

Katarzyna Talaga-Ćwiertnia¹, Małgorzata Bulanda²

**ANALYSIS OF THE WORLD EPIDEMIOLOGICAL SITUATION
AMONG VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECIUM* INFECTIONS
AND THE CURRENT SITUATION IN POLAND**

**ANALIZA SYTUACJI EPIDEMIOLOGICZNEJ ZAKAŻEŃ
WANKOMYCYNOPORNYMI *ENTEROCOCCUS FAECIUM* NA ŚWIECIE,
Z UWZGLĘDNIENIEM OBECNEJ SYTUACJI W POLSCE**

Faculty of Medicine Jagiellonian University Medical College, Kraków

¹Department of Mycology, Chair of Microbiology

²Department of Epidemiology of Infections, Chair of Microbiology
Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

¹Zakład Mykologii Katedra Mikrobiologii

²Zakład Epidemiologii Zakażeń Katedra Mikrobiologii

ABSTRACT

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE_{fm}) strains have become an important hospital pathogen due to their rapid spread, high mortality rate associated with infections and limited therapeutic options. Vancomycin resistance is predominantly mediated by VanA or VanB phenotypes, which differ as regards maintaining sensitivity to teicoplanin in the VanB phenotype. The majority of VRE_{fm} cases in the United States, Europe, Korea, South America and Africa are currently caused by the VanA phenotype. However, the epidemics in Australia and Singapore are chiefly brought about by the VanB phenotype. The rate of VRE_{fm} isolate spread varies greatly. The greatest percentage of VRE_{fm} is now recorded in the USA, Ireland and Australia. Supervision of VRE is implemented to varying degrees. Therefore, the epidemiological situation in some countries is difficult to assess due to limited data or lack thereof.

Key words: *vancomycin-resistant Enterococcus faecium, VanA, VanB, surveillance, clonality, epidemiological situation*

STRESZCZENIE

Szczepki *Enterococcus faecium* odporne na wankomycynę (VRE_{fm} ang. Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium*) stały się ważnym patogenem szpitalnym z powodu szybkiego rozprzestrzeniania się, wysokiej śmiertelności zakażonych pacjentów oraz ograniczonymi opcjami terapeutycznymi. Oporność na wankomycynę w przeważającej mierze jest mediowana przez fenotypy VanA lub VanB, które różnią się między sobą zachowaniem wrażliwości na teikoplaninę w fenotypie VanB. Większość przypadków VRE_{fm} zanotowanych w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Europie, Korei oraz krajach Ameryki Południowej i Afryki jest obecnie spowodowana fenotypem VanA. Natomiast za epidemie, jakie wystąpiły w Australii i Singapurze, w przeważającej mierze odpowiada fenotyp VanB. Szybkość rozprzestrzeniania izolatów VRE_{fm} jest bardzo zróżnicowana. Największy odsetek zakażeń VRE_{fm} obecnie notują USA, Irlandia oraz Australia. Nadzór nad VRE jest realizowany w różnym zakresie, dlatego sytuację epidemiologiczną w niektórych krajach trudno ocenić ze względu na ograniczone dane lub ich brak.

Słowa kluczowe: *wankomycynooporny Enterococcus faecium, VanA, VanB, nadzór, klonalność, sytuacja epidemiologiczna*

INTRODUCTION

Vancomycin has been applied in medicine since the 1950s. However, it was only in the 1980s that first VRE_{fm} (*Vancomycin-resistant Enterococcus faecium*) isolates were detected in hospitalized patients (1). The species *Enterococcus faecium* had gradually gained in significance as a pathogen and was eventually classified as one of the microbes that 'escape' antibiotic treatment. It was included in the acronym ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) among other leading multidrug-resistant bacteria, responsible for a significant proportion of infections associated with healthcare (HAI, *Hospital-associated Infections*) (2).

Resistance of enterococci to glycopeptides is a problem from the point of view of therapy, as well as epidemiology. Currently, we are familiar with eight phenotypes of acquired glycopeptide resistance in enterococci (VanA/B/D/E/G/L/M/N). However, only the VanA (simultaneous resistance to vancomycin and teicoplanin) and, to a smaller degree, VanB (resistance to vancomycin with simultaneous sensitivity to teicoplanin) phenotypes are widespread among hospitalized patients (1).

The main reservoir of acquired resistance to glycopeptides in enterococci is the species *E. faecium*. At the same time, it has the ability to accumulate resistance to several other groups of antibacterial drugs important in human medicine. Simultaneous insensitivity to penicillins, high concentrations of aminoglycosides, ciprofloxacin, glycopeptides, and even linezolid and/or daptomycin is reported in an increasing number of *E. faecium* isolates, which causes the therapeutic spectrum to be very limited in some cases (1,3). Hospital strains of *E. faecium* cause infections mainly in immunocompromised, including oncohematologic, patients following solid organ transplant and treated in intensive care units. In hospitalized patients, VRE_{fm} cause blood infections, urinary tract infections, and endocarditis. They are also often isolated from infections of the abdominal cavity, small pelvis, bile ducts and wounds (4). There are several factors facilitating the spread and colonization of VRE (5,6). Despite similar predispositions of the population, the rate of VRE_{fm} isolate spread varies greatly (6,7). VRE_{fm} isolates have become important hospital pathogens also due to the possibility of transferring genes of resistance to vancomycin, to other, more virulent and more widespread pathogens, such as *Staphylococcus aureus* (1).

WSTĘP

Wankomycynę stosuje się w leczeniu od lat 50. XX wieku. Jednak dopiero w latach 80. XX wieku wykryto pierwsze izolaty VRE_{fm} (ang. *Vancomycin Resistant Enterococcus faecium*) u pacjentów hospitalizowanych (1). Gatunek *Enterococcus faecium* stopniowo zyskiwał znaczenie jako patogen, a ostatecznie uznano go za jeden z drobnoustrojów „umykających” leczeniu antybiotykami. Umieszczono go w akronimie ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) wśród innych wiodących bakterii wielolekoopornych, odpowiedzialnych za znaczny odsetek zakażeń związanych z opieką medyczną (ang. HAI, *Hospital Associated Infections*) (2).

Oporność enterokoków na glikopeptydy stanowi problem zarówno terapeutyczny, jak i epidemiologiczny. Obecnie znanych jest osiem fenotypów nabytej oporności na glikopeptydy u enterokoków (VanA/B/D/E/G/L/M/N). Jednak, tylko fenotyp VanA (jednoczesna oporność na wankomycynę i teikoplaninę) i w mniejszym stopniu VanB (oporność na wankomycynę przy jednoczesnej wrażliwości na teikoplaninę) są szeroko rozpowszechnione wśród pacjentów hospitalizowanych (1).

Główny rezerwuuar nabytej oporności na glikopeptydy wśród enterokoków stanowi gatunek *E. faecium*. Jednocześnie ma on zdolność do kumulowania oporności na kilka innych grup leków przeciwbakteryjnych istotnych w medycynie ludzkiej. Równoczesna niewrażliwość na penicyliny, wysokie stężenia aminoglikozydów, ciprofloksacynę, glikopeptydy, a nawet linezolid i/ lub daptomycynę jest odnotowywana w coraz większej liczbie izolatów *E. faecium*, powodując, iż spektrum terapeutyczne w tych przypadkach jest bardzo ograniczone (1,3). Szpitalne szczepy *E. faecium* wywołują zakażenia głównie u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym onko-chematologicznych, po przeszczepach narządów twardych oraz leczonych na Oddziałach Intensywnej Terapii. U pacjentów hospitalizowanych, VRE_{fm} są przyczyną zakażeń krwi, infekcji dróg moczowych, i zapalenia wsierdza. Są również często izolowane z zakażeń jamy brzusznej, miednicy małej, dróg żółciowych i ran (4). Znanych jest kilka czynników sprzyjających kolonizacji i rozprzestrzenianiu VRE (5,6). Pomimo podobnych predyspozycji populacji szybkość rozprzestrzeniania izolatów VRE_{fm} jest bardzo zróżnicowana (6,7). Izolaty VRE_{fm} stały się ważnymi patogenami szpitalnymi również z powodu możliwości przenoszenia genów oporności na wankomycynę, na inne, bardziej zjadliwe i bardziej rozpowszechnione patogeny, takie jak *Staphylococcus aureus* (1).

