



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.

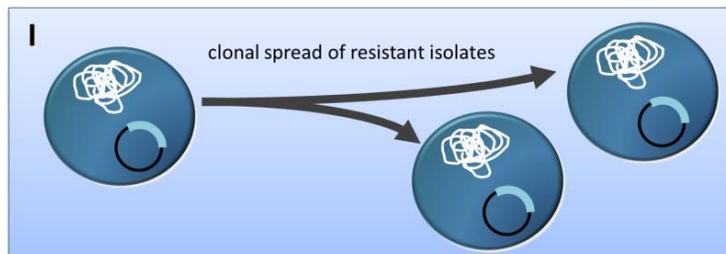
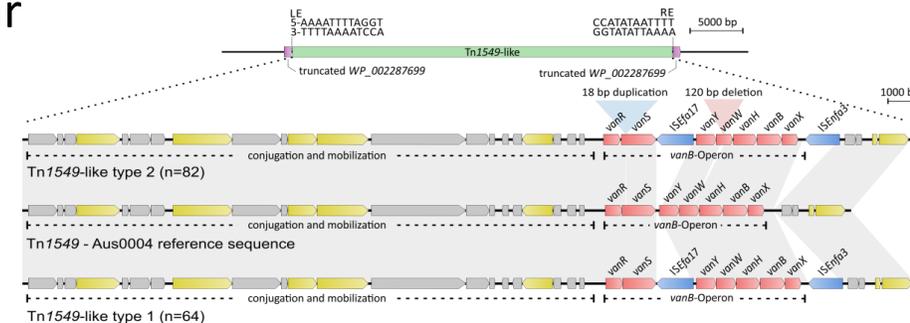
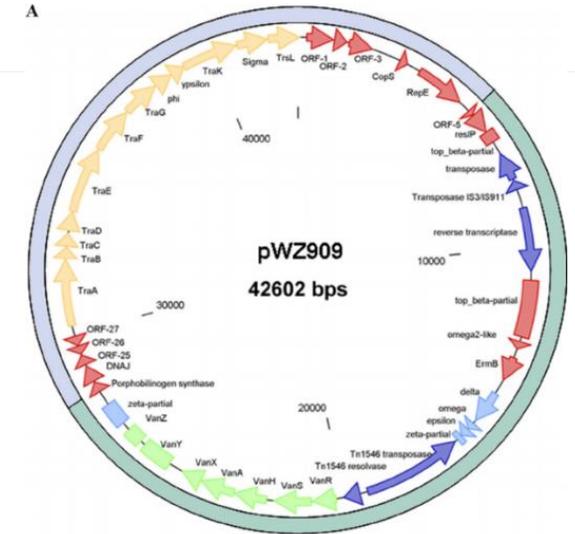


Vancomycin-resistente Enterokokken in Deutschland

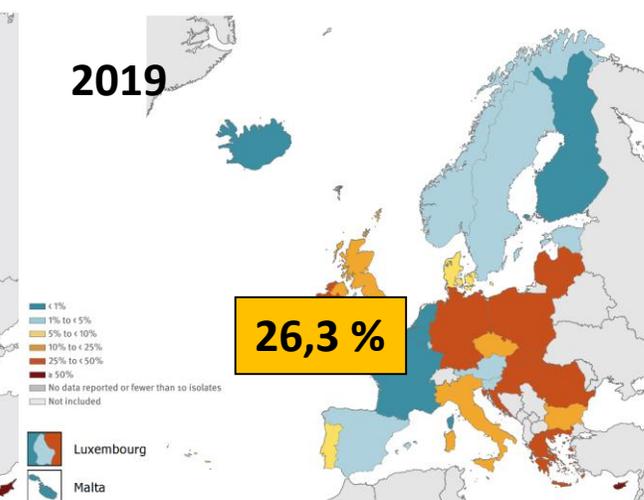
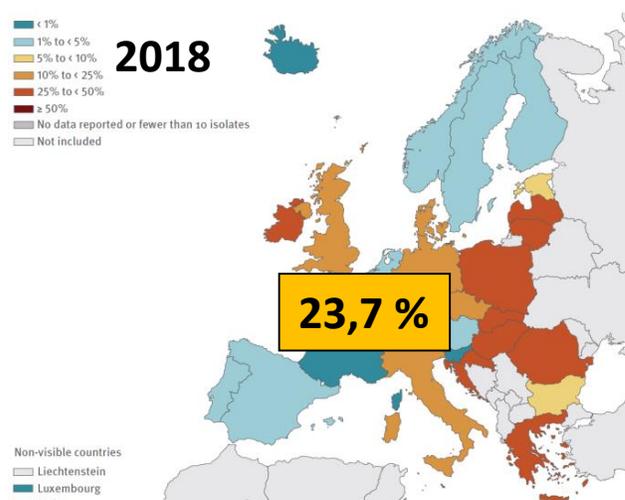
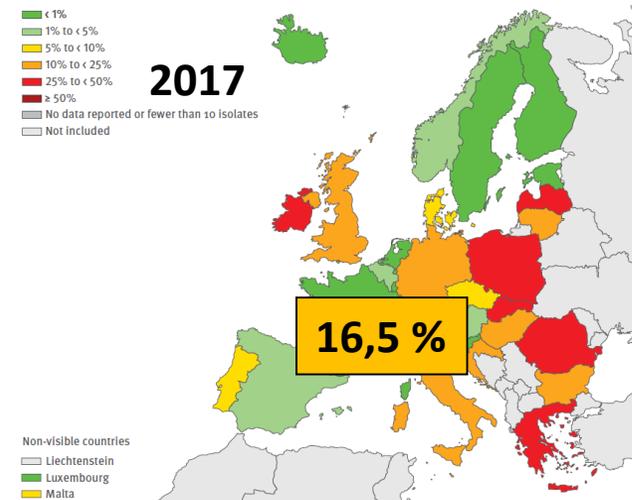
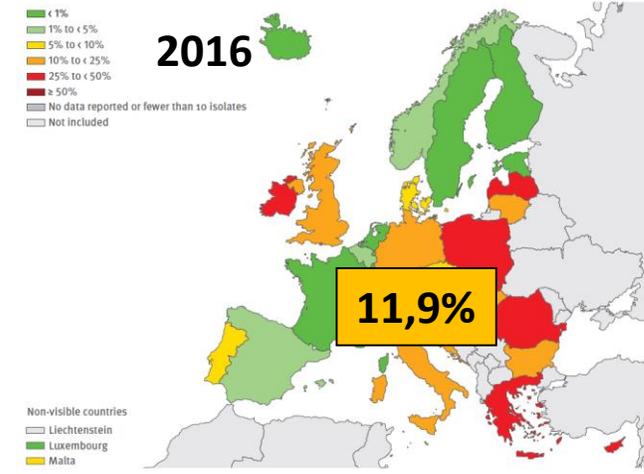
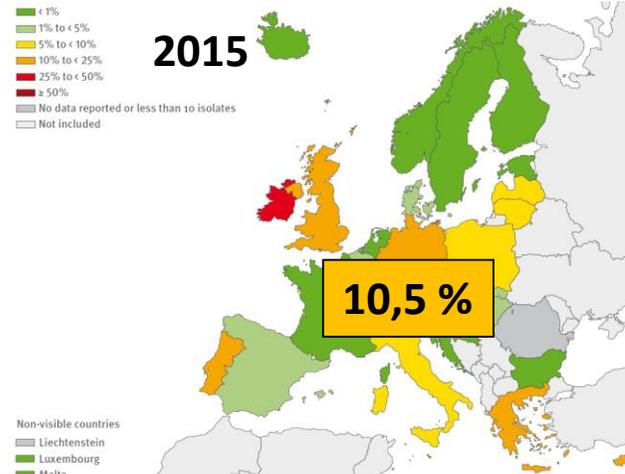
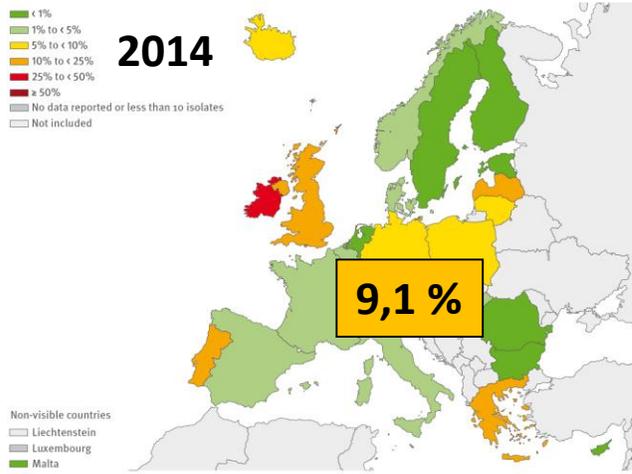
- Vancomycinresistenz ist nur in *E. faecium* weiter verbreitet
- Zwei VAN-r Genotypen: **vanA** und **vanB** (Unterschied TEI-r/s)
- *vanA/B* sind in mobilen Elementen organisiert (Transposons)
- **vanA** ist meist **Plasmid-lokalisiert** und mobil/übertragbar
- **vanB** ist meist **chromosomal-lokalisiert**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



