupprimierter Personen steigt. Es gibt eine Zunahme invasiver Behandlungstechniken und intensivmedizinisch betreuter Patienten. Risikopatienten für Enterokokken-/VRE-Infektionen sind u. a. Personen mit schwerem Grundleiden und/oder Immunsuppression. Hervorzuheben wären dabei Patienten der Onkologie, Hämatologie, Nephrologie oder von Transplantationseinheiten. Weiterhin zählen dazu Patienten mit intraabdominalen oder Herz-Thorax-Operationen, Patienten mit Dauerkathetern (Harnwege, Zentralvenen) oder langem Krankenhausaufenthalt und/oder umfangreicher antibakterieller Chemotherapie (einschließlich Glycopeptide).

**2. Selektion:** *E. faecium* zeichnet sich selbst zwar durch eine deutlich geringere Virulenz als *E. faecalis* aus, besitzt aber ein höheres Potenzial an erworbenen Resistenzen gegen verschiedenste Antibiotika. Diese Charakteristika kommen *E. faecium* bei seiner Verbreitung im Krankenhaus zugute, insbesondere in Bereichen mit hohem Antibiotika-Selektionsdruck. In diesem Zusammenhang sind vor allem jene Antibiotika zu nennen, die zwar ein breites Spektrum an bakteriellen Krankheitserregern (vorrangig im gramnegativen Bereich) erfassen, nicht aber die Gattung *Enterococcus* aufgrund ihrer natürlichen und/oder erworbenen Re-

Spezies (n Isolate, 2006/2007)	Anzahl der Isolate (%)			Glycopeptidresistenz-Genotyp
	2006*	2007*	2006 + 2007*	
<i>E. faecium</i> (349/374, gesamt: 723)	249 (62,6)	184 (40,8)	433 (51,0)	VanA
	53 (13,3)	65 (14,4)	118 (13,9)	VanB
	47 (11,8)	125 (27,7)	172 (20,3)	Glycopeptid-sensibel
<i>E. faecalis</i> (38/72, gesamt: 110)	5 (1,2)	3 (0,7)	8 (0,9)	VanA
	6 (1,5)	21 (4,7)	27 (3,2)	VanB
	27 (6,8)	48 (10,6)	75 (8,8)	Glycopeptid-sensibel
<i>E. gallinarum</i> (11/5, gesamt: 16)	11 (2,8)	5 (1,1)	16 (1,9)	VanC1 (natürliche low-level-Vancomycin-Resistenz)
<b>Summe Enterococcus spp.</b>	<b>398 (100,0)</b>	<b>451 (100,0)</b>	<b>849 (100,0)</b>	

Tab. 1: Unterteilung der Enterokokken-Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode, in den Jahren 2006 und 2007 entsprechend ihrer Spezies und ihres Glycopeptidresistenz-Genotyps

\* Isolate von 38 Einsendern im Jahr 2006, von 56 Einsendern im Jahr 2007 bzw. von 73 Einsendern in den Jahren 2006 und 2007

sistenzen. Zu den **Antibiotika mit fehlender oder verminderter Wirksamkeit gegen Enterokokken** zählen vor allem moderne, zumeist auch oral applizierbare **Cephalosporine und Fluorchinolone**. Insbesondere bei oraler Verabreichung gelangen diese Antibiotika in das natürliche Habitat der Enterokokken – den Intestinaltrakt – und können dort zu ihrer Selektion führen. Kommt es dann noch zu einem erhöhten Einsatz von Glycopeptiden, besteht die potenzielle Gefahr der weiteren Erhöhung des Selektionsdruckes in Richtung VRE.

**3. Verbreitung von *E. faecium* des CC17:** Die in den letzten Jahren gestiegene *E. faecium*-Häufigkeit erklärt sich auch aus der Tatsache, dass es bereits in den Jahren 2004/2005 in einigen deutschen Kliniken, insbesondere im südwestdeutschen Raum, zu gehäuftem Auftreten und zu Ausbrüchen von Infektionen mit Ampicillin/Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Stämmen des VanA- und VanB-Typs kam, die mittels MLST dem klonalen Komplex CC17 zugeordnet werden konnten. Mittlerweile sind *E. faecium*-Stämme des CC17 in Kliniken in ganz Deutschland verbreitet.

*E. faecium*-Isolate des CC17 sind epidemisch auftretende, Krankenhaus-adaptierte und oftmals mit Virulenzfaktoren (Enterococcal surface protein und/oder Hyaluronidase; zumeist auch Bacteriocin(e)) versehene Stämme, die sich durch eine verbesserte Ausbreitungsfähigkeit im Hospitalmilieu und durch signifikant häufigere Ampicillinresistenz und Fluorchinolohochresistenz auszeichnen. Außerdem können solche epidemischen Isolate neben Virulenzmarkern auch Glycopeptid-Resistenzdeterminanten tragen, vorrangig das *vanA*-, aber in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit das *vanB*-Gencluster. Diese Isolate sind zur klonalen Verbreitung zwischen den Kliniken fähig (z. B. nach Patientenverlegung), auch zwischen verschiedenen Bundesländern. Daneben können – bedingt durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters – innerhalb eines Klinikums verschiedene VRE-Klone existieren. Letzteres erklärt sich aus der Tatsache, dass unterschiedliche epidemische und mit Virulenzfaktoren versehene *E. faecium*-Stämme bereits im Krankenhaus verbreitet waren, bevor sie das entsprechende Vancomycinresistenz-Gencluster (*vanA* oder *vanB*) erwarben.

#### Zum Auftreten von VRE in deutschen Krankenhäusern

Seit Mitte 2003/Anfang 2004 ist ein häufigeres Auftreten von VRE (VanA- und VanB-Isolate) in deutschen Krankenhäusern zu beobachten, das sich beispielsweise auch in der Anzahl der Enterokokken-Einsendungen an das Robert Koch-Institut (RKI), Bereich Wernigerode, widerspiegelte.

Material	<i>E. faecium</i>			<i>E. faecalis</i>			<i>E. gallinarum</i>	Summe (%)	
	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	GP-s <sup>a</sup>	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	GP-s <sup>a</sup>	<i>vanC<sub>1</sub></i>		
Blutkultur	11	1	10	1	–	3	1	27	(6,8%)
	10	5	60	–	3	22	–	100	(22,2%) <sup>d</sup>
Venenkatheter	5	2	–	–	–	–	–	7	(1,8%)
	4	4	5	1	–	–	–	14	(3,1%)
Wundabstrich	27	6	4	–	2	1	2	42	(10,5%)
	27	10	5	–	2	1	–	45	(10,0%)
Urin (nativ)	37	2	6	3	1	3	3	55	(13,8%)
	44	10	11	1	7	10	1	84	(18,6%)
Katheter-Urin	18	4	–	1	3	1	1	28	(7,0%)
	14	6	3	–	7	2	1	33	(7,3%)
Abstrich <sup>b</sup>	7	–	2	–	–	1	2	12	(3,0%)
	54	11	16	1	1	6	1	90	(20,0%)
Sputum, Nasenabstrich, BAL, BS/TS, RA <sup>c</sup>	9	–	2	–	–	1	–	12	(3,0%)
	8	13	19	–	1	1	–	42	(9,3%)
Ascites-Punktat, Sekret, Liquor	7	–	3	–	–	3	–	13	(3,3%)
	1	–	3	–	–	2	–	6	(1,3%)
Stuhl, Rektalabstrich	61	1	17	–	–	10	–	89	(22,4%)
	21	6	2	–	–	2	2	33	(7,3%)
unspezifisch	67	37	3	–	–	4	2	113	(28,4%)
	1	–	1	–	–	2	–	4	(0,9%) <sup>e</sup>
Summe	249	53	47	5	6	27	11	398	(100,0%)
	184	65	125	3	21	48	5	452	(100,0%)

**Tab. 2:** Klinische Materialien, aus denen die Enterokokken-Stämme der Einsendungen an das RKI Wernigerode im Jahr 2006 (obere Zeile) bzw. 2007 (untere Zeile) isoliert wurden

a GP-s: Glycopeptid-sensibel

b intraoperativ, Bauchraum, Magensonde, Leiste, Galle, Biopsiematerial, Ohr, Haut

c BAL: bronchoalveoläre Lavage; BS/TS: Bronchial-/Trachealsekret; RA: Rachenabstrich

d Die hohe Zahl der Blutkulturisolat in 2007 ergibt sich aus erwünschter Einsendung solcher Isolate an das RKI, Bereich Wernigerode.