SURVEILLANCE NETWORKS

The growing resistance to antimicrobial drugs in clinically relevant bacterial pathogens has become a key epidemiological problem of the contemporary healthcare. In order to reduce the spread of drug-resistant microbes in hospitalized patients in different regions of the world, centers for control and prevention have been created in the form of surveillance systems that collect data on resistance, invasive infections with drug-resistant pathogens and epidemic outbreaks. In some countries, VRE supervision is mandatory, in others it is optional, but there are also countries which do not have such surveillance at all (1,8).

MOLECULAR TYPING
OF *E. FAECIUM* POPULATION

Analysis of clonal spread of the *E. faecium* population using MLST (*Multilocus Sequence Typing*) demonstrated, within the CC17 clonal complex, a distinct sub-population of highly virulent strains with high epidemic potential, associated with HAI and represented by the ST17 sequence type, as well as its *descendant* variants: ST16, ST78, ST63, ST64 and ST174 (9–11). Isolates belonging to the CC17 complex have different markers, such as resistance to ampicillin and resistance to fluoroquinolones, but not necessarily, resistance to vancomycin. Additionally, most of them contain mobile genetic elements, genes encoding membrane proteins and regulatory genes associated with pathogenicity.

VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS*
FAECIUM IN THE WORLD

Global data. ResistanceMap is a global tool that allows users to monitor microbial resistance, including resistance to glycopeptides from the species *E. faecium*. It was developed by CDDEP (*Center for Disease Dynamics, Economics & Policy*). The network covers countries from around the world, including the USA, Canada, Australia, 30 European countries, some countries from Asia, Africa and South America, including those with low and medium incomes (7). The data analyzed in the network mainly come from local infection surveillance networks, among others, EARS-Net and from academic centers and state institutions from different countries. In Africa, South America and Asia, ResistanceMap is, apart from a few scientific reports, the only source of information on microbial drug resistance (Fig. 1).

SIECI MONITORUJĄCE

Rosnąca oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe u klinicznie istotnych patogenów bakteryjnych stała się kluczowym problemem epidemiologicznym współczesnej opieki zdrowotnej. W celu zmniejszenia rozprzestrzeniania lekoopornych drobnoustrojów u pacjentów hospitalizowanych, w różnych regionach świata stworzono ośrodki kontroli i zapobiegania w postaci systemów nadzoru gromadzących dane o oporności, zakażeniach inwazyjnych lekoopornymi patogenami i ogniskach epidemicznych. Nadzór nad VRE w niektórych krajach jest obowiązkowy, w innych dobrowolny, ale istnieją też kraje, które w ogóle takiego nadzoru nie posiadają (1,8).

MOLEKULARNE TYPOWANIE
POPULACJI *E. FAECIUM*

Analiza klonalnego rozprzestrzeniania populacji *E. faecium* przy użyciu techniki MLST (ang. *Multi-Locus Sequence Typing*) wykazała w obrębie kompleksu klonalnego CC17 wyraźną subpopulację wysoce wirulentnych szczepów o wysokim potencjale epidemicznym, związaną *Hospital Associated Infections* reprezentowaną przez typ sekwencyjny (ST, ang. *Sequence Type*) ST17, jak również jego warianty „potomne”: ST16, ST78, ST63, ST64 i ST174 (9–11). Izolaty należące do kompleksu CC17 charakteryzują się różnymi markerami takimi jak oporność na ampicylinę i oporność na fluorochinolony, ale niekoniecznie oporność na wankomycynę. Ponadto większość z nich zawiera mobilne elementy genetyczne, geny kodujące białka błonowe oraz geny regulatorowe związane z chorobotwórczością.

WANKOMYCYNOPORNE *ENTEROCOCCUS*
FAECIUM NA ŚWIECIE

Dane ogólnoświatowe. Ogólnoświatowym narzędziem do monitorowania oporności drobnoustrojów, w tym oporności na glikopeptydy dla gatunku *E. faecium* jest „ResistanceMap” opracowane przez CDDEP (ang. *Centre for Disease Dynamics, Economics & Policy*). Sieć obejmuje kraje z całego świata, w tym USA, Kanadę, Australię, 30 krajów europejskich, niektóre kraje azjatyckie, afrykańskie i kraje Ameryki Południowej, w tym te o niskich i średnich dochodach. (7). Dane analizowane w sieci pochodzą głównie z lokalnych sieci monitorujących zakażenia, m.in. EARS-Net oraz z ośrodków akademickich i instytucji państwowych z różnych krajów. W Afryce, Ameryce Południowej i Azji „ResistanceMap” jest, poza nielicznymi doniesieniami naukowymi, jedynym źródłem informacji o lekooporności drobnoustrojów. (Ryc. 1.)

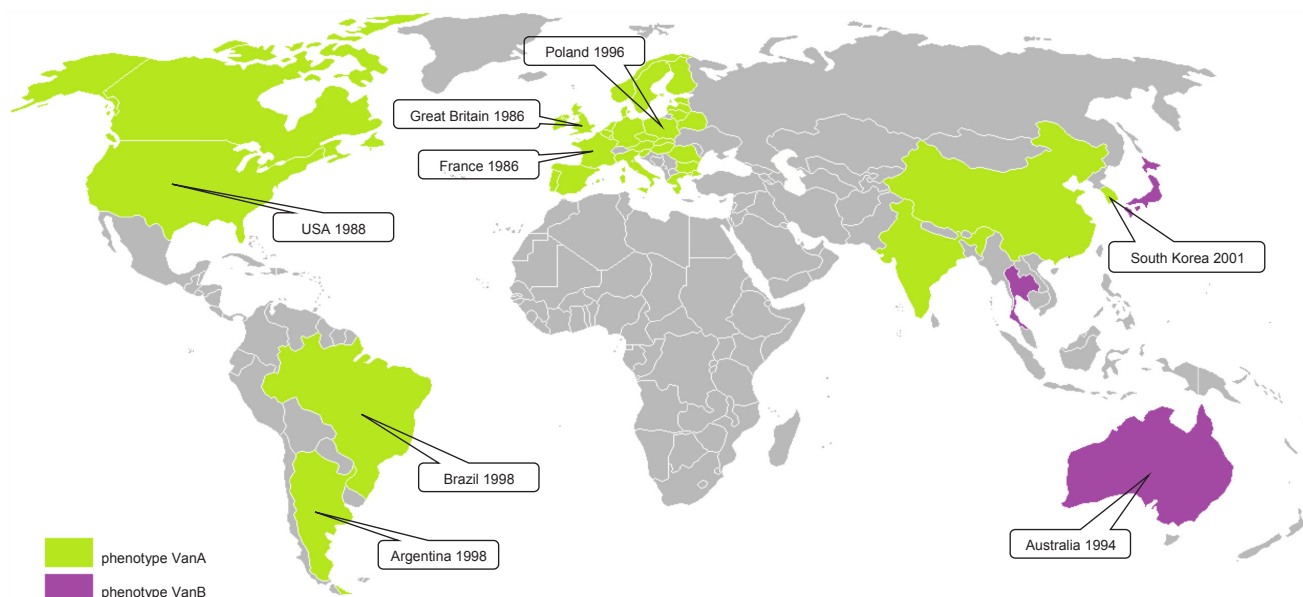


Fig. 1. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE_{fm}) strains. Own elaboration based on (8, 17, 28, 48, 50). The figure depicts countries on each continent which were the first to isolate VRE_{fm} from hospitalized patients and the currently dominant phenotypes of glycopeptide resistance. The first case of VRE_{fm} in Poland was also taken into account.

