Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Krönke

Klinische Signifikanz von Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anja Schröder
aus Köln

promoviert am 14. Januar 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Harald Seifert

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J.-J. Vehreschild

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Harald Seifert

Frau Dr. med. Meyke Gillis

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.09.2019 (Unterschrift) ……

Die Ermittlung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Fälle erfolgte ohne meine Mitarbeit durch Frau Dr. med. Meyke Gillis im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität zu Köln.

Die mikrobiologischen Befunde wurden nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Harald Seifert und Frau Dr. med. Meyke Gillis von mir selbst ausgewertet.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Harald Seifert für seinen Einsatz, seine zuverlässige Unterstützung und seine Fähigkeit auch bei Rückschlägen immer eine Lösung zu finden.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Meyke Gillis für die Zusammenarbeit und Anleitung bedanken.

Für Valérie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 6

1 Einleitung 8

1.1 Mikrobiologie von Enterokokken 8
1.2 Historie des Genus *Enterococcus* 9
1.3 Epidemiologie 10
1.3.1 Natürliches Vorkommen von Enterokokken bei Tier und Mensch 11
1.3.2 Vorkommen von Enterokokken in der Umwelt 12
1.4 Virulenz und klinische Bedeutung von Enterokokken 13
1.4.1 Pathogenitätsfaktoren von Enterokokken 14
1.4.2 Klinische Bedeutung von Enterokokken-Infektionen 18
1.4.3 Pathogenese von Enterokokken-Infektionen 21
1.4.4 Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken 26
1.5 Mikrobiologische Diagnostik von Enterokokken-Infektionen 31
1.5.1 Blutkulturdiagnostik: Stellenwert und Einschränkungen 32
1.5.2 Klinische Signifikanz von Blutkulturen mit Enterokokken-Nachweis 36
1.5.3 Praktische Konsequenzen schwer interpretierbarer Blutkulturdiagnostik 39
1.5.4 Enterokokken-Nachweis aus anderen Materialien 39

2 Fragestellung 40

3 Material und Methoden 40

3.1 Identifizierung der Fallpatienten 40
3.2 Hinzunahme weiterer mikrobiologischer Daten 42
3.2.1 Daten-Sichtung 42
3.2.2 Erstellung einer Datentabelle 42
3.3. Entwicklung eines auf mikrobiologischen Daten basierenden Scores zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Nachweises von *Enterococcus* spp. aus der Blutkultur 45
3.3.1 Kriterium 1: Blutkulturen an Tag 0 46
3.3.2 Kriterium 2: Blutkulturen im Kontrollzeitraum II 48
3.3.3 Kriterium 3: Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien 48
3.3.4 Gruppenkonstellation 49
3.3.4.1 Kontamination 49
3.3.4.2 Mögliche Blutstrominfektion 49

3.3.4.3 Wahrscheinliche Blutstrominfektion 50
3.3.4.4 Klinisch relevante Blutstrominfektion 50
4 Ergebnisse 52
4.1 Patientenkollektiv und untersuchtes Material 52
4.2 Nachgewiesene *Enterococcus* Spezies 54
4.3 Einordnung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen 54
4.3.1 Einordung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen in den einzelnen Jahren 54
4.3.2 Zugehörigkeit der verschiedenen Spezies zu den klinischen Beurteilungsgruppen 56
4.3.2.1 Anteil der E. faecalis und E. faecium Isolate an den relevanten Blutstrominfektionen 57
4.4 Bedeutung von Vancomycin-resistenten *Enterococcus* spp. (VRE) 58
4.5 Bedeutung des Nachweises von *Enterococcus* spp. in anderen Materialien 61
4.6 Begleiterreger in den Blutkulturen 63
4.7 Nachweise von *Enterococcus* spp. in den verschiedenen Kliniken 65
5 Diskussion 65
6 Zusammenfassung 87
7 Ausblick 89
8 Literaturverzeichnis 91
9.1 Abbildungsverzeichnis 98
9.2 Tabellenverzeichnis 99
10 Lebenslauf ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

1 Einleitung

1.1 Mikrobiologie von Enterokokken

Enterokokken sind Gram-positive kugelförmige Bakterien, welche einzeln, paarig oder in Ketten angeordnet vorliegen können und aerob sowie fakultativ anaerob auftreten [1]. Sie weisen charakteristische Eigenschaften der Milchsäurebakterien auf. So sind sie in der Lage, Zucker zu Milchsäure umzuwandeln (Fermentierung). Sie sind Katalase-negativ und nicht sporenbildend [2]. Tabelle 1 führt die Eigenschaften auf, über welche Milchsäurebakterien definiert werden.

Tabelle 1: Eigenschaften der Milchsäurebakterien

Merkmale	Ausprägung
Gram-Eigenschaft	Gram-positiv
Sporenbildung	nicht sporenbildend
Wachstumsbedingungen	aerotolerant/anaerob
Katalase	negativ
Vorherrschendes Endprodukt nach der Fermentierung von Kohlenhydraten	Milchsäure
Habitat	Gastrointestinaltrakt von Tier und Mensch, Vaginalflora, natürlich oder künstlich fermentierte Lebens- und Futtermittel, Pflanzen, Früchte

Aus [2]

In der Regel weisen Enterokokken bei Wachstum auf bluthaltigen Nährmedien Alpha- oder Gamma-Hämolyse auf, bei einigen Stämmen kann auch eine Beta-Hämolyse auf Blutagar vorkommen. Ein Großteil der Enterokokken reagiert mit dem Antiserum der Lancefield-Gruppe D [3].

Enterokokken zeichnen sich durch eine hohe Widerstandskraft aus und trotzen verschiedensten Umweltbedingungen. Das Bakterium ist in der Lage, bei Temperaturen zwischen 5 und 50 °C zu wachsen, wobei das Temperaturoptimum bei 42,7 °C liegt [4]. Viele Arten überleben ein Erhitzen von 60 °C über 30 Minuten [5]. Bei einem pH Optimum von 7,5 tolerieren sie pH-Schwankungen zwischen 4,6 und 9,9 und sind zu einem Wachstum sowohl in 40%iger Gallensäure sowie in 6,5% Kochsalzlösung in der Lage [4, 6]. Hyper-, sowie

hypotone Umgebungen dienen dem Bakterium als Lebensraum [7]. Zudem sind Enterokokken resistent gegen Austrocknen und können auf unbelebten Oberflächen überleben [6].

1.2 Historie des Genus *Enterococcus*

Zum ersten Mal wurden Enterokokken im Jahre 1899 durch Thiercelin beschrieben, welcher potentiell pathogene Diplokokken im Gastrointestinaltrakt gefunden hatte [8]. Noch im selben Jahr wurde der erste durch Enterokokken hervorgerufene klinische Fall von Endokarditis publiziert [9] und im Jahr 1903 bezeichneten Thiercelin und Jouhaud den Erreger erstmals als „*Enterococcus*“ [10]. Im Jahre 1933, als Lancefield et al. eine Einteilung der Streptokokken vornahmen, ordneten sie die Enterokokken den Streptokokken der Gruppe D zu. Da Enterokokken typische Eigenschaften der Streptokokken wie Alpha-Hämolyse und eine Expression des D-Gruppen Antigens aufweisen können, bestand diese Einteilung lange Zeit fort [1, 11]. Auch Sherman wies den Enterokokken in seiner 1937 vorgenommenen Klassifizierung der Streptokokken eine von vier Gruppen zu und nannte sie „Faekalstreptokokken“ [12]. Die Schwierigkeiten bei der Klassifikation sind darauf zurückzuführen, dass erstens eine Gruppierung der verschiedenen Enterokokken-Arten aufgrund ihrer Vielgestaltigkeit problematisch ist [2]. Zweitens ist die Differenzierung von anderen Gram-positiven, Katalase-negativen Kokken durch das Fehlen rein phänotypischer Unterscheidungsmerkmale erschwert [1, 2]. Insbesondere eine Abgrenzung der Enterokokken von Streptokokken, die aufgrund ihrer Antigenpräsentation der Lancefieldgruppe D angehören (*Streptococcus bovis, S. alactolyticus und S. equinus*), gelingt phänotypisch lediglich durch ihr fehlendes Wachstum in 6,5% Kochsalzlösung bei 10 °C. Erst 1984 konnte durch die Einführung von DNA-Hybridisierung und 16S rDNA-Sequenzierung eine definitive Abgrenzung von den Streptokokken vorgenommen werden [11]. Seitdem werden die Enterokokken als eigene Gattung geführt.

Seit der Erstbeschreibung wurden bis heute über 40 verschiedene Enterokokken-Spezies klassifiziert [7], von denen *Enterococcus faecalis und E. faecium* die größte klinische Bedeutung zukommt [1]. Die Bemühungen, Enterokokken genauer zu klassifizieren sind relativ jung, da Enterokokken lange Zeit als apathogen eingestuft wurden. Neben modernen Verfahren zur Genotypisierung werden besondere Eigenschaften, wie das Wachstum auf

selektiven Nährmedien und bei bestimmten Temperaturen sowie die jeweiligen Fermentierungsmuster der verschiedenen Arten zur Differenzierung berücksichtigt [2].

1.3 Epidemiologie

Die Häufigkeit von Enterokokken-Infektionen durch *E. faecium* und *E. faecalis* in Kliniken in den USA und Europa nimmt stetig zu [13-15]. Enterokokken sind heute (Stand 2017) die zweithäufigsten Erreger nosokomialer Infektionen [16]. In den USA waren sie zwischen 2011 und 2014 für bis zu 14 % aller nosokomialen Infektionen und für fast 40 % der Katheter-assoziierten Infektionen verantwortlich. Daten des National Healthcare Safety Network belegen, dass Enterokokken die dritthäufigsten im Rahmen Katheter-assoziierter Harnwegsinfektionen isolierten Erreger sind [17]. Ubrig et al. untersuchten das Erregerspektrum bei Patienten mit Harnwegsinfektionen in einer urologischen Großpraxis in Deutschland zwischen 2005 und 2012 und beobachteten eine Zunahme von Enterokokken-bedingten Erkrankungen bei den ambulanten Infektionen, während der Anteil von *Escherichia coli*, dem häufigsten Erreger, signifikant abnahm [18].

Bei hämatoonkologischen Patienten zählen Enterokokken neben Koagulase-negativen Staphylokokken, vergrünenden Streptokokken und *E. coli* mittlerweile zu den häufigsten bei Blutstrominfektionen (BSI) nachgewiesenen Erregern [19, 20]. Insbesondere bei intensivmedizinisch betreuten Patienten sind BSI mit Enterokokken mit einer vergleichsweise hohen Letalität von über 40 % assoziiert [20]. Insgesamt wird die Letalität der Enterokokkensepsis je nach Quelle mit 28-58% angegeben [21, 22]. Tabelle 2 zeigt die am häufigsten im Rahmen von Blutstrominfektionen isolierten Erreger und die jeweilige Sterblichkeitsrate.

Tabelle 2: Die häufigsten im Rahmen monomikrobieller nosokomialer Blutstrominfektionen isolierten Erreger

Erreger	Rangplatz der prozentualen Auftretenshäufigkeit bei BSI		Letalitätsrate (%)	
	Insgesamt	Intensivstation	Insgesamt	Intensivstation
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	1	1	20,7	25,7
S. aureus	2	2	25,4	34,4
Enterococcus species	3	4	33,9	43,0
Candida species	4	3	39,2	47,1
Escherichia coli	5	8	22,4	33,9
Klebsiella species	6	7	27,6	37,4
Pseudomonas aeruginosa	7	5	38,7	47,9
Enterobacter species	8	6	26,7	32,5
Serratia species	9	9	27,4	33,9
Acinetobacter baumannii	10	10	34,0	43,4

Aus [20]

Ender der 1990er Jahre wurde in 80-90 % aller Enterokokken-assoziierten nosokomialen Infektionen *E. faecalis* als Erreger isoliert, wohingegen *E. faecium* nur in 10 bis 15 % der Fälle nachgewiesen wurde [23]. Dieses Verhältnis verschiebt sich jedoch zunehmend zugunsten von *E. faecium*. Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft bezeugen einen kontinuierlichen Anstieg des Anteils von *E. faecium* gegenüber *E. faecalis* Isolaten an allen Enterokokken-Infektionen (von 9,3 % im Jahre 1998 auf 41,4 % im Jahre 2010) [24]. Die Entwicklung dieses Erregers ist besorgniserregend, da *E. faecium* eine Vielzahl intrinsischer Resistenzmechanismen gegenüber Antibiotika aufweist und darüber hinaus weiter relevante Antibiotikaresistenzen entwickeln kann (s.u.) [16, 25].

1.3.1 Natürliches Vorkommen von Enterokokken bei Tier und Mensch

Enterokokken sind Kommensalen, also Lebewesen, die einen Wirt besiedeln, ihn als Lebensraum nutzen und sich von dessen Nahrungsrückständen ernähren, ohne ihn zu schädigen [7, 26]. Mundt et al. untersuchten 1963 hunderte Arten verschiedener Wildtiere und fanden Enterokokken in Säugetieren, Reptilien und Vögeln [27]. Selbst bei Insekten

konnten sie bereits nachgewiesen werden [7] und ihre weite Verbreitung legt die Vermutung nahe, dass alle Tiere potenziell durch Enterokokken besiedelt werden könnten [27].

Im menschlichen Körper finden sich Enterokokken gelegentlich in der Vaginalflora und den Gallenwegen und kolonisieren Haut und Atemwege [6, 21]. Als wichtigster Lebensraum dient dem Bakterium jedoch der Gastrointestinaltrakt. Dort besiedelt es jeden Abschnitt vom Mund bis zum Darmausgang [6, 7, 21, 28]. 10^{12} kommensale Bakterien, vorrangig Anaerobier, befinden sich in jedem Gramm des menschlichen Darminhaltes, wobei Enterokokken einen eher geringen Anteil ausmachen [29]. Dennoch gehören sie zu der natürlichen Mikroflora des Darmes [2]. Hier leisten sie einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung des mikrobiellen Gleichgewichtes, interagieren mit dem lokalen Immunsystem und gehen symbiotische Verbindungen mit anderen Darmbakterien ein.

Die konkurrenzlos häufigsten Enterokokken-Vertreter im menschlichen Gastrointestinaltrakt sind *E. faecium* und *E. faecalis*, wobei der dominante *E. faecalis* etwa 100fach häufiger auftritt [16]. In der Tierzucht (s.u.) sind auch andere Spezies, wie *E. cecorum, E. gallinarum* oder *E. avium* nicht ungewöhnlich [2].

1.3.2 Vorkommen von Enterokokken in der Umwelt

Auch in der Umwelt kommen Enterokokken ubiquitär vor. Man findet sie auf Pflanzen sowie in der unbelebten Umwelt, im Boden und im Wasser [6, 7, 28].

Zudem werden Enterokokken durch den Menschen auf unterschiedliche Weise industriell genutzt. In der Lebensmittel-Industrie finden sie als Kulturorganismen zum Beispiel im Rahmen der Käseproduktion und als Nahrungsergänzungsmittel Verwendung [30]. Sie können Fermentierungsvorgänge unterstützen, finden sich in Milchprodukten und wenn sie als Probiotika der Nahrung beigefügt werden, wird ihnen ein gesundheitsfördernder Effekt zugesprochen [2, 7].

Besonders häufig finden sich Enterokokken in der Tierzucht in Nutztieren wie Geflügel und Schweinen. Folglich sind gerade tierische Nahrungsmittel häufig mit dem Bakterium besiedelt [2]. Ein Enterokokken-Nachweis galt dementsprechend lange als Indikator für fäkale Lebensmittelkontaminationen [2]. Wegen ihres ubiquitären Vorkommens werden die Bakterien heute jedoch zunehmend als normaler Teil der Mikroflora in Nahrungsmitteln

angesehen [7, 31]. Tabelle 3 führt das Vorkommen von Enterokokken in Lebensmitteln tierischen Ursprunges auf. *E. faecalis* ist gefolgt von *E. faecium* am häufigsten anzutreffen.

Tabelle 3: Vorkommen verschiedener Enterokokken-Spezies in tierischen Lebensmitteln

Spezies	Käse	Fisch/Schalentiere	Fleisch
E. faecalis	(+)	+	+
E. faecium	++	(+)	++
E. durans	(+)		(+)
E. gallinarum		(+)	(+)
E. casseliflavus			(+)
E. mundtii		(+)	(+)

Vorkommenshäufigkeit ++: gewöhnlich; +: häufig; (+): gelegentlich.

Aus [2]

1.4 Virulenz und klinische Bedeutung von Enterokokken

Lange galten Enterokokken aufgrund ihres natürlichen Vorkommens im Mikrobiom des menschlichen Darmes und wegen der unbedenklichen Verwendung als Probiotika als apathogen und für den klinischen Kontext als unbedeutend [1, 13]. Enterokokken sind weniger virulent als andere klassisch pathogene Gram-positive Keime wie *Staphylococcus aureus* oder *S. pyogenes* [25]. Eine Besiedelung durch Enterokokken kommt häufig vor, während relevante Infektionen noch immer verhältnismäßig selten sind [32]. Trotzdem steigt die Anzahl der durch Enterokokken verursachten Infektionen stetig an und im klinischen Kontext gehören Enterokokken bereits zu den am weitesten verbreiteten Erregern [25]. Zudem sind Enterokokken-assoziierte Infektionen mit einem schlechten klinischen Outcome und einer hohen Sterblichkeit assoziiert [13, 20], sodass das historische Bild der Enterokokken als lediglich sekundär pathogenem Erreger revidiert worden ist [25].

Eine klinische Bedeutung kommt dabei nach Angaben des Robert Koch-Institutes hauptsächlich den beiden Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* zu [14]. Der wichtigste und häufigste Infektionsauslöser ist *E. faecalis* [23]. Wie im Kapitel Epidemiologie beschrieben,

steigt jedoch der Anteil von *E. faecium* an Enterokokken-assoziierten Infektionen im Verhältnis zu *E. faecalis* immer weiter an [16]. *E. faecium* ist für die Mehrheit der durch Enterokokken verursachten invasiven Infektionen verantwortlich [23]. Auch weist er verglichen mit *E. faecalis* vermehrt Antibiotikaresistenzen auf. Das klinische Outcome bei durch *E. faecium* ausgelösten Infektionen ist besonders schlecht und die Letalität höher als bei Patienten, welche mit *E. faecalis* infiziert sind [15, 23, 25, 33]. Insbesondere *E. faecium* sorgt daher als pathogener Keim zunehmend für Besorgnis. Andere Enterokokken-Spezies, wie der von Samuel et al. auf einer hämatoonkologischen Station nachgewiesene *E. raffinosus* treten im Rahmen von Infektionen dagegen nur sporadisch auf [34].

