

Verbreitung nosokomialer Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum

23. Jahrestagung der
Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.,
Dresden

11. – 13. Oktober 2012

Barbara Körber-Irrgang^{1*}, Ingo Klare², Franziska Layer², Guido Werner², Michael Kresken¹

für die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung & Resistenz

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach,²Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken, Robert Koch-Institut, Wernigerode

*Kontaktinformation

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence GmbH
Hochschule Bonn-Rhein-SiegVon-Liebig-Straße 20
53359 RheinbachTelefon: +49-2226-908-921
Fax: +49-2226-908-919E-mail: barbara.koerber-irrgang@
antiinfectives-intelligence.de

Hintergrund

Enterokokken gehören mit einem Anteil von ca. 12% zu den wichtigsten Erregern nosokomialer Infektionen (1). Die größte klinische Bedeutung haben die Spezies *Enterococcus faecalis* und *E. faecium*. Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) gehören zu den Mitteln der Wahl bei Infektionen durch Enterokokken mit Resistenz gegen Ampicillin und/oder High-level-Resistenz gegen Aminoglykoside. Seit Ende der 1980er Jahre wird die Wirksamkeit der Glykopeptide jedoch durch das Auftreten resistenter Stämme eingeschränkt. Ziel der vorliegenden Studie war die Empfindlichkeitsprüfung von 727 *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten gegen Glykopeptide und anderen Antibiotika, die im Rahmen des Teilprojektes H der PEG-Resistenzstudie 2010 in 25 Laboratorien gesammelt wurden.

Methoden

Die Bestimmung der MHK erfolgte mittels Mikrobouillondilution gemäß der Norm DIN EN ISO 20776-1 in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence). Zur Bewertung der ermittelten MHK-Werte wurden (primär) die vom EUCAST veröffentlichten klinischen Grenzwerte (Version 2.0 vom 1. Januar 2012) herangezogen. Der Nachweis der Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenz erfolgte auf Basis der CLSI-Kriterien. Die Vancomycin-resistenten Isolate wurden an das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken gesandt. Dort wurden die Isolate mittels PCR bezüglich des van-Genotyps und der typischen Marker für Hospital-assoziierte Stämme (IS16, esp, hyl) untersucht.

Ergebnisse

Von den 727 Isolaten wurden 426 als *E. faecalis* und 301 als *E. faecium* identifiziert. Der Anteil der *E.-faecium*-Isolate an allen Enterokokken betrug somit 41,4%. Über 90% der *E.-faecium*- sowie 1,6% der *E.-faecalis*-Stämme waren Ampicillin-resistent und ca. 30% der Stämme beider Spezies wiesen eine Hochresistenz gegen Gentamicin auf. Die Rate der Isolate mit einer Streptomycin-Hochresistenz betrug bei *E. faecalis* 27,5% und bei *E. faecium* 15,3%. Alle *E.-faecalis*-Isolate waren Vancomycin-sensibel, während 38 (12,6%) der 301 *E.-faecium*-Isolate Vancomycin-resistent (VRE) waren (Tabellen 1 und 2). Bei 13 der 38 VRE-Isolate (34,2%) konnte das vanA- und bei 23 Isolaten (60,5%) das vanB-Gen nachgewiesen werden. Zwei Stämme (5,3%) wiesen beide Gene auf. Die VRE waren zu 100%, 92,1% bzw. 65,8% positiv für die molekularen Marker IS16, esp und hyl, wobei vanB- bzw. vanA+vanB-Isolate häufiger die Gene esp und hyl aufwiesen (Abbildung 1). Linezolid-resistente Stämme wurden nicht gefunden. Tigecyclin, das nur gegen VRE getestet wurde, war ebenfalls zu 100% in vitro wirksam (Tabelle 2).