Ryc. 1. Rozprzestrzenianie wankomycynoopornych szczepów *Enterococcus faecium* (VRE_{fm}). Na podstawie (8, 17, 28, 48, 50). Rycina przedstawia kraje na każdym kontynencie, w których jako pierwszych wyizolowano VRE_{fm} od pacjentów hospitalizowanych oraz dominujące obecnie fenotypy oporności na glikopeptydy. Uwzględniono także pierwszy przypadek VRE_{fm} w Polsce.

North America. USA. In the United States, VRE_{fm} isolates also appeared in the 1980s (1). Here, infection supervision is carried out by the CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). The surveillance tools that were previously applied underwent transformation into NHSN (*National Healthcare Safety Network*) in 2005. A report summing up the NHSN data for 2011–2014 puts the species *E. faecium* in 9th place among the 15 species most frequently responsible for HAI. VRE_{fm} strains placed 5th among the factors responsible for central line-associated bloodstream infections (CLABSI). While as the etiological agent of both catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) and surgical site infections (SSI), VRE_{fm} strains were classified in 11th place (12).

According to the data from 2014 (13), the overall number of VRE_{fm} isolates responsible for CLABSI and CAUTI in the United States amounted to 75.6%. The USA is a country with the highest proportion of VRE_{fm} responsible for HAI in the world. This very high level of resistance to glycopeptides has persisted for many years (14). The most common resistance phenotype in the USA is VanA (Fig. 1) (15).

Substantial VRE_{fm} epidemic outbreaks in different regions of the USA were most frequently caused by ST17, ST16, ST18, and ST412 sequence types, which are characterized by simultaneous resistance to ampicillin and glycopeptides (16,17). The new sequence type of the species *E. faecium* in the USA is ST736 associated with resistance to daptomycin (18).

Ameryka Północna. Stany Zjednoczone. W Stanach Zjednoczonych izolaty VRE_{fm} pojawiły się również w latach 80. XX wieku (1). Nadzór nad zakażeniami w USA sprawuje agencja CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*). Wcześniej działające narzędzia do nadzoru uległy przekształceniu w roku 2005 w sieć NHSN (ang. *National Healthcare Safety Network*). W raporcie podsumowującym dane NHSN za lata 2011-2014 umieszczono gatunek *E. faecium*, na dziewiątym miejscu wśród 15 najczęściej odpowiedzialnych za HAI. Szczepy VRE_{fm} znajdują się na 5 miejscu wśród czynników odpowiedzialnych za zakażenia krwi związane z linią centralną (CLABSI ang. *Central Line-Associated Bloodstream Infection*). Natomiast zarówno jako czynnik etologiczny infekcji dróg moczowych związanych z cewnikiem (CAUTI ang. *Catheter-Associated Urinary Tract Infection*) jak i zakażeń miejsca operowanego, szczepy VRE_{fm} zostały sklasyfikowane na 11 miejscu (12).

Według danych za rok 2014 (13) ogólna liczba izolatów VRE_{fm} odpowiedzialnych za CLABSI i CAUTI w Stanach Zjednoczonych wynosiła 75,6%. USA jest krajem o najwyższym odsetku VRE_{fm} odpowiedzialnych za HAI na świecie. Taki bardzo wysoki poziom oporności na glikopeptydy utrzymuje się od wielu lat (14). Na terenie USA najczęściej występuje fenotyp oporności VanA (Ryc. 1) (15).

Duże ogniska epidemiczne VRE_{fm} w różnych rejonach USA najczęściej były wywoływane przez typy sekwencyjne ST17, ST16 i ST18 i ST412, charakte-

Canada. A different epidemiological situation can be seen in Canada. The CANWARD network monitoring HAI in this country recorded, in the years 2012–2015, the presence of VRE $_{fm}$ isolates ranging from 7.8% in 2012 to 4.4% in 2015, of which the dominant phenotype of resistance to glycopeptides was phenotype VanA, which from 2013 has been the only phenotype reported in the country. The species *E. faecium* is not an epidemiological problem in Canada as, in the past five years, it has caused invasive infections in less than 3% of cases (19).

In Canada, since 2006, there has been a change concerning sequence types from ST16, ST17, ST154, and ST80, to the predominant ST412 and ST18, ST203, and ST584 (17,20).

Australia. Invasive infections caused by VRE $_{fm}$ are a significant problem for the public health in Australia. VRE $_{fm}$ is endemic in many hospitals of this country (21).

Since 1995, supervision of microbial resistance in Australia, including the genus *Enterococcus*, has been conducted by the network of laboratories called AGAR (*Australian Group on Antimicrobial Resistance*). Their reports spanning the years 2012 through 2016 indicate that an average of 60–75% of bloodstream infections associated with HAI are caused by isolates of the species *E. faecium*. Among them, around 50% are VRE $_{fm}$ strains resistant to vancomycin (22). Australia was dominated by the VanB phenotype for many years. In 2015, there was a shift in epidemiology consisting in a reduction in the disparity between VanB and VanA phenotypes and dominance of the VanA phenotype among isolates from the blood of patients hospitalized in New South Wales and the capital, while the VanB phenotype remained predominant in other parts of the country (Fig. 1) (21,23).

The distribution of molecular types has also changed in recent years. However, among the *E. faecium* isolates responsible for HAI, the ampicillin-resistant VanB-type VRE belonging to ST203 was dominant and is still frequently identified (17,21). The VanB phenotype was also identified in the following ST types: ST796, ST555, ST78, ST80, ST17, ST262. The VanA phenotype was most often detected in sequence types ST80; ST203, ST17, ST555 (22).

South America. In South America (Colombia, Peru, Ecuador, Venezuela), the incidence of *E. faecium* isolates in clinical materials is growing. The strains demonstrate genetic similarity to the American isolates from the beginning of the 1990s (24). The ResistanceMap data for 2012 show 51% of VRE $_{fm}$ isolates to occur in Venezuela, the presence of 39% of isolates in Ecuador in 2014, while in 2015, in Argentina, 64% of the 226 reported isolates were VRE $_{fm}$ (7). In the countries of South America, the prevalent phenotype is VanA (24).

ryzujące się równoczesną opornością na ampicylinę i glikopeptydy (16,17). Nowym typem sekwencyjnym gatunku *E. faecium* w USA jest ST736, związany z opornością na daptomycynę (18).

Kanada. Odmienne sytuacja epidemiologiczna występuje w Kanadzie. Sieć CANWARD monitorująca HAI w tym kraju odnotowała w latach 2012-2015 występowanie izolatów VRE $_{fm}$ na poziomie od 7,8% w 2012 do 4,4% w 2015 roku, z czego dominującym fenotypem oporności na glikopeptydy jest fenotyp VanA, który od roku 2013 jest jedynym odnotowywanym fenotypem w tym kraju. Gatunek *E. faecium* nie stanowi w Kanadzie problemu epidemiologicznego, gdyż w ostatnich pięciu latach wywoływał zakażenia inwazyjne w mniej niż 3% przypadków (19).

W Kanadzie począwszy od 2006 r. nastąpiła zmiana typów sekwencyjnych z ST16, ST17, ST154 i ST80 na dominujący ST412 oraz ST18, ST203 i ST584 (17,20).

Australia. Zakażenia inwazyjne o etiologii VRE $_{fm}$ stanowią w Australii istotny problem dla zdrowia publicznego. W wielu szpitalach w tym kraju VRE $_{fm}$ występuje endemicznie (21).