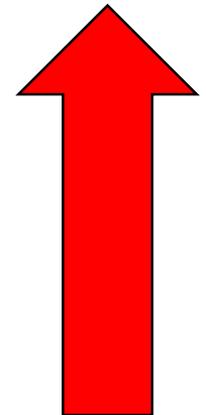
Die Verbreitung der VAN-r muss folglich sowohl **klonal** als auch **horizontal** betrachtet werden



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



**EARS-Net
2014 - 2019**

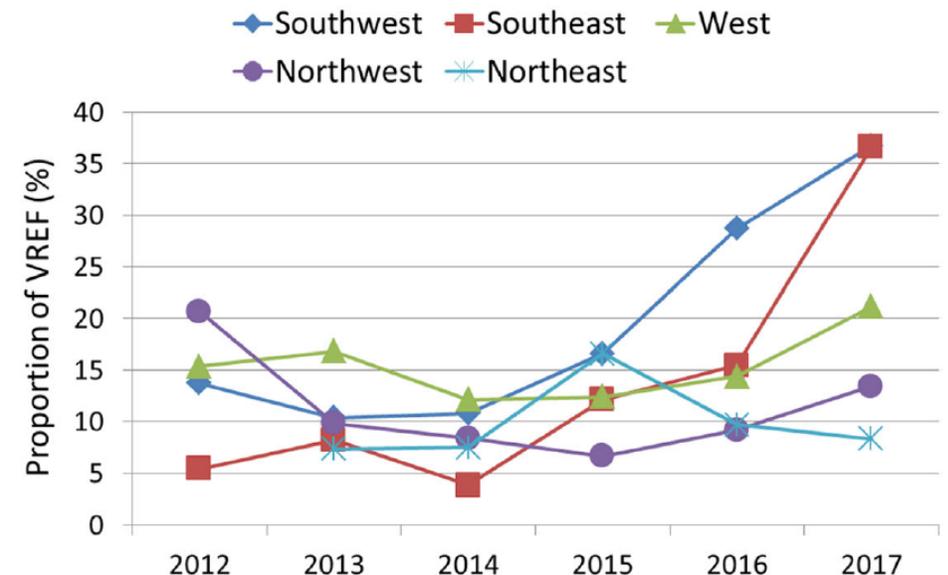
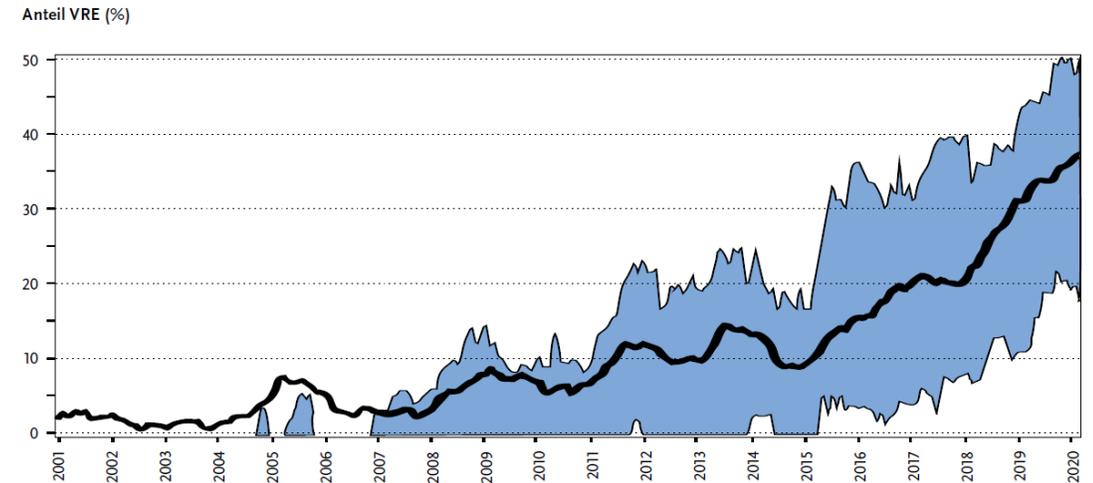