1.4.1 Pathogenitätsfaktoren von Enterokokken

Die Pathogenität von Enterokokken gründet sich auf verschiedene Mechanismen, zu denen spezielle, bakterieneigene Virulenz-Faktoren zählen [16]. Ohne diese „Werkzeuge“ und Fähigkeiten wären Enterokokken weniger infektiös und die klinischen Folgen einer Infektion abgemildert.

Allen voran ihre enorme Widerstandskraft und Anpassungsfähigkeit erlaubt ihnen ein Überleben unter suboptimalen Bedingungen wie dem Krankenhausumfeld [3, 13]. Zudem sind Enterokokken in der Lage, durch eine Reihe von Mechanismen, welche Gegenstand aktueller Forschung sind, einer zellulären körperlichen Immunantwort und einer Vernichtung durch Makrophagen entgegenzuwirken [26], eine Suppression von Entzündungsmediatoren, wie Zytokinen und Chemokinen konnte bei ihnen nachgewiesen werden [35].

Enterokokken sezernieren verschiedene pathogene Substanzen wie Hämolysin-Cytolysin, ein Toxin, welches andere Bakterien abtöten und menschliche Blutzellen lysieren kann [36, 37]. Hydrolytische Enzyme wie Gelatinase und Serinproteasen können das Gewebe des Wirtes schädigen und sind an der Biofilmbildung (s.u.) beteiligt [3].

Die Fähigkeit, an Urothel und anderen Epithelien, an Endothelien, Leukozyten oder der Extrazellulärmatrix zu haften, stellt einen essentiellen ersten Schritt bei der Kolonisierung und in frühen Infektionsstadien dar und macht Enterokokken zu bedeutsamen Auslösern von Infektionen wie Endokarditiden und Harnwegsinfektionen [1, 26, 38, 39].

Einige in der Zellwand der Enterokokken verankerte Oberflächenproteine sind für die Virulenz im menschlichen Körper entscheidend, da diese Proteine häufig den ersten Kontakt zwischen dem Bakterium und der Wirtszelle herstellen und die Anheftung sowie die darauf folgende Kolonisierung ermöglichen [1, 38]. Die proteinvermittelten Funktionen sind Gegenstand aktueller Forschung und nicht alle Strukturen sind gleichermaßen verstanden [38].

Eine für die Kolonisierung eines Wirtes wichtige Proteingruppe sind die sogenannten „microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules“ (MSCRAMM), die an Kollagen und andere Strukturen in der Extrazellulärmatrix binden und so für die feste Adhäsion im Gewebe essentiell sind [38]. Zu den wichtigsten Vertretern dieser Gruppe zählen Acm (Adhesin of collagen from *E. faecium*) und Ace (Adhesin of collagen from *E. faecalis*). Auch diese Proteine sind an der Pathogenese der Endokarditis beteiligt, indem sie in den frühen Stadien die Adhäsion und Kolonisierung an beschädigten Herzklappen unterstützen und im Verlauf für die Bildung von Klappenvegetationen benötigt werden [40].

„Aggregation Substance“ (AS) ist das am längsten bekannte Oberflächenprotein der Enterokokken [16, 38]. Dem Glykoprotein kommt eine weitreichende Bedeutung bei Enterokokken-bedingten Infektionen zu. Es vermittelt eine feste Adhäsion an Geweben, indem es an Bestandteilen der Extrazellulärmatrix wie Fibrin oder Kollagen Typ I bindet. Zudem konnte AS mit einer verstärkten Bildung von Herzklappen-Vegetationen in Verbindung gebracht werden, ein entscheidender Schritt in der Entstehung der Endokarditis [38, 39]. Weiterhin führt AS zu einer Modulation des menschlichen Immunsystems, indem es die Fähigkeit von Enterokokken, an Makrophagen zu haften, um mehr als das fünffache erhöht und deren Widerstandskraft gegenüber einer Vernichtung durch Phagosomen steigert [41].

Das wandständige Protein „Extracellular surface protein“ (Esp) ist weniger gut verstanden. Da es insbesondere bei Erregern von Krankenhaus-erworbenen Infektionen nachgewiesen wird, scheint es im Rahmen nosokomialer Infektionen eine besondere Rolle zu spielen [42]. Wie AS unterstützt es zudem die Kolonisierung und Adhäsion an Oberflächen. Allen voran fördert es jedoch die Fähigkeit der Enterokokken zur Herstellung eines Biofilmes und könnte somit einen wichtigen Beitrag zu Biofilm-assoziierten Infektionen wie der Endokarditis liefern [38].

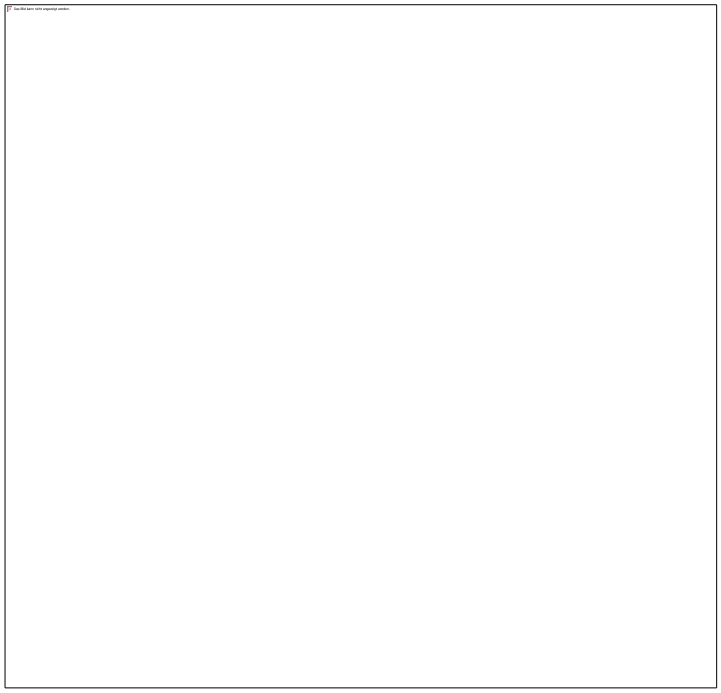
Enterokokken, insbesondere *E. faecalis* sind Biofilm-bildende Bakterien [1, 43]. Biofilme umhüllen die Bakterienkolonie wie ein Schutzmantel und schirmen sie von äußeren Einflüssen

ab, sodass sie ungehindert wachsen können. Dieser Mechanismus bildet die Grundlage für eine Ansiedlung und ein Überleben auf medizinischen Materialien wie Kathetern und Herzklappenprothesen. Clustering von Mikroorganismen im häufig polymikrobiellen Biofilm begünstigt zudem den horizontalen Gentransfer (s.u.), was wiederum die Fähigkeit der Bakterien steigert, zu kolonisieren und zu infizieren [16]. Einige Erkrankungen wie Harnwegsinfektionen und Endokarditiden sowie Wundinfektionen werden besonders stark durch die Bildung eines Biofilmes begünstigt [1].

Jüngere Forschung beschäftigt sich zunehmend mit der der Rolle sogenannter Pili [44]. Dabei handelt es sich um proteinartige Filamente auf der Oberfläche vieler pathogener Gram-positiver Bakterien, wie *S. pyogenes, S. agalactiae* oder *S. pneumoniae* [38, 44]. Auch Enterokokken verfügen häufig über verschiedene Arten solcher Pili, die zur Bildung des bakteriellen Biofilmes essentiell sind [1].

Biofilm-assoziierte Erkrankungen sind daher unter anderem auf das Vorhandensein bakterieller Pili zurückzuführen [1, 45]. Diese verfügen zudem über wichtige adhäsive Eigenschaften, da sie eine feste Bindung an Matrixproteine herstellen können [38]. Zusätzlich unterstützen sie die Aggregation des Bakterienverbandes, die bakterielle Ausbreitung im Wirtsorganismus und die Modulation des Immunsystems [46]. Auf der Abbildung 1 sind Pili auf der Zelloberfläche eines *E. faecalis* zu erkennen (Exemplarisch mit einem Pfeil markiert).

Abbildung 1: Pili auf der Oberfläche eines *E. faecalis*



Aus [3]

Um ein Verständnis für die Virulenz von Enterokokken zu erlangen, muss zudem das bakterielle Genom beleuchtet werden. Das Erbgut der Enterokokken verfügt sowohl über stabile Elemente wie auch über flexible Regionen, den sogenannten variablen Genpool [26, 47]. Teil dieses variablen Genpools der Enterokokken sind sogenannte „Pathogenicity Islands“ (PAI). Hierbei handelt es sich um Regionen, die jene Gene enthalten, welche für die Virulenz-bestimmenden Eigenschaften wie zum Beispiel Hämolysin-Cytolysin kodieren. Enterokokken sind in der Lage zu horizontalem Gentransfer, einer Übertragung genetischer Informationen untereinander [47, 48]. Auf diese Weise entstehen sogenannte zusammengesetzte „Hybridgenome“, und apathogene Bakterienstämme können sich durch die Akquirierung externer Erbinformation wie der PAI zu pathogenen Stämmen entwickeln. Die enorme genetische Plastizität und Formbarkeit der Enterokokken erklärt das Auftreten sehr speziell angepasster Krankenhausstämme mit oft gemeinsamen genetischen Informationen, welche sich von dem Genom der kommensalen Stämme unterscheiden [26, 49, 50]. Zhang et al. konnten einen gemeinsamen, für eine Phosphotransferase kodierenden Genlocus bei Hospitalstämmen identifizieren [49]. Populationen mit diesem Genlocus waren bei der Kolonisierung des Gastrointestinaltraktes während einer Antibiotikatherapie deutlich

überlegen. Zudem gehören Krankenhausisolate meist zu den sogenannten „high-risk clonal complexes“ (CC), welche schwere Krankheitsverläufe, invasive Infektionen und die Entstehung von Multiresistenzen begünstigen und ein besonders hohes Ausbreitungspotential besitzen [26, 51]. Forschungsergebnisse zeigen, dass insbesondere die durch multiresistente Enterokokken hervorgerufenen nosokomialen Infektionen allein von einigen wenigen krankenhausadaptierten Stämmen hervorgerufen werden [14, 52]. Hier ist beispielsweise der global verbreitete und durch Multilocus Sequence Typing (MLST) charakterisierte Hochrisikoklon Clonal Complex (CC) 17 zu nennen, welcher professionelle Anpassungsmechanismen sowie Antibiotikaresistenzen besitzt und für die Mehrzahl aller Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) verantwortlich gemacht wird [26].

1.4.2 Klinische Bedeutung von Enterokokken-Infektionen

Enterokokken spielen bei einer Vielzahl von Infektionen eine Rolle. Ihre Fähigkeit, an Oberflächen wie dem Nierenepithel und Herzklappen zu haften, macht Enterokokken zu einem typischen Erreger von Endokarditiden und Harnwegsinfektionen [17, 39]. Weitere häufig durch Enterokokken hervorgerufenen Infektionen sind Wund- und Weichgewebsinfektionen, Infektionen im Abdominalbereich wie Peritonitiden sowie häufig Katheter-assoziierte BSI [13, 14, 16, 53]. Seltener werden Meningitiden beschrieben oder werden Enterokokken aus Knochenmaterial im Rahmen von Osteomyelitis-Erkrankungen isoliert [54, 55].

Die infektiöse Endokarditis ist eine der ältesten mit Enterokokken assoziierten Infektionen [9]. Endokarditis bezeichnet eine Erkrankung, bei der sich zunächst Ablagerungen aus Zellmaterial und Fibrin (sogenannte Vegetationen) an vorgeschädigten Stellen auf den Herzklappen bilden [39]. An diesen Vegetationen können sich Bakterien, welche zuvor in die Blutbahn gelangt sind, optimal anheften und zu einer Infektion führen (infektiöse Endokarditis). Den Bakterien bieten die Vegetationen ein Nährmedium für Wachstum und Biofilmbildung, sodass die Abwehrmechanismen des Körpers und eine medikamentöse Therapie nicht mehr optimal greifen. Bestimmte (angeborene) Herzfehler, Klappenvitien und vorausgegangene Herzklappen-Operationen sowie implantierte Materialien wie Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen und Defibrillatoren erhöhen das Risiko, an einer infektiösen Endokarditis zu

erkranken. Infizierte Patienten können durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome wie Schwäche, Gewichtsabnahme oder Kopfschmerzen auffallen. Fieber tritt nahezu in allen Fällen auf. Unbehandelte Endokarditiden führen durch eine Zerstörung der Herzklappen und einer daraus resultierenden Herzinsuffizienz zum Tode. Enterokokken gehören neben *S. aureus* und vergrünenden Streptokokken zu den häufigsten Erregern der infektiösen Endokarditis und sind weltweit die dritthäufigste Ursache dieser Erkrankung [56].

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt [18]. Insbesondere Krankenhaus-assoziierte Infektionen, welche meist mit der Verwendung von Harnwegs-Dauerkathetern assoziiert sind, stellen ein weit verbreitetes Problem dar [3, 57, 58]. Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen sind die häufigste nosokomiale Infektion weltweit [59]. In einer 2008 von Wald et al. durchgeführten Analyse wurde bei 86 % der chirurgischen Patienten perioperativ eine Harnwegsinfektion festgestellt. Zudem konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer der Katheterisierung das Risiko einer Erkrankung sowie die Gefahr von Folgekomplikationen ansteigt [60]. Ein über einen Zeitraum von mehr als zwei Tagen liegender Harnwegskatheter stellt demnach einen der Hauptrisikofaktoren für eine Infektion dar und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Komplizierte Verläufe, die mit einer Pyelonephritis oder einem perinephritischem Abszess einhergehen, sind möglich, sie treten allerdings nur sehr selten auf. Zudem besteht das Risiko des Überganges in eine gefährliche, systemische BSI [61]. 17 % aller Krankenhaus-assoziierten BSI stellen eine Komplikation einer Harnwegsinfektionen dar [58].

Ursächliche Erreger von (Katheter-assoziierten) Harnwegsinfektionen sind zumeist Darmkeime, Enterokokken gehören neben *E. coli* hierbei zu den häufigsten Auslösern [17, 18, 57]. Patientenbezogene Risikofaktoren für den Erwerb einer Harnwegsinfektion mit Enterokokken sind Fehlbildungen der Harnwege [3]. Auch konsekutive BSI scheinen vermehrt bei Patienten mit anatomischen Veränderungen der Harnwege und zudem bei chronisch Erkrankten wie Malignom- und Diabetespatienten aufzutreten [15]. Insgesamt sind Harnwegsinfektionen die häufigste Quelle einer *E. faecalis* bedingten BSI.

Im Rahmen von Wund- und Weichgewebsinfektionen sind Enterokokken selten als alleinige Erreger anzutreffen. Eine Ausnahme bildet ihre Beteiligung an Mischinfektionen von Wunden wie zum Beispiel an den Füßen von Diabetikern [3]. Im Bauchraum und Becken werden

Enterokokken häufig im Rahmen entzündlicher Prozesse wie der Peritonitis nachgewiesen [15, 62]. Allerdings wird die Rolle, welche den Enterokokken bei den meist polymikrobiellen Wund- und Abdominalinfektionen zukommt, kontrovers diskutiert [3, 62]. Studien konnten Behandlungserfolge durch Antibiotika belegen, welche keine Wirksamkeit gegen Enterokokken besitzen, auch wenn diese an einer Infektion beteiligt waren [23, 62]. So scheint die Virulenz der Enterokokken im Rahmen solch polymikrobieller Infektionen auf der Interaktion mit anderen Bakterien des Wundmilieus zu beruhen [63].

Als Bakteriämie wird jeder nicht auf eine Kontamination zurückzuführende Bakterien-Nachweis aus einer Blutkultur bezeichnet [64]. Wenn das Vorhandensein von Bakterien im Blutkreislauf zu einer körperlichen Abwehrreaktion führt, welche mit den Symptomen einer Infektion einhergeht, spricht man von einer Blutstrominfektion (BSI). Der Begriff umfasst demnach verschiedene Infektionen, bei denen Erreger in den Blutkreislauf gelangen und dort zirkulieren.

Die am häufigsten aus BSI isolierten Bakterien sind Staphylokokken [65], jedoch gehören BSI zu den am häufigsten durch Enterokokken ausgelösten Infektionen [66] und sind dann mit einem besonders schlechten klinischen Outcome und einer hohen Sterblichkeit assoziiert [20, 23, 25, 33]. Besonders hoch ist die Sterblichkeit bei Infektionen durch *E. faecium* [23, 25].

Die meisten Blutstrominfektionen sind mit vorhandenen Gefäßzugängen assoziiert [64]. Dabei wird zwischen BSI unterschieden, welche lediglich zeitgleich mit dem Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters (ZVK) auftreten (Central Line-associated BSI = CLABSI) und solchen, bei denen ein Katheter als Ursache der BSI angenommen wird (Catheter-related BSI = CRBSI) [64]. Die Definition einer CLABSI setzt allein eine Bakteriämie bei gleichzeitigem Vorhandensein eines ZVK und einer nicht feststellbaren anderen Quelle der Infektion voraus. Die Kriterien, welche eine CRBSI definieren, sind etwas strenger formuliert. Hier werden neben den CLABSI-Kriterien klinische Zeichen einer Infektion, wie Fieber, Hypothermie oder Hypotension vorausgesetzt. Zudem muss der Katheter als Quelle der BSI nachgewiesen werden. Auf die hierfür angewandte weiterführende Diagnostik wird im Abschnitt 1.5 genauer eingegangen.

Eine besonders schwerwiegende Komplikation, welche sich aus einer BSI entwickeln kann, ist die Sepsis. Als solche wird nach einer im Jahre 2016 überarbeiteten offiziellen Definition jede

lebensbedrohliche Organdysfunktion bezeichnet, welche in einer dysregulierten Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion begründet ist [67].

1.4.3 Pathogenese von Enterokokken-Infektionen

Eine Besiedlung durch Enterokokken ohne Krankheitswert kommt sehr häufig vor, bildet aber auch immer die Voraussetzung für eine manifeste Infektion [6]. Außerhalb medizinischer Einrichtungen können Personen besiedelt werden, wenn sie beispielsweise Kontakt zu kolonisierten Nutztieren haben. So wurden bestimmte Enterokokkenstämme bei Landwirten nachgewiesen, welche zuvor keinerlei Kontakt zu infizierten Personen hatten [68]. Zudem gibt es Hinweise, dass kontaminierte Lebensmittel Quelle einer Übertragung sein können [28]. Bakteriämien entstehen im täglichen Leben durch das Eindringen von normalen Haut-, Darm- oder Mundbakterien durch Mikrotraumen in die Blutbahn, so beispielsweise beim Zähneputzen oder Kauen [39]. Allerdings führen Enterokokken nur in seltenen Fällen zu relevanten Infektionen bei gesunden, nicht immungeschwächten Personen [32].