Od 1995 roku nadzór nad lekoopornością drobnoustrojów, w tym rodzaju *Enterococcus*, prowadzi w Australii sieć laboratoriów AGAR (ang. *Australian Group on Antimicrobial Resistance*). Z raportów obejmujących lata 2012-2016 wynika, iż średnio 60-75 % zakażeń krwi związanych z HAI wywołanych jest przez izolaty z gatunku *E. faecium*. Wśród nich około 50% to szczepy VRE $_{fm}$ odporne na wankomycynę (22). Australia jest krajem, w którym na większości terytorium od wielu lat dominował fenotyp VanB. W 2015 roku odnotowano zmianę epidemiologii polegającą na zmniejszeniu różnicy pomiędzy fenotypem VanB i VanA oraz dominację występowania fenotypu VanA wśród izolatów z krwi od osób hospitalizowanych na terenie Nowej Południowej Walii i stolicy, przy nadal dominującym fenotypie VanB w pozostałych regionach kraju (Ryc. 1) (21,23).

Rozkład typów molekularnych również ulegał zmianie w ostatnich latach, jednak wśród izolatów *E. faecium* odpowiedzialnych za HAI dominował i nadal jest często identyfikowany ampicyliooporny VRE Van B należący do ST203 (17,21). Fenotyp VanB identyfikowano również w typach ST: ST796, ST555, ST78, ST80, ST17, ST262. Fenotyp VanA najczęściej był wykrywany w typach sekwencyjnych ST80; ST203, ST17, ST555 (22).

Ameryka Południowa. W Ameryce Południowej (Kolumbia, Peru, Ekwador, Wenezuela) częstość występowania izolatów *E. faecium* w materiałach klinicznych jest coraz większa. Szczepy cechują się genetycznym podobieństwem do izolatów amerykańskich z początku lat 90-tych (24). Z danych „ResistanceMap” za rok 2012 w Wenezueli występowało 51% izolatów

The most common ST types detected using MLST are ST114 and ST412 in Brazil, ST17 in Argentina, and ST78 in Paraguay (17,25–27).

Asia. In Asia, the proportion of VRE f_m isolates in HAI is minor, but with an upward trend. In 2016, in China, there were only 3% VRE f_m ; 4% were present in Thailand in 2015; and 11% of these isolates were reported in India (7). In Singapore, Japan, Thailand and Hong Kong, the VanB phenotype is predominant, while in China, South Korea, and India, the VanA phenotype has been dominant for many years (28–33).

In China, the dominant MLST type behind HAI is ST78 with the VanA phenotype. The types less frequently identified are ST18, ST17, ST341, ST342, ST343 and ST192 (31,34). In South Korea, the predominant MLST types are ST78 and ST203 (35–37). In Singapore, the prevailing type is ST17 (38), while in Japan the ST78 phenotype carrying the *vanA* operon is most common (29).

Africa. Enterococcal infections in patients hospitalized in African countries are difficult to estimate due to limited data. ResistanceMap presents data only from South Africa. In 2015, there were 8% of VRE identified there among 1846 isolates (7). Individual sources indicate that enterococci, particularly of the species *E. faecium*, resistant to vancomycin and/or multidrug-resistant constitute pathogens isolated from hospitalized patients to varying, but usually low, degrees. Here, the most frequently isolated strains represent the VanA phenotype (39–41).

There are few scientific reports providing data on the clonal spread of VRE f_m in Africa. *E. faecium* isolates coming from the hospital environment of a military hospital in Tunisia demonstrated ST910 and were characterized by the VanA phenotype. In a previous study from the same hospital, *E. faecium* strains belonging to ST80 and ST18 were identified (39,41). In Algeria, the ST78 type was identified in multidrug-resistant *E. faecium* isolates as well as ST17 and ST18 in isolates sensitive to vancomycin associated with HAI (42,43).

Europe. In Europe, resistance to vancomycin in the species *E. faecium* appeared in the first half of the 1980s. Since then, it has been a therapeutic and epidemiological problem to varying degrees (1,8). Surveillance of infections with drug-resistant enterococci in Europe takes place on many levels. Most countries have their own obligatory tools to supervise infections with drug-resistant microorganisms, responsible for HAI, and at the same time, they convey the data to institutions across Europe. On the other hand, some countries did not conduct, or are not conducting, supervision, hence, little is known about their epidemiological situation as regards VRE f_m (8,44).

VRE f_m , w Ekwadorze w roku 2014 39% izolatów, natomiast w 2015 w Argentynie wśród 226 zgłoszonych izolatów 64% stanowiło VRE f_m (7). W krajach Ameryki Południowej najbardziej rozpowszechniony jest fenotyp VanA (24).

Najczęściej występującymi typami ST wykrywanymi metodą MLST są w Brazylii ST114 i ST412, w Argentynie ST17, Paragwaju ST78 (17,25–27).

Azja. W krajach azjatyckich udział izolatów VRE f_m w zakażeniach HAI jest niewielki, ale z tendencją wzrostową. W Chinach w 2016 roku odnotowano tylko 3% VRE f_m , w Tajlandii w 2015 roku 4%, a w Indiach 11% izolatów VRE f_m (7). W Singapurze, Japonii, Tajlandii i Hong Kongu dominuje fenotyp VanB, natomiast w Chinach i Korei Południowej oraz Indiach od wielu lat dominuje fenotyp VanA (28–33).

W Chinach dominującym typem MLST odpowiadającym za HAI jest ST78 posiadający fenotyp VanA. Natomiast rzadziej identyfikowane są typy ST18, ST17, ST341, ST342, ST343 i ST192 (31,34). W Korei Południowej dominującymi typami MLST są ST78 i ST203 (35–37). W Singapurze dominującym typem jest ST17 (38), natomiast w Japonii fenotyp ST78 niosący operon *vanA* (29).

Afryka. Zakażenia enterokokami wśród pacjentów hospitalizowanych w krajach afrykańskich trudno jest oszacować ze względu na ograniczone dane. „ResistanceMap” prezentuje dane tylko z Republiki Południowej Afryki. W roku 2015 w tym kraju zidentyfikowano 8% VRE wśród 1846 izolatów (7). Z pojedynczych źródeł wynika, iż enterokoki, szczególnie z gatunku *E. faecium*, odporne na wankomycynę i/lub wielolekooporne są patogenami izolowanymi od pacjentów hospitalizowanych w różnym, jednak zazwyczaj niskim, odsetku. Najczęściej wśród nich izoluje się szczepy o fenotypie VanA (39–41).

Niewiele jest doniesień naukowych dostarczających danych o klonalnym rozprzestrzenianiu VRE f_m w krajach afrykańskich. Izolaty *E. faecium* pochodzące ze środowiska szpitalnego szpitala wojskowego w Tunezji wykazały ST910 i prezentowały fenotyp VanA. W poprzednich badaniach z tego szpitala identyfikowano szczepy *E. faecium* należące do ST80 i ST18 (39,41). W Algierii zidentyfikowano typ ST78 w wielolekoopornych izolatach *E. faecium* oraz ST17 i ST18 w izolatach wrażliwych na wankomycynę związanych z HAI (42,43).

Europa. W Europie oporność na wankomycynę u gatunku *E. faecium* pojawiła się w połowie lat 80. XX wieku. Od tego czasu stanowi problem terapeutyczny i epidemiologiczny o różnym nasileniu (1,8). Monitorowanie zakażeń lekoopornymi enterokokami w Europie odbywa się na wielu poziomach. Większość krajów posiada obowiązkowo własne narzędzia nadzoru nad zakażeniami lekoopornymi drobnoustrojami, odpowiedzialnymi za HAI, równocześnie przekazując dane do ogólnoeuropejskich instytucji. Natomiast niektóre kraje

Since 1998, the EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) network was present in Europe. It was established by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). In 2010, it was transformed into EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) and monitors drug resistance of microorganisms responsible for invasive infections, including bloodstream infections (BSI). Data reporting and the number of countries participating in the network have been changing over the past several years. Currently, 28 EU countries as well as Iceland and Norway provide their data (44).