Vancomycin-resistente Enterokokken in Deutschland

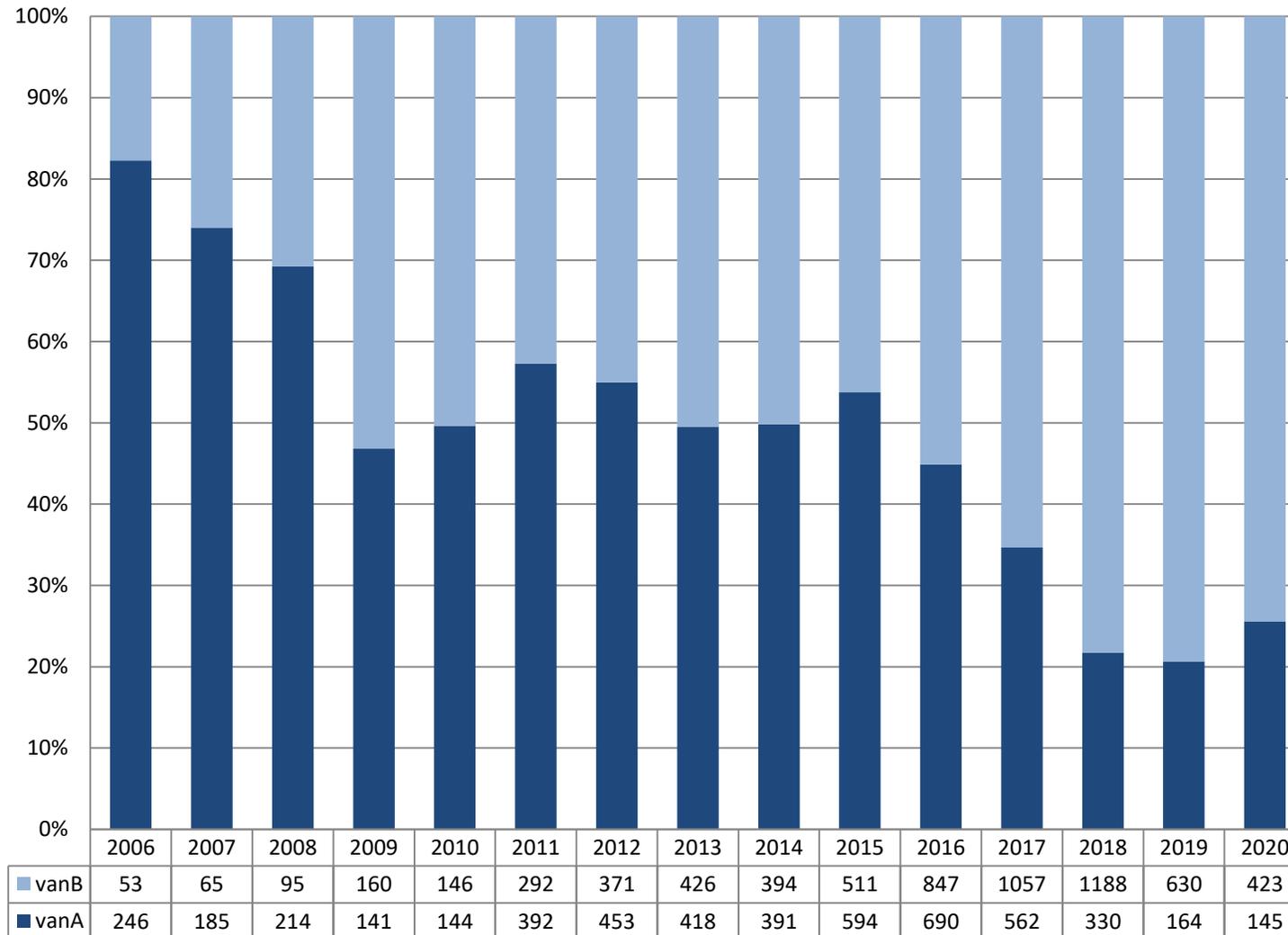
- Surveillance des AB-Verbrauchs und der AB-R auf deutschen ITS: SARI Projekt <http://sari.eu-burden.info/>

- 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*

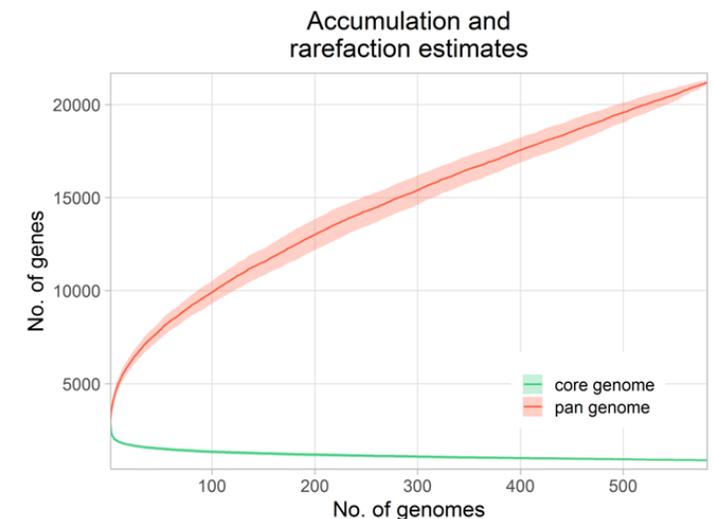
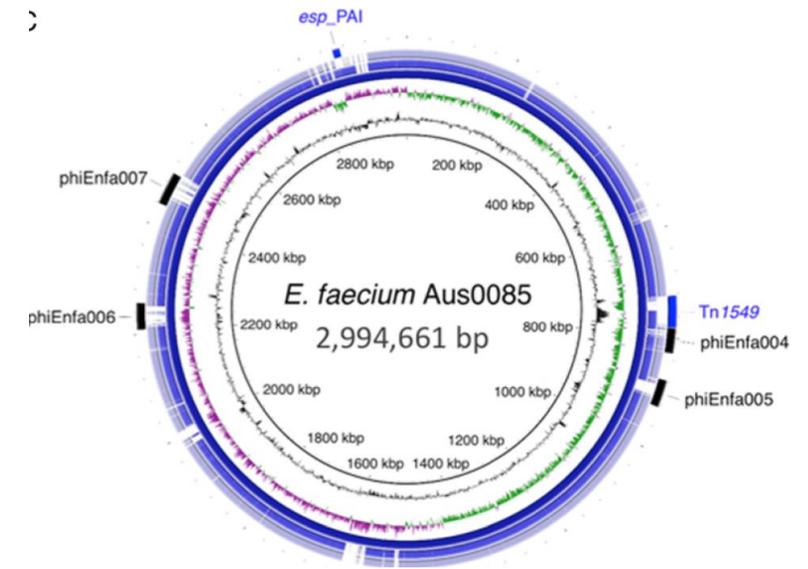


n >150

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 !