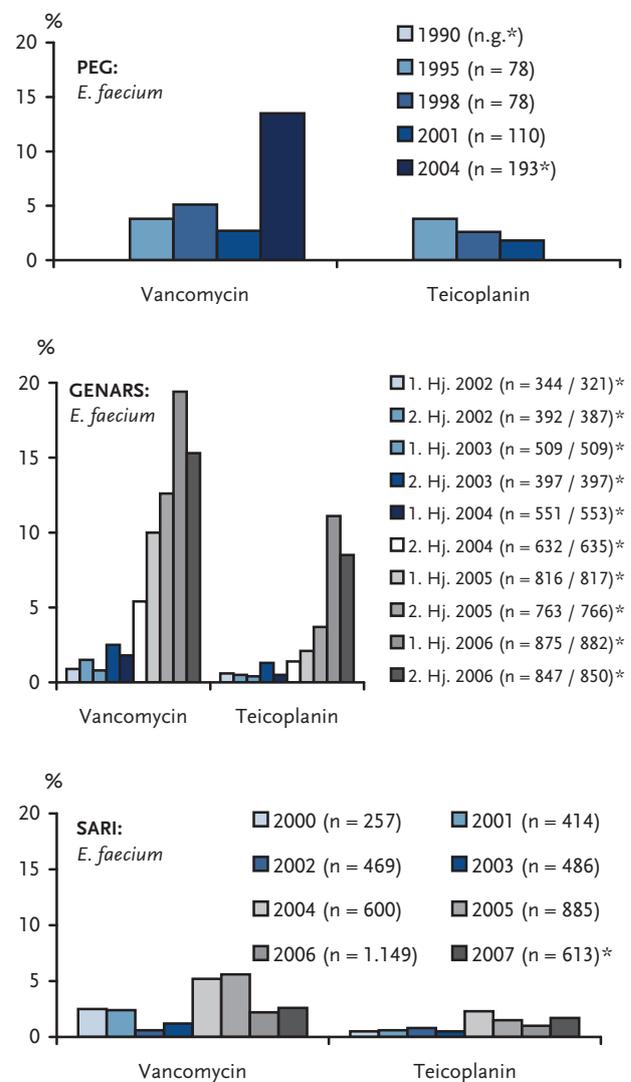
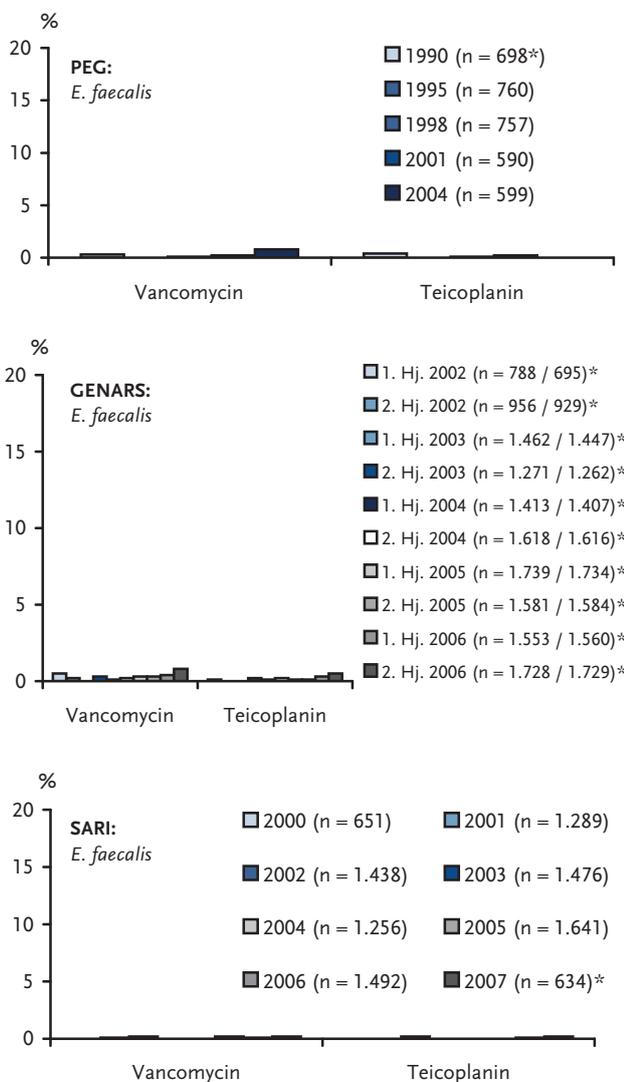
e Die geringe Zahl von Isolatenspezifischer Materialart im Jahr 2007 ist auf die Einführung eines neuen VRE/Enterokokken-Einsendeschines 2007 zurückzuführen.

Während unter den Einsendungen in den Jahren vor 2003 VanB-Isolate selten auftraten, war dieser Glycopeptidresistenztyp im Jahr 2006 bzw. 2007 – bezogen auf alle in den jeweiligen Jahren eingesandten Enterokokkenisolate – bereits bei 13,3%/14,4% der *E.-faecium*- und 1,5%/4,7% der *E.-faecalis*-Isolate zu finden (Abb. 1, Tab. 1).

Die klinischen Materialien, aus denen die Enterokokken-Isolate der Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode, im Jahr 2006 bzw. 2007 stammten, sind in Tabelle 2 dargestellt. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, sind – abgesehen von jährlichen Schwankungen bei einzelnen Materialien – Enterokokken vor allem aus Urin, Wund- und anderen Abstrichen, Stühlen/Rektalabstrichen und Blutkulturen isoliert worden. Als hauptsächliche klinische Bereiche, aus denen VanA- bzw. VanB-Enterokokken isoliert und im Rahmen der VRE-Einsendungen an das RKI Wernigerode 2006/2007 erfasst wurden, sind insbesonde-

re die intensivmedizinischen Stationen (ITS), die Chirurgie (mit/ohne ITS), die Innere Medizin (mit/ohne ITS), die Urologie/Nephrologie, die Onkologie/Hämatologie und die Pädiatrie zu nennen.

Der zuvor beschriebene Häufigkeitsanstieg *vanA*- und *vanB*-positiver *E.-faecium*-Isolate ab 2003/2004 in den Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode, die eine Stichprobe der VRE-Situation in deutschen Krankenhäusern repräsentieren, ist vom Zeitpunkt her kongruent mit dem seit Mitte 2003/Anfang 2004 beobachtetem Anstieg der Häufigkeit der VRE (insbesondere *E. faecium*) in verschiedenen Resistenzstudien in Deutschland. Die Daten der PEG, der Projekte GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) und SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf ITS) sowie des Labors Dr. Limbach, Heidelberg, sind nachfolgend dargestellt (Abb. 2 und 3).



**Abb. 2:** Resistenzhäufigkeiten (%) gegen Glycopeptide bei *E. faecalis* und *E. faecium* aus deutschen Kliniken in Resistenzstudien der PEG (1990–2004), der Projekte GENARS (2002–2006) und SARI (2000–2007)

n: Anzahl der jeweils getesteten Enterokokken-Isolate; n. g.: nicht getestet (s. a. \* bei PEG);

\* n bei PEG: In der Studie von 1990 erfolgte keine Trennung von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten, d. h. es wurden alle Daten unter „*E. faecalis*“ erfasst. Außerdem erfolgte 2004 keine Erfassung der Resistenzhäufigkeiten gegen Teicoplanin.

\* n bei GENARS: Anzahl der je Halbjahr gegen Vancomycin bzw. Teicoplanin getesteten Isolate von *E. faecalis* bzw. *E. faecium*

\* n bei SARI: Für 2007 waren die Anzahl der gegen Vancomycin bzw. Teicoplanin getesteten Isolate von *E. faecalis* bzw. *E. faecium* nur für den Zeitraum des ersten Halbjahres 2007 verfügbar.