Data spanning the years 2012–2016 show a diverse situation regarding invasive infections with VRE f m isolates. Almost half of the countries contributing their data reported significant increases in resistance to vancomycin among *E. faecium*. The greatest proportion of VRE f m strains has been recorded, consistently for several years, in Ireland (45.8% in 2015), however, in 2016, the largest number of VRE f m isolates was recorded in Cyprus (46.3%) (45,46). A significant upward trend for VRE f m in the years 2014–2016 was found for Bulgaria, Croatia, Denmark, Hungary, Italy, Slovakia, Lithuania, Latvia and Romania. Until 2014, the percentage of VRE f m steadily decreased in Germany. However, only in Estonia, VRE f m has not been present yet. In Sweden, Finland, the Netherlands and France, in the years 2012–2016, the proportion of *E. faecium* isolates resistant to vancomycin did not exceed 2%. The average increase rate of vancomycin resistance for *E. faecium* calculated for all the countries monitored by the EARS-Net network was growing slightly (a 3.7% increase in 2016 as compared to 2012). Nevertheless, the tendencies observed in individual European countries may indicate a change in the epidemiological situation concerning VRE f m (45,46) (Fig. 2).

The consistently dominant phenotype of resistance to glycopeptides in Europe is the VanA phenotype with occasional VRE VanB outbreaks in different countries (Fig. 1) (8, 17, 23, 48, 50).

The majority of *E. faecium* isolates causing HAI in Europe belong the main hospital lines 17, 18 and 78 (originating from the sequence types ST17, ST18 and ST78, respectively), which gradually acquired properties encoding the resistance to antibiotics and determinants that facilitate colonization and infection of the patient (8).

In the past decade, in Spain, the VRE f m strains isolated from bloodstream infections most often belonged to the ST17 line, sequence types: ST80, ST117, ST203, ST442, ST677 and ST1115; from line 17, types: ST16, ST17, ST63, ST103 and ST578; and also, from line 18, sequence types ST18 and ST262 (47). In Portugal, in the 1990s, the predominant isolates were the ones belonging to the ST18 sequence types, followed by

nie prowadziły lub nie prowadzą nadzoru, a tym samym niewiele wiadomo o ich sytuacji epidemiologicznej w zakresie VRE f m (8,44).

Od 1998 roku w Europie istnieje sieć EARSS (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) powołana przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*). Przekształcona w 2010 roku w EARS-Net (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) monitoruje lekooporność drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenia inwazyjne, w tym zakażenia krwi (BSI ang. *Blood Stream Infections*). Zgłaszalność danych i liczba krajów zrzeszonych w sieci zmieniała się w ciągu ostatnich lat. Obecnie danych dostarcza 28 krajów unijnych oraz Islandia i Norwegia (44).

Dane obejmujące lata 2012-2016 przedstawiają zróżnicowaną sytuację w zakresie zakażeń inwazyjnych izolatami VRE f m. Niemal połowa krajów dostarczających dane odnotowała znaczne wzrosty oporności na wankomycynę wśród *E. faecium*. Najwyższy odsetek szczepów VRE f m niezmiennie od kilku lat rejestrowano w Irlandii (45,8% w 2015 roku), chociaż w 2016 roku najwięcej izolatów VRE f m odnotowano na Cyprze (46,3%) (45,46). Znaczącą tendencję wzrostową VRE f m w latach 2014-2016 zanotowano w Bułgarii, Chorwacji, Danii, Węgrzech, Włoszech, Słowacji, Litwie, Łotwie i Rumunii. Do 2014 roku odsetek VRE f m systematycznie malał w Niemczech. Natomiast VRE f m nie występowało dotychczas jedynie w Estonii. W Szwecji, Finlandii, Holandii i Francji, w latach 2012-2016, odsetek izolatów *E. faecium* opornych na wankomycynę nie przekroczył poziomu 2%. Średni wskaźnik wzrostu oporności na wankomycynę dla *E. faecium* liczony dla wszystkich krajów monitorowanych przez sieć EARS Net wzrastał nieznacznie (wzrost o 3,7% w roku 2016 w stosunku do roku 2012). Jednak tendencje obserwowane w poszczególnych krajach Europy mogą wskazywać na zmianę sytuacji epidemiologicznej w zakresie VRE f m (45,46) (Ryc. 2).

Dominującym niezmiennie w Europie fenotypem oporności na glikopeptydy jest fenotyp VanA z występującymi sporadycznie ogniskami VRE VanB w różnych krajach (Ryc.1) (8, 17, 23, 48,50).

Większość izolatów *E. faecium* powodujących zakażenia HAI w Europie należy do głównych linii szpitalnych 17, 18 i 78 (pochodzących odpowiednio z typów sekwencyjnych ST17, ST18 i ST78), które stopniowo nabywały cech kodujących oporność na antybiotyki oraz determinant, które ułatwiają kolonizację i zakażenie pacjenta (8).

W ostatniej dekadzie w Hiszpanii izolowano z zakażeń krwi szczepy VRE f m najczęściej należące do linii ST17 typy sekwencyjne ST80, ST117, ST203, ST442, ST677 i ST1115, pochodzące z linii 17 typy ST16, ST17,

its variants ST18 and ST132. There were also identified, although much less frequently, variants of the line ST17 (ST80 and ST656) as well as ST78 (which have been detected in hospitals all over the country in recent years). In the beginning of the 21st century, in Germany, the types ST203, ST78 and ST117 were predominant; while recently, hospitals throughout Germany have demonstrated the presence of VRE_{fm} ST192 associated with the VanB phenotype (48). The sequence type ST78 was also frequently identified in isolates from patients hospitalized in Italy in the first and the beginning of the second decade of the 21st century (49). In the past decade, in patients hospitalized in Danish hospitals, there has been a spread of the sequence type ST203 displaying the VanA resistance phenotype. Less common were the sequence types carrying the VanA phenotype, ST80 and ST117. In Danish hospitals, between 2005–2014, the most frequently detected isolates were the ones with the VanA phenotype belonging to ST 18, ST117, ST 192, ST203, ST260. While in the year 2015, the majority of isolates belonged to ST203 and ST80 and, less often, to ST18 and ST192 and the new sequence types ST1196–ST1201 (50). In Norway, the most numerous VRE_{fm} strains belong to types ST17 and ST78, while in Finland, the ST17 type carrying the VanA phenotype and ST484 representing the VanB phenotype are dominant. In Sweden, the most often detected is ST192, and in Holland these are ST16 and ST117 (11,17,51).

Resistance of *E. faecium* isolates in Poland. In Poland, we encountered vancomycin-resistant enterococcal isolates as late as in the second half of the 1990s. Around the end of 1996, first *E. faecium* strains carrying the vanA operon were isolated from adult hematological patients of the Clinical Hospital no. 1 in Gdansk (Fig. 1) (52). On the other hand, first VRE_{fm} strains with the VanB phenotype were isolated in 1999 from a patient hospitalized in Warszawa and subjected to long-term vancomycin therapy (53). The first epidemic outbreak caused by VRE_{fm} with the VanB phenotype took place in another Warszawa hospital taking care of hematological patients at the end of 1999 (53).