Um die Frage zu beantworten, wie aus Enterokokken als harmlosem Teil der natürlichen Mikroflora des Darmes gefährliche Krankheitserreger werden können, müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden [6, 13, 16]. Diese betreffen die Voraussetzungen auf Seiten der erkrankten Person, die sogenannten Wirtsfaktoren und die jeweils vorliegenden Umgebungsfaktoren, wie die Art des Krankenhauses, der jeweiligen Fachdisziplin sowie die lokal üblichen Antibiotikatherapien.

Obwohl Enterokokken den Darm gesunder Menschen bevölkern, scheint ihr vergrößerter Anteil am intestinalen Mikrobiom der grundlegende Schritt auf dem Wege zu einer Infektion zu sein [13]. BSI sind in den meisten Fällen im Krankenhaus erworben [15, 25]. Ein Wachstumsvorteil gegenüber anderen Mikroorganismen bietet sich den Enterokokken meist im Rahmen von Antibiotikatherapien bei hospitalisierten Patienten. Antibiotika mit einer „Enterokokkenlücke“ wie Cephalosporine, Fluorchinolone und einige Penicilline besitzen keine Wirksamkeit gegen Enterokokken, wirken jedoch gegen Gram-negative und andere Gram-positive Bakterien [13, 14]. Folglich führt eine Therapie mit diesen Medikamenten zu einer Veränderung der physiologischen Darmflora mit einer Verdrängung anderer Mikroorganismen und einem relativen Übergewicht an Enterokokken. Dieses mikrobielle

Ungleichgewicht dient den Enterokokken als biologische Nische, welche sie zu einem relativ ungehinderten Wachstum nutzen können [14, 69]. Der zunehmende Gebrauch der genannten Antibiotika führt zu einem stets steigenden Selektionsdruck zugunsten der Enterokokken [13, 14]. Brandl et al. (2008) konnten am Mausexperiment den molekularen Mechanismus demonstrieren, welcher über die Verminderung eines Proteins namens REGIIIγ nach Antibiotikagabe zu einer Überrepräsentation von Enterokokken (speziell VRE) führt [70]. Der Ablauf ist in Abbildung 2 anschaulich dargestellt.

Abbildung 2: Die Ausbreitung von Enterokokken im Darm unter Antibiotikatherapie

a Unter physiologischen Bedingungen triggern Gram-negative Darmbakterien die intestinale Ausschüttung eines Proteins namens REGIIIγ. Dieses führt zur Abtötung Gram-positiver Bakterien wie Enterokokken.
b Ist durch eine Antibiotikatherapie die Anzahl Gram-negativer Darmbakterien reduziert, wird auch die Sekretion von REGIIIγ vermindert.
c Dies resultiert in einem ungestörten Überleben und einer Vermehrung von Enterokokken.

Aus [13]

Die Expansion über den Gastrointestinaltrakt hinaus kann auf zwei unterschiedlichen Wegen geschehen [16]. Zum einen können die Bakterien über einen nicht hinreichend geklärten Mechanismus die intestinalen Barrieren überwinden und so Anschluss an das Blut- und Lymphsystem gewinnen [3, 13]. Dies ist insbesondere bei einer vorgeschädigten Mukosabarriere des Darmes zu erwarten [19]. Zudem werden Enterokokken im Stuhl kolonisierter Personen ausgeschieden und können über fäkale Kontamination in der

Umgebung verteilt werden [13, 14]. Insbesondere bei bettlägerigen Patienten sowie bei Diarrhoe und Stuhlinkontinenz kommt es so häufig zu einer kontaminationsbedingten Hautbesiedelung [32]. Zudem findet eine Kontamination der Gegenstände in der unmittelbaren Umgebung der Patienten statt. Auf Handschuhen und anderen Oberflächen im Krankenzimmer können Enterokokken insbesondere bei mangelnder Hygiene und unzureichenden Desinfektionsmaßnahmen bis zu mehreren Wochen überleben, das Risiko einer erneuten Übertragung mit der Folge einer Infektion steigt [66].

Ein besonderes Risiko geht von besiedelten invasiven Materialien aus, da diese einen Übertritt von Bakterien in die Blutbahn erleichtern. Intravaskuläre Katheter gefolgt von Harnwegskathetern bilden dabei die häufigsten Quellen für nosokomiale BSI [3, 53, 64]. Insbesondere länger vorhandenes Fremdmaterial wie die für Chemotherapien oder zur parenteralen Ernährung genutzten Venenverweilkanülen, Herzschrittmacher, Beatmungs- und Intubationsschläuche oder Ventrikulo-peritoneale Liquor- sowie Dialyseshunts sind optimale Eintrittspforten [32, 64].

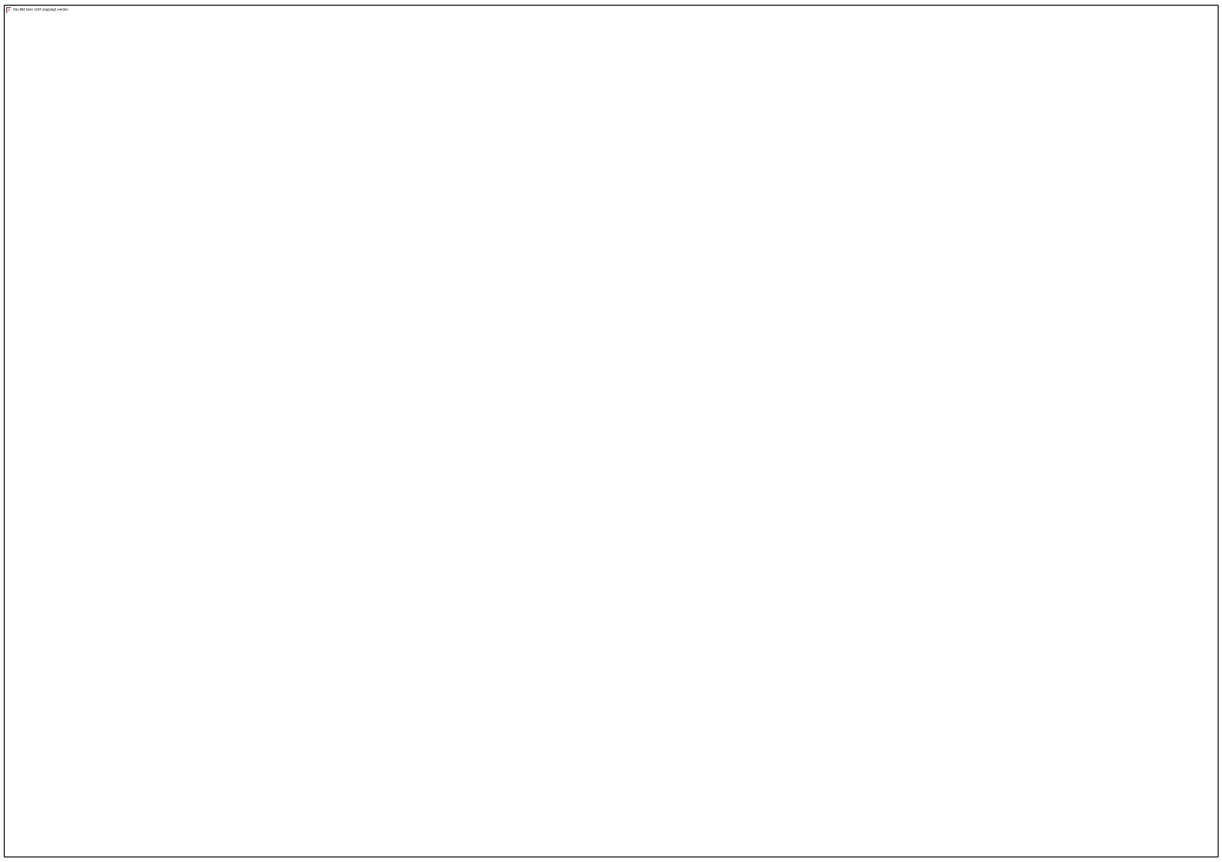
Häufig sind BSI zudem Folge einer Bakterienaussaat der im Abschnitt 1.4.2 beschriebenen lokalen Infektionen. Harnwegs- und abdominelle Infektionen sind die häufigsten Ursprungsorte [15]. Auch Wunden und Abszesse können bei Anschluss an das Blut- und Lymphsystem Fokus einer systemischen Erreger-Ausbreitung sein [13]. Knocheninfektionen im Rahmen einer Osteomyelitis oder die Gallenwege kommen ebenfalls als Infektionsherde in Betracht [3, 15]. Der Fokus bleibt jedoch je nach Quelle in 20 bis zu 40 % der Infektionen unbekannt, wobei ein unbekannter Fokus mit einem besonders schlechten Outcome assoziiert ist [15, 25]. Tabelle 4 bildet die wichtigsten Eintrittspforten von Enterokokken als Quelle von BSI ab.

Tabelle 4: Quellen von Enterokokken Bakteriämien aus [25]

Quelle der Bakteriämie	***E. faecalis* (%)**	***E. faecium* (%)**	**Total (%)**
Urogenital	26,7	17,2	25,3
Unbekannt	21,6	20,7	21,5
Abdominell	15,9	31,0	18,0
ZVK	17,0	6,9	15,6
Endokarditis	8,5	0,0	7,3
Mukositis mit febriler Neutropenie	3,4	24,1	6,3
Andere	6,3	0,0	5,4

Die Verbreitung von Enterokokken innerhalb des Krankenhauses und zwischen den Patienten findet vor allem durch kontaminierte Hände des medizinischen Personals statt [53]. Ein mathematisches Modell vergleicht die Verbreitung von VRE mit der Übertragung Vektor-assoziierter Infektionskrankheiten wie der Malaria [71]. Das medizinische Personal nimmt in diesem Modell die Rolle des Moskitos ein, fungiert also als „Vektor“. Der Kontakt des Personals zu einem mit VRE besiedelten Patienten führt zur Kontaminierung von Händen oder Handschuhen. Über diese wird der Erreger nun durch Berührungen in der Umgebung verteilt und jeder neue Patientenkontakt birgt das Risiko, VRE auf Patienten zu übertragen, welche zuvor nicht mit VRE besiedelt waren. Das Verbreitungsrisiko steigt mit der Anzahl der Kontakte zwischen Vektor und Patienten. Abbildung 3 stellt die nosokomialen Übertragungswege von Enterokokken dar.

Abbildung 3: Nosokomiale Verteilungswege von Enterokokken



Die Übertragung von Enterokokken von einem kolonisierten auf andere Patienten erfolgt über fäkale Kontamination von medizinischem Material, Kontaktpersonen und Oberflächen.

Aus [13]

Aus diesem Modell ergeben sich entscheidende Risikofaktoren für den Erwerb und die anschließende Infektion mit Enterokokken bei hospitalisierten Personen. Räumliche Nähe zu anderen infizierten oder kolonisierten Patienten, antibiotische Vorbehandlung, vorherige Krankenhausaufenthalte, eine lange stationäre Aufenthaltsdauer sowie der Aufenthalt in Langzeit-Pflegeeinrichtungen erhöhen das Risiko aufgrund einer erhöhten bakteriellen Umgebungslast [6, 13, 22, 32]. Bestimmte Fachbereiche des Krankenhauses werden dabei als besondere Risikobereiche für Infektionen mit Enterokokken angesehen [6]. Hierzu zählen chirurgische- sowie intensivmedizinische Stationen, die Hämatologie/Onkologie, die Urologie/Nephrologie und die Neonatologie sowie Transplantationsbereiche.

Während solche Pflege-assoziierten Konstellationen sowie die antibiotische Vorbehandlung vorrangig das Risiko einer Kolonisierung beeinflussen, scheinen besonders die Voraussetzungen auf der Seite des Patienten die Wahrscheinlichkeit einer anschließenden Infektion zu bestimmen [22]. In einer Gesellschaft mit einem stetig steigenden Anteil älterer und multimorbider Patienten sowie einer zunehmenden Anzahl an invasiven Behandlungsmethoden vergrößert sich die Risikogruppe für Infektionen mit Enterokokken unweigerlich [13, 14]. Als opportunistische Krankheitserreger nutzen Enterokokken eine Schwäche des Wirtsorganismus um sich zu vermehren [16], sodass kranke und immunsupprimierte Personen besonders gefährdet sind, eine Infektion mit Enterokokken zu erleiden [25]. Risikopatienten sind generell Früh- und Neugeborene, alte Patienten sowie solche mit bestehenden Vorerkrankungen wie Malignomen, Diabetes und Nierenerkrankungen [6, 14-16, 22]. Auch der Zustand nach Organ- oder Knochenmarkstransplantationen sowie eine laufende immunsuppressive Therapie erhöhen das Risiko für eine Enterokokken-Infektion [14, 32, 65]. Ebenfalls mit dem Infektionsrisiko assoziiert sind eine geringe Neutrophilen-Zahl und die Dauer einer Neutropenie [14, 22]. Risikopatienten verfügen nicht nur über ein erhöhtes Infektionsrisiko sondern erkranken auch besonders schwer [14, 15]. So erhöhen Komorbiditäten und ein hohes Alter die 30-Tage Sterblichkeit signifikant.

Hämatoonkologische Patienten sind als besonderes Patientenkollektiv hervorzuheben, da sie zum einen häufig Infektionen mit Enterokokken erleiden und maligne Erkrankungen zu den wichtigsten Prädiktoren von Letalität durch BSI zählen [14, 15, 25, 65]. Zum anderen werden BSI bei Krebspatienten mit soliden Tumoren doppelt so häufig durch Enterkokken verursacht,

wie bei Patienten ohne maligne Erkrankung [65]. Krebspatienten vereinen häufig gleich mehrere der aufgeführten Risikofaktoren. Zentrale Venenkatheter (ZVK) und andere invasive Zugänge sind im Rahmen einer chemotherapeutischen Therapie essentiell [21, 72, 73]. Häufige und lange Krankenhausaufenthalte, noch dazu in einem der „Hochrisikobereiche" Hämatologie/Onkologie sind üblich. Insbesondere die häufige Kombination aus Chemotherapie-bedingter Neutropenie und Karzinom bildet eine gefährliche Erkrankungsgrundlage [14]. Eine verringerte Neutrophilen-Zahl als Ausdruck eines unterdrückten Immunsystems ist direkt assoziiert mit dem Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden [74]. Zudem weisen Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie fast immer auch Schädigungen der Darmschleimhaut im Sinne einer Mukositis auf, da sich zytostatische Therapien gezielt gegen die sich schnell teilenden Zellen des Körpers wenden und so neben Tumoren insbesondere auch Darmepithelien angreifen. Eine gestörte Mukosabarriere und ein erleichterter Übertritt von Enterokokken in die Blutbahn ist die Folge [75]. 40 bis 50% der BSI bei hämatoonkologischen Patienten sind auf eine solche Verletzung der Darmschleimhaut zurückzuführen.

Nicht zuletzt kommt auch der Begleitmedikation eine wichtige Rolle zu. Hämatoonkologische Patienten erhalten häufig eine umfassende antimikrobielle Prophylaxe, einer der wichtigsten Risikofaktoren (s.o.) wird so erfüllt [72]. Kritisch kranke Patienten werden zudem häufig mit Protonenpumpeninhibitoren zum Magenschutz therapiert [76]. Ein niedriger pH-Wert im Magen fördert das Wachstum von Enterokokken.

Im Rahmen febriler Neutropenien dominiert *E. faecium* als Krankheitserreger und ein auffällig hoher Anteil an Infektionen durch Antibiotika-resistente Erreger ereignet sich unter hämatoonkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten [21, 25, 32, 53]. Entsprechend berichtet das Robert Koch-Institut in seinem epidemiologischen Bulletin von 2013 über die Hämatologie/Onkologie als einen der wichtigsten Einsender von Materialien, welche mit resistenten Enterokokken besiedelt sind [14].

1.4.4 Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken

Enterokokken besitzen eine Vielzahl intrinsischer und erworbener Resistenzen, welche die Therapieoptionen bei Infektionen stark einschränken können. Sie sind intrinsisch resistent

gegen alle Cephalosporine, Lincosamide und einige Penicilline, wie Oxacillin und Flucloxacillin [6, 61]. Erworbene Resistenzen können sie unter anderem gegen Ampicillin, Aminoglykoside, Fluorchinolone, Makrolide, Tetrazykline und Glykopeptide entwickeln [6, 61, 77]. Erworbene Resistenzen entstehen durch Mutationen der vorhandenen DNA oder durch die Aufnahme externer DNA mit Resistenzgenen [61]. Molekulare Grundlage scheint dabei häufig das Fehlen eines sogenannten CRISPR- (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) Systems zu sein [78]. Hierbei handelt es sich um ein bakterielles Abwehrsystem gegen das Eindringen fremder DNA. Fehlt dieser Mechanismus, können Resistenzgene anderer Bakterien in den ursprünglich sensiblen Stamm eindringen und dessen Antibiotikaempfindlichkeit modifizieren. Ein horizontaler Transfer der Gencluster unter Krankenhaus-assoziierten Enterokokken führt dazu, dass insbesondere Hospitalstämme relevante Resistenzen erwerben können und erleichtert die Entstehung von Multiresistenzen [14, 50]

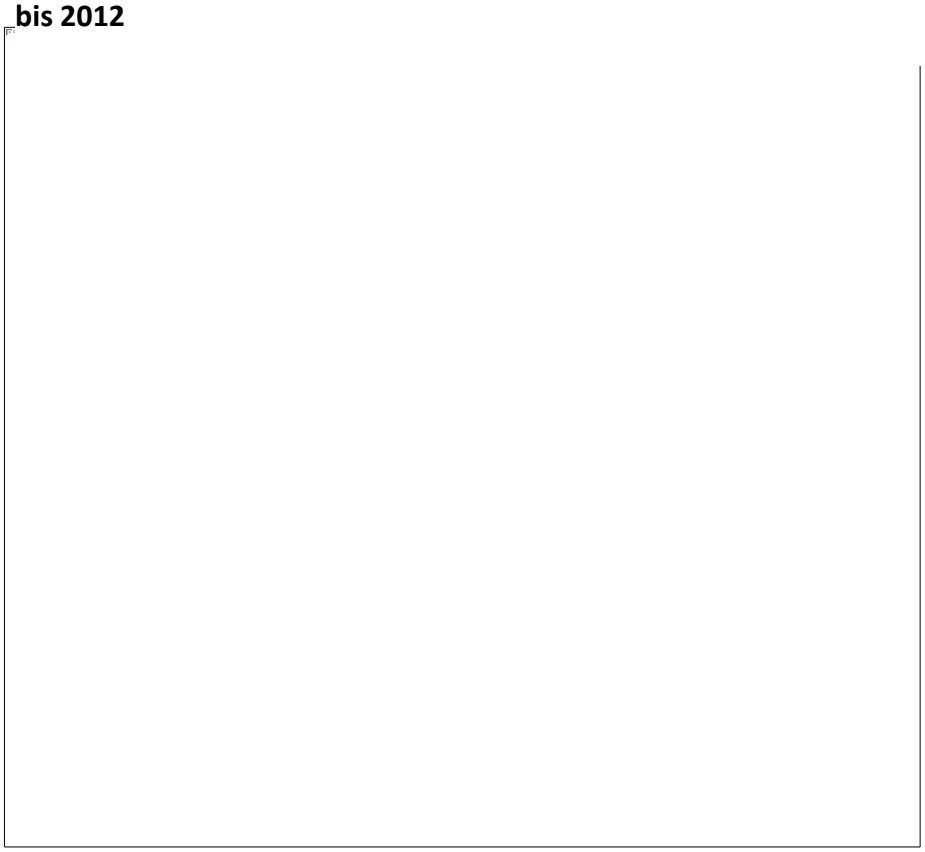
Glykopeptide wie Vancomycin und Teicoplanin wirken bakterizid, indem sie in die Zellwandsynthese Gram-positiver Bakterien eingreifen [6]. Sie binden an Bestandteile des Mureins der Zellwand (das freie C-terminale D-Alanin-D-Alanin-Ende einer Polypeptidkette) und blockieren so einen wichtigen Baustein der Quervernetzung, welche für die Zellwandsynthese essentiell ist. Ist die Glykopeptid-Bindungsstelle verändert, können diese Antibiotika nicht mehr angreifen und es resultiert eine Resistenz gegenüber Glykopeptiden. Solche Veränderungen der Bindungsstelle entstehen durch einen Austausch des C-terminalen D-Alanins. Dieses kann bei *E. faecium* und *E. faecalis* durch D-Lactat ersetzt sein, wodurch die Bindungsfähigkeit von Vancomycin maßgeblich nachlässt [79].