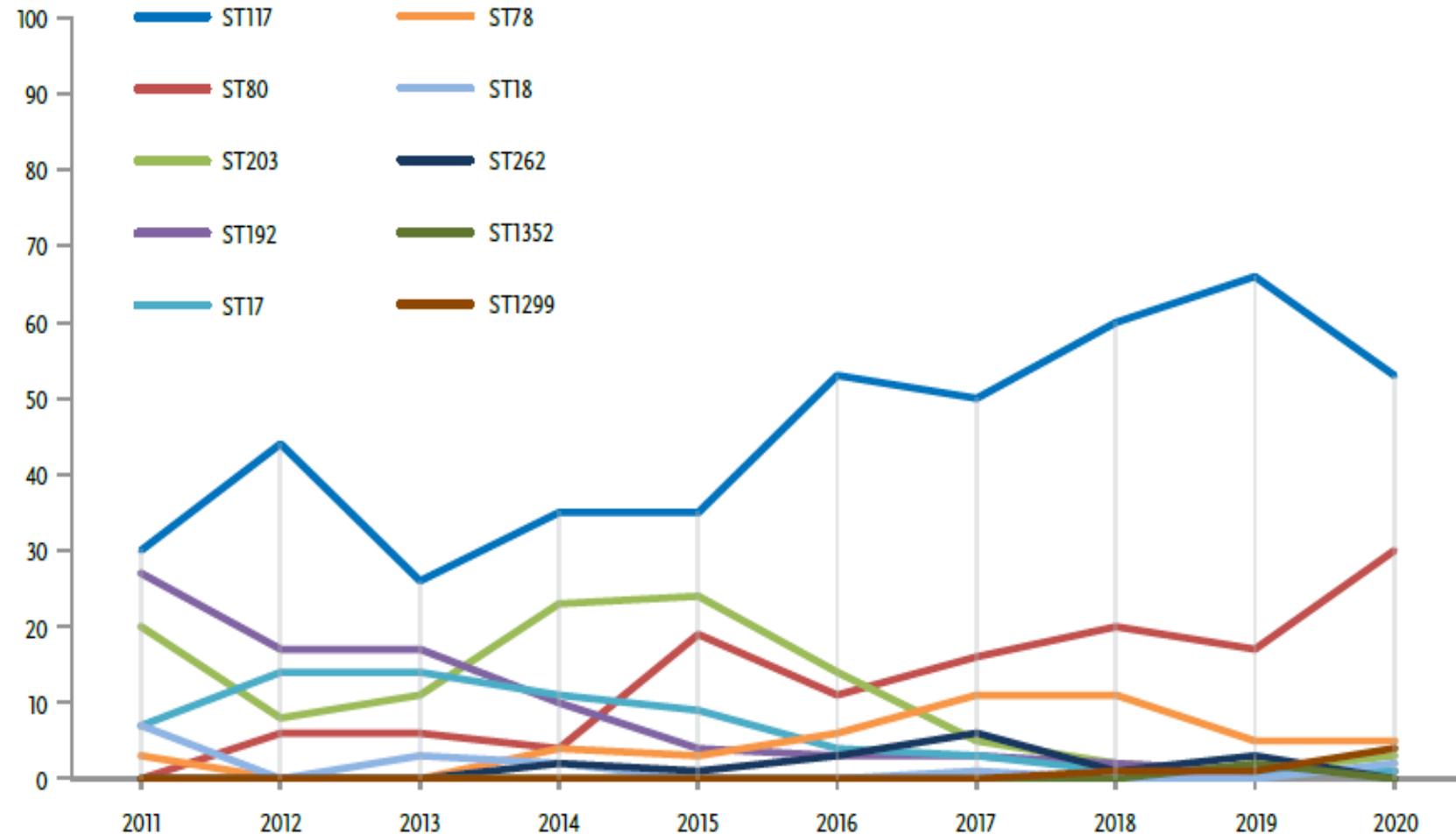


VRE Isolate aus BSI – Daten des NRZs

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 ^{1,2}, Silke Peter^{1,3}, David Tobys^{1,2}, Michael Behnke^{1,4}, Ariane G. Dinkelacker^{1,3}, Simone Eisenbeis^{1,5}, Jane Falgenhauer^{1,6}, Linda Falgenhauer^{1,7}, Moritz Fritzenwanker^{1,6}, Hannah Götz^{1,8}, Georg Häcker^{1,8}, Paul G. Higgins ^{1,2}, Can Imirzalioglu^{1,6}, Nadja Käding^{1,9}, Winfried V. Kern¹⁰, Evelyn Kramme^{1,9}, Axel Kola^{1,4}, Alexander Mischnik^{1,9}, Siegbert Rieg ^{1,10}, Anna M. Rohde ^{1,4}, Jan Rupp^{1,9}, Evelina Tacconelli^{1,5}, Maria J. G. T. Vehreschild^{1,11,12}, Sarah V. Walker ^{1,2}, Petra Gastmeier^{1,4} and Harald Seifert^{1,2*} on behalf of the DZIF R-Net Study Group†