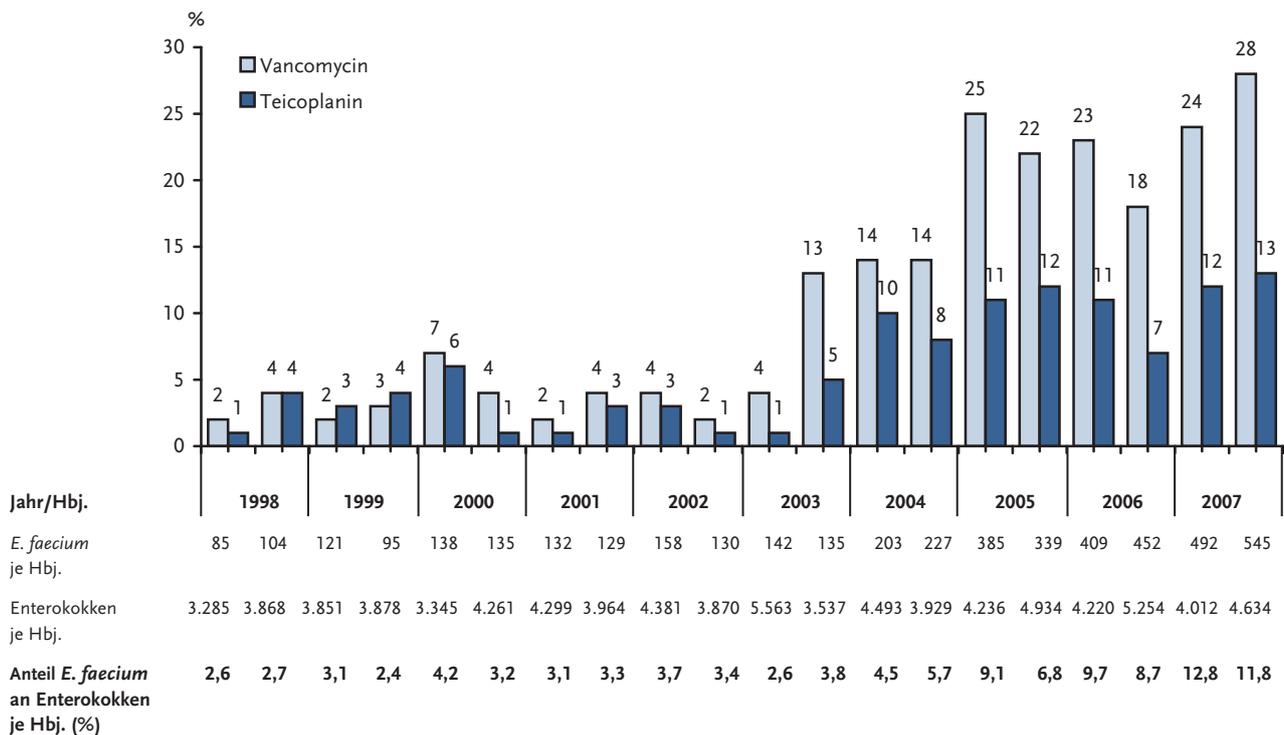


Abb. 3: Häufigkeit (%) des Auftretens von Resistenzen gegen Vancomycin bzw. Teicoplanin in *E. faecium*-Isolaten und Anteil dieser Spezies (%) an allen Enterokokken-Einsendungen des Labors Dr. Limbach (Heidelberg) aus südwestdeutschen Krankenhäusern (1. Halbjahr 1998 bis 2. Halbjahr 2007)

In der **PEG-Studie** wurde 2004 eine gestiegene Häufigkeit von 13,5% Vancomycinresistenz bei *E. faecium* ( $n=195$  Isolate) festgestellt, aber nur 0,8% Vancomycinresistenz bei *E. faecalis* ( $n=599$ ) ermittelt (Abb. 2, oben); Teicoplanin wurde in dieser Studie von 2004 nicht getestet.

Die im **GENARS-Projekt** (Abb. 2, Mitte) halbjährlich erfassten Resistenzdaten wiesen ebenfalls eine gestiegene Häufigkeit des Auftretens Glycopeptid-resistenter *E. faecium* im Zeitraum 2. Halbjahr 2004 bis 1. Halbjahr 2006 und ein leichtes Absinken im 2. Halbjahr 2006 aus (für Vancomycin: 5,5% → 10,0% → 12,4% → 19,4% → 15,3%; für Teicoplanin: 1,4% → 2,1% → 3,7% → 11,1% → 8,5%).

Im **SARI-Projekt** wurden jährlich folgende Resistenzen von *E. faecium* gegen Glycopeptide im Zeitraum 2000 bis 2007 festgestellt (Abb. 2, unten): für Vancomycin 2,5% → 2,4% → 0,6% → 1,2% → 5,2% → 5,6% → 2,2% → 2,6%; für Teicoplanin 0,5% → 0,6% → 0,8% → 0,5% → 2,3% → 1,5% → 1,0% → 1,7%. Etwas überraschend ist bei den SARI-Daten allerdings, dass auf Intensivstationen mit im Allgemeinen hohem Antibiotika-Selektionsdruck relativ moderate Resistenzraten von *E. faecium* gegen Glycopeptide verzeichnet wurden, verglichen beispielsweise mit den EARSS- (s. unten), PEG- oder GENARS-Daten. Dies ist aber offensichtlich in der Auswahl der Intensivstationen und dem Anteil von Isolaten aus diesen Einrichtungen begründet, die sich an der SARI-Studie beteiligten (höherer Anteil von Isolaten aus Einrichtungen mit niedrigen Glycopeptid-resistenz-Häufigkeiten).

In verschiedenen Kliniken des südwestdeutschen Raumes, die im Einzugsgebiet der Gemeinschaftspraxis **Labor Dr. Lim-**

**bach (Heidelberg)** liegen, wurden deutlich höhere Resistenzhäufigkeiten für Vancomycin und Teicoplanin in *E. faecium* ab dem 2. Halbjahr 2003 aufgezeichnet (Abb. 3). Allerdings wurden bei den Analysen im Labor Dr. Limbach nicht wie bei den EARSS-Daten (s. unten) nur invasive Isolate, sondern alle Vancomycin-resistenten *E. faecium* aus ca. 7.200 bis 9.400 Enterokokkenisolaten pro Jahr innerhalb des bisherigen Aufzeichnungszeitraumes 1998 bis 2007 erfasst. Dabei schwankte der Anteil der *E. faecium*-Isolate der innerhalb dieses Zeitraumes halbjährlich erfassten Enterokokkenisolate zwischen 2,4% und 12,8% mit steigender Tendenz in den letzten Jahren (Abb. 3). Seit 2005 wurde im Labor Limbach auch *E. faecium* aus Blutkulturen des Einzugsgebietes halbjährlich gesondert erfasst. Bezogen auf die in Abbildung 3 halbjährlich dargestellten Gesamtzahlen von *E. faecium*-Isolaten aus allen Materialien schwankte der Anteil von *E. faecium* aus Blutkulturen zwischen 5% und 11% und von diesen *E. faecium* waren zwischen 2,4% (1 von 42 Isolaten) und 21,1% (4 von 19 Isolaten) Vancomycin-resistent (Daten für 2005 und 2006, Labor Limbach).

Aus den Berichten des **European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)** der Jahre 2001 bis 2006 ist zu entnehmen, dass **große Unterschiede in den Häufigkeiten des Auftretens nosokomialer invasiver VRE-Isolate der einzelnen europäischen Staaten** existierten.

So wurden entsprechend dem EARSS Annual Report 2006 folgende Länder mit einem hohen Anteil Vancomycin-resistenter *E. faecium* genannt: Griechenland 42% (Gesamtzahl der an EARSS gemeldeten Isolate  $n=351$ ), Irland 36% ( $n=258$ ), Israel 28% ( $n=67$ ), Portugal 26% ( $n=136$ ), Italien 18% ( $n=175$ ) und Großbritannien 18% ( $n=169$ ).

Spezies	Glycopeptidresistenz-Genotyp (n Isolate)*	Anzahl von Isolaten (%) mit den Virulenzmarkern			
		ohne	esp	hyl	esp, hyl
<i>E. faecium</i>	vanA (433)	173 (40)	74 (17)	112 (26)	74 (17)
	vanB (118)	2 (2)	20 (17)	10 (8)	86 (73)
	Glycopeptid-sensibel (172)	33 (19)	19 (11)	14 (8)	106 (62)

Tab. 3: Häufigkeit des Auftretens von *E. faecium*-Isolaten verschiedener Glycopeptidresistenz-Genotypen der Jahre 2006 und 2007, die in der Mehrzahl die Virulenzmarker *esp* und/oder *hyl* besaßen

\* Zusammengefasste Zahlen (%) der in Tabelle 1 aufgeführten Isolate aus Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode, aus den Jahren 2006 und 2007

Die Häufigkeiten Vancomycin-resistenter *E. faecalis* hingegen lagen 2006 in diesen sechs Ländern bei 5% (Griechenland und Portugal), 3% (Irland und Italien), 1% (Großbritannien) und <1% (Israel).

Es gab jedoch auch europäische Länder, die sich 2006 durch kaum vorhandene Vancomycin-resistente Isolate bei nosokomialen *E. faecium*-Stämmen auszeichneten, beispielsweise lagen diese Häufigkeiten unter 1% in Island, Norwegen, Schweden, Finnland, Dänemark, den Niederlanden, Polen und Österreich. Niedrige Vancomycinresistenz-Häufigkeiten in *E. faecium* wiesen Frankreich (3%), Belgien (4%) und Tschechien (4%) im Jahr 2006 auf; die Resistenzhäufigkeiten bei *E. faecalis* lagen in den genann-

ten Ländern jeweils unter 1%. Die Häufigkeit von VRE in deutschen Kliniken nahm im europäischen Vergleich laut EARSS-Daten von 2006 einen mittleren Platz ein. Entsprechend der EARSS-Berichte 2001 bis 2006 wurden für Deutschland folgende Häufigkeiten Vancomycin-resistenter *E. faecium* für diesen Zeitraum dokumentiert, die sich zwischenzeitlich in den Jahren 2003 und 2004 durch einen Anstieg auszeichneten, sich aber in den letzten zwei Beobachtungsjahren wieder zu reduzieren scheinen: 1% (2001), 4% (2002), 3% (2003), 11% (2004), 10% (2005) und 8% (2006). Die Häufigkeiten Vancomycin-resistenter *E. faecalis* aus deutschen Krankenhäusern lagen in den genannten Jahren jeweils unter 1%.