Glykopeptid-Resistenzen von Enterokokken können intrinsisch vorliegen oder erworben sein und werden je nach phänotypischer Ausprägung in verschiedene Klassen unterteilt. Die Einteilung bezieht sich auf die Resistenzlage gegenüber den Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin und auf die Gencluster, welche den Resistenzen zugrunde liegen [80]. Die Klassen VanA und VanB sowie die klinisch weniger bedeutsamen VanD, VanE, VanG, VanL, VanM und VanN dienen einer Gruppierung der erworbenen Resistenzen. Während sich Enterokokken des VanA-Phänotyps durch eine hochgradige Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin auszeichnen, besitzt der VanB-Typ lediglich eine (unterschiedlich stark ausgeprägte) Resistenz gegen Vancomycin und ist gegenüber Teicoplanin empfindlich [6]. Bei dem intrinsisch vorliegenden und nicht übertragbaren VanC-Resistenztyp, welcher sich vor allem bei *E.*

casseliflavus und *E. gallinarum* findet [81], ist die Bindungsfähigkeit des Vancomycins weniger stark vermindert, sodass sich lediglich eine low-level Resistenz ergibt.

Die ursprüngliche Quell von Vancomycin-Resistenzen bei Enterokokken ist ungeklärt [6, 22]. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wurden zum ersten Mal 1933 von Bates et al. beschrieben [82]. Die Forscher hatten die Bakterien an Nutztieren entdeckt, welche das Antibiotikum Avoparcin als Futterzusatz erhalten hatten und vermuteten einen Selektionsvorteil für VRE durch den Gebrauch dieses Medikamentes. Spätere Studien konnten einen Gentransfer des VanA Resistenz-Gens von tierischen auf menschliche *E. faecium* Stämme nachweisen und lenkten so die Aufmerksamkeit auf die Antibiotika-behandelten Tiere als möglichem Ursprungsort der Vancomycin-Resistenz beim Menschen [28]. Eine Selektion resistenter Enterokokken erfolgt zudem direkt im nosokomialen Setting durch die zunehmende Verwendung von Antibiotika [28]. Es ist unklar, inwiefern Resistenzen von Bakterien aus Nahrungsmitteln für den Menschen gefährlich sind. Bakterien, welche sich in Nahrungsmitteln finden lassen, bilden zwar Resistenzen aus, nicht jedoch gegen die im klinischen Kontext gebräuchlichen Antibiotika [31]. Eine Zunahme von Antibiotikaresistenzen (insbesondere gegen Vancomycin) gehört zu den wichtigen Veränderungen im Rahmen von Enterokokken-Infektionen in Deutschland und weltweit [13, 14]. Eine Verbreitung der Glykopeptid-resistenten VanA- und VanB Typen in deutschen Krankenhäusern wird seit 2003 verzeichnet [6]. Gastmeier et al. beschrieben 2014 einen signifikanten Anstieg des VRE-Anteiles an Wund- und Harnwegsinfektionen an allen durch Enterokokken hervorgerufenen nosokomialen Krankheitsfällen seit 2007 (siehe Abbildung 4) [83].

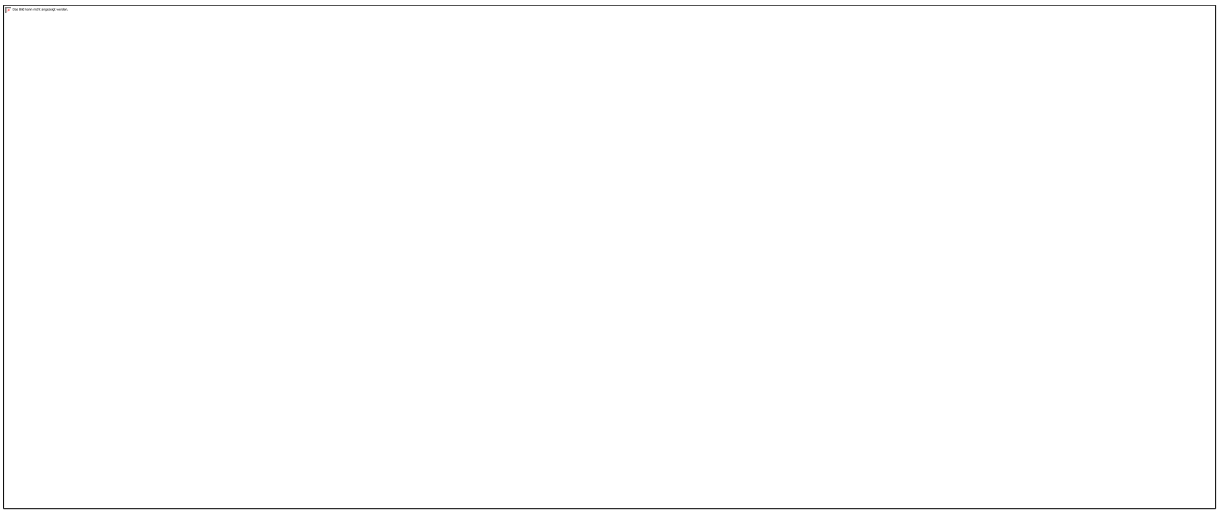
Abbildung 4: Prozentualer Anteil von VRE an den im deutschen Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) dokumentierten Enterokokken-bedingten nosokomialen Wund-, Harnwegs- und Blutstrominfektionen in deutschen Krankenhäusern von 2007 bis 2012



Aus [6, 83]

Insbesondere *E. faecium* ist hinsichtlich seiner Resistenzbildungen bedeutsam [16, 23]. In Deutschland finden sich VRE fast ausschließlich (in über 99%) bei *E. faecium* [32]. Die Gründe für die unterschiedliche Resistenzlage bei *E. faecium* und *E. faecalis* sind noch nicht hinreichend geklärt. Klare et al. verzeichneten 2011 einen VRE-Anteil von 40% an allen eingegangenen *E. faecium* Isolaten (Siehe Abbildung 5), wobei jedoch ein möglicher Selection Bias hinsichtlich der eingegangenen Proben beachtet werden muss. Der Anstieg der Vancomycin-Resistenz bei einer in etwa konstanten Teicoplanin-Resistenz scheint auf einer besonders starken Zunahme von VanB-positiven Stämme zu beruhen, welche lediglich gegen Vancomycin resistent sind. Aktuell sind 90 % aller *E. faecium* resistent gegen Ampicillin, wohingegen die meisten *E. faecalis* Isolate weiterhin sensibel sind [16].

Abbildung 5: Häufigkeit von Vancomycin- bzw. Teicoplanin-Resistenzen (%) bei *E. faecium*-Isolaten aus südwestdeutschen Krankenhäusern von 1998 bis 2011



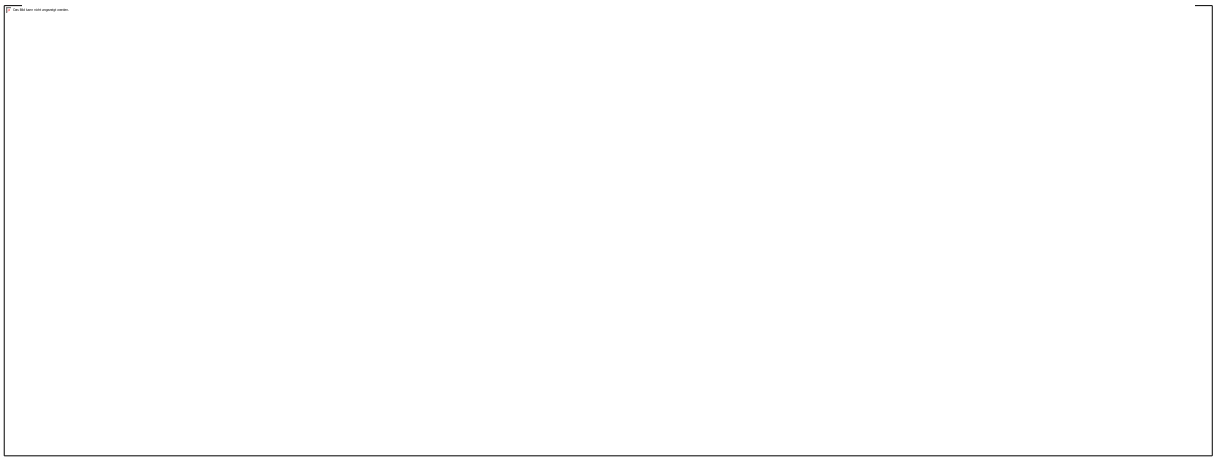
Aus [6]

Besonders auffällig sind die VRE-Daten Deutschlands im internationalen Vergleich. Das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) sammelt systematisch Daten aus allen EU-Ländern [84]. In einer 2016 veröffentlichten Studie weist das Netzwerk auf auffallende landesspezifische Unterschiede bezüglich der VRE-Verbreitung in Europa hin. Während die aktuelle VRE-Rate Deutschlands mit 10,2 % beziffert wird und Staaten in Südeuropa, wie Kroatien, Portugal und Griechenland noch höhere Raten aufweisen, werden in den meisten nordeuropäischen Staaten nur sehr geringe VRE-Raten gefunden.

Eine 2017 veröffentlichte Studie nutzt Daten der Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS), des Krankenhausinfektions-Surveillance-Systems (KISS) und aktueller Prävalenzuntersuchungen, um die aktuelle Epidemiologie Antibiotika-resistenter Bakterien in Deutschland darzustellen [85]. Bezüglich VRE bleiben die Resistenzraten laut ARS in den letzten Jahren mit etwa 12 % auf Normalstationen und bei etwa 13 % auf Intensivstationen relativ stabil (Stand 2016). Neben der stabilen Resistenzrate zeigte sich in der Vergangenheit allerdings ein deutlicher Anstieg in der Inzidenz von VRE-Infektionen insbesondere auf Intensivstationen. Hier hat sich zwischen 2008 und 2015 die VRE-Prävalenz mehr als verfünffacht [85].

Das Robert Koch-Institut berichtet zudem über auffällige und zunehmende regionale Unterschiede bezüglich des VRE-Auftretens innerhalb Deutschlands [86]. Ein sich von Westen nach Osten über die Bundesländer Nordrhein-Westfalen bis nach Sachsen erstreckender Gürtel mit einer überdurchschnittlichen VRE-Prävalenz wird beschrieben. Die Gründe für dieses ungleiche Verteilungsmuster sind ungeklärt. Abbildung 6 zeigt die Entwicklung des VRE-Gürtels in Deutschland von 2007 bis 2014.

Abbildung 6: Entwicklung der regionalen Verteilung der VRE-Rate (VRE/100 Enterokokken) bei nosokomialen Infektionen in Deutschland zwischen 2007 und 2014



Aus [86]

Die Gründe für die weltweit ansteigende VRE-Prävalenz sind ungeklärt [6, 22]. Die Entwicklung ist jedoch besorgniserregend, da Vancomycin als Standardmedikament gegen Ampicillin-resistente Enterokokken verwendet wird [14]. Zudem gibt es Hinweise auf eine erhöhte Letalität durch VRE-Infektionen gegenüber Infektionen durch Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE) [21, 87]. Da die meisten VRE-Infektionen jedoch bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftreten, ist die VRE-bedingte Sterblichkeitsrate schwer von der durch die Grunderkrankung verursachten Letalität abzugrenzen und die Studienlage ist sehr heterogen [22, 32]. Einige Studien finden keine Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeitsrate bei Infektionen mit VRE gegenüber Infektionen mit VSE [33].

1.5 Mikrobiologische Diagnostik von Enterokokken-Infektionen

Die mikrobiologische Befundung bildet neben der Evaluation klinischer Infektionszeichen die erste Instanz und den Grundpfeiler bei der Diagnose von Enterokokken-Infektionen [64]. Da

insbesondere BSI mit Enterokokken Notfälle mit gravierenden klinischen Auswirkungen darstellen können, welche häufig ein rasches Handeln und eine umfangreiche antimikrobielle Therapie erfordern, ist eine zuverlässige Diagnostik essentiell [88]. Eine frühzeitige Entdeckung von VRE-Infektionen im mikrobiologischen Labor kann eine zeitnahe Intervention zur Verhinderung einer nosokomialen Verbreitung ermöglichen [89]. Dazu ist eine reibungslose Kommunikation mikrobiologischer Befunde und eine zuverlässige Zusammenarbeit zwischen Laboren und Klinikern im Verlauf des diagnostischen und therapeutischen Prozesses essentiell [90].

1.5.1 Blutkulturdiagnostik: Stellenwert und Einschränkungen

Blutkulturen sind das Mittel der Wahl zum Nachweis von Mikroorganismen im menschlichen Blut im Rahmen systemischer Infektionen [88, 91, 92]. Sie sind immer dann indiziert, wenn ein Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion besteht. Hierzu zählen die Sepsis, das Fieber unklaren Ursprunges, Pneumonien, Meningitiden, komplizierte Harnwegsinfektionen, die Osteomyelitis oder intraabdominelle Abszesse. Durch eine Identifizierung des Erregers und dessen Antibiotikaempfindlichkeit ermöglichen Blutkulturen eine gezielte Therapie und bilden die Grundlage für das weitere Vorgehen [93]. In der intensivmedizinischen Praxis stellt die Blutkulturdiagnostik die wichtigste evidenzbasierte mikrobiologische diagnostische Methode überhaupt dar.

Blutkulturen werden durch Gefäßpunktionen und ein anschließendes Einfüllen des entnommenen Blutes in Kulturflaschen gewonnen [93]. Die Entnahme erfolgt üblicherweise aus einer peripheren Vene, jedoch werden auch arterielle Punktionen durchgeführt. In der klinischen Praxis werden gelegentlich zentrale venöse oder arterielle Katheter für die Blutentnahme genutzt [88, 93]. Eine Blutkultur besteht üblicherweise aus zwei Blutkultur-Flaschen mit je einem aeroben und einem anaeroben Kulturmedium. Für eine valide Diagnostik ist die Anfertigung mindestens zweier solcher Blutkultur-Sets aus separaten Gefäßpunktionen und von unterschiedlichen Punktionsstellen erforderlich. Pro Blutkultur sollte ein Blutvolumen von mindestens 20 ml aspiriert und je 10 ml auf die beiden Kulturflaschen verteilt werden.

Die Qualität der Blutkulturdiagnostik variiert dabei stark. Während unter kontrollierten Studienbedingungen der Erreger einer schweren Sepsis in 30 bis 40 % durch eine Blutkultur nachgewiesen werden kann, ist die Erregernachweisrate bei einer unselektierten Patientenpopulation mit Fieber und Blutkulturentnahme geringer (etwa 10 %) [93]. Die Gründe für diese enorme Differenz sind vielfältig. Wenn die Entnahme von Blutkulturen erst nach Beginn einer adäquaten antibiotischen Behandlung erfolgt, kann der Bakterien-Nachweis erschwert oder unmöglich sein. Die Qualität einer Blutkultur ist zudem abhängig von den Punktions-Bedingungen sowie nicht zuletzt von der Erfahrung und einem gewissenhaften, leitliniengerechten Vorgehen des medizinischen Personals. Gander et al. stellten fest, dass Blutkulturen deutlich seltener fehlerhaft waren, wenn sie durch speziell geschultes Personal abgenommen wurden [94]. Ein steriles Vorgehen, welches eine hygienische Händedesinfektion, die Verwendung von Handschuhen sowie eine gründliche Desinfektion der Punktionsstelle beinhaltet, ist für die Vermeidung von Verunreinigungen entscheidend [93].

Zudem müssen der optimale Zeitpunkt für die erste sowie sinnvolle Zeitintervalle zwischen den folgenden Blutentnahmen gewählt werden [93]. Die Anfertigung der ersten Blutkultur sollte möglichst früh im Verlauf einer Infektion erfolgen, da hier die Sensitivität am größten ist. Daher sollten frühe Infektionszeichen wie das Auftreten von Schüttelfrost zur unmittelbaren Einleitung einer Blutkulturdiagnostik führen. Generell sollte die Blutentnahme vor der Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen, da sonst die Erregerdichte bereits zu stark dezimiert und ein Erreger-Nachweis unmöglich sein kann.

Ein zu geringes Blutvolumen in den Kulturflaschen vermindert die Sensitivität enorm und ist einer der Hauptgründe für die niedrige Rate positiver Blutkulturen bei Sepsispatienten [95]. Auch die Anfertigung zu weniger Blutkulturen erschwert eine valide Diagnostik [91, 93]. Eine einzelne positive Blutkultur erlaubt oft noch keine sichere Unterscheidung zwischen einer Infektion und einer Kontamination der Blutkultur, ebenso wie eine einzelne negative Blutkultur nicht den Ausschluss einer Infektion bedeutet. So ist für eine gesteigerte Sensitivität der Blutkulturdiagnostik die initiale Abnahme von mindestens zwei Blutkulturen essentiell [96].

