

## Das Geheimnis der Vancomycin-resistenten Enterokokken: Wo geht die Reise hin?



*Guido Werner*

*Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken, Abteilung Infektionskrankheiten; Fachgebiet Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Robert Koch Institut, Liegenschaft Wernigerode*

## Conflict of interest / Disclosure

- The author has nothing to declare.
- The work of the National Reference Centre is supported by a grant from the Federal Ministry of Health.

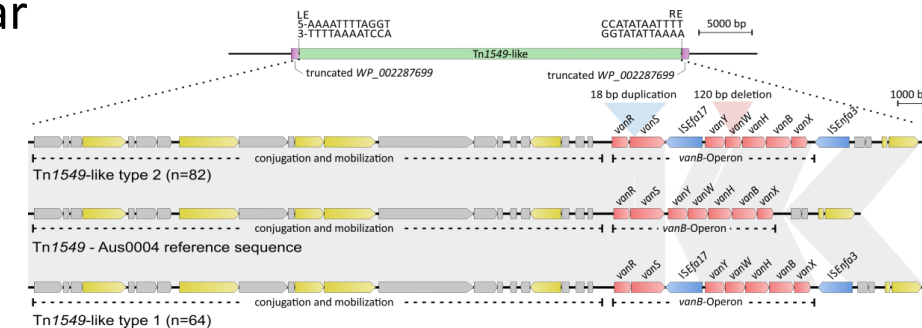
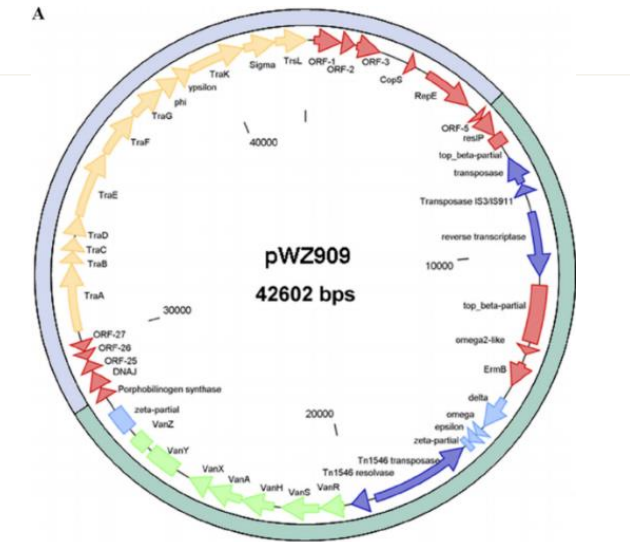
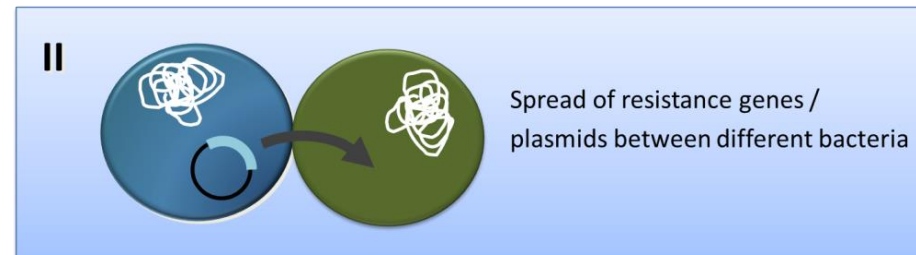
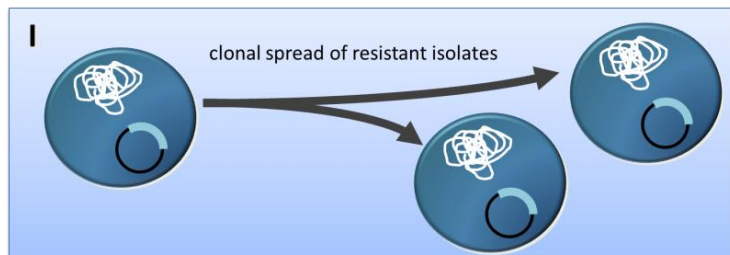