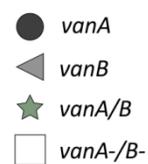


Genomvergleiche (NJ Tree) von 542 BSI VRE, 2015 – 2019

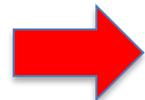
sequence type



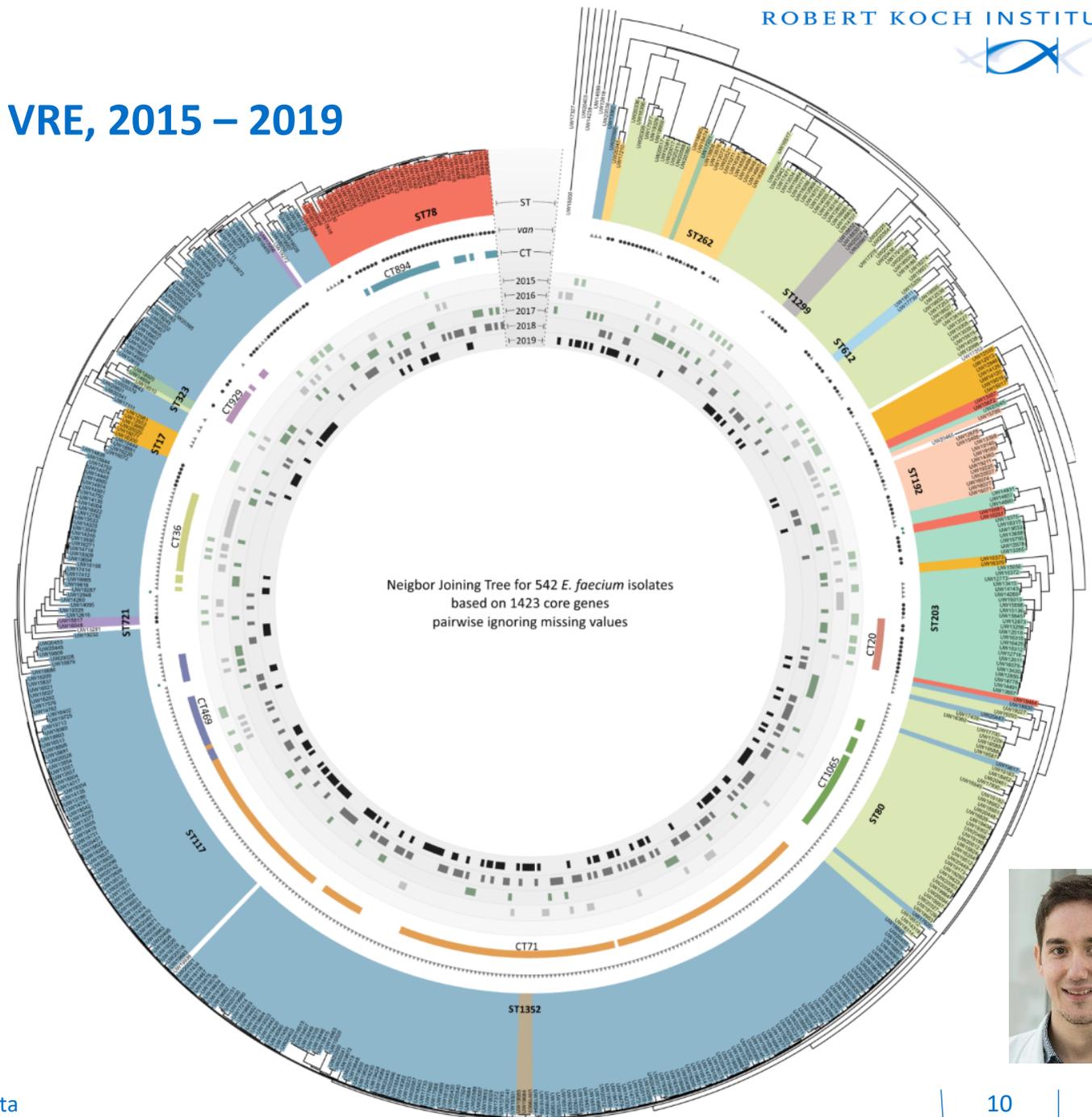
van genotype



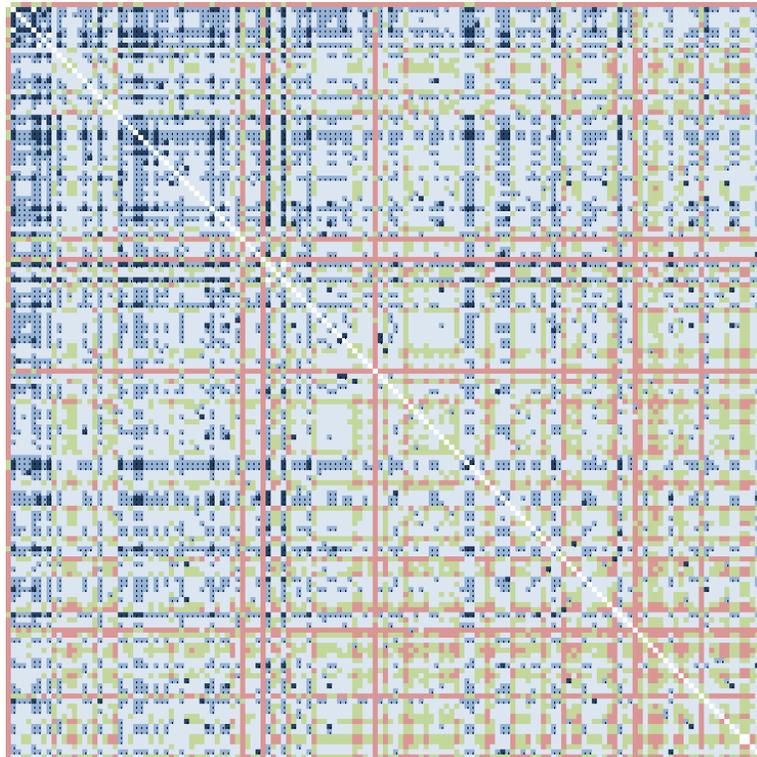
- ↑ ST117/CT71 *vanB*
- ↑ ST80/CT1065 *vanB*
- ↑ ST78 *vanA*
- ↓ ST203 *vanA*



Innerhalb des ST117 ist der CT71 der in DEU am weitesten verbreitete (>50% der BSI Isolate in den letzten beiden Jahren)