Wird eine Blutkultur positiv, kann dies aus zwei verschiedenen Gründen geschehen [91]. Wurde ein sich tatsächlich im Blut des Patienten befindlicher pathogener Erreger nachgewiesen, so handelt es sich um eine richtig-positive Blutkultur. Falsch-positive Blutkulturen entstehen, wenn Bakterien als Kontaminanten in die Kulturflasche gelangt sind, welche zu einem positiven Ergebnis führen, ohne sich tatsächlich im Blutstrom des Patienten zu befinden. Das Auftreten solcher Kontaminationen stellt eine wichtige Limitation der diagnostischen Sicherheit von Blutkulturen dar und eine Differenzierung zwischen richtig- und falsch-positiv ist schwierig [96]. Bei der Abgrenzung von Kontaminationen und manifesten Infektionen muss die Art des nachgewiesenen Erregers berücksichtigt werden. Bei den Kontaminanten handelt es sich meist um Bakterien der normalen Hautflora, welche durch unzureichende Hautdesinfektion während der Punktion in die Kulturflasche gelangen können [88, 97]. In einer groß angelegten Studie untersuchten Pien et al. das Erregerspektrum in positiven Blutkulturen und erstellten eine Übersicht über typische Kontaminanten sowie die häufigsten tatsächlich pathogenen Erreger [98]. Zu den Erregern, die auf eine verunreinigte Blutkultur schließen lassen, gehören demnach insbesondere *Bacillus* spp. und *Micrococcus* spp., deren Nachweis in 100 % der Fälle als Kontamination bewertet wurde. Weitere häufige Kontaminanten sind Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), *Corynebacterium* spp. und α-hämolysierende (vergrünende) Streptokokken [88, 98]. Bei einem Nachweis dieser Bakterien in der Blutkultur ist der Nachweis des Erregers aus mindestens zwei unabhängigen Blutkultur-Sets erforderlich, um von einer tatsächlichen Infektion ausgehen zu können, während ein einzelner Nachweis den Verdacht einer Kontamination stützt. Das Auftreten besonders pathogener Erreger spricht schon bei einmaligem Nachweis für eine BSI. Blutkulturen mit Nachweis von *S. aureus*, *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* sind in über 90 % der Fälle als Ausdruck einer tatsächlichen Infektion zu bewerten [98].

Weiterhin können Kontaminationen entstehen, wenn an Kathetern haftende Mikroorganismen wie die Biofilm bildenden Enterokokken in die Blutkultur gelangen, insbesondere dann, wenn das Blut direkt aus einem Venenkatheter entnommen wird [93]. Reine Katheterbesiedelungen sind oft schwierig von einer wahren Katheter-assoziierten Infektion mit einer systemischen Bakterienaussaat abzugrenzen [73]. Daher ist eine Beobachtung der klinischen Infektionszeichen diagnostisch wegweisend. Aufgrund der hohen Kontaminationsgefahr sollte eine Blutkulturdiagnostik nie allein aus einer über einen

intravaskulären Katheter, sondern zusätzlich immer auch aus einer über eine periphere Punktion gewonnenen Blutkultur erfolgen [93].

Eine weitere wichtige Aufgabe im Rahmen der Blutkultur-Diagnostik liegt in der Identifizierung des zugrundeliegenden Fokus einer Bakteriämie [73, 88, 91]. Aussagen über die Quelle einer Erregeraussaat und den Infektionshergang sind durch eine alleinige Blutkulturdiagnostik nicht möglich und die Quelle einer Bakteriämie bleibt in bis zu einem Drittel aller positiven Blutkulturen ungeklärt. In diesem Zusammenhang wird die offizielle Definition der CLABSI und CRBSI (s.o.) kritisch diskutiert, da sie zu fehlerhaften Interpretationen von Blutkultur-Ergebnissen führen könnte [64, 73, 88]. Nach der CLABSI-Definition werden Katheter häufig als Quelle einer Infektion angenommen, wenn eine Bakteriämie bei einem gleichzeitig vorhandenen Gefäßkatheter festgestellt wird. Da die Diagnose dabei bereits bei einem Bakterien-Nachweis aus mindestens einer peripheren Blutkultur erfolgen darf, könnten BSI vorschnell mit einem vorhandenen Katheter assoziiert und die Rolle von Kathetern als Infektionsfokus überschätzt werden. Um eine Katheterinfektion von BSI anderen Ursprungs abzugrenzen, können Bakterienkulturen von eingesendeten Katheterspitzen angefertigt werden. Zudem ist eine quantitative Diagnostik aus Blutkulturen hilfreich, welche simultan am Katheter und am peripheren Gefäß entnommen wurden. Eine dreifach erhöhte bakterielle Last in der aus dem Katheter entnommenen gegenüber der peripher gewonnenen Kultur spricht für den Katheter als Infektionsfokus. Weiterhin ist eine Betrachtung der „differential time to positivity“ (DTP) sinnvoll. Wird eine aus dem Katheter entnommene Blutkultur mindestens zwei Stunden vor der simultan aus der peripheren Vene entnommenen Blutkultur positiv, ist dies ebenfalls als Hinweis auf eine Katheterinfektion zu werten [64, 73].

Alternative Quellen von Bakteriämien wie beispielsweise eine geschädigte Darmschleimhaut, sollten insbesondere bei hämatoonkologischen Patienten mit zentralem Gefäßzugang berücksichtigt werden [75]. Krebspatienten leiden häufig an einer Chemotherapie-assoziierten Barrierefunktionsstörung des Darmes im Sinne einer Mukositis und in solchen Fällen können Darmbakterien leicht in die Blutbahn übertreten und Bakteriämien verursachen.

1.5.2 Klinische Signifikanz von Blutkulturen mit Enterokokken-Nachweis

Wie andere Organismen der Hautflora können Enterokokken als Kontaminanten in Blutkulturen auftreten und bevor ihre Bedeutung als potenzielle Krankheitserreger erkannt wurde, wurde ihr Nachweis in Blutkulturen generell als Kontamination gewertet [23, 99]. Die Unterscheidung zwischen Kontaminationen und richtig-positiven Blutkulturen im Rahmen einer tatsächlichen Infektion entscheidet über jedes weitere Vorgehen und stellt eine Herausforderung für Mikrobiologen und Kliniker dar [93, 96]. Bislang fehlen verlässliche Informationen über Kontaminationsraten von Blutkulturen und zuverlässige Interpretationshilfen, welche eine Einschätzung von Blutkultur-Befunden erleichtern würden [88]. Bei der Beurteilung der klinischen Relevanz einer Blutkultur mit Nachweis von *Enterococcus* spp. müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden [96]. Ob eine Infektion wahrscheinlich ist, sollte anhand der Situation des Patienten, des körperlichen Untersuchungsbefundes, der gemessenen Körpertemperatur und den Ergebnissen mikrobiologischer Kulturen von anderen Körperregionen eingeschätzt werden. Eine Neutropenie als Ausdruck einer (Chemotherapie-induzierten) Immunschwäche sollte unbedingt in die Beurteilung einfließen. Zudem sollte eine aktuelle antibiotische Behandlung als mögliche Ursache einer verschleierten Infektion bedacht werden.

Verschiedene Studien gelangten zu dem Ergebnis, dass über 40 % aller Blutkulturen mit positivem Bakterien- oder Pilznachweis kontaminiert und daher als falsch-positiv zu werten sind [96, 98] Die Rolle von Enterokokken als möglichen Kontaminanten in Blutkulturen wird dabei kontrovers diskutiert. Während einige Autoren Gram-positive Kokken als vergleichsweise seltene Ursache von Kontaminationen bewerten, beschreiben andere Autoren Enterokokken als sehr häufige Kontaminanten [32, 99, 100]. Je nach Studie wird eine Kontaminationsrate von bis zu 30 % aller Enterokokken-Nachweise in Blutkulturen angenommen [96, 101]. Pien et al. stuften zwar lediglich 11 % aller in Blutkulturen nachgewiesenen Enterokokken als Kontaminationen ein, fanden jedoch einen auffällig hohen Anteil an Fällen unklarer Signifikanz [98]. 26 % aller Enterokokken-Nachweise konnten demnach weder eindeutig als Kontamination noch als Infektion bewertet werden. Eine derart hohe Unsicherheitsquote fand sich bei keinem der anderen üblicherweise in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger. In einer Untersuchung von Khatib et al. wurden über 65 % der

Kontaminationen durch Enterokokken an Patienten festgestellt, welche über einen intravenösen Katheter verfügten [99].

Aktuelle Studien beschäftigen sich insbesondere mit der Frage, wie der Enterokokken-Nachweis in einer einzelnen positiven Blutkultur zu bewerten ist [33, 96, 99, 100, 102]. Es stellt sich die Frage, ob schon ein einmaliger Nachweis tatsächlich im Sinne der CLABSI-Kriterien als Infektion gewertet werden kann.

Khatib et al. beurteilten Erreger-Nachweise aus Blutkulturen anhand verschiedener Kriterien wie der klinischen Symptomatik und bewerteten ein Drittel aller untersuchten einmaligen Enterokokken-Nachweise in Blutkulturen als Kontamination [99]. Für die zuverlässige Diagnostik einer BSI ist daher die initiale Abnahme von mindestens zwei Blutkulturen essentiell [96]. Wenn nach einem ersten positiven Befund weitere Folgeblutkulturen entnommen werden, so werden diese bei Patienten mit einer klinisch relevanten Bakteriämie in über 75 % ebenfalls positiv. So werteten Khatib et al. 100 % aller Fälle mit wiederholtem Enterokokken-Nachweis als relevante Bakteriämie [99]. Wiederholte positive Befunde nach einer falsch-positiven Blutkultur finden sich hingegen selten [96]. Eine zweite positive Blutkultur mit demselben Erreger innerhalb der ersten 48 Stunden kann dementsprechend als zuverlässiger Hinweis auf eine relevante Bakteriämie gewertet werden. Entsprechend sollte die Signifikanz einer einzelnen positiven Blutkultur hinterfragt werden, wenn sich Folgekulturen als negativ erweisen. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn keine wirksame antibiotische Therapie erfolgt ist, welche einen fehlenden Erreger-Nachweis in Folgeblutkulturen erklären könnte, es gilt aber nicht, wenn die zweite Blutkultur nach Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie abgenommen wurde.

Vergleiche des klinischen Outcomes von Patienten mit einer beziehungsweise mehreren mit Enterokokken positiven Blutkulturen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Forscher finden ein signifikant erhöhtes infektionsbedingtes Letalitätsrisiko bei Patienten mit mehrfachem Nachweis von Enterokokken in Blutkulturen [102]. In anderen Studien werden keine Unterschiede im klinischen Outcome festgestellt, wenn mehr als eine Blutkultur positiv ausfällt [33].

Ob es sich bei den nachgewiesenen Enterokokken um *E. faecium* oder *E. faecalis* handelt, scheint bezüglich der Bewertung als Infektion oder Kontamination irrelevant zu sein [99].

Lediglich der Nachweis von VRE scheint ein Hinweis auf eine Kontamination der Blutkultur zu darzustellen. Richtungsweisend ist die Betrachtung möglicherweise vorhandener Begleitbakterien in der Blutkultur. Studien belegen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einer Blutkultur um eine Kontamination handelt, stark erhöht bis eventuell gar verdoppelt ist, wenn zusätzlich zu den Enterokokken Hautflora in der Blutkultur nachgewiesen wird, was häufig der Fall ist [99, 100]. Die Studienergebnisse stützen die Überlegung, alle einmaligen Enterokokken-Nachweise in Blutkulturen, in welchen sich zusätzlich Bestandteile der Hautflora befinden, als Kontamination zu werten. Statistisch gesehen würde sich dadurch die Rate der als Infektion bewerteten Enterokokken-Nachweise um 11,8 % reduzieren [100]. Das gleichzeitige Auftreten anderer klassischerweise pathogener Erreger scheint hingegen nicht für eine Beurteilung als Kontamination zu sprechen [99]. Tatsächlich kann ein gemeinsames Auftreten im Rahmen polymikrobieller Infektionen recht häufig beobachtet werden, sodass das Auftreten von weiteren Mikroorganismen in einer Blutkultur nicht immer als Ausdruck einer Kontamination zu werten ist [16, 103]. Gullberg et al. fanden in einer Analyse von 75 Enterokokken-Infektionen in 30 % eine polymikrobielle Infektion. Die häufigsten gemeinsam mit Enterokokken isolierten Erreger waren Enterobacteriaceae wie *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Proteus mirabilis* [103]. Polymikrobielle Infektionen finden sich häufig im Abdominalbereich [14] sowie insbesondere bei immungeschwächten, neutropenischen Patienten [53, 96]. Typische Erreger einer invasiven Infektion im Rahmen einer Mukositis bei (durch Krebserkrankungen oder deren Therapie) immungeschwächten Patienten umfassen neben Enterokokken α-hämolysierende (vergrünende) Streptokokken wie *S. mitis, Clostridium difficile, Leukonostoc* spp., *Rothia mucilaginosa* und *Campylobacter jejuni* [104].

Bei der Beurteilung des Blutkultur-Befundes sollte weiterhin berücksichtigt werden, ob sich eine Infektionsquelle findet, welche eine Enterokokken-Infektion erklären kann. So werteten Khatib et al. Enterokokken-Nachweise nur dann als klare Infektion, wenn zusätzlich zu der positiven Blutkulturdiagnostik klinische Infektionszeichen sowie eine Infektionsquelle nachgewiesen werden konnten [99]. Die Forscher beschreiben, dass bei einem vorhandenen Infektionsherd in den ableitenden Harnwegen oder im Abdomen schon ein einmaliger Enterokokken-Nachweis in einer Blutkultur für eine Infektion spricht. Bei einem Nachweis von Enterokokken aus Atemwegsmaterialien ist von einer Kontamination auszugehen.

Für die Einschätzung des Schweregrades einer Bakteriämie sollten Blutkulturen im Verlauf betrachtet werden. Meist sind Bakteriämien intermittierend, da Mikroorganismen in der Regel rasch durch die Leber und Milz eliminiert werden [91]. Langanhaltende Bakterien-Nachweise sprechen für schwere Infektionen wie die infektiöse Endokarditis.

1.5.3 Praktische Konsequenzen schwer interpretierbarer Blutkulturdiagnostik

Eine fehlerhafte Interpretation von Blutkulturergebnissen kann gravierende Auswirkungen auf die Therapie des Patienten haben [88]. Wird eine Blutkultur fälschlicherweise als kontaminiert interpretiert, wird gegebenenfalls eine indizierte antimikrobielle Therapie nicht oder zu spät eingeleitet. Häufiger führen jedoch Kontaminationen fälschlicherweise zu der Diagnose einer BSI, wodurch es zu vermeidbaren medikamentösen und nebenwirkungsreichen Therapien sowie zu einer verlängerten Hospitalisierung kommt [88, 105]. Nicht nur für den Patienten entstehen hierdurch erhebliche Nachteile. Für die behandelnden Kliniken bedeuten zusätzliche Laborarbeiten und Behandlungen immense Kosten und einen erheblichen Mehraufwand [88, 91]. Zudem wirkt sich eine Überschätzung der Infektionsraten negativ auf Berichterstattungen und die klinikeigenen Statistiken aus [100].

1.5.4 Enterokokken-Nachweis aus anderen Materialien

Bei der Blutkulturdiagnostik handelt es sich zwar um das bewährteste Verfahren zum Nachweis von Enterokokken, jedoch nicht um das am häufigsten angewandte [6, 14]. Einige weitere Materialien können genutzt werden, um den Ort einer Primärinfektion festzustellen. Nach Angaben des Robert Koch-Institutes werden Enterokokken meist aus Rektalabstrichen und Stuhlproben sowie aus Urinen (Mittelstrahl- oder Katheterurin) isoliert [14]. Weiterhin werden Wund-, Haut- und intraoperative Abstriche, verschiedene Punktate und Biopsiematerialien, Drainagesekrete, Sputum, bronchoalveoläre Lavagen und Trachealsekrete sowie Kulturen von Katheterspitzen oder Drainageschläuchen zur Diagnostik genutzt [6, 14]. Seltener erfolgt eine Diagnostik anhand von Pleuraflüssigkeit oder Liquor [106].

Auch die mikrobiologische Diagnostik anhand solcher Materialien beinhaltet Fehlerquellen [107]. Beispielsweise können auch Urinkulturen kontaminiert werden, wenn der zunächst sterile Urin mit Kontaminanten der Haut- und Urethralflora in Berührung kommt. Zudem

ermöglichen häufig lange Transport- und Aufbewahrungszeiten ein weiteres Erregerwachstum in der Kultur, wodurch eine Aussage über die tatsächlich im Urin vorhandene Erregerdichte erschwert wird.

Kulturen von Katheterspitzen können zwar helfen, eine bakterielle Katheterbesiedelung aufzudecken, machen jedoch eine Entfernung des Katheters nötig, was besonders bei hämatoonkologischen Patienten mit schlechten Venenverhältnissen einen Nachteil darstellt [108].

2 Fragestellung

Folgende Fragen sollen hier untersucht und erörtert werden: Welche klinische Relevanz hat der Nachweis von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen? Welchen Stellenwert nehmen Enterokokken als Kontaminanten von Blutkulturen und als Auslöser relevanter Blutstrominfektionen ein? Gibt es eine Möglichkeit, die Interpretation von Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen zu strukturieren und zu vereinfachen?

3 Material und Methoden

3.1 Identifizierung der Fallpatienten

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten aus der elektronischen Datenbank des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH) der Universität zu Köln. In dieser Datenbank werden alle im Institut zur mikrobiologischen Diagnostik eingegangenen Patientenmaterialien sowie die entsprechenden mikrobiologischen Befunde dokumentiert. Haupteinsender von Materialien an das Institut sind die verschiedenen Fachabteilungen der Universitätsklinik Köln.

Die für die Studie verwendeten Blutkulturen mit positivem Enterokokken-Nachweis stammten ausschließlich von der Abteilung für Hämatologie und Onkologie (Medizinische Klinik I), der Abteilung für Infektiologie und von der Intensivstation der Universitätsklinik Köln. Dementsprechend handelte es sich um einsendende Kliniken, welche im Abschnitt 1.4.3 (Pathogenese von Enterokokken-Infektionen) als Risikobereiche für Enterokokken-Infektionen aufgeführt sind.