# Vancomycin-resistente Enterokokken in Deutschland

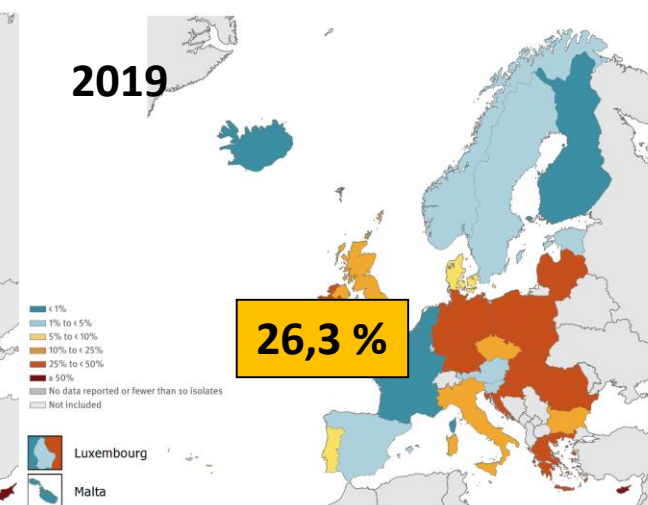
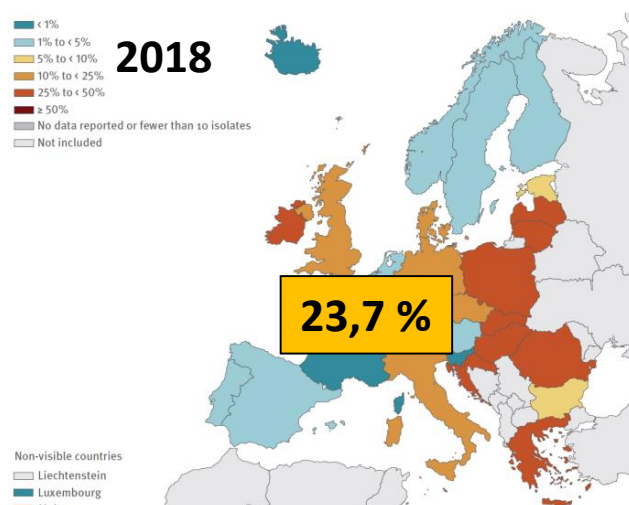
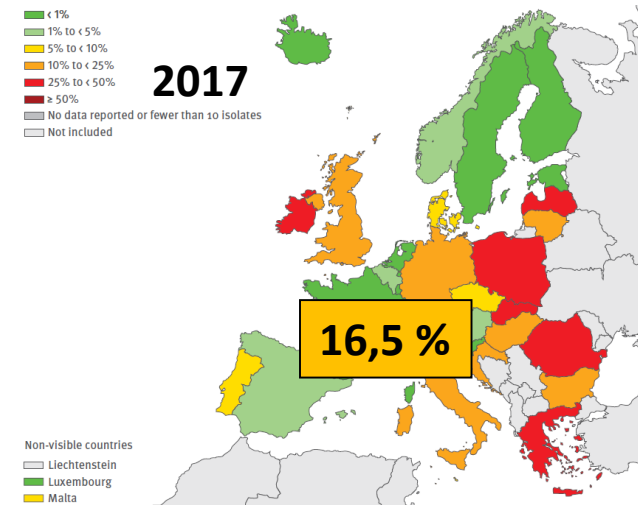
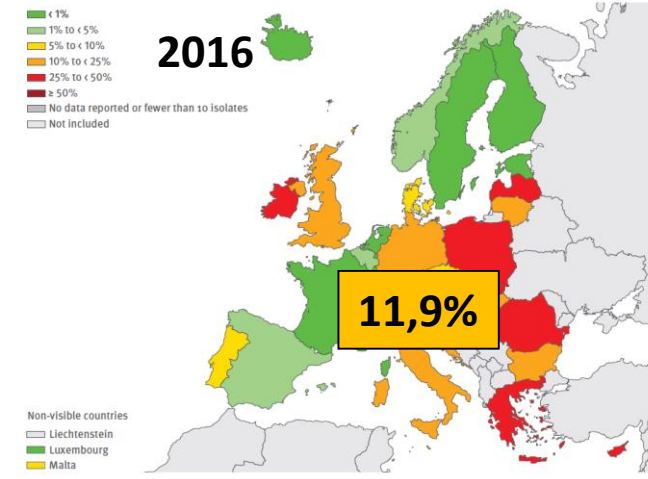
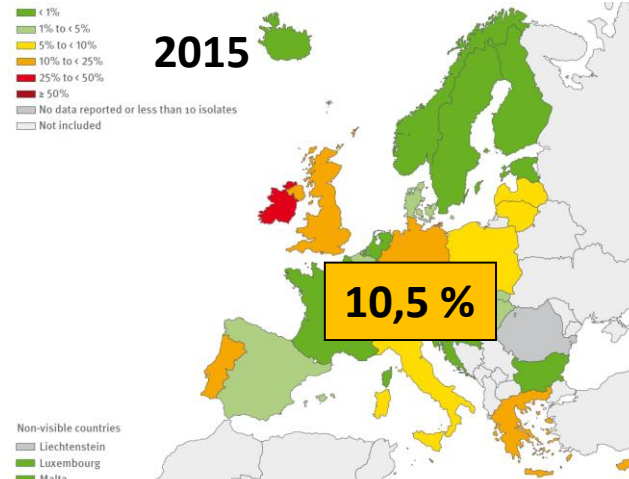
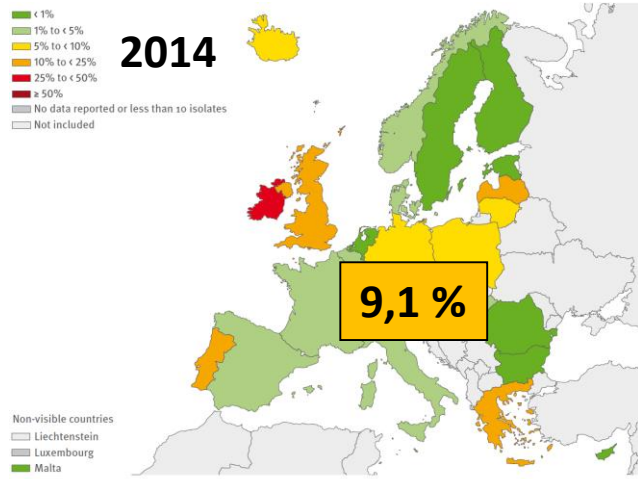
- Vancomycinresistenz ist nur in *E. faecium* weiter verbreitet
- Zwei VAN-r Genotypen: **vanA** und **vanB** (Unterschied TEI-r/s)
- *vanA/B* sind in mobilen Elementen organisiert (Transposons)
- **vanA** ist meist **Plasmid-lokalisiert** und mobil/übertragbar
- **vanB** ist meist **chromosomal-lokalisiert** und mobil/übertragbar



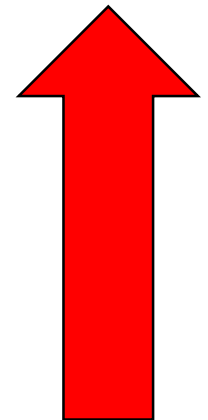
Die Verbreitung der VAN-r muss folglich sowohl **klonal** als auch **horizontal** betrachtet werden



## VRE-Raten bei *E. faecium* aus Blutstrominfektionen in EUR/DE



**EARS-Net  
2014 - 2019**

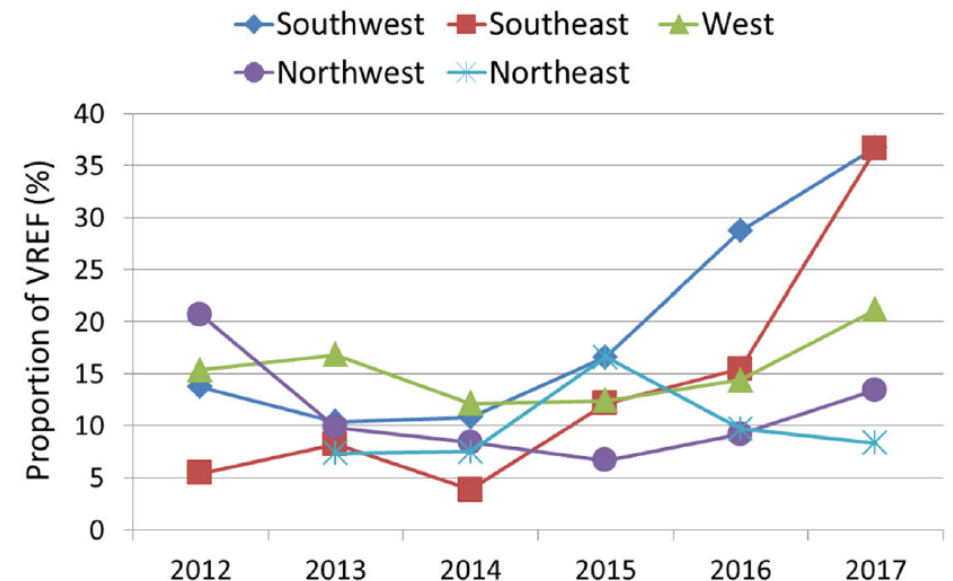
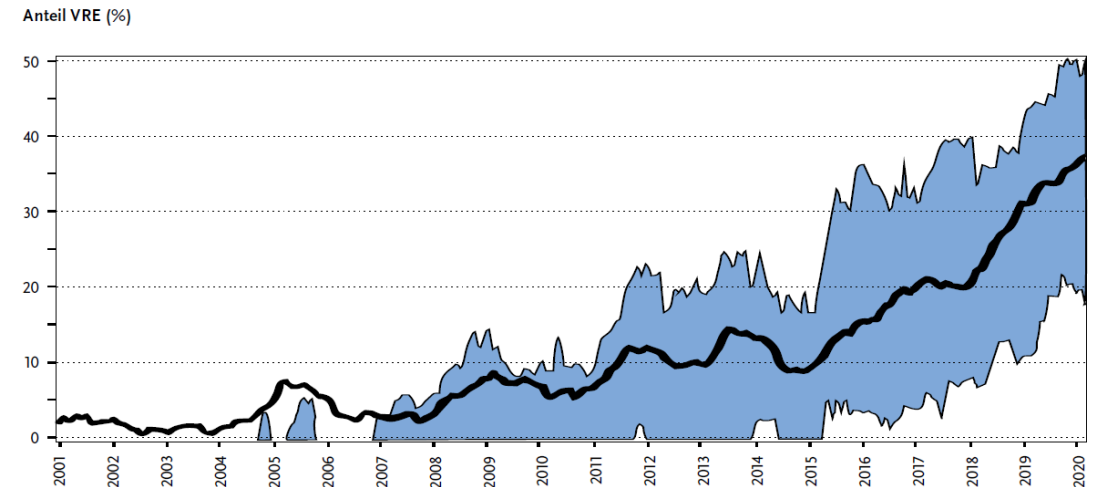