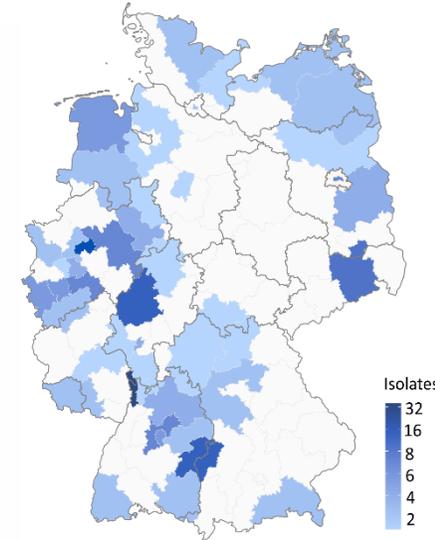
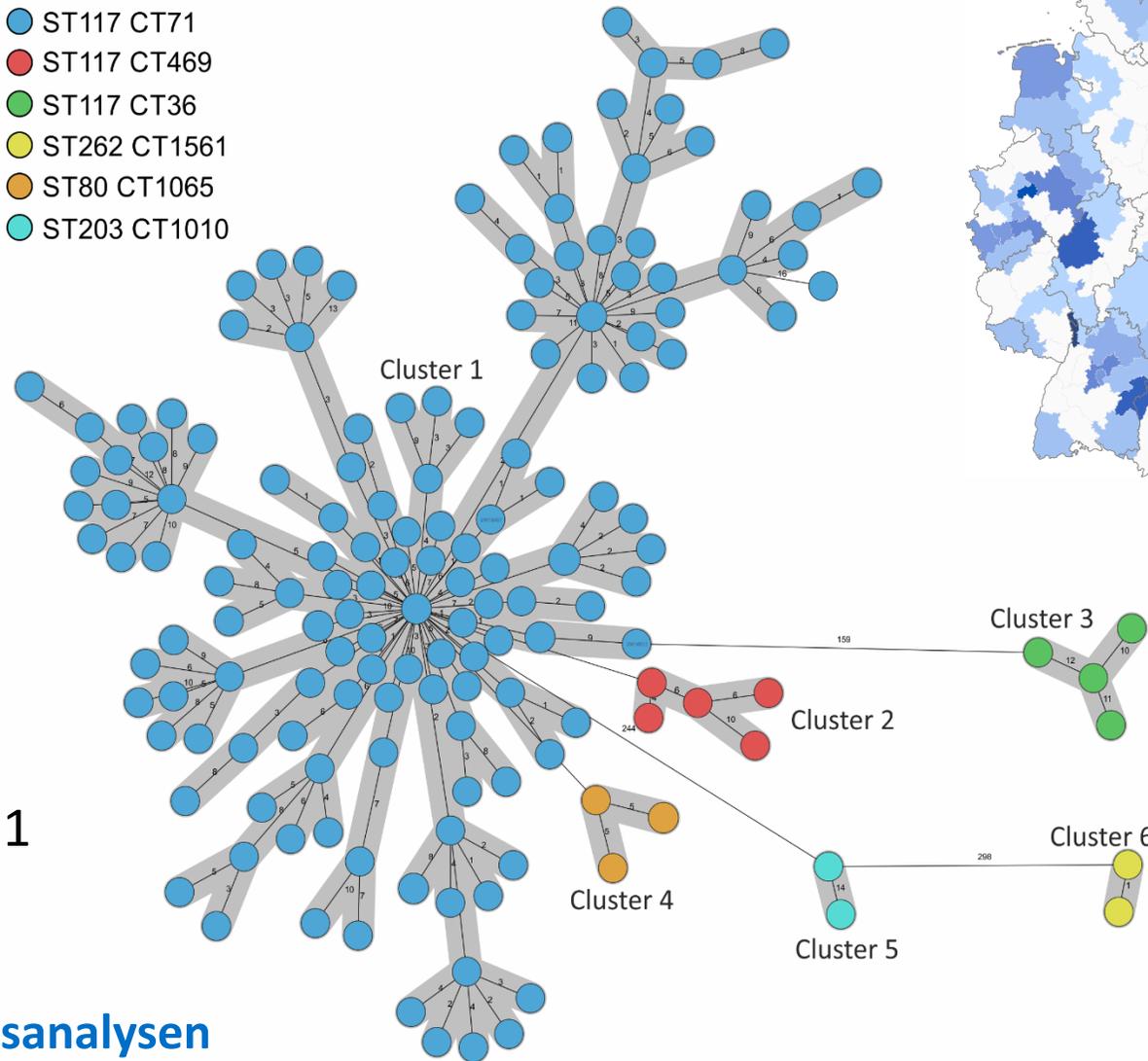
Minimum Spanning Tree von 169 VRE Isolaten, 2016 – 2019



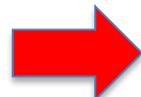
ohne Accessory
(pairwise
ignoring missing
values)

- > 20
- < 5
- < 10
- < 15
- < 20

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



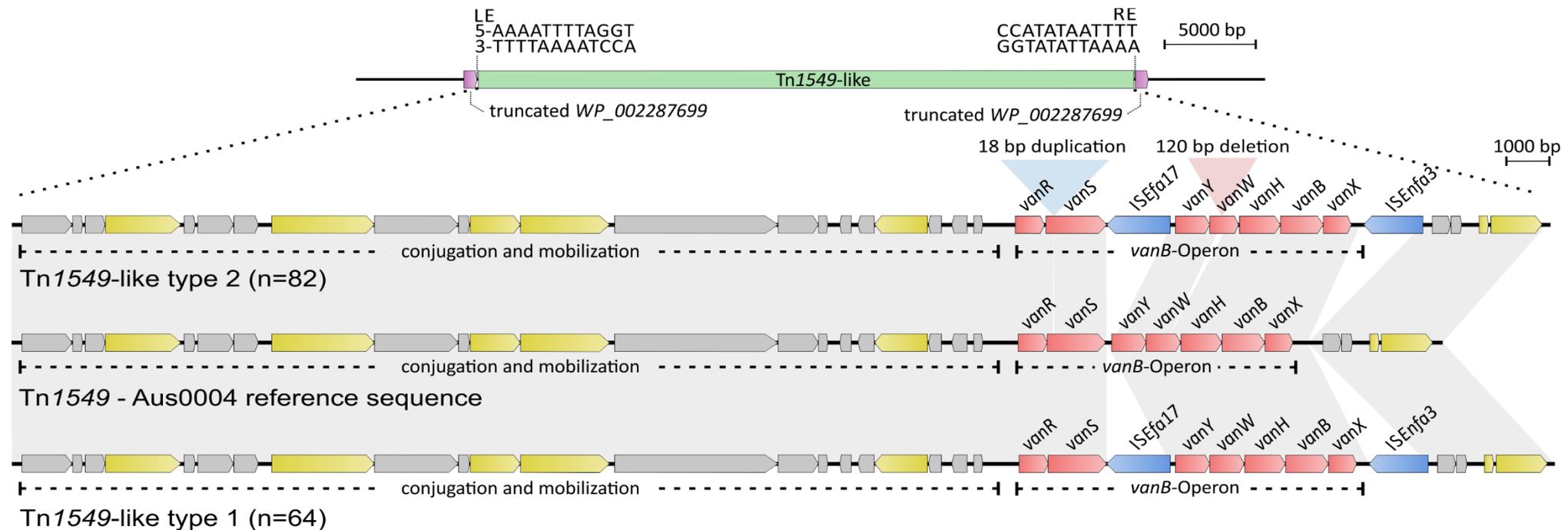
Epidemiologisch nicht verwandte ST117/CT71
Isolate unterscheiden sich in <15 Allelen