Berücksichtigt wurden Daten aus dem 10-Jahres Zeitraum von 2006 bis einschließlich 2015.

Einschluss-Kriterium war ein positiver Enterokokken-Nachweis in mindestens einer Blutkultur bei den im dem 10-Jahres Zeitraum registrierten Patienten. Zu diesem Zweck identifizierte die elektronische mikrobiologische Datenbank alle Blutkulturen, in denen *Enterococcus* spp. zwischen 2006 und 2015 nachgewiesen wurden. Die Dokumentation aller eingegangenen Blutkulturen unter einer individuellen, patientenspezifischen PID-Nummer erlaubte eine Identifikation aller Blutkulturen desselben Patienten. Wir definierten einen Beobachtungszeitraum von 28 Tagen ab dem Tag der Entnahme der ersten Blutkultur eines Patienten, die im mikrobiologischen Institut als positiv identifiziert wurde (="Index-Blutkultur"). Der 28 Tage umfassende Beobachtungszeitraum erhielt die Bezeichnung „Kontrollzeitraum I". Der Tag der ersten positiven Blutkultur wird im Folgenden auch als „Ereignistag", „Tag Null" oder abgekürzt „d0" bezeichnet. Patienten mit multiplen positiven Blutkulturen derselben Spezies innerhalb einer Periode von 28 Tagen wurden dabei nur einmal in die Analyse aufgenommen. Weitere positive Blutkulturen nach Ablauf der definierten Periode wurden als neuer Fall in die Analyse aufgenommen. Positive Blutkulturen für verschiedene *Enterococcus* Spezies bei demselben Patienten wurden als separate Fälle berücksichtigt.

Auf diese Weise wurden insgesamt 736 Fälle identifiziert. Diese setzten sich aus den Fallzahlen der einzelnen Jahrgänge wie folgt zusammen. 34 Fälle im Jahr 2006, 48 Fälle im Jahr 2007, 50 Fälle im Jahr 2008, 56 Fälle im Jahr 2009, 60 Fälle im Jahr 2010, 90 Fälle im Jahr 2011, 124 Fälle im Jahr 2012, 85 Fälle im Jahr 2013, 99 Fälle im Jahr 2014 und 90 Fälle im Jahr 2015.

Für jeden identifizierten Fall lieferte uns die mikrobiologische Datenbank zudem Informationen über die jeweilige nachgewiesene *Enterococcus* Spezies, die Glykopeptidempfindlichkeit (VRE-Status) und die Anzahl der insgesamt im Beobachtungszeitraum positiven Blutkulturen sowie über die einsendende Klinik.

3.2 Hinzunahme weiterer mikrobiologischer Daten

3.2.1 Daten-Sichtung

Weiterhin wurden für die Datendokumentation weitere mikrobiologische Informationen verwendet, die einer genaueren inhaltlichen Beurteilung der einzelnen Fälle dienen sollten. Zu diesem Zweck wurde erneut die elektronische mikrobiologische Datenbank des IMMIH verwendet und entsprechend des zuvor definierten Kontrollzeitraumes I für jeden Fall der mit dem Ereignistag beginnende Zeitraum von 28 Tagen analysiert. Orientierend an früheren Forschungsarbeiten definierten wir zudem einen engen Zeitraum, in dem eingegangene Kontrollblutkulturen genauer analysiert und zur Beurteilung der an Tag Null positiv gewordenen Kulturen herangezogen werden sollten [100]. Dieser Zeitraum umfasst die beiden unmittelbar auf den Ereignistag folgenden Tage (Tag 1 und Tag 2) und erhielt die Bezeichnung „Kontrollzeitraum II“. Wenn innerhalb dieser beiden Tage keine weiteren Blutkulturen eingegangen waren, wurde der Kontrollzeitraum II auf drei Tage verlängert.

Zudem dokumentierten wir bestimmte Daten aus dem Zeitraum vor dem Ereignistag. Um mögliche Blutstrominfektionen mit anderen potenziellen Krankheitserregern nicht zu übersehen, schlossen wir Blutkulturen, die an den drei Tagen vor dem Ereignistag eingegangen waren in die Suche nach relevanten Erregern ein (s.u.). Im mikrobiologischen Institut eingegangene Katheter wurden schon ab einer Woche vor dem Ereignistag (d.h. rückblickend bis zum Tag minus 7) in die Beurteilung einbezogen. Auch bestimmte andere klinische Untersuchungsmaterialien wurden schon vor dem Ereignistag berücksichtigt (s.u.).

3.2.2 Erstellung einer Datentabelle

Die gesammelten Informationen dokumentierten wir anschließend in einer neu generierten Excel-Tabelle. Hier wurden für jeden Fall das Eingangsdatum der Index-Blutkultur und die nachgewiesene, den Fall definierende *Enterococcus* Spezies mit Angabe des VRE-Status aufgeführt. Zudem ist weiterhin die Angabe über die einsendende Klinik enthalten.

Für den Ereignistag sowie für jeden der beiden bzw. drei Tage des Kontrollzeitraumes II (s.o.) wurden alle von dem Patienten eingegangenen Blutkulturen einzeln dokumentiert. Dabei wurden die Kulturen je nach Entnahmestelle in periphere (p), zentrale (z) und arterielle (art)

Kulturen unterschieden. In der Datenbank als „allgemein“ bezeichnete Blutkulturen wurden dabei den peripheren Blutkulturen zugeordnet. Dokumentiert wurde für jeden separaten Tag die Anzahl aller eingesandten peripheren, zentralen und arteriellen Blutkulturen. Zudem wurde jeweils die Anzahl der Blutkulturen in den drei Kategorien dokumentiert, in denen *Enterococcus* spp. nachgewiesen wurden. Auf diese Weise konnte deutlich gemacht werden, in wie vielen und in welchen der eingesandten Kulturen sich die ursprünglich nachgewiesene *Enterococcus* sp. finden ließ. Tabelle 5 stellt beispielhaft die Dokumentation der Ergebnisse der Blutkulturen am Ereignistag dar.

Tabelle 5: Prinzip einer Blutkultur-Analyse am Ereignistag

Auftrags-datum	**PID-Nummer**	**Geburts-datum**	**Spezies**	**Blutkulturen Tag 0**					
				Z_p	Art_p	P_p	Z_ges	Art_ges	P_ges
21.06.2008	XXXXX	tt.mm.jjjj	ENTFAE	1	0	0	2	0	2

Auszug aus der erstellten Excel-Tabelle mit exemplarischer Darstellung einer Blutkultur-Konstellation am Ereignistag (Tag 0)

- Z_p = Anzahl der positiven zentralen Blutkulturen
- Art_p = Anzahl der positiven arteriellen Blutkulturen
- P_p=Anzahl der positiven peripheren Blutkulturen
- Z_ges = Gesamtzahl der eingegangenen zentralen Blutkulturen
- Art_ges = Gesamtzahl der eingegangenen arteriellen Blutkulturen
- P_ges = Gesamtzahl der eingegangenen peripheren Blutkulturen

In diesem Fall sind am Ereignistag zwei zentrale sowie zwei periphere Blutkulturen eingegangen. Ein Enterokokken-Nachweis erfolgte dabei lediglich aus einer der zentralen Blutkulturen. Eine entsprechende Analyse erfolgte stets auch für jeden Tag im Kontrollzeitraum II. Die Angabe „ENTFAE“ in der Spalte „Spezies“ bezeichnet *E. faecium*.

Innerhalb des Kontrollzeitraumes II analysierten wir, ob eine monomikrobielle Bakteriämie mit *Enterococcus* spp. vorlag oder ob neben der nachgewiesenen *Enterococcus* sp. weitere Erreger im Sinne einer polymikrobiellen Bakteriämie nachgewiesene wurden. Dabei unterschieden wir zwischen anderen relevanten Erregern von Blutstrominfektionen und Bakterien der normalen Hautflora, deren Nachweis als Hinweis auf eine mögliche Kontamination der Blutkultur gewertet werden kann [16, 20, 100].

In die Kategorie „andere relevante Krankheitserreger“ fielen Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp., weiterhin *S. aureus* und *S. lugdunensis* sowie „Nonfermenter“ wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaerobier wie *Clostridium* und *Bacteroides* spp., β-hämolysierende Streptokokken wie *S pyogenes*, *S. agalactiae* und *S. dysgalactiae*, mikroaerophile Streptokokken wie *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus* sowie *Candida* spp. wie zum Beispiel *Candida albicans* und *C. glabrata*.

Als Bakterien der normalen Haut- und Schleimhautflora stuften wir andere Koagulase-negative Staphylokokken wie *S. epidermidis* ein, zudem vergrünende Streptokokken wie *S. mitis* und *S. oralis* (bei einfachem Nachweis), Corynebakterien, Propionibakterien, *Micrococcus* spp. sowie *Bacillus* spp.

Bezüglich der Kontaminanten interessierte uns eine etwaige Verunreinigung der Index-Blutkultur. Dokumentiert wurde daher, ob in dieser ersten positiven Blutkultur zusätzlich Bakterien der normalen Haut- und Schleimhautflora nachgewiesen werden konnten. Relevante Krankheitserreger in Blutkulturen wurden in einem Zeitraum von +/- drei Tagen um den Ereignistag dokumentiert, um eine Blutstrominfektion nicht durch die Bildung eines zu engen Zeitfensters zu übersehen.

Des Weiteren dokumentierten wir, ob im Anschluss an den Kontrollzeitraum II in weiteren Blutkulturen *Enterococcus* spp. nachgewiesen wurden und wie viele positive Blutkulturen der Fall insgesamt beinhaltete.

Eingegangene Katheter ordneten wir in die fünf Kategorien arterieller Katheter, Port, Shaldon-Katheter, zentralvenöser Katheter (ZVK) und sonstiger Katheter ein und dokumentierten jeden im mikrobiologischen Institut eingegangenen Katheter in einem Zeitraum von +/- 7 Tagen um den Ereignistag mit Angabe des Eingangsdatums. Zudem führten wir an, ob an dem untersuchten Katheter die gleiche *Enterococcus* sp. wie in der Index-Blutkultur nachgewiesen werden konnte.

Zudem interessierte uns, ob *Enterococcus* spp. auch in anderen eingesandten Untersuchungsmaterialien nachgewiesen wurden. Diese dokumentierten wir entsprechend als positiv oder negativ für die jeweilige Spezies. Urinproben berücksichtigten wir in einem

Zeitraum von +/- 3 Tagen um den Ereignistag. Materialien aus dem Abdomen, wie Aszites, Gallenflüssigkeit, Drainagesekrete oder Biopsie-Materialien dokumentierten wir mit dem entsprechenden Eingangsdatum und der Materialbezeichnung für den gesamten Beobachtungszeitraum von Tag - 7 bis Tag 28.

Sonstige eingesandte Materialien wie Pleura- oder Liquorpunktate, Herzklappen oder Biopsie-Materialien dokumentierten wir entsprechend der abdominellen Materialien und ebenfalls über den gesamten Beobachtungszeitraum. Diese Materialien wurden jedoch lediglich berücksichtigt, wenn in ihnen die gleiche *Enterococcus* sp. wie in der Blutkultur nachgewiesen wurde. Eingesandte Materialien ohne Nachweis von *Enterococcus* spp. wurden nicht dokumentiert.

Letztlich dokumentierten wir die jeweilige Bakteriämiedauer. Diese definierten wir als die Anzahl der Tage ab dem Tag der ersten positiven Blutkultur bis inklusive dem Tag, an dem die letzte positive Blutkultur eingegangen war, wenn in der Zwischenzeit keine negativen Blutkulturen eingegangen waren. Die letzte positive Blutkultur vor dem erstmaligen Auftreten negativer Blutkulturen markierte demnach das Ende der Bakteriämie.

Für die weitere Analyse sollte der Zusammenschau der eingegangenen Blutkulturen die höchste Priorität zukommen.

3.3. Entwicklung eines auf mikrobiologischen Daten basierenden Scores zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Nachweises von *Enterococcus* spp. aus der Blutkultur

Um zu einer systematischen und objektivierbaren Interpretation der Fälle zu gelangen und die klinische Relevanz des Nachweises von *Enterococcus* spp. besser beurteilen zu können, bildeten wir aus den dokumentierten Daten drei Kategorien, die wir für die weitere Beurteilung als entscheidend einstuften. Diese umfassten die Analyse der Blutkulturen am Ereignistag, die Analyse der Folgeblutkulturen und Nachweise von *Enterococcus* spp. in anderen Materialien (s.u.). Anschließend ordneten wir diese drei Beurteilungskriterien nach der Relevanz, die ihnen im Rahmen der Interpretation zukommen sollte und versahen deren mögliche Ausprägungen mit Punktwerten. Ziel war die Generierung eines Gesamtpunktwertes für jeden einzelnen Fall, welcher die individuelle Konstellation der mikrobiologischen Befunde

möglichst präzise widerspiegeln und gewichten sollte. Eine hohe Punktzahl sollte dabei eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Blutstrominfektion widerspiegeln. Entsprechend sollten niedrigere Punktwerte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine kontaminierte Blutkultur assoziiert sein.

Auf diese Weise konnte ein einzelner Fall je nach Konstellation der mikrobiologischen Daten zwischen 0 und 10 Punkten erzielen. Neben der Beurteilung eines Falles als eindeutige Kontamination oder eindeutige Blutstrominfektion sollte eine weitere Differenzierung erfolgen, um auch weniger eindeutige Fälle zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck definierten wir die beiden Gruppen „mögliche Blutstrominfektion“ und „wahrscheinliche Blutstrominfektion“. Dementsprechend konnte jeder Fall anhand seines erzielten Gesamtpunktwertes einer der vier definierten Gruppen zugeteilt werden.

Lediglich Fälle mit einer Gesamtpunktzahl von 0 Punkten wurden als klare Kontamination gewertet. Bei 1 Punkt wurde der Fall bereits als mögliche Blutstrominfektion eingestuft. Als wahrscheinliche Blutstrominfektion wurden Fälle mit einer Punktzahl von 2 bis 3 Punkten beurteilt. Ab einem Punktwert von mindestens 4 Punkten fiel ein Fall in die Gruppe der eindeutigen Blutstrominfektionen.

Im Folgenden wird näher auf die drei gebildeten klinischen Beurteilungskriterien eingegangen.

3.3.1 Kriterium 1: Blutkulturen an Tag 0

Die Basis zur Beurteilung eines Falles bildete das Kriterium 1, das sich auf die Anzahl der positiven Blutkulturen am Ereignistag unter Berücksichtigung der jeweiligen Entnahmestellen und der insgesamt an diesem Tag im mikrobiologischen Institut eingegangenen Blutkulturen bezieht. Grundlegende These ist, dass eine Blutkultur nur dann eindeutig als kontaminiert eingestuft werden kann, wenn am gleichen Tag weitere Blutkulturen abgenommen wurden, in denen der Erreger nicht nachgewiesen werden konnte [96, 99]. Aus dieser These lassen sich zwei Voraussetzungen für die Bewertung als Kontamination ableiten. Erstens müssen mehr als eine Blutkultur am Ereignistag eingegangen sein. Zweitens muss die Index-Blutkultur die einzige Blutkultur sein, die an diesem Tag bezüglich des Erregers positiv geworden ist.

Dem gegenüber steht die These, dass der erfolgreiche Nachweis eines Erregers aus Blutkulturen von verschiedenen Entnahmestellen zu einer Beurteilung des Falles als eindeutige Blutstrominfektion führen sollte [101]. Eine Abstufung des Kriterium 1 gelang demnach wie folgt.

0 Punkte im Sinne einer Kontamination erhielten Patienten mit nur einer positiven von insgesamt mindestens 2 an Tag 0 abgenommenen Blutkulturen (1/n+1 Blutkulturen positiv an d0 mit n≠0).

1 Punkt erhielten Patienten mit nur einer positiven Blutkultur an Tag 0, bei denen am selben Tag keine weiteren Blutkulturen abgenommen wurden. Obwohl hier nur ein einziger Nachweis von *Enterococcus* spp. erfolgte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere abgenommene Blutkulturen möglicherweise einen erneuten Nachweis von *Enterococcus* spp. erbracht hätten. Ebenfalls einen Punkt erhielten Patienten mit mehreren positiven Blutkulturen, wenn diese von der gleichen Entnahmestelle stammten (1/1 oder 2/2 Blutkulturen vom gleichen Entnahmeort positiv an d0). Als gleicher Entnahmeort gelten dabei mehrere zentrale Blutkulturen (z/z) oder mehrere arterielle Blutkulturen (art/art). Blutkulturen, die vom selben Entnahmeort abgenommen wurden, können nicht als valide Kontrollen herangezogen werden. So mussten wir davon ausgehen, dass beispielsweise beide aus demselben zentralen Katheter abgenommene Proben kontaminiert sein könnten. Zwei periphere Blutkulturen (p/p) wurden dabei anders als arterielle und zentrale Blutkulturen immer als Blutkulturen von verschiedenen Orten betrachtet. Hierbei gingen wir davon aus, dass für die Entnahme einer neuen peripheren Blutkultur eine separate Blutentnahme erfolgt war. Eine solche Blutkultur-Konstellation am Ereignistag führte also mindestens zu einer Einstufung des Falles als mögliche Blutstrominfektion. Auch negative Kontrollblutkulturen (siehe Abschnitt 3.3.2) schließen eine Blutstrominfektion hier keinesfalls aus, da eine adäquate Antibiotikatherapie positive Kontrollblutkulturen verschleiern kann.

4 Punkte erhielten Patienten mit positiven Blutkulturen von mindestens zwei verschiedenen Entnahmestellen am Ereignistag (2/n Blutkulturen von verschiedenen Orten positiv an d0: p/p, p/art, p/z, z/art).

Zwei positive zentrale Blutkulturen am Tag 0 erbrachten folglich nur einen Punkt während zwei positive periphere Blutkulturen vier Punkte ergaben. Allein anhand des Kriterium 1

konnten einige Fälle dementsprechend bereits als eindeutige Blutstrominfektion eingestuft werden.

3.3.2 Kriterium 2: Blutkulturen im Kontrollzeitraum II

Das Kriterium 2 bezieht die Folgeblutkulturen aus dem Kontrollzeitraum II von 2 bis 3 Tagen nach dem Ereignistag in die Beurteilung ein. Entsprechend der Thesen, die dem Kriterium 1 zugrunde gelegt wurden, gilt auch hier: eine Blutkultur kann nur dann eindeutig als kontaminiert eingestuft werden, wenn kein erneuter Nachweis von *Enterococcus* spp. in Folgeblutkulturen erbracht werden konnte. Im Falle mindestens einer positiven Folgeblutkultur von einer anderen Entnahmestelle sollte von einer klinisch relevanten Blutstrominfektion ausgegangen werden. Innerhalb des Kriterium 2 trafen wir die folgenden Abstufungen.