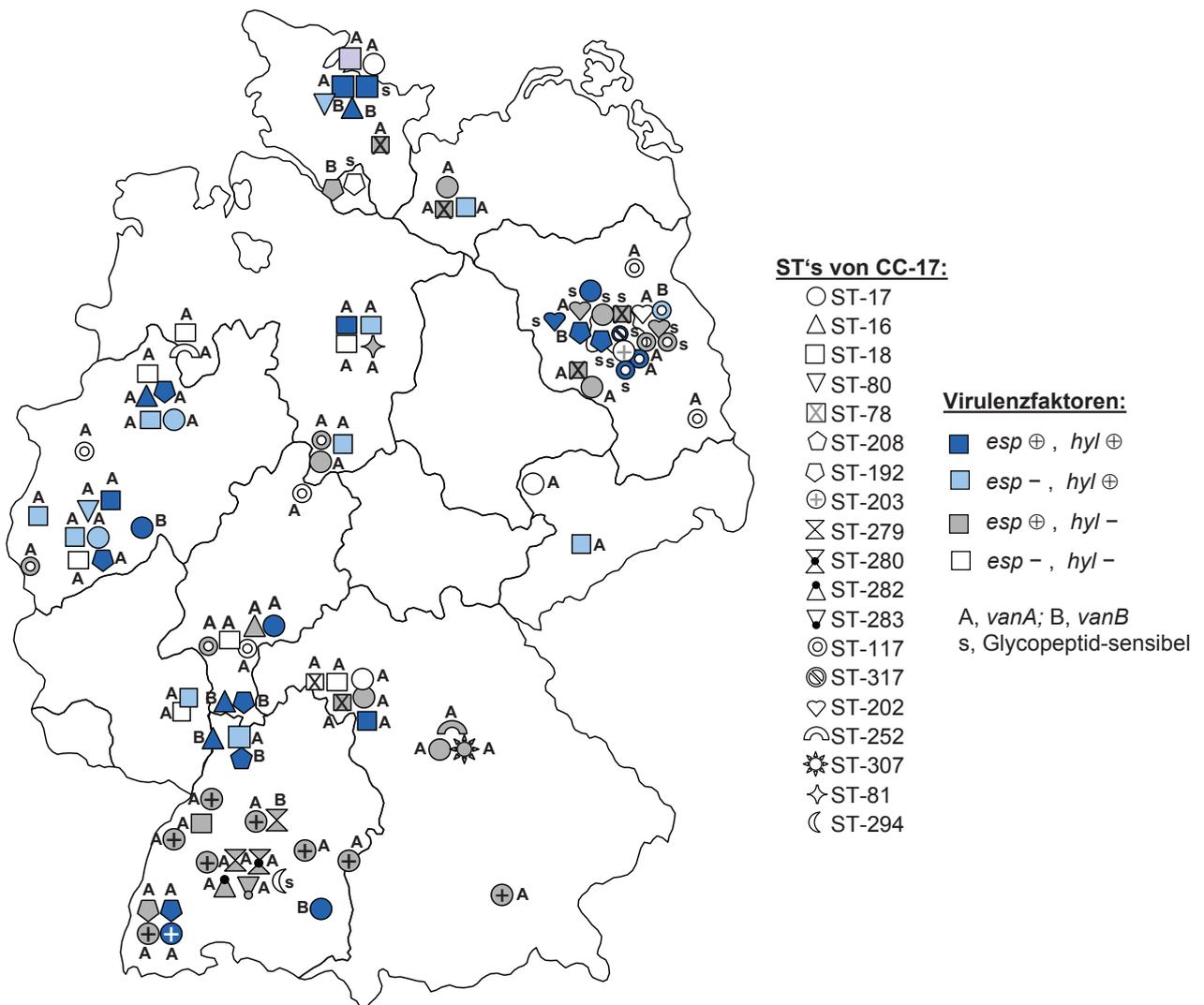


Abb. 4: Auftreten Glycopeptid-resistenter (*vanA*- oder *vanB*-Genotyp) und -sensibler CC-17 *E. faecium*-Isolate verschiedener MLST-Sequenztypen (ST), die zumeist Virulenzmarker (*esp*, Enterococcal surface protein und/oder *hyl*, Hyaluronidase) besitzen, in deutschen Krankenhäusern (Daten aus Einsendungen an das RKI, Bereich Wernigerode)

### Epidemische *E. faecium*-Isolate des Clonal complex 17

Ausgewählte epidemische Ampicillin-/Vancomycin-resistente CC17-Isolate von *E. faecium* des VanA- bzw. VanB-Typs aus südwestdeutschen Krankenhäusern besaßen zu meist die Gene für die Virulenzmarker Enterococcal surface protein (*esp*) und/oder Hyaluronidase (*hyl*); einige zeichneten sich zusätzlich durch Bacteriocinbildung aus<sup>1</sup>.

Im Gegensatz zu den in Abbildung 3 dargestellten hohen VRE-Häufigkeiten im südwestdeutschen Raum konnten in anderen deutschen Kliniken weitaus geringere Resistenzhäufigkeiten von *E. faecium* gegen Vancomycin und Teicoplanin festgestellt werden, z. B. in Berlin (Charité) im Jahr 2005: *E. faecium* (n=714 Isolate) 1% Vancomycin- und 0% Teicoplanin-Resistenz. Im darauffolgenden Jahr sah die Resistenzsituation an diesem Berliner Klinikum wie folgt aus: *E. faecium* (n=714 Isolate) 2% Vancomycin- und 1%

Teicoplanin-Resistenz. Bei *E. faecalis* wurden keine Resistenzen gegen Vancomycin oder Teicoplanin gefunden, weder im Jahr 2005 (n=1.670) noch im Jahr 2006 (n=1.175).<sup>2</sup> Die Ursachen dieser bemerkenswerten Unterschiede der Glycopeptid-Resistenzhäufigkeiten zwischen der Charité und den südwestdeutschen Krankenhäusern lagen offenbar im gehäuften Auftreten (einschließlich der Ausbrüche von Infektionen) Krankenhaus-adaptierter epidemischer CC17-*E. faecium*-Stämme verschiedenster MLST-Sequenztypen (ST) in südwestdeutschen Kliniken ab Mitte 2003/Anfang 2004, die im Besitz des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters waren. Dass solche epidemischen Ampicillin-resistenten, aber bisher (noch) Vancomycin-sensiblen CC17 *E. faecium* unterschiedlicher ST auch in Berliner Kliniken (neben anderen Krankenhäusern in ganz Deutschland) verbreitet sind, zeigen jedoch die Analysen von entsprechenden *E. faecium*-

Maßnahme	Bedeutungsgrad
<b>Screening:</b>	
▶ Aufnahme-Screening von Risikopatienten bzw. in definierten Risikobereichen bei erhöhter lokaler Prävalenz	++
▶ Isolation von Patienten bis zum Ergebnis des Screenings	+
▶ Frequenz für wiederholtes Screening im Verlauf des stationären Aufenthaltes bei eingangs negativem Befund	?
▶ Screening von Kontaktpatienten	++
▶ Surveillance von VRE-positiven Patienten, um einen Anstieg der Inzidenz schneller erkennen zu können	++
▶ Markierung der Akte bekannter VRE-Patienten für nachfolgende Aufnahmen (Alert-System)	++
▶ keine weiteren Kontrolluntersuchungen bei bekanntem positiven VRE-Status während des stationären Aufenthaltes zur Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen	++
▶ kein Versuch einer Dekontamination des Darmes durch orale Therapie	++
▶ kein Screening von Personal auf VRE	++
<b>Diagnostik:</b>	
▶ Selektivmedium zur Anzucht verwenden	+
▶ optimales Nährmedium zum kulturellen Nachweis von VRE	?
▶ Speziesdifferenzierung und Resistenztestung (einschließlich Vancomycin und Teicoplanin, beide Glycopeptide möglichst als MHK, sowie PCR für <i>vanA</i> und <i>vanB</i> ) von nachgewiesenen Enterokokken bei Infektion	++
▶ Speziesdifferenzierung und Resistenztestung (einschließlich Vancomycin und Teicoplanin, beide Glycopeptide möglichst als MHK, sowie PCR für <i>vanA</i> und <i>vanB</i> von repräsentativen nachgewiesenen Enterokokken aus sonstigen klinischen Materialien	+
<b>Allgemeine Hygienemaßnahmen:</b>	
▶ Isolierung im Einzelzimmer bzw. in Kohorte mit eigener Toilette	++
▶ Verwendung eines Schutzkittels bei direktem Kontakt zum VRE-Patienten	++
▶ Verwendung von Handschuhen bei möglichem Erregerkontakt	++
▶ konsequente Händedesinfektion vor jedem Patientenkontakt, nach Ablegen der Handschuhe und vor Verlassen des Patientenzimmers	++
▶ strenge Indikationsstellung zur Anwendung von VRE-selektionierenden antimikrobiellen Substanzen	++
▶ regelmäßige desinfizierende Reinigung des Zimmers und Abschlussdesinfektion nach Entlassung des Patienten	++
▶ Information der weiter behandelnden Ärzte bei Verlegung in eine andere Institutionen oder Entlassung des Patienten nach Hause	++
<b>Besondere Maßnahmen bei Ausbruch:</b>	
▶ Ermittlung der realen lokalen VRE-Prävalenz durch Screening aller Patienten	++
▶ Einrichtung einer eigenständigen Station nur für VRE-Patienten	?
▶ Schulung des gesamten Personals (einschließlich Reinigungskräfte) hinsichtlich der VRE-Problematik in den betroffenen Bereichen	++
▶ Intensivierung bereits implementierter Hygienemaßnahmen	++
▶ Sammlung von VRE-Isolaten von allen betroffenen Patienten durch das mikrobiologische Labor	++
▶ molekulare Typisierung repräsentativer nachgewiesener VRE-Stämme	+
▶ optimale Methode zur molekularbiologischen Untersuchung	?
▶ Überprüfung der Qualität von Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen	+
▶ Überprüfung der Compliance der Handhygiene	++