The resistance of VRE_{fm} isolates in our country can be estimated on the basis of the data from annual reports on the sanitary condition of the country presented by the Chief Sanitary Inspectorate. This information indicate the occurrence of epidemic outbreaks in institutions carrying out medical activities in Poland. From these data, we can conclude that the incidence of epidemic outbreaks caused by these isolates was at a low level, which from 2013 to 2015 did not exceed 2% (54,55). However, in the following year, there was a significant increase in the number of outbreaks (from 1.7% in 2015 to 4.3% in 2016) (56). VRE_{fm} iso-

ST63, ST103 i ST578, a także z linii 18 typu sekwencyjne ST18 i ST262 (47). W Portugalii w latach 90. XX wieku dominowały izolaty należące do typu sekwencyjnego ST18, następnie dominowały jego warianty ST18 i ST132. Identyfikowano również, chociaż znacznie rzadziej, warianty linii ST17 (ST80 i ST656) oraz ST78, które wykrywano w szpitalach w całym kraju w ostatnich latach. Na początku XXI wieku w Niemczech dominował typ ST203, ST78 i ST117, natomiast w ostatnich latach w szpitalach w całych Niemczech wykazano obecność VRE_{fm} ST192 związanego z fenotypem VanB (48). Typ sekwencyjny ST78 był również często identyfikowany w izolatach od pacjentów hospitalizowanych we Włoszech w pierwszej i na początku drugiej dekady XXI wieku (49). W ostatniej dekadzie wśród pacjentów hospitalizowanych w duńskich szpitalach rozprzestrzenił się typ sekwencyjny ST203 charakteryzujący się fenotypem oporności VanA. Mniej rozpowszechnione były typy sekwencyjne niosące fenotyp VanA - ST80 i ST117. W duńskich szpitalach w latach 2005-2014 najczęściej wykrywano izolaty o fenotypie VanA należące do ST 18, ST117, ST 192, ST203, ST260. Natomiast w roku 2015 większość izolatów należała do ST203 i ST80 oraz rzadziej do ST18 i ST192 oraz nowych typów sekwencyjnych ST1196–ST1201 (50). W Norwegii najliczniej występują szczepy VRE_{fm} należące do typu ST17 oraz ST78, natomiast w Finlandii dominuje typ ST17 niosący fenotyp VanA oraz ST484 prezentujący fenotyp VanB. W Szwecji najczęściej wykrywany jest ST192, a w Holandii ST16 i ST117 (11,17,51).

Oporność izolatów *E. faecium* w Polsce. W Polsce z opornymi na wankomycynę izolatami enterokoków zetknęliśmy się dopiero w drugiej połowie lat 90. XX wieku. Na przełomie 1996/1997 roku wyizolowano wśród dorosłych pacjentów hematologicznych w Szpitalu Klinicznym nr 1 w Gdańsku pierwsze szczepy z gatunku *E. faecium* niosące operon vanA (Ryc. 1) (52). Natomiast pierwsze szczepy VRE_{fm} o fenotypie VanB, wyizolowano w 1999 r. od hospitalizowanej w warszawskim szpitalu pacjentki poddanej długotrwałej terapii wankomycyną (53). Pierwsze ognisko epidemiczne wywołane VRE_{fm} o fenotypie VanB miało miejsce w innym warszawskim szpitalu hospitalizującym pacjentów hematologicznych na przełomie lat 1999/2000 (53).

O oporności izolatów VRE_{fm} w naszym kraju możemy wnioskować na podstawie danych z corocznych raportów o stanie sanitarnym kraju przedstawianych przez Główny Inspektorat Sanitarny. Są to dane wykazujące występowanie ognisk epidemicznych w podmiotach wykonujących działalność leczniczą w Polsce. Wynika z nich, że częstość ognisk epidemicznych o tej etiologii występowała na niskim poziomie, który od 2013 do 2015 roku nie przekroczył 2% (54,55). Natomiast w roku następnym odnotowano znaczny wzrost liczby ognisk (z 1,7% w 2015 do 4,3% w 2016 roku) (56). Izolaty VRE_{fm} stanowiły jeden

lates were one of the most frequently registered etiological agents (besides *K. pneumoniae*, MRSA and *A. baumannii*) from surgical site infections (SSI). But it should be noted that the percentage of SSI among all clinical forms of infections associated with HAI in the years 2013–2015 was gradually decreasing (6.9% in 2013, 4.5% in 2014 and 1.8% in 2015, respectively), while in 2016 it increased to 3.8% (54,55,56).

The presence of VRE fm , measured by the number of epidemic outbreaks reported, does not reflect the actual scale of VRE fm incidence in Poland. Therefore, it is beneficial to simultaneously analyze the data reported by our country to the EARS-Net. According to these data, resistance to vancomycin among the *E. faecium* isolates has systematically increased in Poland in the years 2013–2016 and reached 25.2% in 2016 (Fig. 2).

z najczęściej rejestrowanych czynników etiologicznych (obok *K. pneumoniae*, MRSA i *A. baumannii*) z zakażeń miejsca operowanego (ZMO). Należy jednak podkreślić, iż udział procentowy ZMO wśród wszystkich postaci klinicznych zakażeń związanych z HAI w latach 2013–2015 stopniowo spadał (odpowiednio 6,9% w 2013, 4,5% w 2014 oraz 1,8% w 2015), natomiast w 2016 roku wzrósł do poziomu 3,8% (54,55,56).

Poziom obecności VRE fm mierzony liczbą zgłoszonych ognisk epidemicznych nie odzwierciedla faktycznej skali zjawiska występowania VRE fm w Polsce, dlatego warto równocześnie analizować dane zgłaszane przez nasz kraj do sieci EARS-Net. Według tych danych w Polsce oporność na wankomycynę wśród izolatów *E. faecium* w latach 2013–2016 systematycznie wzrastała osiągając w 2016 roku poziom 25,2% (Ryc. 2).

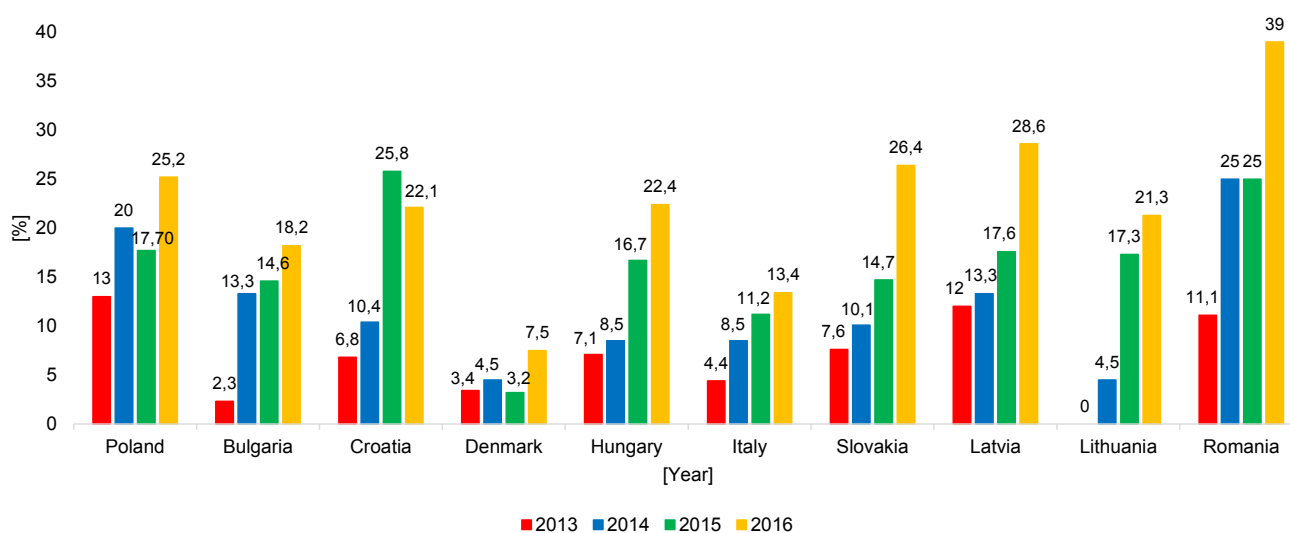


Fig. 2. Proportion of vancomycin-resistant *E. faecium* strains among all *E. faecium* strains isolated from bloodstream infections in Poland and European countries with upward trend in the years 2013–2016. Elaboration based on (45, 46).