0 Punkte erhielten Patienten mit negativen oder fehlenden Kontrollblutkulturen oder positiven Kontrollblutkulturen von derselben Entnahmestelle (Kontrolle negativ / fehlend oder Kontrolle vom gleichen Ort positiv: z/z, art/art). Wie oben erläutert, wurden periphere Blutkulturen immer als Blutkulturen von unterschiedlichen Orten gewertet.

4 Punkte erhielten Patienten mit mindestens einer positiven Kontrollblutkultur von einer anderen Entnahmestelle als der der Index-Blutkultur. Bei positiven Blutkulturen von verschiedenen Entnahmestellen am Ereignistag wurden alle Kontrollblutkulturen unabhängig von ihrer Entnahmestelle als Blutkulturen von einem anderen Ort gewertet.

Daraus resultiert, dass jede positive, von einer anderen Entnahmestelle stammende Kontrollblutkultur zu einer Einteilung des Falles in die Kategorie „klinische relevante Blutstrominfektion“ führt.

3.3.3 Kriterium 3: Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien

Das Kriterium 3 berücksichtigt schließlich Nachweise von *Enterococcus* spp. aus anderen neben Blutkulturen im IMMIH eingegangenen Untersuchungsmaterialien.

0 Punkte erhielten Patienten ohne Nachweis von *Enterococcus* spp. aus anderen Untersuchungsmaterialien.

2 Punkte erhielten Patienten mit Nachweis von *Enterococcus* spp. aus anderen Untersuchungsmaterialien.

Allein anhand der mikrobiologischen Ergebnisse der anderen Untersuchungsmaterialien ist die Entscheidung, einen Fall als „klinische relevante Blutstrominfektion“ zu bewerten, daher nicht möglich. Der Nachweis muss immer in der Kombination mit positiven Blutkulturen erfolgen. Der höhere Stellenwert der eingegangenen Blutkulturen wird auf diese Weise bei der Beurteilung berücksichtigt. Ein Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien führt jedoch unabhängig von der Ausprägung der anderen Kriterien in jedem Fall mindestens zu der Beurteilung eines Falles als wahrscheinliche Blutstrominfektion.

3.3.4 Gruppenkonstellation

Die vier definierten Gruppen unterscheiden sich zusammenfassend wie folgt:

3.3.4.1 Kontamination

Als Kontamination wurden Fälle mit nur einer positiven von mindestens zwei eingegangenen Blutkulturen am Tag 0 gewertet, wobei die Kontrollblutkulturen entweder negativ waren oder im Falle zentraler oder arterieller Blutkulturen vom gleichen Abnahmeort stammten und bei denen kein Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien vorlag. Jede hiervon abweichende Ausprägung der drei Beurteilungskriterien führt zu einem Ausschluss des Falles aus der Gruppe der Kontaminationen.

3.3.4.2 Mögliche Blutstrominfektion

Mögliche Blutstrominfektionen unterscheiden sich von Kontaminationen lediglich durch die Blutkulturen am Ereignistag (Kriterium 1). Eine Einteilung in diese Kategorie erfolgt, wenn hier die Kriterien, die eine Beurteilung als Kontamination erlauben, nicht klar erfüllt werden. Es sind zwei Situationen denkbar. Entweder wurde nur eine einzelne Blutkultur am Ereignistag abgenommen, deren Stellenwert aufgrund der fehlenden negativen Kulturen gemindert wird

oder es wurden zwar mehr als eine Blutkultur positiv, diese wurden jedoch von der gleichen Entnahmestelle, also aus demselben intravaskulären Katheter entnommen. Als Sonderfall erhielten Fälle, welche durch die Blutkulturkonstellation am Ereignistag 0 Punkte erhalten hätten (d.h. 1/n+1 Blutkulturen positiv an d0 mit n≠0), für die jedoch keine Folgeblutkulturen eingegangen waren ebenfalls 1 Punkt, um sie von eindeutigen Kontaminationen abzugrenzen.

3.3.4.3 Wahrscheinliche Blutstrominfektion

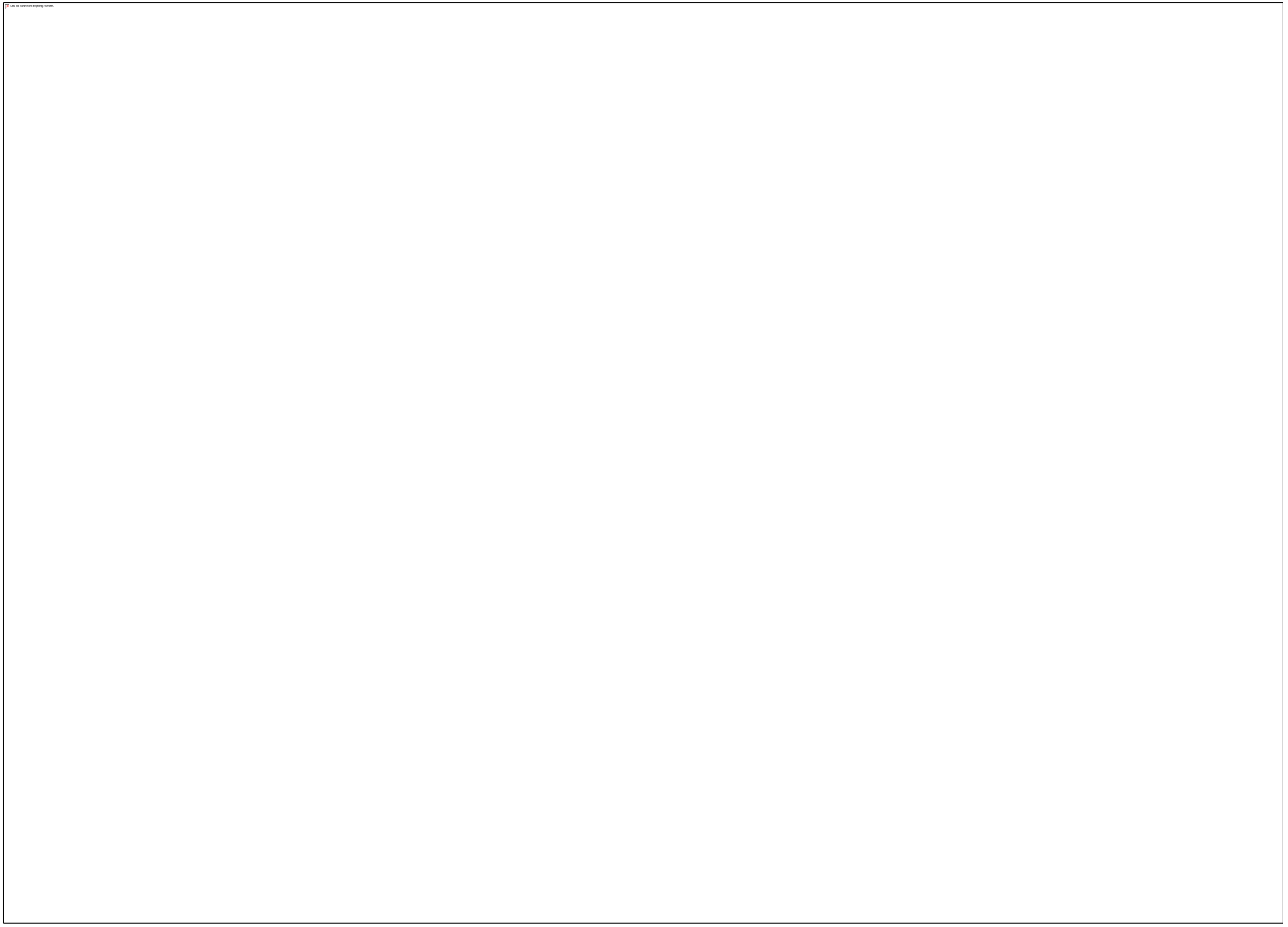
Wahrscheinliche Blutstrominfektionen unterscheiden sich von den beiden vorherigen Gruppen lediglich durch den Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien. Jeder Nachweis von *Enterococcus* spp. in mindestens einem der dokumentierten Materialien führt unabhängig von der Blutkultur-Konstellation (Kriterium 1 und 2) zu einer Einstufung mindestens als „wahrscheinliche Blutstrominfektion“.

3.3.4.4 Klinisch relevante Blutstrominfektion

Sobald positive Blutkulturen von unterschiedlichen Abnahmestellen in einem wenige Tage umfassenden Zeitraum dokumentiert sind, kann von einer klinisch relevanten Blutstrominfektion ausgegangen werden [100, 109]. Fälle mit positiven Blutkulturen von verschiedenen Entnahmestellen am Ereignistag gelten demnach als klinisch relevante Blutstrominfektion, ebenso Fälle bei denen positive Kontrollblutkulturen von einer Entnahmestelle stammen, die sich von der der Index-Blutkultur unterscheidet.

Abbildung 7 gibt einen Überblick über das Vorgehen und die Gruppeneinteilung anhand der Punktwerte. Alle möglichen Ausprägungen der drei Beurteilungskriterien und deren Kombinationen sind in dem Schaubild ablesbar. Aus der Kombination der drei Beurteilungskriterien, deren Punktwerte sich addieren, lässt sich ein Gesamtpunktwert (unterstrichen) für jede Befundkonstellation ermitteln. Die Pfeile verbinden Konstellationen, welche sich lediglich durch die Ausprägung des Kriteriums 3 (Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien) unterscheiden. Die grauen Kreise umschließen Konstellationen, welche sich lediglich durch die Blutkultur Konstellation am Ereignistag (Kriterium 1) unterscheiden.

Abbildung 7: Gruppen-Zuweisung anhand des generierten Scores



pos. = positiv; neg. = negativ; EK = Enterokokken, BK =Blutkultur; d0 = Ereignistag; Kontrolle = Folgeblutkultur; z = zentral; art = arteriell; p = peripher

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und untersuchtes Material

In den Jahren von 2006 bis 2015 wurden im mikrobiologischen Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH) der Universitätsklinik Köln bei insgesamt 627 Patienten der Klinik I für Innere Medizin Enterokokken in Blutkulturen nachgewiesen. Aus diesen Patienten wurden die Fälle generiert, welche im Rahmen der vorliegenden Studie analysiert werden sollten. Im Falle eines Nachweises unterschiedlicher *Enterococcus* spp. bei demselben Patienten im Verlauf wurde jeder Nachweis unterschiedlicher *Enterococcus* spp. in der Blutkultur als eigener Fall in die Analyse eingeschlossen. Nach Ablauf eines definierten 28 Tage umfassenden Zeitraumes ab dem Tag der ersten positiven Blutkultur (siehe 3.1), wurden weitere Nachweise derselben *Enterococcus* spp. in den Blutkulturen ebenfalls als neuer Fall dokumentiert. Auf diese Weise wurden bei 627 Patienten insgesamt 736 Fälle in die Analyse eingeschlossen.

109 Fälle kamen demnach dadurch zustande, dass bei einem Teil der Patienten mehr als nur eine Blutstrominfektion mit *Enterococcus* spp. auftrat. 533 Patienten wurden nur einmal in die Analyse aufgenommen, da bei ihnen nur eine Blutstrominfektion mit *Enterococcus* spp. auftrat, deren Nachweise aus Blutkulturen innerhalb eines Zeitraumes von 28 Tagen ab dem Tag der ersten positiven Blutkultur erfolgten. Bei 79 Patienten traten zwei Blutstrominfektionen und bei 15 Patienten drei Blutstrominfektionen auf.

53 Patienten wurden durch das Auftreten zweier verschiedener *Enterococcus* spp. in den Blutkulturen zu jeweils zwei Fällen. 7 Patienten wurden durch das Auftreten dreier verschiedener *Enterococcus* spp. in den Blutkulturen zu jeweils 3 Fällen. Bei 26 Patienten trat eine erneute Blutstrominfektion mit Nachweis von *Enterococcus* spp. nach Ablauf des 28 Tage-Zeitraumes auf. Zwei Patienten wiesen drei Episoden von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen auf, die jeweils durch den Ablauf von mindestens 28 Tagen voneinander getrennt waren. In 6 Fällen konnten je zwei verschiedene *Enterococcus* spp. detektiert werden, von denen einer der beiden eine zweite Episode nach Ablauf des 28 Tage-Zeitraumes hatte, wodurch die entsprechenden Patienten als drei separate Fälle in die Analyse aufgenommen wurden.

Im Folgenden werden die Begriffe „Patient“ und „Fall“ synonym verwendet und beziehen sich auf die in die Analyse eingegangenen Fälle.

Insgesamt wurden 1481 Blutkulturen mit Enterokokken-Nachweisen analysiert. Tabelle 6 führt für die einzelnen Jahre die Anzahl der untersuchten Blutkulturen und analysierten Fälle auf.

Tabelle 6: Anzahl der analysierten Blutkulturen und Fälle in den Jahren 2006 bis 2015:

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	**Summe**
Analysierte Blutkulturen	51	64	102	106	147	185	226	178	235	187	**1481**
Identifizierte Fälle	34	48	50	56	60	90	124	85	99	90	**736**

Am Ereignistag hatten 539 der untersuchten Patienten lediglich eine mit *Enterococcus* spp. positive Blutkultur. Bei 173 Patienten wurden am Ereignistag *Enterococcus* spp. in zwei Blutkulturen nachgewiesen. In 14 Fällen fanden sich drei positive Blutkulturen am Ereignistag, in sechs Fällen lieferten vier Blutkulturen einen Enterokokken-Nachweis und in drei Fällen konnten *Enterococcus* spp. am Ereignistag in fünf Blutkulturen gefunden werden.

Bei insgesamt 122 Patienten wurde am Ereignistag lediglich eine Blutkultur abgenommen. Die Anteile der Fälle mit nur einer abgenommenen Blutkultur am Ereignistag an allen Fällen desselben Jahres stellten sich wie folgt dar: 29,4 % im Jahr 2006, 31,3% im Jahr 2007, 26,0 % im Jahr 2008, 1,8% im Jahr 2009, 26,7 % im Jahr 2010, 11,1 % im Jahr 2011, 12,1 % im Jahr 2012, 11,8 % im Jahr 2013, 15,2 % im Jahr 2014 und 18,9 % im Jahr 2015.

Bei den untersuchten Fällen handelte es sich um 374 intensivmedizinische Patienten, 344 Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt auf einer hämatoonkologischen Station und 18 Patienten auf der infektiologischen Station der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Köln.

Das Alter der untersuchten Patienten betrug im Mittel 55,8 Jahre und reichte von 16 Jahren bis zu maximal 88 Jahren. 389 (= 62,0 %) der untersuchten Patienten waren männlich, 238 (= 38,0 %) weiblich.

4.2 Nachgewiesene *Enterococcus* Spezies

Unter den detektierten *Enterococcus* Spezies fanden sich 569 Fälle von *E. faecium,* 151 Fälle *von E. faecalis*, jeweils 5 Fälle von *E. gallinarum* und *E. avium*, zwei Fälle von *E. hirae* und jeweils ein Fall von *E. casseliflavus*, *E. durans* und *E. malodoratus*. In einem Fall wurde die Spezies nicht im mikrobiologischen Befund angegeben.

4.3 Einordnung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen

Durch Anwendung des generierten Scores konnten wir alle dokumentierten Fälle einer der vier Gruppen „Kontamination“, „mögliche Blutstrominfektion“, „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ und „klinisch relevante Blutstrominfektion“ zuordnen. Dabei können die verschiedenen Spezies und die einzelnen Jahrgänge auch separat betrachtet werden.

4.3.1 Einordung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen in den einzelnen Jahren

Die abschließende Beurteilung der analysierten Fälle in den Jahren 2006 bis 2015 wird in der Tabelle 7 aufgeführt. Angegeben ist die Anzahl der Fälle in einer Gruppe in einem Jahr sowie der prozentuale Anteil an allen Fällen desselben Jahres. Weiterhin ist der Tabelle die Gesamtzahl aller Fälle in den einzelnen Gruppen im 10-Jahres-Zeitraum sowie der jeweilige prozentuale Anteil der Fälle einer Gruppe an allen 736 Fällen zu entnehmen.

Tabelle 7: Übersicht über die Gruppenzuteilung der analysierten Fälle in den Jahren 2006 bis 2015

Jahr	Kontamination n (%)	Mögliche BSI n (%)	Wahrsch. BSI n (%)	Relevante BSI n (%)	Summe n
2006	6 (17,6)	16 (47,1)	2 (5,9)	10 (29,4)	34
2007	8 (16,7)	24 (50,0)	3 (6,3)	13 (27,1)	48
2008	17 (34,0)	10 (20,0)	6 (12,0)	17 (34,0)	50
2009	22 (39,3)	9 (16,1)	5 (8,9)	20 (35,7)	56
2010	16 (26,7)	15 (25)	6 (10)	23 (38,3)	60
2011	28 (31,1)	22 (24,4)	5 (5,6)	35 (38,9)	90
2012	57 (46,0)	27 (21,8)	4 (3,2)	36 (29)	124
2013	29 (34,1)	20 (23,5)	9 (10,6)	27 (31,8)	85
2014	39 (39,4)	21 (21,2)	11 (11,1)	28 (28,3)	99
2015	35 (38,9)	16 (17,8)	6 (6,7)	33 (36,7)	90
Summe n (%)	**257 / (34,9)**	**180 / (24,5)**	**57 / (7,7)**	**242 / (32,9)**	**736**

BSI = Blutstrominfektion

Unter den 736 analysierten Fällen fanden sich 257 Kontaminationen, 180 mögliche Blutstrominfektionen, 57 wahrscheinliche Blutstrominfektionen und 242 relevante Blutstrominfektionen. Der Anteil der Kontaminationen an allen Fällen mit Nachweis von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen lag durchschnittlich bei 34,9 %, während es sich bei durchschnittlich 32,9 % um klinisch relevante Blutstrominfektionen handelte. 32,3 % aller Fälle konnten nicht sicher beurteilt werden und fielen in eine der Gruppen „mögliche Blutstrominfektion“ oder „wahrscheinliche Blutstrominfektion“. Der höchste Anteil relevanter Blutstrominfektionen fand sich mit 38,9 % im Jahr 2011, der geringste Anteil relevanter Blutstrominfektionen wurde mit 27,1 % im Jahr 2007 verzeichnet. Den größten Anteil an Kontaminationen unter allen Nachweisen von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen gab es mit 46 % im Jahr 2012, wohingegen im Jahr 2007 mit 16,7 % die niedrigste Kontaminationsrate gefunden wurde. Der maximale Anteil nicht eindeutig beurteilbarer Fälle lag im Jahr 2007 bei 56,3 %, im Jahr 2015 fand sich mit 24,5 % der geringste Anteil nicht eindeutig beurteilbarer Fälle.