Tab. 4: Maßnahmen/Empfehlungen zur Prävention Vancomycin-resistenter Enterokokken (Vonberg et al. 2007<sup>3</sup>) \*

++ = dringend empfohlen; + = empfohlen; ? = ungelöst/derzeit keine Empfehlung möglich

\* mit geringfügigen Modifikationen des hier vorliegenden Tabellentextes durch H. von Baum (Ulm), A.-M. Fahr (Heidelberg), P. Heeg (Tübingen) und I. Klare (Wernigerode), die mit dem Erstautor (R.-P. Vonberg) der Originalarbeit, in der diese Tabelle enthalten ist, abgestimmt wurden

Antibiotikum	Resistenzhäufigkeiten (%)	
	<i>E. faecium</i> , VanA (n=433) <sup>a</sup>	<i>E. faecium</i> , VanB (n=118) <sup>a</sup>
Penicillin	98,4	100,0
Ampicillin	98,4	100,0
Gentamicin <sup>b</sup>	12,0/10,9 <sup>c</sup>	19,5/11,9 <sup>c</sup>
Streptomycin <sup>b</sup>	12,5/10,9 <sup>d</sup>	36,4/11,9 <sup>d</sup>
Vancomycin	99,3	67,8
Teicoplanin	75,3	0,0
Quinupristin/Dalfopristin <sup>e</sup>	2,8 <sup>e</sup>	12,7 <sup>e</sup>
Erythromycin	98,4	96,6
Clindamycin	97,2	94,9
Tetracyclin	12,2	12,7
Chloramphenicol	7,2	2,5
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	64,7	87,3
Ciprofloxacin	97,9	100,0
Moxifloxacin	94,7	99,2
Rifampicin	93,5	85,6
Fusidinsäure <sup>a</sup>	60,5	72,3
Phosphomycin <sup>a</sup>	70,6	60,7
Linezolid	0,7	0,0
Tigecyclin <sup>a</sup>	0,0	0,0
Daptomycin <sup>a</sup>	0,0	0,0

**Tab. 5:** Resistenzhäufigkeiten (%) der in 2006 und 2007 an das RKI (Wernigerode) eingesandten *E. faecium*-Isolate des VanA- bzw. VanB-Typs gegen 20 antibakterielle Chemotherapeutika

- a Aufgrund der im RKI, Bereich Wernigerode, erfolgten Umstellungen in der Antibiotika-Testpalette für Enterokokken im Oktober 2007 wurden gegen Fusidinsäure und Phosphomycin jeweils nur 385 *vanA*- und 112 *vanB*-Isolate sowie gegen Tigecyclin und Daptomycin jeweils nur 48 *vanA*- und 6 *vanB*-Isolate getestet. Daptomycin wurde außerdem nur zu epidemiologischen Zwecken geprüft, da in den EUCAST-Mitteilungen keine klinischen MHK-Grenzwerte für Daptomycin bei Enterokokken angegeben sind, sondern nur ein epidemiologischer Grenzwert des Enterokokken-Wildtyps von  $\leq 4$  mg/l mitgeteilt wird. Wir fanden bei den untersuchten Isolaten nur MHK-Werte von  $\leq 4$  mg/l für Daptomycin, also nur Wildtyp- und keine Nichtwildtyp-Isolate.
- b nur Hochresistenzen entsprechend der Auswertekriterien des CLSI (2006) angegeben: Gentamicin (MHK >500 mg/l) bzw. Streptomycin (MHK >1000 mg/l)
- c Häufigkeiten von Hochresistenz gegen Gentamicin (linker Wert) bzw. Hochresistenzen gegen Gentamicin und Streptomycin (Kreuzresistenzen, rechter Wert)
- d Häufigkeiten von Hochresistenz gegen Streptomycin (linker Wert) bzw. Hochresistenzen gegen Streptomycin und Gentamicin (Kreuzresistenzen, rechter Wert)
- e für Quinupristin/Dalfopristin: bei *vanA*-positiven *E. faecium*: 2 Isolate mit MHK 8 mg/l + 10 Isolate mit MHK 4 mg/l = 12/433 Isolate (2,8%) mit MHK im „resistenten“ Bereich; bei *vanB*-positiven *E. faecium*: 1 Isolat mit MHK 8 mg/l + 14 Isolate mit MHK 4 mg/l = 15/118 Isolate (12,7%) mit MHK im „resistenten“ Bereich (siehe Diskussion im Text)

Isolaten aus Blutkulturen. Diese Isolate tragen ebenfalls die Virulenzmarker *esp* und/oder *hyl*. (Abb. 4, Tab. 3). Es ist also möglicherweise nur eine Frage der Zeit, bis diese epidemischen und mit Virulenzmarkern versehenen *E. faecium*-Isolate die Glycopeptidresistenz-Determinanten (*vanA*- oder *vanB*-Gencluster) erwerben und damit dann auch in diesen Kliniken zu erhöhten VRE-Inzidenzen beitragen

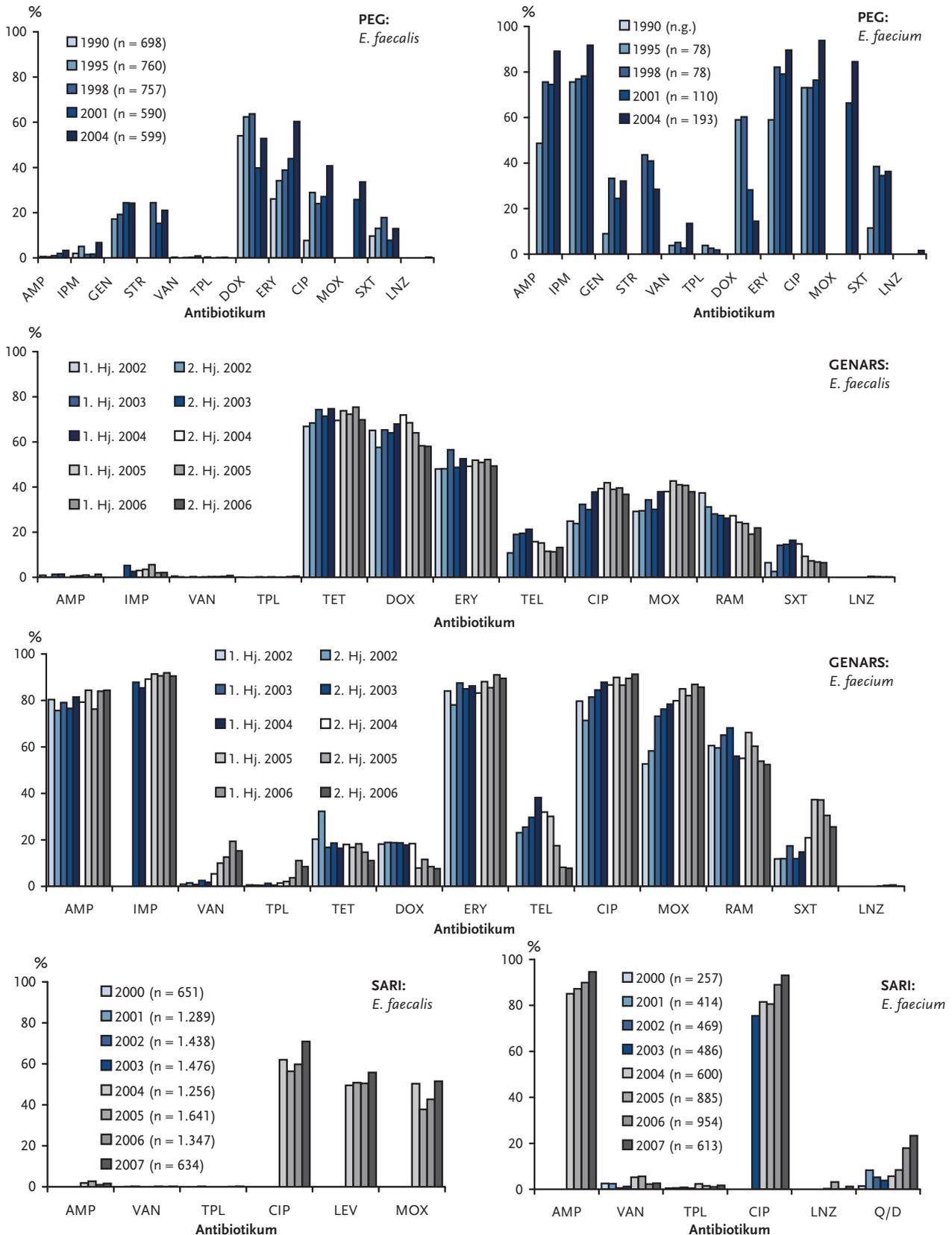
können. Ob es dazu kommt und wie hoch die Resistenzhäufigkeiten dann sein werden, kann auch von der konsequenten Durchsetzung eines kritischen Antibiotikaeinsatzes (inklusive Glycopeptide) und – im Falle von gehäuftem VRE-Auftreten – von der Durchsetzung eines effektiven Hygieneregimes und der strikten Einhaltung der darin festgelegten Maßnahmen durch alle Beteiligten (Ärzte, Schwestern, Pflege- und Reinigungspersonal, Patienten, Besucher) abhängig sein.