## Vancomycin-resistente Enterokokken in Deutschland

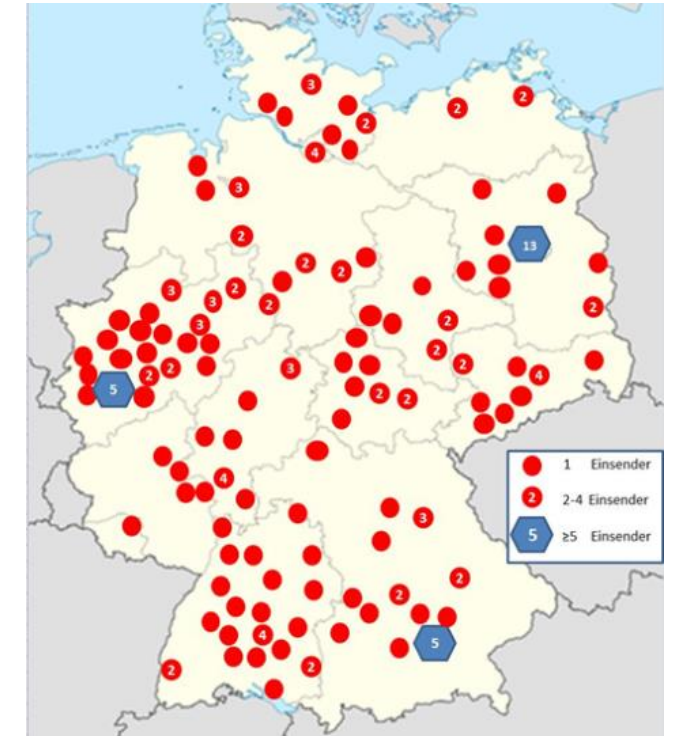
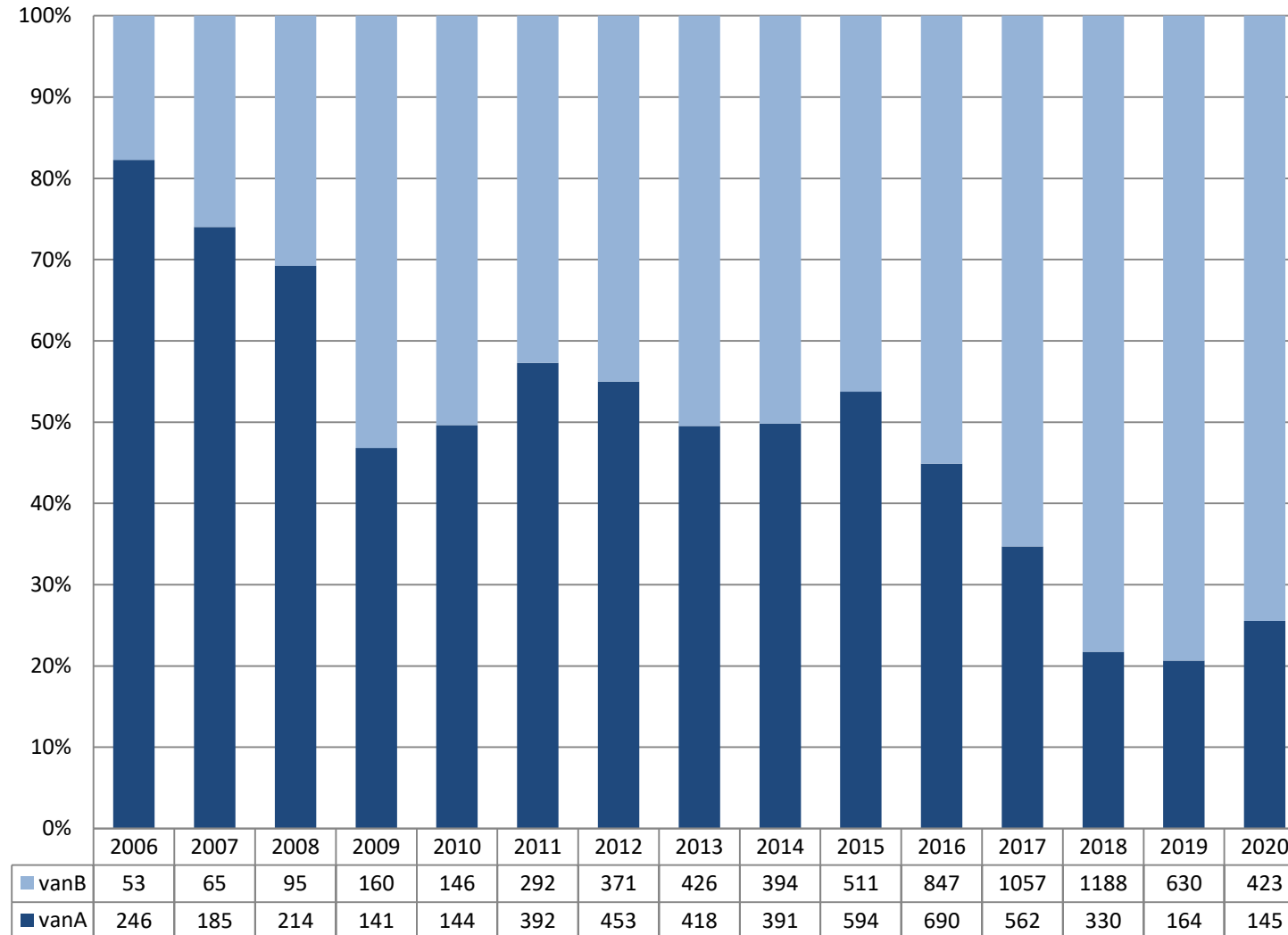
- Surveillance des AB-Verbrauchs und der AB-R auf deutschen ITS: SARI Projekt <http://sari.eu-burden.info/>

- Antibiotikaresistenzsurveillance ARS in DEU: <https://ars.rki.de> (nur BSI)