Ryc. 2. Odsetek szczepów VRE fm wśród wszystkich szczepów *E. faecium* izolowanych z zakażeń inwazyjnych w Polsce i krajach europejskich odnotowujących tendencję wzrostową w latach 2013–2016. Opracowanie według (45, 46).

VRE fm isolated from HAI in Poland belong to hospital lines and ST types characteristic of the strains belonging to the *E. faecium* CC17 hospital clone which is widespread both in our country and in other European countries (57–59).

In 2005, a characteristic shift was started as regards the proportion of VRE fm isolates belonging to lines 17/18 and line 78. It consists in a significantly more frequent occurrence of line 78 among isolates resistant to glycopeptides with the VanA phenotype in Poland (59). The vast majority of isolates with the VanA phenotype grouped in the hospital line 17/18 is represented mainly by ST17, ST117, ST18, ST132, ST202; while from the line 78, they belong to ST78, ST192 and ST412. In Poland, ST203 and ST16 types were detected very rarely in recent years or they were not present at all (57,58).

VRE fm izolowane z zakażeń HAI w Polsce należą do linii szpitalnych i typów ST charakteryzujących szczepy należące do klonu szpitalnego CC17 *E. faecium* rozpowszechnionego zarówno w naszym kraju, jak i w innych krajach europejskich (57–59).

W 2005 roku zapoczątkowana została charakterystyczna zmiana proporcji izolatów VRE fm należących do linii 17/18 i linii 78, polegająca na znacznie częstszym występowaniu w Polsce wśród izolatów opornych na glikopeptydy o fenotypie VanA linii 78 (59). Zdecydowana większość izolatów posiadających fenotyp VanA zgrupowanych w linii szpitalnej 17/18, głównie reprezentowana jest przez ST17, ST117, ST18, ST132, ST202, natomiast z linii 78 należących do ST78, ST192 i ST412. W Polsce typy ST203 i ST16 wykrywane były w ostatnich latach bardzo rzadko lub w ogóle były nieobecne (57,58).

Among the strains causing HAIs isolated in Polish hospitals, the ones belonging to the ST18 type have resistance to VanB-type glycopeptides. The spread of strains from line 78 is considered a relevant factor in the increasing resistance to VanB-type vancomycin, which is particularly reflected in the epidemiological situation in Australia (21).

CONCLUSION

HAIs caused by *VREfm* constitute a relevant threat for the public health and made it necessary to create and conduct surveillance of this phenomenon. While the majority of *VREfm* strains in the world represent the VanA phenotype; in Australia and Southeast Asia, the VanB phenotype prevails.

The significance of the CC17 epidemic clone for hospital treatment and the rapid local and global development of this clone result in the need for devising programs aimed at early detection in order to prevent the spread of *VREfm* in the hospital population. Unfortunately, only some countries follow the changes of the epidemiological situation as regards *VREfm*. Poor supervision is related to the lack of data for some regions. In certain countries, especially in Africa, the information comes from few scientific reports or there is a lack of reliable data. A particular disadvantage of surveillance systems concerns reporting the infections, because it is generally voluntary. This implies problems in the interpretation of the current epidemiological situation as regards *VREfm*. Nevertheless, thanks to the data from the network, the trends and changes in the epidemiological situation can be assessed.

Currently, the incidence of infections caused by *VREfm* varies depending on the geographical region. The global tendency of *VREfm* incidence is however, on the rise.

VREfm isolated from HAIs and belonging to main hospital lines 18, 17 and 78 and ST types characteristic of strains belonging to the CC17 hospital clone spread locally and, over time, gain global reach.

REFERENCES

1. Cattoir V, Leclerc R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother* 2013;68:731–42.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1–12.
3. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res Int* 2016 <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2475067/>
4. Ranotkar S, Kumar P, Zutshi S, et al. Vancomycin-resistant enterococci: Troublemaker of the 21st century. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2(4):205–12.
5. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2015;(49):69–85.
6. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical mani-

Wśród izolowanych w polskich szpitalach szczepów powodujących HAI, należące do typu ST18, posiadają oporność na glikopeptydy typu VanB. Rozprzestrzenianie szczepów linii 78 uznaje się za znaczący czynnik zwiększającej się oporności na wankomycynę typu VanB, co szczególnie odzwierciedla się w epidemiologicznej sytuacji w Australii (21).

PODSUMOWANIE

Zakażenia HAI o etiologii *VREfm* stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego, co wymogło powstanie i prowadzenie nadzoru nad tym zjawiskiem. Podczas gdy większość szczepów *VREfm* na świecie prezentuje fenotyp VanA, w Australii i południowo-wschodniej Azji dominuje fenotyp VanB.

Znaczenie klonu epidemicznego CC17 dla leczenia szpitalnego oraz szybki rozwój lokalny i globalny tego klonu powodują potrzebę opracowania programów zaprojektowanych do wczesnego wykrywania, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się *VREfm* wśród populacji szpitalnych. Niestety tylko niektóre kraje śledzą zmiany sytuacji epidemiologicznej w zakresie *VREfm*. Słaby nadzór jest związany z brakiem danych dla niektórych regionów. W niektórych krajach, szczególnie afrykańskich, informacje pochodzą z nielicznych doniesień naukowych lub brakuje wiarygodnych danych. Pewną wadą systemów monitorujących jest zgłaszalność zakażeń, która w większości jest dobrowolna. To implikuje problemy w interpretacji obecnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie *VREfm*. Niemniej jednak, dzięki danym z sieci można ocenić tendencje i zmiany sytuacji epidemiologicznej.

Obecnie częstość zakażeń o etiologii *VREfm* jest zróżnicowana pod względem poziomu w zależności od regionu geograficznego. Ogólnoświatowa tendencja występowania *VREfm* jest jednak wzrostowa.

VREfm izolowane z zakażeń HAI, należące do głównych linii szpitalnych 18, 17 i 78 i typów ST charakteryzujących szczepy należące do klonu szpitalnego CC17, rozprzestrzeniają się lokalnie oraz z czasem przybierają zasięg globalny.