Die nun für das Jahr 2007 vorliegenden Resistenzhäufigkeiten gegen Glycopeptide bei Enterokokkenisolaten aus der Charité zeigen inzwischen auch für die Berliner Kliniken einen Anstieg in den VRE-Häufigkeiten bei *E. faecium* (n=1.248) 9% Vancomycin- und 4% Teicoplanin-resistente Isolate; bei *E. faecalis* (n=2.434) wurden keine Stämme mit Vancomycin- oder Teicoplaninresistenz isoliert. Allerdings stammten diese Daten für 2007 aus drei großen Berliner Kliniken (Campus Mitte, Campus Virchow und Campus B. Franklin); bei den Daten aus den Jahren 2005 und 2006 war der Campus B. Franklin noch nicht mit erfasst worden. Außerdem stehen hinter den VRE-Häufigkeiten von 2007 zwei kleinere VRE-Ausbrüche (persönliche Mitteilung PD Dr. Elke Halle, Charité Berlin).

Gleichzeitig zeigen aber die in Tabelle 3 dargestellten Häufigkeiten des Vorkommens von Virulenzmarkern innerhalb der Einsendungen an das RKI von 2006 und 2007, dass von den 118 *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolate bereits 73% mit den Virulenzmarkern *esp* und *hyl* ausgestattet sind. Dies ist ein nachhaltiger Hinweis auf die auch in den Einsendezahlen des RKI Wernigerode zu beobachtende zunehmend häufigere Isolierung *vanB*-positiver *E. faecium*, die in Besitz der Virulenzfaktoren *esp* und/oder *hyl* sind. Weiterhin existiert unter den Einsendungen Glycopeptid-sensibler *E. faecium* ein hohes Potenzial (62%) an Isolaten, die bereits über diese beiden Virulenzmarker verfügen und damit gute Voraussetzungen für eine Verbreitung (oder bereits erfolgte Ausbreitung<sup>3</sup>) in den Kliniken besitzen, so dass sie nach Erwerb des *vanA*- oder *vanB*-Genclusters auffällig und zum VRE-Problem werden können.

### Zur Prävention von VRE

Zur Prävention von VRE sind mögliche Maßnahmen in Tabelle 4 zusammengefasst. Zu Hygienemaßnahmen bei gehäuftem Auftreten von VRE sei auf drei Arbeiten verwiesen.<sup>3,4,5</sup> Aus der unter Literatur 3 genannten Arbeit sind die in Tabelle 4 von den Autoren empfohlenen Maßnahmen bei Auftreten von VRE angefügt, mit dessen Inhalt sich auch die Autoren der davor genannten Beiträge<sup>4,5</sup> (mit bereits eingearbeiteten geringfügiger Veränderungen) einverstanden erklärt haben. Weitere Informationen zu VRE sind auch auf den Internetseiten des RKI erhältlich unter: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > Informationen zu ausgewählten Erregern > Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).



**Abb. 5:** Resistenzhäufigkeiten (%) von *E. faecalis* und *E. faecium* an deutschen Kliniken gegen verschiedene Antibiotika in den Resistenzstudien von PEG (1990–2004), GENARS (2002–2006) und SARI (2000–2007)

n: Anzahl der jeweils getesteten Enterokokken-Isolate; n. g., nicht getestet;

- ▶ bei PEG: 1990 erfolgte keine Trennung von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten, es wurden alle Daten unter *E. faecalis* erfasst.
- ▶ bei GENARS: Anzahl der je Halbjahr gegen die verschiedenen Antibiotika getesteten Isolate bei *E. faecalis* bzw. *E. faecium* wurden hier nicht dargestellt, da je Antibiotikum unterschiedliche Isolate-Zahlen geprüft wurden (bei Interesse: siehe GENARS-Originaldaten).
- ▶ n bei SARI: Für 2007 war die Anzahl der gegen Vancomycin bzw. Teicoplanin getesteten Isolate von *E. faecalis* bzw. *E. faecium* nur für den Zeitraum des ersten Halbjahres 2007 verfügbar.

AMP, Ampicillin; IMP, Imipenem; GEN, Gentamicin; STR, Streptomycin; VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; DOX, Doxycyclin; ERY, Erythromycin; CIP, Ciprofloxacin; MOX, Moxifloxacin; SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazol; LNZ, Linezolid; TET, Tetracyclin; TEL, Telithromycin; RAM, Rifampicin; Q/D, Quinupristin/Dalfopristin; LEV, Levofloxacin

### Besonderheiten in der Resistenzbestimmung einiger VanA- und VanB-Isolate von *E. faecium*

In Tabelle 5 sind die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen 20 getestete antibakterielle Chemotherapeutika bei den in den Jahren 2006 und 2007 an das RKI (Wernigerode) eingesandten *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Isolaten dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bei den 433 VanA-Isolaten trotz der bekannten Vancomycin-/Teicoplanin-Kreuzresistenz nur drei Viertel der Isolate auch eine Teicoplanin-Resistenz ausprägen, d. h. minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von  $\geq 16$  mg/l für dieses Antibiotikum besitzen. Bei den restlichen VanA-*E. faecium*-Isolaten wurden sogar Stämme, die trotz Nachweis des *vanA*-Genclusters MHK-Werte von nur 2 bis 8 mg/l für Teicoplanin besaßen (intermediär bzw. sensibel), gefunden. Bei den insgesamt 118 *vanB*-positiven Enterokokken-Isolaten der Spezies *E. faecium* besaßen nur etwa zwei Drittel der Isolate MHK-Werte für Vancomycin im resistenten Bereich ( $\geq 16$  mg/l), einige Isolate zeigten für dieses Antibiotikum MHK-Werte von 8 oder 4 mg/l, einzelne Isolate sogar nur Werte von 2 mg/l. Diese MHK dokumentieren ein intermediäres Resistenzverhalten (8 mg/l) bzw. „Empfindlichkeit“ gegen Vancomycin ( $\leq 4$  mg/l). Aus der Literatur ist bekannt, dass eine unterschiedliche Expression des *vanB*-Genclusters in MHK-Werten zwischen 4 mg/l („sensibel“) und 1.000 mg/l („hochgradig resistent“) für Vancomycin münden kann, was die Erfassung von VanB-Stämmen im klinisch-mikrobiologischen Labor erschwert. Daher sollte man VanB-Enterokokken mit solchen MHK-Werten, aber mittels PCR **nachgewiesenem** *vanB*-Gencluster als potenziell Vancomycin-resistent einstufen, da nicht bekannt ist, wie dieses in vitro beobachtete Phänomen sich in vivo auswirkt bzw. ob nicht dann (z. B. bei schwer für das Vancomycin im Körper erreichbaren Lokalisationen) ein Rezidiv auftritt. Analoges Vorgehen sollte auch für die zuvor beschriebenen seltenen *vanA*-positiven Isolate mit MHK-Werten für Teicoplanin im „intermediären“ oder gar „empfindlichen“ Bereich gelten, solche Stämme sollten als potenziell Teicoplanin-resistent eingestuft werden.