- 2020: 22,3 %
- 2019: 25,7 %
- 2018: 23,9 %
- 2017: 17,6 %
- 2016: 11,7 %



## VRE Proben am NRZ (2006 - 2020) – Verteilung *vanA* und *vanB*



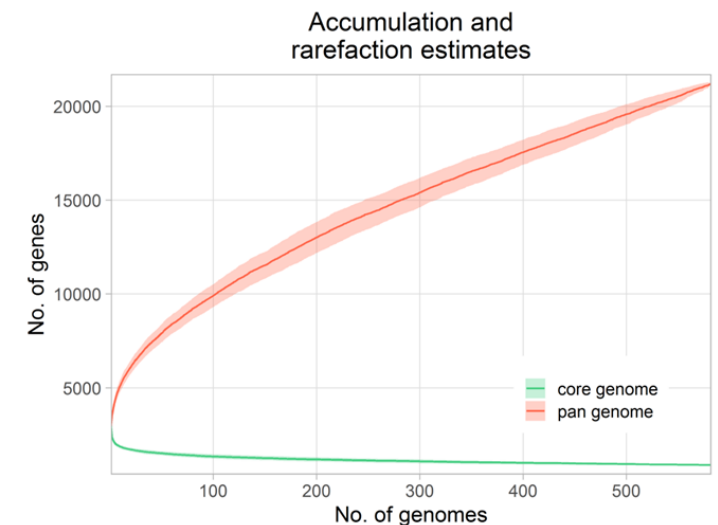
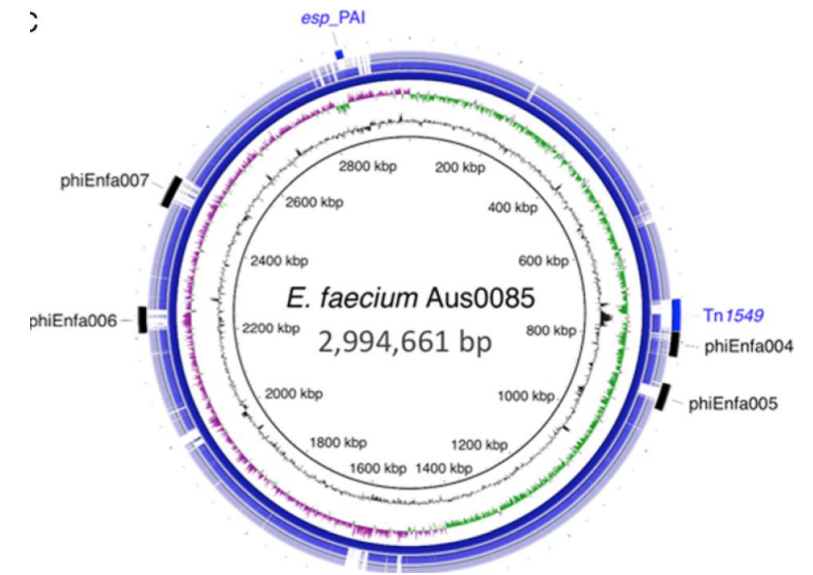
n >150

**Anstieg VRE = Anstieg von *vanB***



## Taxonomie und Stammtypisierung mittels MLST und cgMLST

- *E. faecium* Genom 3 Mio bp
- *E. faecium* ≠ *E. faecium* (= *E. lactis*)
- **MLST:** 7 Haushaltsgene – Sequenztyp – ST
- **Kerngenom:** 1423 Haushaltsgene – cgMLST – CT
- Isolate mit <15 Genen Unterschied im cgMLST sind verwandt
- (Hospital-assoz.) *E. faecium* haben ein offenes Pangenom
- Phagen, Resistenzinseln, PAI, Plasmide werden nicht verglichen!
  - Letzere machen bis zu 30% des *E. faecium*-Genoms aus !

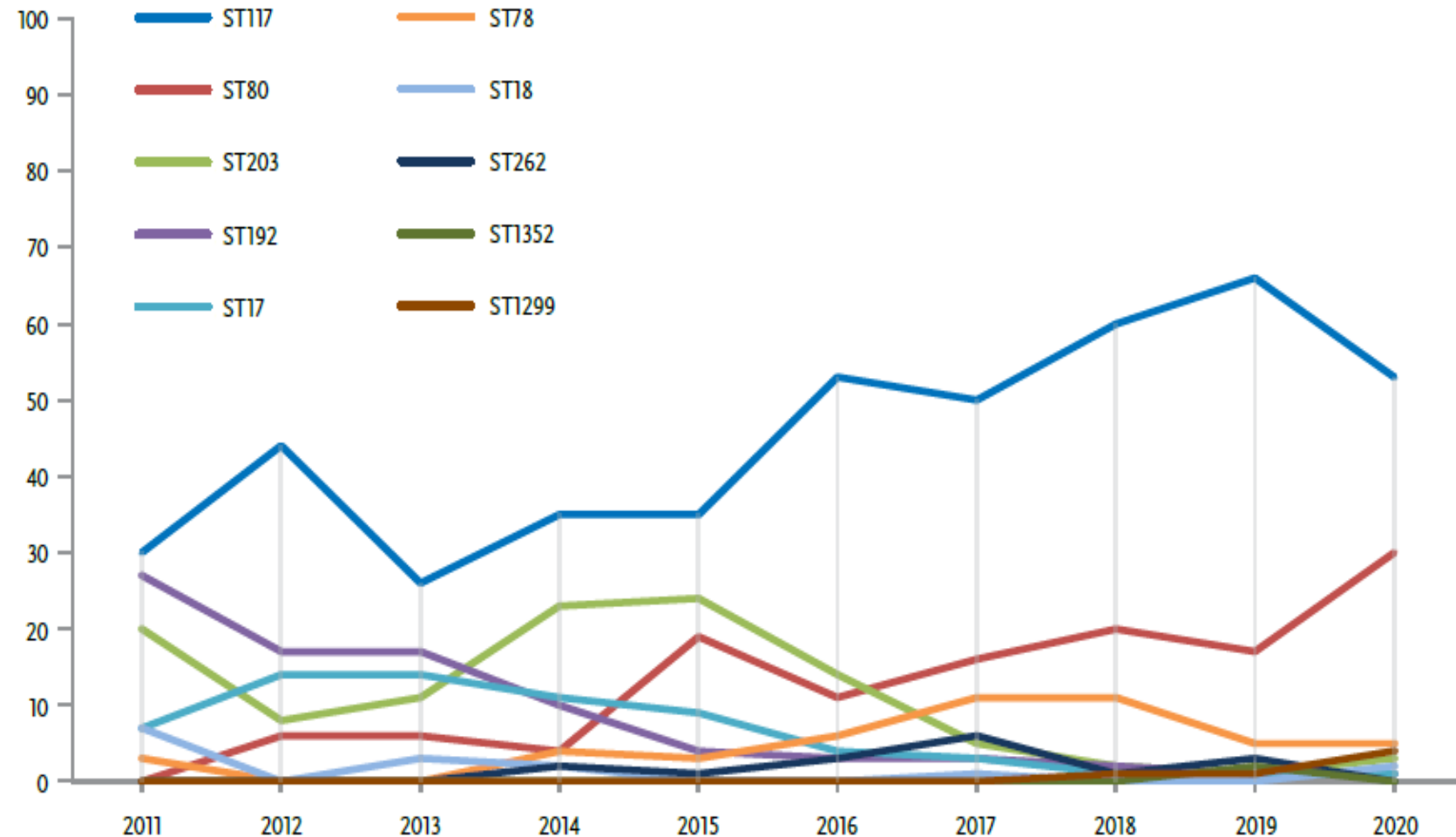


## VRE Isolate aus BSI – Daten des NRZs

Dominanz von VRE in DEU

mittels MLST:

- **ST117 (*vanB*)**
- **ST80 (*vanB*)**
- **ST203 (*vanA*)**







## VRE Isolate aus BSI – Daten des NRZs

### SHORT REPORT

### Open Access

## Near-ubiquitous presence of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* *vanB* -clone in the Rhine-Main

*J Antimicrob Chemother* 2020; **75**: 1398–1404  
doi:10.1093/jac/dkaa041 Advance Access publication 21 February 2020