- festations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015;8:217–30.
7. ResistanceMap <https://resistancemap.cddep.org/>
 8. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47):pii:19046. <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.13.47.19046-en>
 9. Raven KE, Reuter S, Reynolds R, et al. A decade of genomic history for healthcare-associated *Enterococcus faecium* in the United Kingdom and Ireland. *Genome Res* 2016;26(10):1388–96. <http://genome.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/gr.204024.116>
 10. María Sánchez-Díaz A, Romero-Hernández B, Conde-Moreno E, et al. New Insights into the *Enterococcus faecium* and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* Host Interaction Mechanisms. *PLoS One* 2016;11(7):e0159159. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0159159&type=printable>
 11. Mikalsen T, Pedersen T, Willems R, et al. Investigating the mobilome in clinically important lineages of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *BMC Genomics* 2015;16:282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438569/>
 12. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(11):1288–301.
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). PSA - NHSN Data on Antibiotic-Resistant HAIs - Map View <https://gis.cdc.gov/grasp/PSA/MapView.html>
 14. Arias C, Murray B. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2013;10(4):266–78.
 15. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163–70.
 16. Galloway-Peña JR, Nallapareddy SR, Arias CA, et al. Analysis of clonality and antibiotic resistance among early clinical isolates of *Enterococcus faecium* in the United States. *J Infect Dis* 2009;200(10):1566–73. <https://academic.oup.com/jid/articlelookup/doi/10.1086/644790>
 17. Freitas AR, Tedim AP, Francia M V, et al. Multilevel population genetic analysis of *vanA* and *vanB* *Enterococcus faecium* causing nosocomial outbreaks in 27 countries (1986–2012). *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3351–66.
 18. Wang G, Kamalakaran S, Dhand A, et al. Identification of a novel clone, ST736, among *Enterococcus faecium* clinical isolates and its association with daptomycin nonsusceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4848–54. <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.02683-14>
 19. Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. (CARA) <https://www.can-r.ca/study.php?study=canw2015&year=2015>
 20. McCracken M, Wong A, Mitchell R, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999-2009. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(7):1505–9.
 21. Coombs GW, Pearson JC, Daley DA, et al. Molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in Australia. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):897–905.
 22. Coombs G, Daley D. The Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterococcal Sepsis Outcome Program (AESOP) 2016 Final Report 2016 <http://www.agargroup.org/files/AESOP2016FinalReport2017.pdf>
 23. Second Australian report on antimicrobial use and resistance in human health. 2017 <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2017/08/AURA-2017-Second-Australian-report-on-Antimicrobial-Use-and-Resistance-in-human-health.pdf>
 24. Panesso D, Reyes J, Rincón S, et al. Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: a Prospective, Multicenter Study in South American Hospitals. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1562–9.
 25. Camargo IL, Gilmore MS, Darini AL. Multilocus sequence typing and analysis of putative virulence factors in vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* isolates from Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(11):1123–30.
 26. Khan MA, Northwood JB, Loor RG, et al. High prevalence of ST-78 infection-associated vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from hospitals in Asunción, Paraguay. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(6):624–7.
 27. Merlo TP, Dabul AN, Camargo IL. Different *VanA* Elements in *E. faecalis* and in *E. faecium* Suggest at Least Two Origins of Tn *1546* Among VRE in a Brazilian Hospital. *Microb Drug Resist* 2015;21(3):320–8.
 28. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, et al. The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1310–8.
 29. Suzuki M, Koyano S, Okugawa S, et al. Diversity of vancomycin-resistant enterococci in

- a low endemicity area. *J Glob Antimicrob Resist* 2014;2(2):115–8.
30. Matsushima A, Takakura S, Yamamoto M, et al. Regional spread and control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Kyoto, Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1095–100.
 31. Sun H, Wang H, Xu Y, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. clinical isolates recovered from hospitalized patients among several medical institutions in China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(4):399–403.
 32. Yadav G, Thakuria B, Madan M, et al. Linezolid and Vancomycin Resistant *Enterococci*: A Therapeutic Problem. *J Clin Diagnostic Res* 2017;11(8):GC07-GC11.
 33. Tripathi A, Shukla SK, Singh A, et al. Prevalence, outcome and risk factor associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* at a Tertiary Care Hospital in Northern India. *Indian J Med Microbiol* 2016;34(1):38–45.
 34. Yang J, Jiang Y, Guo L, et al. Prevalence of Diverse Clones of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* ST78 in a Chinese Hospital. *Microb Drug Resist* 2016;22(4):294–300.
 35. Cha J-O, Jung Y-H, Lee HR, et al. Comparison of genetic epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from humans and poultry. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 8):1121–8.
 36. Kwon KH, Hwang SY, Moon BY, et al. Occurrence of antimicrobial resistance and virulence genes, and distribution of enterococcal clonal complex 17 from animals and human beings in Korea. *J Vet Diagnostic Investig* 2012;24(5):924–31.
 37. Park SH, Park C, Choi S-M, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bloodstream infections among patients with neutropenia over a 6-year period in South Korea. *Microb Drug Resist* 2011;17(1):59–65.
 38. Koh TH, Hsu L-Y, Chiu L-L, et al. Emergence of epidemic clones of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Singapore. *J Hosp Infect* 2006;63(2):234–6.
 39. Elhani D, Klibi N, Dziri R, et al. vanA-containing *E. faecium* isolates of clonal. Elhani D, Klibi N, Dziri R, et al. vanA-containing *E. faecium* isolates of clonal complex CC17 in clinical and environmental samples in a Tunisian hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(1):60–3.
 40. Moemen D, Tawfeek D, Badawy W. Healthcare-associated vancomycin resistant *Enterococcus faecium* infections in the Mansoura University Hospitals intensive care units, Egypt. *Braz J Microbiol* 2015;46(3):777–83.
 41. Dziri R, Lozano C, Ben Said L, et al. Multidrug-resistant enterococci in the hospital environment: detection of novel vancomycin-resistant *E. faecium* clone ST910. *J Infect Dev Ctries* 2016;10(8):799–806.
 42. Djahmi N, Boutet-Dubois A, Nedjai S, et al. Molecular epidemiology of *Enterococcus* sp. isolated in a university hospital in Algeria. *Scand J Infect Dis* 2012;44(9):656–62.
 43. Bourafa N, Abat C, Loucif L, et al. Identification of vancomycin-susceptible major clones of clinical *Enterococcus* from Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;6:78–83.
 44. The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). About the network. <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>
 45. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC;2017:65–69. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
 46. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016:11–12. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf
 47. Tedim AP, Ruíz-Garbajosa P, Rodríguez MC, et al. Long-term clonal dynamics of *Enterococcus faecium* strains causing bloodstream infections (1995–2015) in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):48–55.
 48. Bender JK, Kalmbach A, Fleige C, et al. Population structure and acquisition of the vanB resistance determinant in German clinical isolates of *Enterococcus faecium* ST192. *Sci Rep* 2016;6(1):21847.
 49. Fallico L, Boldrin C, Grossato A, et al. Molecular epidemiology of *Enterococcus faecium* isolates from an Italian hospital. *Infection* 2011;39(2):127–33.
 50. Hammerum AM, Baig S, Kamel Y, et al. Emergence of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005–15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2184–90.
 51. Lam MM, Seemann T, Tobias NJ, et al. Comparative analysis of the complete genome of an epidemic hospital sequence type 203 clone of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *BMC Genomics* 2013;14(1):595.
 52. Samet A, Bronk M, Hellmann A, et al. Isolation and epidemiological study of vancomycin-

- resistant *Enterococcus faecium* from patients of a haematological unit in Poland. *J Hosp Infect* 1999;41(2):137–43.
53. Kawalec M, Gniadkowski M, Zielińska U, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain carrying the vanB2 gene variant in a Polish hospital. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):811–5.
54. Główny Inspektorat Sanitarny. Występowanie ognisk epidemicznych w podmiotach leczniczych w Polsce w 2014 roku. W: Stan sanitarny kraju w roku 2014. 2014;38–44.
55. Główny Inspektorat Sanitarny. Sytuacja epidemiologiczna w polskich szpitalach – ogniska epidemiczne 2015 r. W: Stan sanitarny kraju w roku 2015. Warszawa; 2016;83–91.
56. Główny Inspektorat Sanitarny. Podsumowanie sytuacji chorób zakaźnych w populacji ogólnej. W: Stan sanitarny kraju w roku 2016. 2017;48–53.
57. Sadowy E, Sieńko A, Gawryszewska I, et al. High abundance and diversity of antimicrobial resistance determinants among early vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(9):1193–203.
58. Gawryszewska I, Żabicka D, Bojarska K, et al. Invasive enterococcal infections in Poland: the current epidemiological situation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(5):847–56.
59. Wardal E, Kuch A, Gawryszewska I, et al. Diversity of plasmids and Tn1546-type transposons among VanA *Enterococcus faecium* in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(2):313–28.

Received: 27.11.2017

Accepted for publication:

Otrzymano: 27.11.2017 r.

Zaakceptowano do publikacji: 24.01.2018

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Katarzyna Talaga-Ćwiertnia
Department of Mycology, Chair of Microbiology
Faculty of Medicine
Jagiellonian University Medical College
ul. Czysła 18, 31-121 Kraków
tel. 12/ 633 25 67 ext. 231
e-mail: katarzyna.talaga@uj.edu.pl