 **Problem für Public Health und Ausbruchsanalysen**



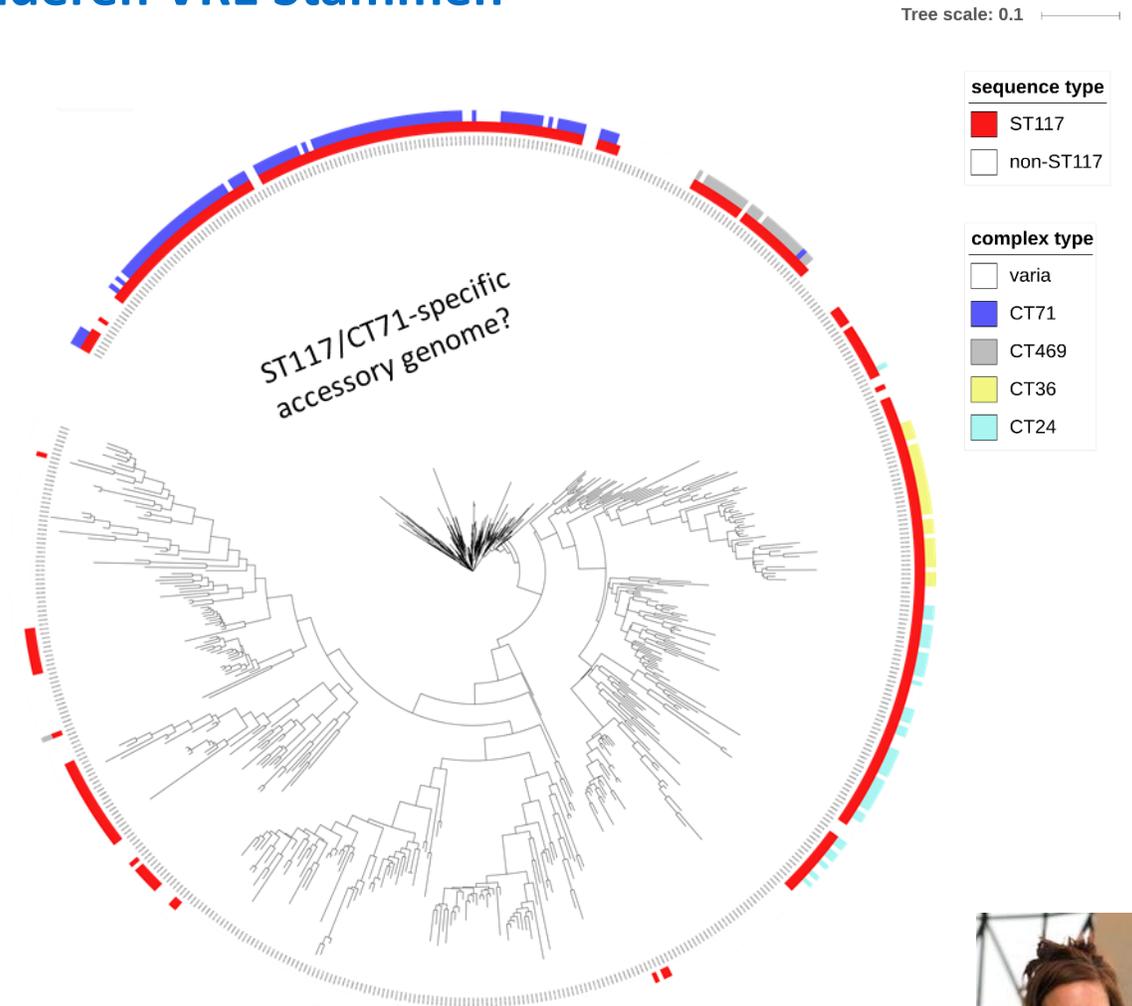
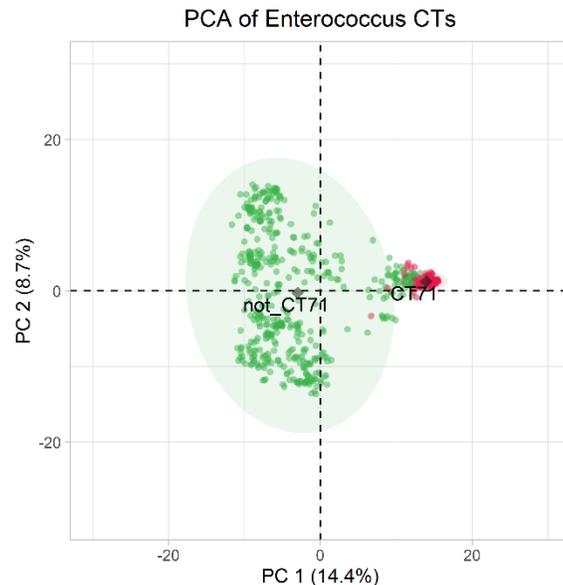
vanB Clusteranalyse in 152 VRE (ST117/CT71)

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(?)**

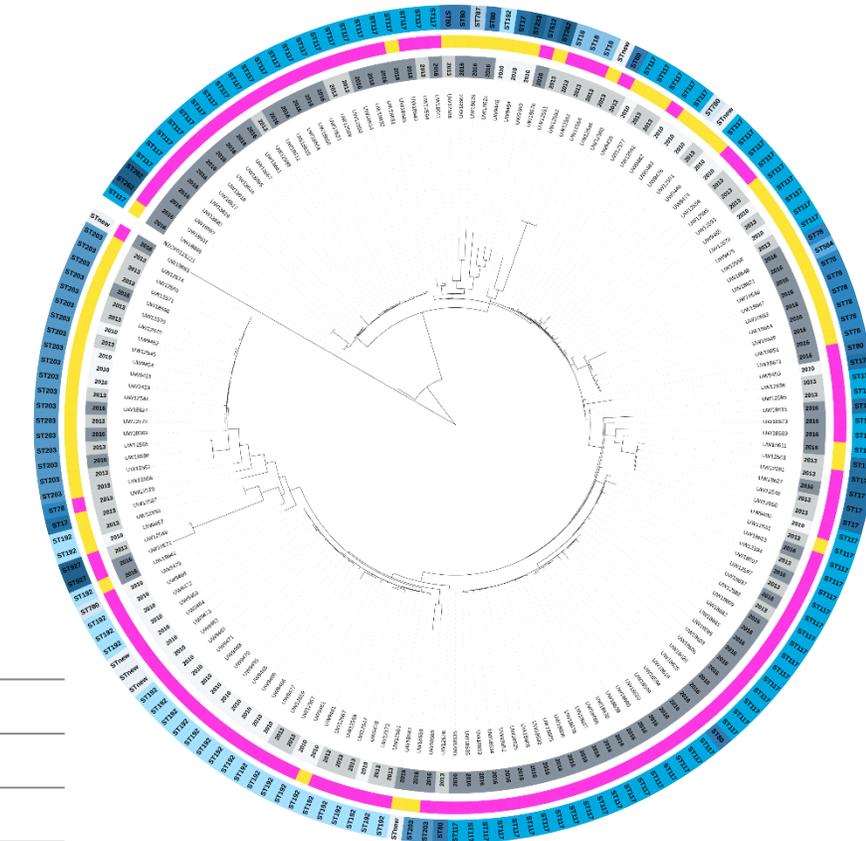
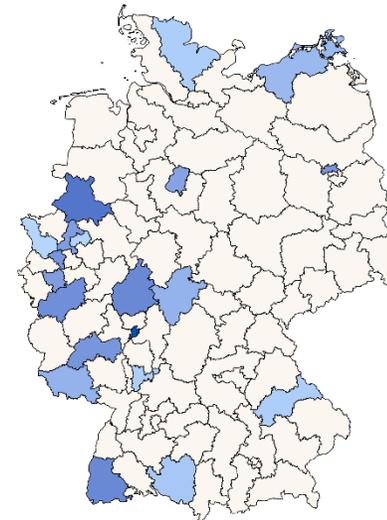