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

Weber et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2020) 9:109  
<https://doi.org/10.1186/s13756-020-00754-1>

Antimicrobial Resistance  
and Infection Control

of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*  
breaks suggests the occurrence of few endemic

### RESEARCH

## Increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain type ST117 CT71 at Charité - Universitätsmedizin Berlin 2008 to 2018

Anna Weber , Friederike Maechler, Frank Schwab, Petra Gastmeier and Axel Kola

*J Antimicrob Chemother* 2020; **75**: 2743–2751  
doi:10.1093/jac/dkaa271 Advance Access publication 22 July 2020

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

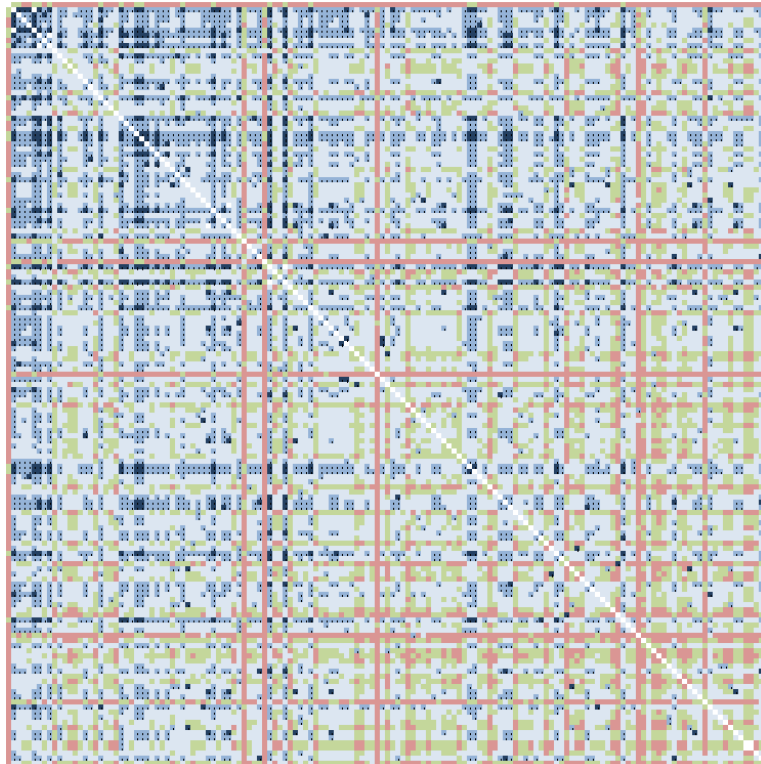
## Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonizing patients on hospital admission in Germany: prevalence and molecular epidemiology

Kyriaki Xanthopoulou <sup>1,2</sup>, Silke Peter<sup>1,3</sup>, David Tobys<sup>1,2</sup>, Michael Behnke<sup>1,4</sup>, Ariane G. Dinkelacker<sup>1,3</sup>, Simone Eisenbeis<sup>1,5</sup>, Jane Falgenhauer<sup>1,6</sup>, Linda Falgenhauer<sup>1,7</sup>, Moritz Fritzenwanker<sup>1,6</sup>, Hannah Götz<sup>1,8</sup>, Georg Häcker<sup>1,8</sup>, Paul G. Higgins <sup>1,2</sup>, Can Imirzalioglu<sup>1,6</sup>, Nadja Käding<sup>1,9</sup>, Winfried V. Kern<sup>10</sup>, Evelyn Kramme<sup>1,9</sup>, Axel Kola<sup>1,4</sup>, Alexander Mischnik<sup>1,9</sup>, Siegbert Rieg <sup>1,10</sup>, Anna M. Rohde <sup>1,4</sup>, Jan Rupp<sup>1,9</sup>, Evelina Tacconelli<sup>1,5</sup>, Maria J. G. T. Vehreschild<sup>1,11,12</sup>, Sarah V. Walker <sup>1,2</sup>, Petra Gastmeier<sup>1,4</sup> and Harald Seifert<sup>1,2\*</sup> on behalf of the DZIF R-Net Study Group†





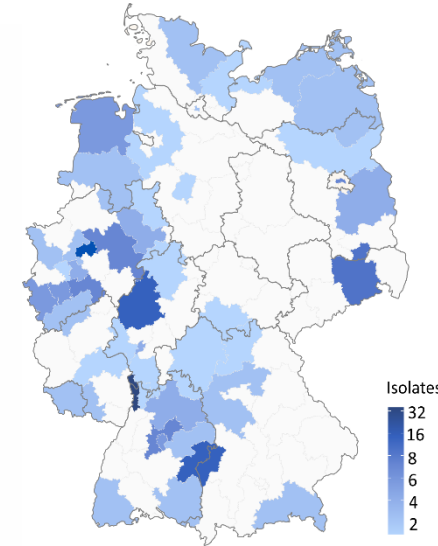
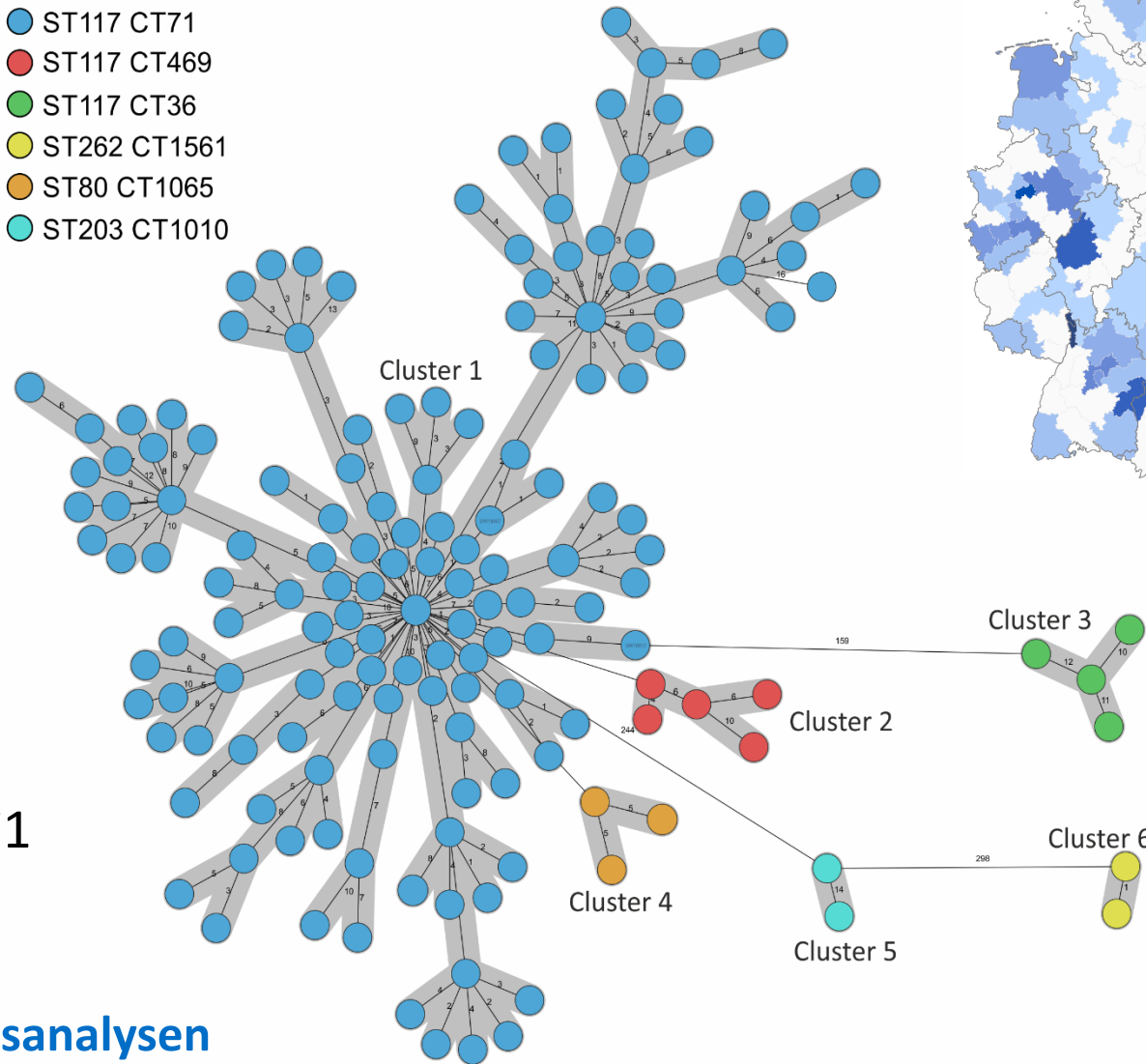
# Minimum Spanning Tree von 169 VRE Isolaten, 2016 – 2019