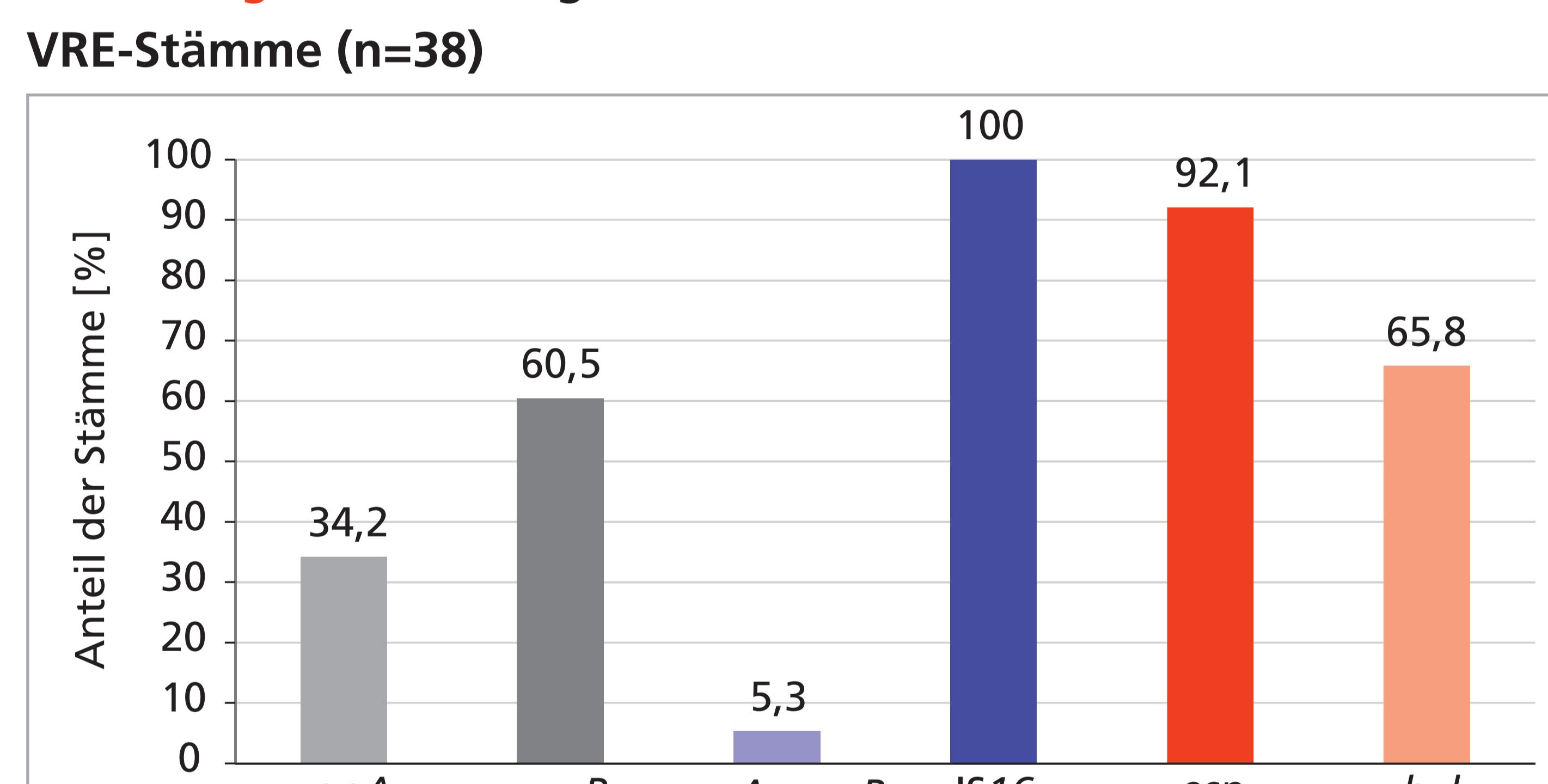
Schlussfolgerung

Der Anteil von *E.-faecium*-Isolaten an allen Enterokokken-Isolaten hat seit dem Jahr 1998 (9,3%) kontinuierlich zugenommen. Die VRE-Rate bei *E. faecium* in der Studie 2010 lag mit 12,6% etwa im Bereich der Werte, die in den beiden vorausgehenden Studien ermittelt wurden: 13,5% in 2004 und 10,8% in 2007. Allerdings dominiert nunmehr der VanB-Typ. Dieser Trend wurde auch in anderen Studien beobachtet (1). Alle VRE wiesen das IS16-Element auf, das auf eine Verbreitung der Vancomycin-Resistenz bei ausschließlich Hospital-assoziierten Stämmen von *E. faecium* hindeutet (2). Bezieht man die VRE-Rate auf das Gesamtkollektiv von *E.-faecium*- und *E.-faecalis*-Isolaten, so ist die VRE-Rate, im Gegensatz zum Bezug ausschließlich auf das *E.-faecium*-Kollektiv, immer noch ansteigend (1998: 0,6%; 2001: 0,6%; 2004: 3,9%; 2007: 3,7%; 2010: 5,2%).

Literatur

- Klare I, Werner G, Witte W (2010). Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009. Epidemiol Bull 44: 427-436.
- Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I, Witte W (2011): IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. BMC Infect Dis 11:80.

Abbildung 1: Resistenzgene und molekulare Marker der VRE-Stämme (n=38)



Danksagung

siehe Poster P-6

Tabelle 1: Empfindlichkeiten der 426 *Enterococcus-faecalis*-Isolate

Antibiotika	MHK (mg/l)														MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R	
	≤0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256					
Ampicillin					4	143	233	28	9	2		7				1	2	97,9	0,5	1,6