### Resistenzsituation bei *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*

Aus den in Tabelle 5 dargestellten Resistenzhäufigkeiten der insgesamt 433 VanA- und der 118 VanB-Isolate von *E. faecium* der Einsendungen von 2006 und 2007 gegen 20 antibakterielle Chemotherapeutika ist zu entnehmen, dass die Häufigkeiten des Auftretens von Hochresistenzen gegen Aminoglycoside (Gentamicin, Streptomycin) zwar relativ günstig sind, gleichzeitig aber nahezu alle *E. faecium*-Isolate Ampicillin-resistent sind. Damit kann es nicht zum Einsatz der Antibiotikakombination Ampicillin plus Aminoglycosid kommen, weil dies bei solchen Isolaten nicht in eine synergistische oder additive Wirkung münden würde. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die hier angegebenen Hochresistenzhäufigkeiten der Aminoglycoside Gentamicin und Streptomycin auf den Auswertekriterien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006) beruhen (s. Legende von Tab. 5). Niedrige Resistenzraten weisen die älteren Antibiotika Oxytetracyclin und Chloram-

phenicol auf, allerdings wirken diese Mittel nur bakterio-statisch. Eine sehr günstige Resistenzsituation liegt bei den Antibiotika Quinupristin/Dalfopristin (wirkt nur auf *E. faecium*, nicht auf *E. faecalis*) und Linezolid vor. Vor einigen Jahren wurde allerdings seitens des Herstellers der Resistenzgrenzwert von Quinupristin/Dalfopristin von  $\geq 8$  mg/l auf  $\geq 4$  mg/l herabgesetzt. Diese pharmakologisch begründete Herabsetzung des Grenzwertes für „resistent“ korreliert nicht mit einem mikrobiologisch erzielten Resistenzgrenzwert für Quinupristin/Dalfopristin, da *E. faecium*-Isolate erst ab einer MHK von  $\geq 8$  mg/l die erworbenen Resistenzgene *vatD* bzw. *vatE* aufweisen. Diese Herabstufung des MHK-Breakpoints für eine Resistenz von  $\geq 8$  mg/l auf  $\geq 4$  mg/l wirkte sich auch auf die in Tabelle 5 (offenbar „künstlich zu hohe“) Resistenzhäufigkeiten von 2,8% bzw. 12,7% für diese Antibiotikakombination bei den 2006 und 2007 im RKI, Bereich Wernigerode, untersuchten VanA- bzw. VanB-Isolaten von *E. faecium* aus.

Innerhalb der 433 *vanA*-positiven *E. faecium* der Jahre 2006/2007 wurden nur drei Isolate mit Linezolidresistenz (0,7%) gefunden, unter den 118 *vanB*-positiven *E. faecium* befand sich kein Linezolid-resistentes Isolat (zum Vergleich: innerhalb der 2006 und 2007 im RKI Wernigerode getesteten insgesamt 110 *E. faecalis* war ein Stamm Linezolid-resistent, 0,9%). Unter Linezolidtherapie können resistente Varianten bei *E. faecium* und *E. faecalis* auftreten, wobei eine Resistenzentwicklung bereits nach kurzer Therapiedauer beobachtet werden kann (im Allgemeinen nach etwa 3 Wochen, mitunter aber auch schon nach 12 Tagen Linezolidgabe<sup>6</sup>). Auch die seit Oktober 2007 neu in die Enterokokken-Testpalette aufgenommenen Reserveantibiotika Tigecyclin und Daptomycin zeigten (trotz der bisher geringen Anzahl getesteter Enterokokkenisolate) die in der Fachliteratur beschriebene gute In-vitro-Wirksamkeit und stellen somit eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Allerdings wurde uns auch schon ein klinisches Tigecyclin-resistentes *E. faecalis*-Isolat zugesandt, das von einer über Wochen mit Tigecyclin behandelten Patientin stammte<sup>7</sup>.

Ergänzend zu den oben genannten Resistenzdaten bei den 2006/2007 im RKI, Bereich Wernigerode, untersuchten VanA- bzw. VanB- Stämmen von *E. faecium* sollen an dieser Stelle die vorliegenden relativ aktuellen Resistenzdaten der PEG (Daten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz) sowie jene der auf deutsche Kliniken bezogenen GENARS- und SARI-Projekte hinsichtlich der Resistenzsituation bei *E. faecalis* und *E. faecium* und daraus erkennbare Trends aufgeführt werden (Abb. 5).

Abschließend sei noch auf einen deutschen Übersichtsartikel verwiesen, in dem unter anderem auf weitere Fragen hinsichtlich Epidemiologie, Diagnostik, Screening, molekularer Typisierung und Populationsstruktur von VRE eingegangen wird<sup>8</sup>, sowie auf weitere Arbeiten zur VRE-Problematik in deutschen Krankenhäusern.<sup>9,10</sup>

## Literatur

- Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, Borgmann S, Schulte B, Jonas D, Serr A, Fahr AM, Eigner U, Witte W: Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 815–825
- Persönliche Mitteilung von PD Dr. Elke Halle, Charité Berlin
- Vonberg RP, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Borgmann S, Dettenkofer M, Jonas D, Fahr AM, Klare I, Werner G, Weist K, Wendt C, Gastmeier P, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Prävention und Kontrolle der Ausbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken. Ergebnisse eines Workshops der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. *Anaesthesist* 2007; 56: 151–157
- von Baum H, Dettenkofer M, Fahr A-M, Heeg P, Wendt C: Konsensusempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glycopeptid-resistenten Enterokokken (GRE)/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hyg Med* 2006; 31: 30–32
- von Baum H, Wellinghausen N, Essig A, Schelzig H: Twofold nosocomial acquisition of VRE. *J Infect* 2007; 55: 203–204.
- Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H: Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4217–4219
- Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I (2008): Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 61:1182–1183.
- Werner G, Klare I, Strommenger B, Witte W: Vancomycin-resistente Enterokokken – Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends. *Mikrobiologie* 2007; 17: 57–74
- Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W: Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of *vanA* clusters. *Int J Med Microbiol* 2007 (doi:10.1016/j.ijmm.2007.05.008)
- Borgmann S, Schulte B, Wolz C, Gruber H, Werner G, Goerke C, Klare I, Beyser K, Heeg P, Autenrieth IB: Discrimination between epidemic and non-epidemic glycopeptide-resistant *E. faecium* in a post-outbreak situation. *J Hosp Infect* 2007; 67: 49–55

## Ergänzende Literatur

- EARSS Annual Report 2005:  
[http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005\\_tcm61-34899.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202005_tcm61-34899.pdf)
- EARSS Annual Report 2006:  
[http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20AR%202006%20final\\_tcm61-44176.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20AR%202006%20final_tcm61-44176.pdf)
- PEG-Resistenzdaten: [http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)  
 GENARS-Resistenzdaten: <http://www.genars.de/data.htm>  
 SARI-Resistenzdaten: [http://sari.ipse-freiburg.de/down/RR\\_Zeit.pdf](http://sari.ipse-freiburg.de/down/RR_Zeit.pdf)

Bericht aus dem Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode. Besonderer Dank gilt dem Labor Dr. Limbach (Heidelberg) und der Medizinischen Hochschule Hannover für die Bereitstellung der Daten sowie allen Einsendern für die Bereitstellung der Enterokokken-Isolate, ferner Frau Dr. Elke Halle (Berlin) für die Resistenzdaten von Enterokokken aus der Charité. Als **Ansprechpartner** stehen Dr. Ingo Klare (E-Mail: [klarel@rki.de](mailto:klarel@rki.de)), Dr. Guido Werner (E-Mail: [WernerG@rki.de](mailto:WernerG@rki.de)) und Prof. Dr. Wolfgang Witte (E-Mail: [WitteW@rki.de](mailto:WitteW@rki.de)), Robert Koch-Institut, sowie Frau Dr. Anne-Marie Fahr (E-Mail: [a.fahr@labor-limbach.de](mailto:a.fahr@labor-limbach.de)), Labor Limbach, Heidelberg, und Dr. Ralf-Peter Vonberg (E-Mail: [vonberg.ralf@mh-hannover.de](mailto:vonberg.ralf@mh-hannover.de)), Medizinische Hochschule Hannover, zur Verfügung.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Berichtsmonat: März 2008 (Datenstand: 1.6.2008)

## Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern

(Hinweise zu dieser Statistik s. *Epid. Bull.* 41/01: 311–314)

Land	Syphilis		HIV-Infektionen			Malaria			Echinokokkose		Toxoplasm., konn.				
	März	Jan.–März	März	Jan.–März	März	Jan.–März	März	Jan.–März	März	Jan.–März	März	Jan.–März			
	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007			
Baden-Württemberg	13	56	89	20	59	73	3	18	21	0	2	8	0	1	0
Bayern	23	76	120	32	67	104	2	26	23	2	4	10	0	1	0
Berlin	44	140	121	49	109	83	2	6	4	0	0	2	2	3	0
Brandenburg	4	15	10	7	17	9	0	0	2	0	0	1	0	0	1
Bremen	4	6	6	3	11	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	9	38	26	16	51	57	1	10	12	0	0	0	0	0	0
Hessen	14	47	76	16	47	61	2	6	11	2	3	4	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	1	5	11	3	12	4	0	1	4	0	0	0	0	0	0
Niedersachsen	20	54	55	12	43	34	3	6	5	0	2	2	1	1	0
Nordrhein-Westfalen	57	218	249	52	167	204	9	22	25	3	5	7	0	1	0
Rheinland-Pfalz	6	22	47	15	40	14	1	3	4	1	1	0	1	1	0
Saarland	4	7	14	1	7	14	0	2	3	0	0	1	0	0	0
Sachsen	12	44	32	3	20	17	0	4	2	0	0	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	4	13	14	4	11	14	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Schleswig-Holstein	1	9	11	3	10	14	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Thüringen	1	6	3	1	3	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Deutschland</b>	<b>217</b>	<b>756</b>	<b>884</b>	<b>239</b>	<b>676</b>	<b>715</b>	<b>24</b>	<b>108</b>	<b>117</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>1</b>