ohne Accessory  
(pairwise  
ignoring missing  
values)

> 20  
: < 5  
: < 10  
: < 15  
: < 20

- ST117 CT71
- ST117 CT469
- ST117 CT36
- ST262 CT1561
- ST80 CT1065
- ST203 CT1010



Epidemiologisch nicht verwandte ST117/CT71  
Isolate unterscheiden sich in <15 Allelen

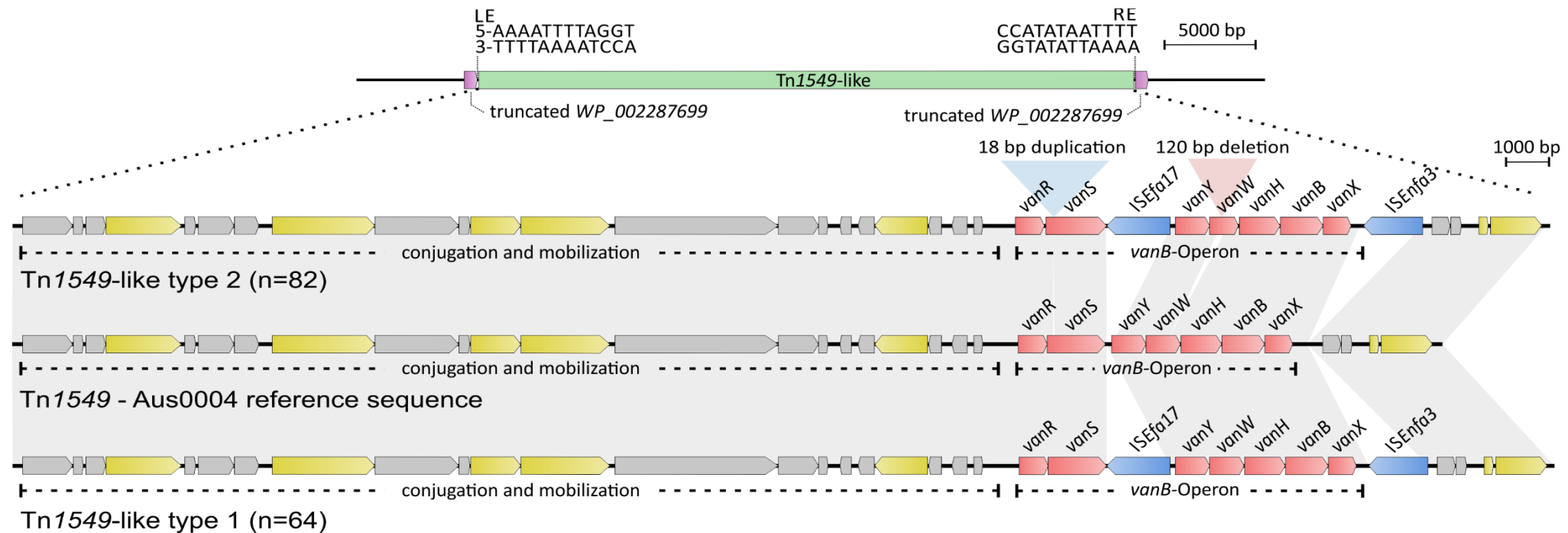
 **Problem für Public Health und Ausbruchsanalysen**





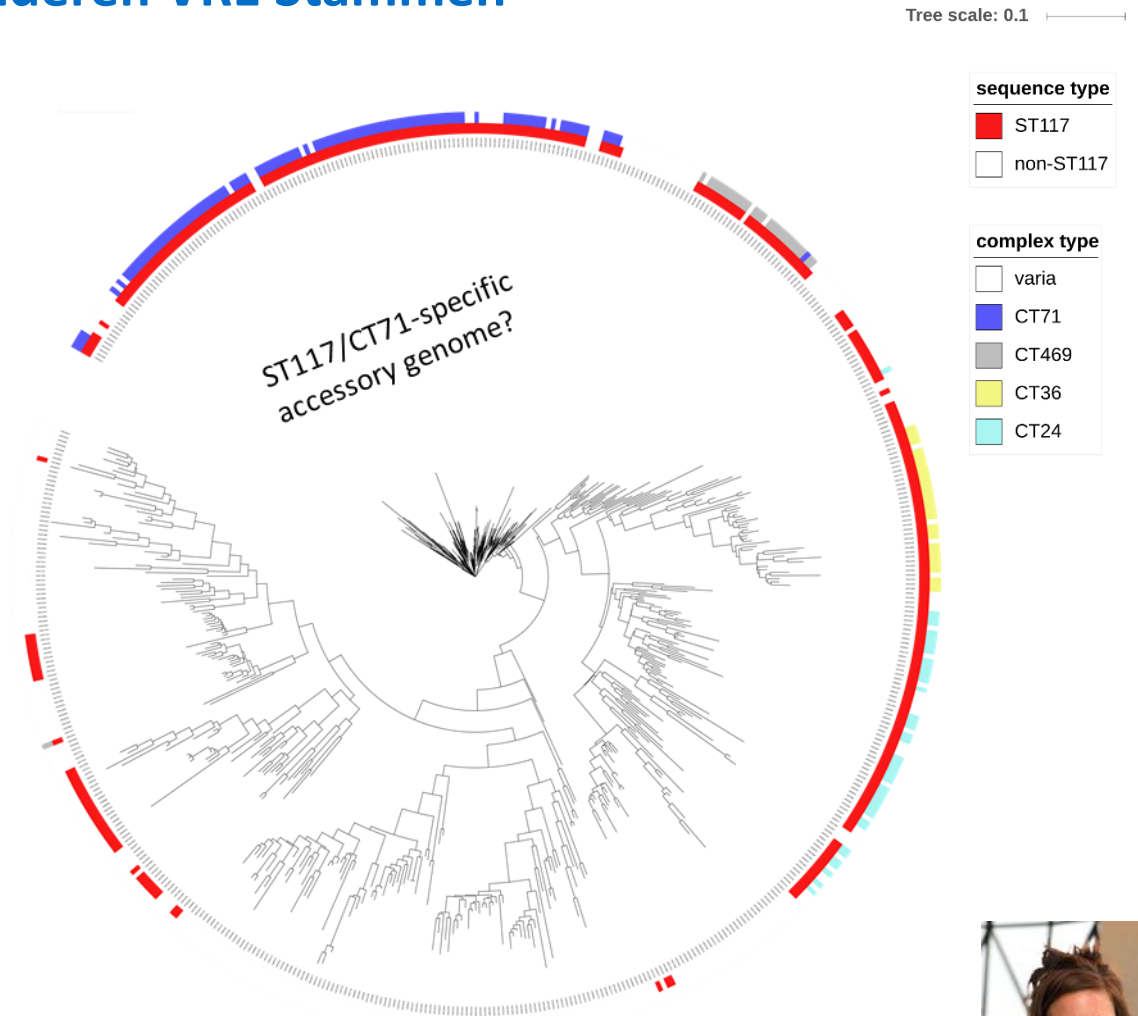
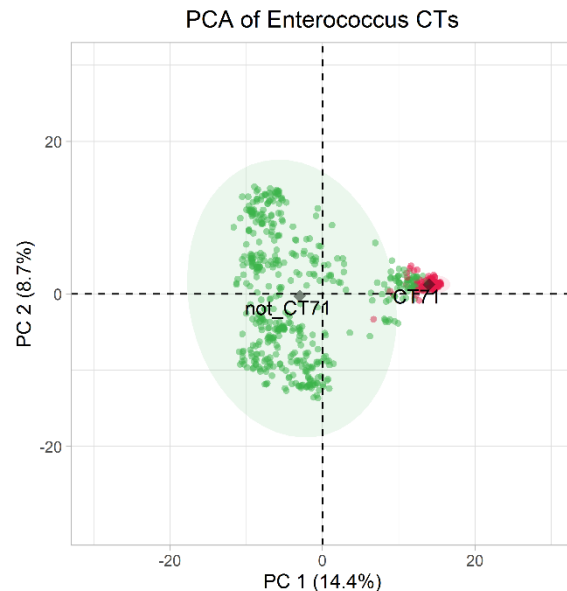
## vanB Clusteranalyse in 152 VRE (ST117/CT71)