Cotrimoxazol ^{a)}	255	28	13	20	29	12	6	6	1	56						≤0,031	≥16	59,9	23,9	16,2
Imipenem					5	38	134	187	39	14	1	1	7			2	4	94,6	3,3	2,1
Gentamicin																121	–	–	–	28,4
Streptomycin																117	–	–	–	27,5
Linezolid					21	397	8									1	1	100,0	–	0,0
Teicoplanin					422	4										≤0,25	≤0,25	100,0	–	0,0
Vancomycin						38	280	107	1							1	2	100,0	–	0,0

Fußnoten: siehe Tabelle 2

Tabelle 2: Empfindlichkeiten der 301 *Enterococcus-faecium*-Isolate

Antibiotika	MHK (mg/l)														MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R	
	≤0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256					
Ampicillin						4	4	8	4	5	3	273				≥32	≥32	6,6	1,7	91,7
Cotrimoxazol ^{a)}	31	4	4	8		7	8	20	8	211						≥16	≥16	10,3	7,6	82,1
Imipenem					1	1	1	3	7	6	2	11	269			≥64	≥64	4,3	2,0	93,7
Gentamicin																90	–	–	–	29,9
Streptomycin																46	–	–	–	15,3
Linezolid					92	200	9									1	1	100,0	–	0,0
Teicoplanin					223	55	7	1		2	5	2	6			≤0,25	0,5	95,0	–	5,0
Vancomycin					15	199	46	2	1	2	10	5	21			0,5	16	87,4	–	12,6
Tigecyclin (nur VRE; n=38)		1	27	10												0,063	0,125	100,0	0,0	0,0

^{a)} Die dargestellten MHK-Werte beziehen sich auf den Trimethoprim-Anteil.^{b)} High-Level-Resistenz: bei Gentamicin >500 mg/l, bei Streptomycin >1000 mg/l

Abkürzungen: %-S, % sensibel; %-I, % intermediär ; %-R, % resistant

Fett geschriebene Werte beinhalten die Anzahl der Stämme, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration sind.

Kursiv geschriebenen Werte beinhalten die Anzahl der Stämme, deren MHK größer der höchsten getesteten Konzentration sind.