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

20. Woche 2008 (Datenstand: 4.6.2008)

Land	Darmkrankheiten																
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose				
	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.		
	2008			2007			2008			2007			2008			2007	
Baden-Württemberg	123	1.762	2.350	2	26	30	6	80	87	63	968	1.413	1	16	26		
Bayern	104	1.818	2.396	0	32	52	14	345	345	48	1.225	1.623	2	36	40		
Berlin	29	695	739	1	7	7	2	55	57	23	276	306	0	15	18		
Brandenburg	28	532	570	0	2	11	4	86	96	29	376	377	0	2	1		
Bremen	8	122	108	0	2	4	0	16	10	8	96	72	0	3	3		
Hamburg	18	512	672	0	4	7	0	10	11	10	169	207	0	9	10		
Hessen	49	931	1.098	0	3	9	1	46	47	27	700	1.079	1	13	18		
Mecklenburg-Vorpommern	33	456	560	0	4	5	4	86	85	8	297	297	0	0	0		
Niedersachsen	99	1.396	1.574	1	26	51	2	81	87	48	1.081	1.309	0	16	12		
Nordrhein-Westfalen	241	4.201	5.331	5	59	108	20	433	366	139	2.362	2.429	3	27	15		
Rheinland-Pfalz	43	890	1.128	0	19	10	4	90	128	55	666	738	0	7	10		
Saarland	10	349	436	0	1	0	2	18	18	9	174	162	0	0	1		
Sachsen	80	1.560	1.520	0	34	22	3	309	267	62	1.089	780	2	5	32		
Sachsen-Anhalt	20	385	502	0	3	6	3	150	214	31	616	865	0	2	8		
Schleswig-Holstein	32	583	597	0	8	13	1	30	29	12	327	384	0	0	6		
Thüringen	33	531	548	0	4	5	15	269	193	28	621	672	1	4	6		
<b>Deutschland</b>	<b>950</b>	<b>16.723</b>	<b>20.129</b>	<b>9</b>	<b>234</b>	<b>340</b>	<b>81</b>	<b>2.104</b>	<b>2.040</b>	<b>600</b>	<b>11.043</b>	<b>12.713</b>	<b>10</b>	<b>155</b>	<b>206</b>		

Land	Virushepatitis										
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>+</sup>			Hepatitis C <sup>+</sup>				
	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.		
	2008			2007			2008			2007	
Baden-Württemberg	0	23	43	1	33	42	7	364	481		
Bayern	1	57	35	3	35	44	8	448	586		
Berlin	1	35	17	5	30	21	12	275	281		
Brandenburg	0	3	10	0	7	6	5	42	28		
Bremen	0	2	1	0	0	3	0	18	19		
Hamburg	0	17	9	0	5	13	0	36	27		
Hessen	0	24	17	1	27	31	5	136	150		
Mecklenburg-Vorpommern	0	10	5	1	8	7	1	20	28		
Niedersachsen	0	26	21	2	26	24	6	141	215		
Nordrhein-Westfalen	3	72	81	1	64	111	19	351	360		
Rheinland-Pfalz	0	13	12	0	26	45	8	126	149		
Saarland	0	12	4	0	7	9	1	29	33		
Sachsen	0	11	10	2	12	14	1	114	116		
Sachsen-Anhalt	1	10	8	0	8	25	4	63	81		
Schleswig-Holstein	0	11	12	1	7	10	3	82	71		
Thüringen	0	7	13	0	8	15	3	33	57		
<b>Deutschland</b>	<b>6</b>	<b>333</b>	<b>298</b>	<b>17</b>	<b>303</b>	<b>420</b>	<b>83</b>	<b>2.278</b>	<b>2.682</b>		

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

20. Woche 2008 (Datenstand: 4.6.2008)

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	
2008		2007	2008		2007	2008		2007	2008		2007	2008		2007	
5	80	90	150	14.437	9.135	135	3.848	2.178	6	234	215	1	21	21	Baden-Württemberg
10	156	208	204	14.781	12.737	212	5.945	4.101	15	347	200	0	15	21	Bayern
3	41	66	50	5.188	5.267	33	1.673	1.582	6	135	102	1	21	23	Berlin
6	64	69	35	6.529	5.189	116	3.335	2.972	0	52	21	0	5	14	Brandenburg
1	5	9	6	622	816	13	233	179	0	12	3	0	7	5	Bremen
0	26	33	34	3.143	3.958	65	1.462	887	0	47	69	0	3	10	Hamburg
3	76	82	68	8.060	6.728	108	2.212	1.743	4	114	95	0	19	12	Hessen
2	30	44	122	6.474	3.552	77	3.504	2.560	4	59	47	0	15	32	Mecklenburg-Vorpommern
5	121	171	89	14.532	7.056	197	4.630	2.404	4	83	64	0	40	20	Niedersachsen
9	216	247	251	31.468	23.549	321	9.631	5.783	14	296	242	1	35	50	Nordrhein-Westfalen
3	73	102	84	7.479	6.639	85	2.986	1.875	4	97	82	0	5	7	Rheinland-Pfalz
0	17	28	20	2.451	609	23	505	418	1	17	10	0	1	2	Saarland
5	216	290	169	13.279	6.714	185	8.672	5.458	3	115	96	1	25	39	Sachsen
4	82	151	26	5.813	3.671	71	3.789	2.493	0	46	40	0	14	12	Sachsen-Anhalt
2	76	53	33	5.850	2.399	56	1.939	714	2	17	28	0	3	0	Schleswig-Holstein
10	144	153	41	8.817	3.963	188	4.201	2.193	1	24	32	0	7	12	Thüringen
<b>68</b>	<b>1.423</b>	<b>1.796</b>	<b>1.382</b>	<b>148.923</b>	<b>101.982</b>	<b>1.885</b>	<b>58.565</b>	<b>37.540</b>	<b>64</b>	<b>1.695</b>	<b>1.346</b>	<b>4</b>	<b>236</b>	<b>280</b>	<b>Deutschland</b>

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose				
20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.	20.	1.–20.	1.–20.		
2008		2007	2008		2007	2008		2007		
0	26	34	13	335	10	6	198	248	Baden-Württemberg	
3	41	28	23	188	105	8	227	250	Bayern	
0	12	8	3	21	0	3	110	115	Berlin	
0	7	8	0	2	0	1	31	32	Brandenburg	
0	2	0	0	1	0	0	12	23	Bremen	
0	2	3	0	1	1	4	63	69	Hamburg	
2	11	16	1	34	10	0	148	171	Hessen	
1	8	3	0	6	0	0	21	50	Mecklenburg-Vorpommern	
1	16	14	1	10	15	5	144	147	Niedersachsen	
1	50	53	3	36	157	16	440	477	Nordrhein-Westfalen	
0	10	8	3	33	3	1	80	84	Rheinland-Pfalz	
0	3	0	0	8	0	0	16	31	Saarland	
0	11	13	0	2	1	2	62	55	Sachsen	
0	6	11	0	1	0	0	70	70	Sachsen-Anhalt	
0	5	7	0	5	5	2	26	47	Schleswig-Holstein	
1	7	10	0	14	0	0	52	35	Thüringen	
<b>9</b>	<b>217</b>	<b>216</b>	<b>47</b>	<b>697</b>	<b>307</b>	<b>48</b>	<b>1.700</b>	<b>1.904</b>	<b>Deutschland</b>	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

**Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten**

20. Woche 2008 (Datenstand: 4.6.2008)

Krankheit	20. Woche 2008	1.–20. Woche 2008	1.–20. Woche 2007	1.–52. Woche 2007
Adenovirus-Erkrankung am Auge	0	52	240	375
Brucellose	0	11	8	21
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	28	35	96
Dengue-Fieber	4	104	83	264
FSME	2	6	26	238
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	10	9	44
Hantavirus-Erkrankung	1	108	369	1.687
Hepatitis D	0	2	3	9
Hepatitis E	2	37	32	73
Influenza	9	13.974	18.700	18.898
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	4	60	46	93
Legionellose	10	118	123	532
Leptospirose	1	21	16	166
Listeriose	1	75	133	357
Ornithose	0	9	6	12
Paratyphus	0	14	18	72
Q-Fieber	2	151	39	83
Trichinellose	0	1	4	10
Tularämie	0	9	2	20
Typhus abdominalis	2	17	16	59

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

**Impressum****Herausgeber**

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2628  
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein  
Bundesinstitut im Geschäftsbereich des  
Bundesministeriums für Gesundheit

**Redaktion**

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: Seedatj@rki.de  
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: MarcusU@rki.de  
► Mitarbeit: Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl  
► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann  
Tel.: 030.18754-2455  
E-Mail: FehrmannS@rki.de  
Fax: 030.18754-2459

**Vertrieb und Abonentenservice**

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff  
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg  
Abo-Tel.: 030.948781-3

**Das Epidemiologische Bulletin**

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030 18.754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

**Druck**

MB Medienhaus Berlin GmbH

**Nachdruck**

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273