Analyse von **vanB Elementen** erhöhte nicht die **Diskriminierungsfähigkeit**:  
 2 *vanB* Haupttypen (Type 1, 2) mit minimalen genetischen Unterschieden:



## Pangenomvergleiche zwischen ST117/CT71 und anderen VRE Stämmen

- **582 Genome** von ST117 und nicht-ST117 Isolaten
- PCA: klare Differenzierung bei CT71 (n= 103) vs non-CT71 (n= 479), nicht aber bei ST117 vs non-ST117
- Vergleich des Zusatzgenoms ergab linien-spezifische Clusterung für CT71 Isolate = **stabiles Zusatzgenom (accessory genome) in CT71 Isolaten**



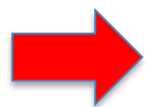
## Pangenomvergleiche zwischen ST117/CT71 und anderen VRE Linien

**HITS (100% sensitivity, >83% specificity) für Gen Präsenz:**

- **PIN-domain toxin** (chromosomal-kodiertes Toxin/Antitoxin-System) → **erhöhte Stresstoleranz(?)**
- **ArpU**: Regulator für Autolysin Export → **Zellwand Anpassung/Veränderung**

**HITS (>85% sensitivity, >75% specificity) für Gen Präsenz:**

- **EpsD**: Glycosyltransferase → **Biofilmregulation(?)**
- **Xre-Bro** Toxin-Antitoxin System → **generelle Anpassung(?)**



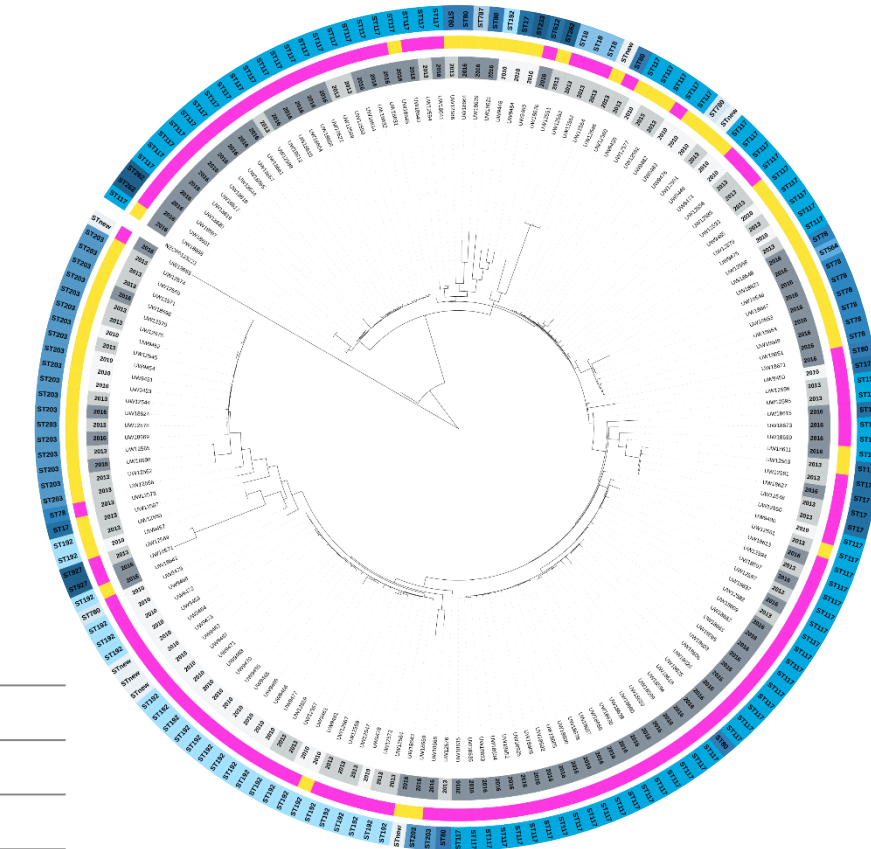
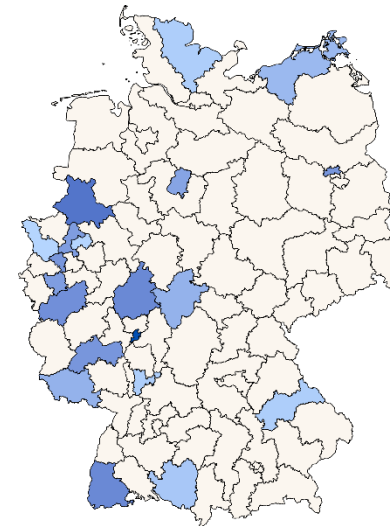
**Bessere Anpassung an das Hospitalmilieu?  
Erhöhte Toleranz gegen Desinfektionsmittel?**