**Bessere Anpassung an das Hospitalmilieu?
Erhöhte Toleranz gegen Desinfektionsmittel?**

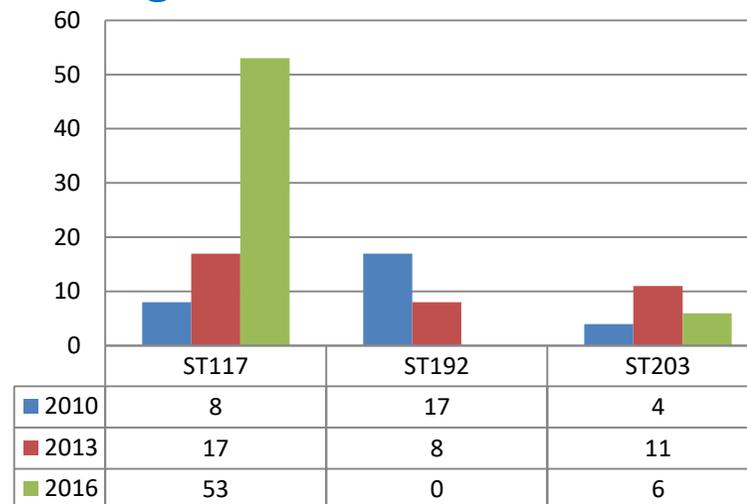
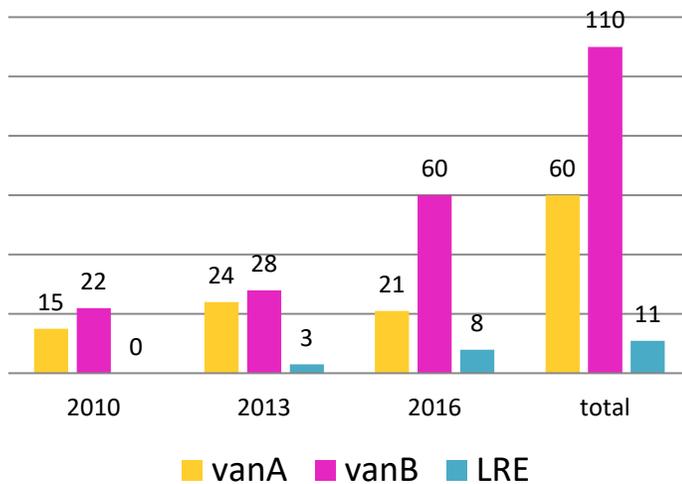


PEG Resistenzstudien 2010, 2013, 2016

- 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



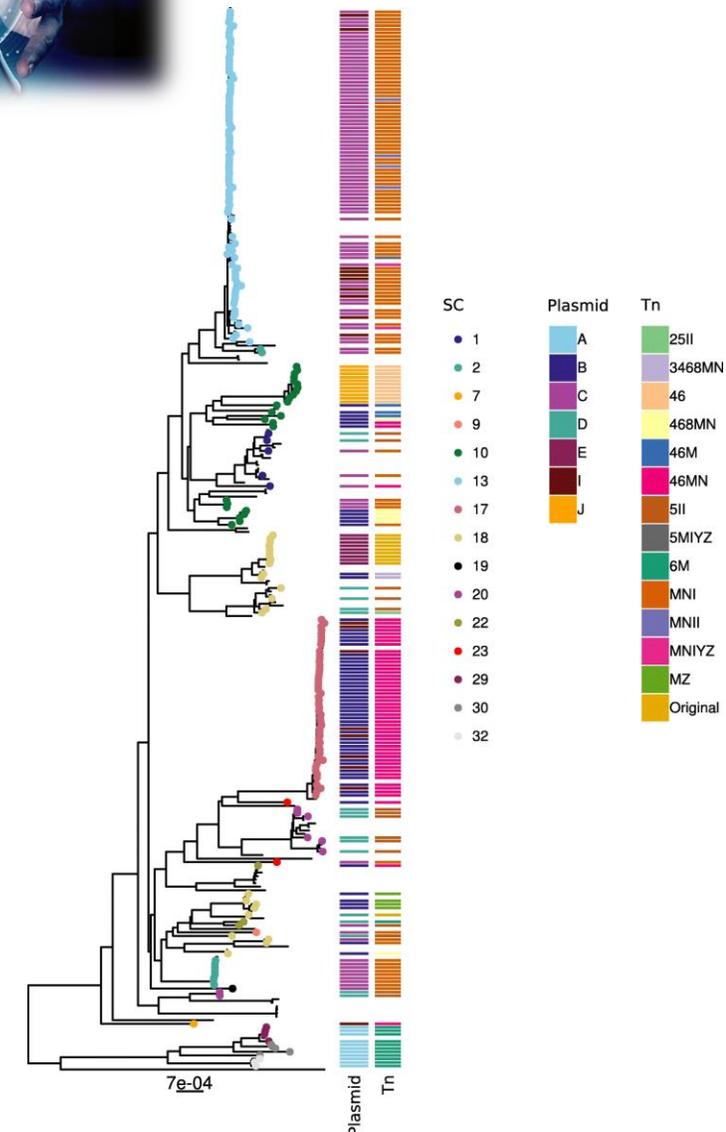
Ausmaß der horizontalen Verbreitung der VAN-r



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




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^{a,*}, Bernd Neumann^a, Robert E. Weber^a, Michael Kresken^b, Constanze Wendt^c, Jennifer K. Bender^a, The VRE study group

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