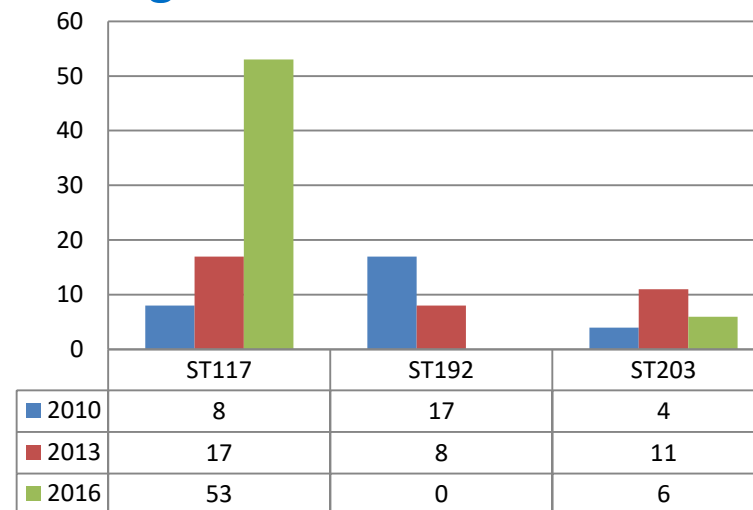
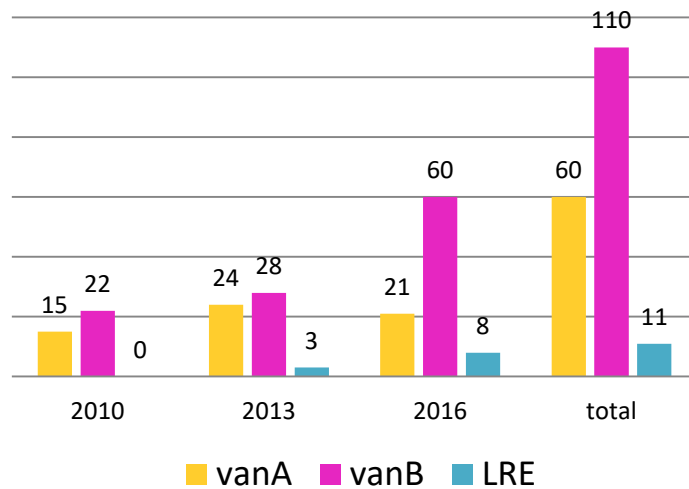


## PEG Resistenzstudien 2010, 2013, 2016

- N= 166 VRE aus 2010, 2013, 2016
- Anstieg von *vanB*-VRE
- Anstieg von ST117(*vanB*) und hier CT71
- Anstieg von L(V)RE
- Komplettierung des Datensatzes mit n= 200 VSE aus 2010 – 2016



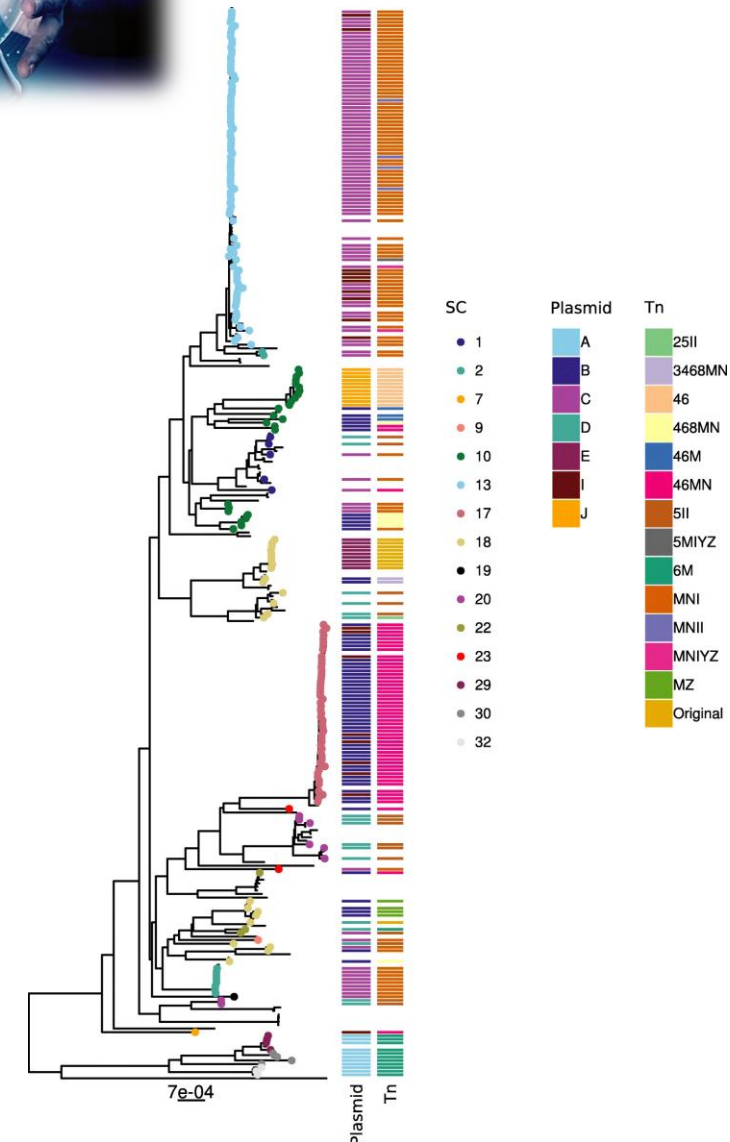
### Ausmaß der horizontalen Verbreitung der VAN-r



## Das Geheimnis der VRE: Wo geht die Reise hin?



- VRE Epidemiologie in Deutschland ist in mehrerer Hinsicht speziell: (i)  $vanB > vanA$ ; (ii) ansteigende Trends; (iii) Verbreitung ST117
- **landesweite Verbreitung** eines Epidemiestamms in BSI: **ST117/CT71(*vanB*)**
- Anteil der **horizontalen Verbreitung der VAN-R** ? bei *vanA* und *vanB* verschieden (siehe zB. Arredondo-Alonso et al., 2021, Genome Med 13: 9)
- **Anstieg der Linezolid-R** in VRE und VSE ist besorgniserregend (nicht gezeigt)
- Linezolid-R in Enterokokken (*E. faecalis*) ist Gen-/Plasmid-vermittelt und somit übertragbar – **One Health-Kontext!** (Staphylokokken/KNS – Enterokokken)



# Danksagung

- Netzwerk aus mehr als 150 kooperierenden, Diagnostiklaboren, z.B. „The VRE study group“
- Alle Mitarbeitenden im NRZ Staphylokokken/Enterokokken



Drug Resistance Updates 53 (2020) 100732

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

**Drug Resistance Updates**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drug](http://www.elsevier.com/locate/drug)




Check for updates

Thirty years of VRE in Germany – “expect the unexpected”: The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci

Guido Werner<sup>a,\*</sup>, Bernd Neumann<sup>a</sup>, Robert E. Weber<sup>a</sup>, Michael Kresken<sup>b</sup>, Constanze Wendt<sup>c</sup>, Jennifer K. Bender<sup>a</sup>, The VRE study group

<sup>a</sup> National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci, Division Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, Department of Infectious Diseases, Robert Koch Institute, Wernigerode Branch, Germany  
<sup>b</sup> Antinfectives Intelligence, Rheinbach, Germany  
<sup>c</sup> MVZ Labor Dr. Limbach, Heidelberg, Germany