Die Bakteriämiedauer betrug in den beiden Gruppen der Kontaminationen und der möglichen Blutstrominfektionen im Durchschnitt 1,7 Tage. Die durchschnittliche Bakteriämiedauer der

wahrscheinlichen Blutstrominfektionen betrug 3,1 Tage und der relevanten Blutstrominfektionen 4,0 Tage.

4.3.2 Zugehörigkeit der verschiedenen Spezies zu den klinischen Beurteilungsgruppen

Von den fünf nachgewiesenen *E. gallinarum* stellten sich drei Fälle als mögliche Blutstrominfektion, ein Fall als wahrscheinliche Blutstrominfektion und ein Fall als relevante Blutstrominfektion heraus. Unter den fünf Nachweisen von *E. avium* handelte es sich in drei Fällen um Kontaminationen und in zwei Fällen um mögliche Blutstrominfektionen. *E. hirae* stellte sich in einem Fall als Kontamination und in einem Fall als wahrscheinliche Blutstrominfektion heraus. Während sowohl *E. durans* als auch *E. casseliflavus* jeweils eine relevante Blutstrominfektion hervorriefen, konnte der Fall von *E. malodoratus* lediglich als mögliche Blutstrominfektion eingestuft werden.

Die 569 Fälle mit nachgewiesenem *E. faecium* verteilten sich folgendermaßen auf die vier Gruppen: 193 Kontaminationen (33,9 % aller *E. faecium* Fälle), 139 mögliche Blutstrominfektionen (24,4 % aller *E. faecium* Fälle), 45 wahrscheinliche Blutstrominfektionen (7,9 % aller *E. faecium* Fälle) und 192 relevante Blutstrominfektionen (33,7 % aller *E. faecium* Fälle).

Bei einer alleinigen Betrachtung der 456 für Glykopeptide empfindlichen *E. faecium* Fälle verhält sich die Zuordnung wie folgt: 153 Kontaminationen (33,6 % aller sensiblen *E. faecium* Fälle), 115 mögliche Infektionen (25,2 % aller sensiblen *E. faecium* Fälle), 34 wahrscheinliche Blutstrominfektionen (7,5 % aller sensiblen *E. faecium* Fälle) und 154 relevante Blutstrominfektionen (33,8 % aller sensiblen *E. faecium* Fälle).

Eine Analyse der 113 VRE Fälle zeigte die folgende Verteilung: 40 Kontaminationen (35,4 % der nachgewiesenen VRE Fälle), 24 mögliche Blutstrominfektionen (21,2 % der nachgewiesenen VRE Fälle), 11 wahrscheinliche Blutstrominfektionen (9,7 % der nachgewiesenen VRE Fälle) sowie 38 relevante Blutstrominfektionen (33,6 % der nachgewiesenen VRE Fälle).

Unter den 151 Fällen mit nachgewiesenem *E. faecalis* ergab sich das folgende Bild: 54 Kontaminationen (45,8 % aller *E. faecalis* Fälle), 34 mögliche Blutstrominfektionen (22,5 %

aller *E. faecalis* Fälle), 17 wahrscheinliche Blutstrominfektionen (11,3 % aller *E. faecalis* Fälle) und 46 relevante Blutstrominfektionen (30,5 % aller *E. faecalis* Fälle).

Tabelle 8 zeigt die Gruppenzugehörigkeit der verschiedenen nachgewiesenen *Enterococcus* spp. Angegeben ist die absolute Anzahl der Fälle (n) sowie der prozentuale Anteil an allen Fällen der jeweiligen Spezies.

Tabelle 8: Verteilung der verschiedenen *Enterococcus* spp. auf die vier klinischen Beurteilungsgruppen

***Enterococcus* spp.**	**Kontamination n (%)**	**Mögliche BSI n (%)**	**Wahrsch. BSI n (%)**	**Eindeutige BSI n (%)**	**Summe n (%)**
E. faecium	193 (33,9)	139 (24,4)	45 (7,9)	192 (33,7)	569 (100)
Glykopeptid-sensible *E. faecium*	153 (33,6)	115 (25,2)	34 (7,5)	154 (33,8)	456 (100)
VRE	40 (35,4)	24 (21,2)	11 (9,7)	38 (33,6)	113 (100)
E. faecalis	54 (35,8)	34 (22,5)	17 (11,3)	46 (30,5)	151 (100)
Andere *Enterococcus* spp.	4 (25)	7 (43,8)	1 (6,3)	4 (25)	16 (100)
Summe n	**251**	**180**	**63**	**242**	**736 (100)**

BSI = Blutstrominfektion

4.3.2.1 Anteil der E. faecalis und E. faecium Isolate an den relevanten Blutstrominfektionen

Innerhalb der Gruppe der eindeutigen Blutstrominfektionen lässt sich differenzieren, wie hoch der Anteil der von *E. faecalis* verursachten Blutstrominfektionen gegenüber den durch *E. faecium* bedingten Blutstrominfektionen in den verschiedenen Jahren gewesen ist. Tabelle 9 stellt den jährlichen Anteil von *E. faecalis* und *E. faecium* an den erfolgten Blutstrominfektionen dar. Aufgeführt ist die absolute Anzahl (n) der durch *E. faecalis* und *E. faecium* ausgelösten Blutstrominfektionen in den Jahren 2006 bis 2015 sowie der jeweilige Anteil in % an allen Blutstrominfektionen durch *Enterococcus* spp. desselben Jahres, BSI = Blutstrominfektion.

Tabelle 9: Durch E. faecalis und E. faecium ausgelöste Blutstrominfektionen in den Jahren 2006 bis 2015

Jahr	*E. faecalis* (n)	Anteil an allen Enterokokken BSI desselben Jahres (%)	*E. faecium* (n)	Anteil an allen Enterokokken BSI desselben Jahres (%)	Gesamt-zahl der BSI (n)
2006	2	20,0	8	80,0	10
2007	2	15,4	11	84,6	13
2008	6	35,3	10	58,8	17
2009	6	30,0	14	70,0	20
2010	6	26,1	17	73,9	23
2011	5	14,3	29	82,9	35
2012	5	13,9	31	86,1	36
2013	1	3,7	26	96,3	27
2014	6	21,4	20	71,4	28
2015	7	21,2	26	78,8	33
Summe	**46**		**192**		**242**

BSI = Blutstrominfektion

4.4 Bedeutung von Vancomycin-resistenten *Enterococcus* spp. (VRE)

Von den 569 analysierten Fällen mit einem Nachweis von *E. faecium* handelte es sich in 113 Fällen um VRE, was einem VRE-Anteil von 19,6 % unter den *E. faecium* Fällen entspricht. Bezogen auf die Gesamtheit aller 736 Fälle (unabhängig von der nachgewiesenen Spezies) machten VRE einen Anteil von 15,4 % aus. Die nachgewiesenen VRE verteilten sich wie folgt auf die vier Beurteilungsgruppen: 40 Kontaminationen, 24 mögliche Blutstrominfektionen, 11 wahrscheinliche Blutstrominfektionen sowie 38 relevante Blutstrominfektionen. Dementsprechend lösten 33,6 % der nachgewiesenen VRE relevante Blutstrominfektionen aus, während ein Nachweis in 35,4 % der Fälle als Kontamination gewertet wurde. Mögliche Blutstrominfektionen fanden sich in 21,2 % aller VRE und 9,7 % lösten eine wahrscheinliche Blutstrominfektion aus.

Der Anteil von VRE unter allen 257 als Kontamination eingestuften Enterokokken Bakteriämien lag bei 15,6 %, unter den 180 möglichen Blutstrominfektionen bei 13,3 %, unter den 57 wahrscheinlichen Blutstrominfektionen bei 19,3 % und unter den 242 relevanten Blutstrominfektionen bei 15,7 %. Tabelle 10 verdeutlicht die Gruppeneinteilung im Vergleich mit Glykopeptid-sensiblen *E. faecium.* Angegeben ist die absolute Anzahl der Fälle mit VRE und Glykopeptid-sensiblen *E. faecium* in jeder Gruppe sowie der jeweilige prozentuale Anteil an allen Fällen derselben Spezies und an allen Fällen innerhalb derselben Kategorie.

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Fälle mit VRE und Glykopeptid-sensiblen *E. faecium* bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit

***Enterococcus* spp.**	**Kontami-nation**	**Mögliche BSI**	**Wahrscheinliche BSI**	**Relevante BSI**	**Summe**
Glykopeptid-sensible *E. faecium*	153 (33,6/ 79,3)	115 (25,2 / 82,7)	34 (7,5 / 75.6)	154 (33,8 / 80,2)	456
VRE	40 (35,4 /20,7)	24 (21,2 / 17,3)	11 (9,7 / 24,4)	38 (33,6 /19,8)	113
Summe	**193**	**139**	**45**	**192**	**569**

BSI = Blutstrominfektion; Angaben in Anzahl n (Anteil an allen Fällen der Spezies in % / Anteil an allen Fällen der Kategorie in %)

Tabelle 11 stellt die Beurteilung der Fälle mit VRE-Nachweis in den einzelnen Jahren zwischen 2006 und 2015 dar. Aufgeführt ist die absolute Anzahl (n) der Fälle mit VRE-Nachweis in den vier Gruppen in jedem Jahr sowie der jeweilige prozentuale Anteil an allen Fällen mit VRE-Nachweis desselben Jahres. Ebenso ersichtlich ist die Gesamtzahl der in den einzelnen Gruppen dokumentierten Fälle und der jeweilige Anteil an allen 113 Fällen mit VRE-Nachweis sowie der jährliche Anteil an Fällen mit VRE-Nachweis an der Gesamtzahl aller Fälle in einem Jahr.

Tabelle 11: Überblick über die jährliche Verteilung der Fälle mit VRE-Nachweis auf die vier klinischen Beurteilungsgruppen

Jahr	Kontamination	Mögliche BSI	Wahrscheinliche BSI	Relevante BSI	Gesamt-Fallzahl	VRE gesamt.
2006	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	34	0
2007	0 (0 / 0)	3 (6,25 / 50)	1 (2,1 / 16,7)	2 (4,2 / 33,3)	48	6
2008	0 (0 / 0)	2 (4 / 100)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	50	2
2009	2 (3,6 / 28,6)	1 (1,8 / 14,3)	0 (0 / 0)	4 (7,1 / 57,1)	56	7
2010	4 (6,7 / 44,4)	2 (3,3 / 22,2)	1 (1,7 / 11,1)	2 (3,3 / 22,2)	60	9
2011	7 (7,8 / 38,9)	5 (5,6 / 27,8)	2 (2,2 / 11,1)	4 (4,4 / 22,2)	90	18
2012	7 (5,6 / 43,8)	1 (0,8 / 6,3)	3 (2,4 / 18,8)	5 (4,0 / 31,3)	124	16
2013	8 (9,4 / 33,3)	3 (3,5 / 12,5)	3 (3,5 / 12,5)	10 (11,8 / 41,7)	85	24
2014	8 (8,1 / 42,1)	5 (5,6 / 26,3)	1 (1,0 / 5,3)	5 (5,6 / 26,3)	99	19
2015	4 (4,4 / 33,3)	2 (2,2 / 16,7)	0 (0 / 0)	6 (6,7 / 50,0)	90	12
Summe	**40 (5,4 / 35,4)**	**24 (3,3 / 21,2)**	**11 (1,5 / 9,7)**	**38 (5,2 / 33,6)**	**736**	**113**

BSI = Blutstrominfektion; Angaben in n (Anteil an allen Fällen desselben Jahres / Anteil an allen VRE desselben Jahres in %)

Gemessen an allen 736 Fällen lag der Anteil von Kontaminationen mit VRE bei 4,5 %, der Anteil möglicher Infektionen mit VRE bei 3,3 %, der Anteil wahrscheinlicher Infektionen mit VRE bei 1,5 % und der Anteil relevanter Blutstrominfektionen mit VRE bei 5,2 %. Im Jahr 2013 war der Anteil an Kontaminationen mit VRE gemessen an allen 85 Fällen des Jahres mit 9,4 % am größten, auch der Anteil relevanter Blutstrominfektionen mit VRE gemessen an allen Fällen des Jahres war 2013 mit 11,8 % am größten.

Tabelle 12 stellt den VRE-Anteil an allen *E. faecium* Fällen in den einzelnen Jahren dar.

Tabelle 12: VRE-Anteil an allen *E. faecium* Fällen in den Jahren 2006 bis 2015

Jahr	*E. faecium* (n)	Davon VRE (n)	Anteil VRE an allen *E. faecium* BSI Fällen (%)
2006	25	0	0
2007	29	6	20,7
2008	31	2	6,5
2009	38	7	18,4
2010	42	9	21,4
2011	73	18	24,7
2012	104	16	15,4
2013	77	24	31,2
2014	79	19	24,1
2015	71	12	16,9
Summe	**569**	**113**	

4.5 Bedeutung des Nachweises von *Enterococcus* spp. in anderen Materialien

Um mögliche Quellen der Blutstrominfektionen zu benennen, ist es entscheidend, auch die neben den Blutkulturen zur Analyse eingegangenen Materialien zu betrachten.

Von den 242 identifizierten relevanten Blutstrominfektionen blieben 166 ohne einen Nachweis der *Enterococcus* spp. in anderen Materialien. Lediglich in 76 Fällen konnten *Enterococcus* spp. aus einem anderen Material als der Blutkultur isoliert werden (sekundäre Blutstrominfektion). Dementsprechend konnte in 68,6 % der Blutstrominfektionen nicht auf den zugrundeliegenden Fokus der Bakteriämie geschlossen werden (primäre Blutstrominfektion). Ein Nachweis gelang aus 91 Materialien, in 11 Fällen wurden Enterokokken zeitgleich aus zwei unterschiedlichen Materialien, in drei Fällen aus drei unterschiedlichen Materialien isoliert.

In 54 Fällen gelang der Nachweis von *Enterococcus* spp. aus einem intravaskulären Katheter, was einem Anteil von 59,3 % an allen 91 Materialnachweisen entspricht.

Enterococcus spp. wurden dabei in 29 Fällen aus einem ZVK (53,7 % aller Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären Kathetern und 31,8 % aller Materialnachweise), in 12 Fällen aus einem Shaldon-Katheter (22,2 % aller Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären

Kathetern und 13,2 % aller Materialnachweise), in 3 Fällen aus einem arteriellen Katheter (5,6 % aller Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären Kathetern und 3,3 % aller Materialnachweise), in 2 Fällen aus einem Port (3,7 % aller Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären Kathetern und 2,2 % aller Materialnachweise) und in 8 Fällen aus einem als „sonstiger Katheter“ bezeichneten Katheter (14,8 % aller Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären Kathetern und 8,8 % aller Materialnachweise) gefunden. Darunter gab es drei Fälle mit einem Nachweis sowohl aus einem Shaldon-Katheter als auch aus einem ZVK und einen Fall, in dem der Nachweis sowohl aus einem arteriellen als auch aus einem als „sonstiger Katheter“ bezeichneten Katheter gelang.

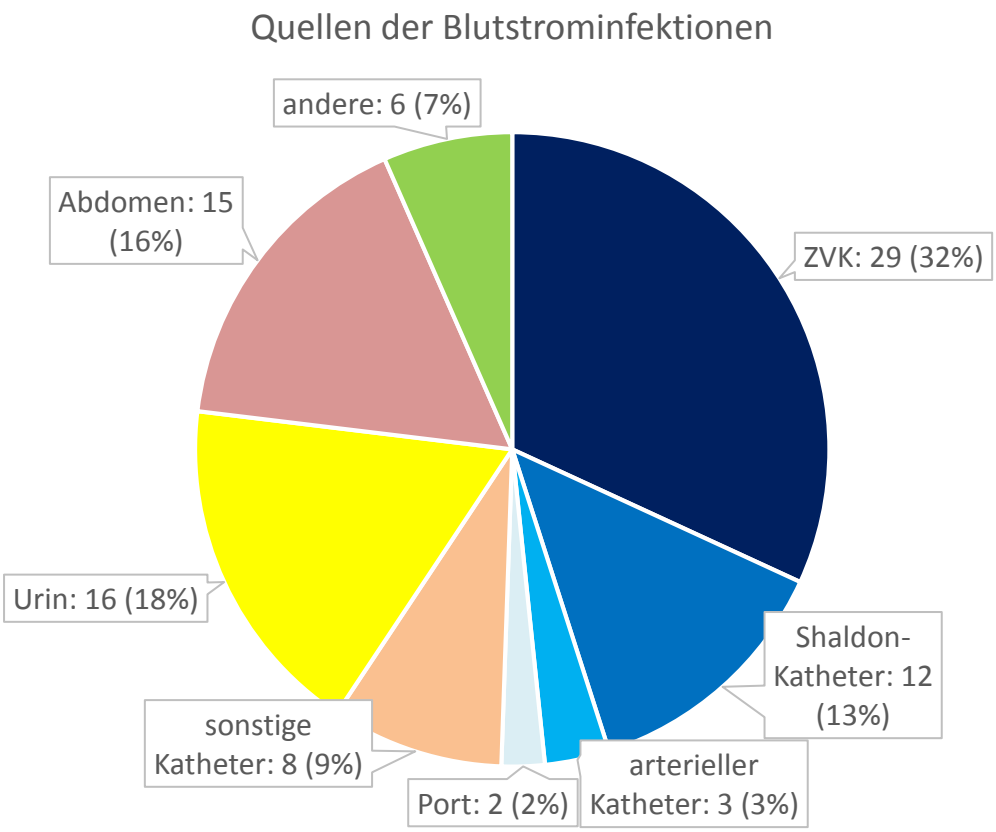
In 16 Fällen wurden *Enterococcus* spp. im Urin nachgewiesen, was auf eine septische Streuung einer durch Enterokokken verursachten Infektion der ableitenden Harnwege hinweisen kann. Demnach sind 6,6 % aller festgestellten Blutstrominfektionen mit einer Harnwegsinfektion in Verbindung zu bringen, was einem Anteil von 17,6 % an allen 91 Materialnachweisen entspricht. Dabei fanden sich *Enterococcus* spp. in fünf Fällen sowohl im Urin als auch an einem intravaskulären Katheter.

In 15 Materialien aus dem Abdomen konnten *Enterococcus* spp. gefunden werden. Aus 16,5 % der Materialnachweise lässt sich somit auf eine abdominelle Quelle der Bakteriämie schließen. Der Nachweis erfolgte in 8 Fällen durch Punktionen der Leber oder aus Gallesekreten, zweimal aus Aszites, einmal aus einer Pankreaspunktion, einmal aus einer tiefen Wunde bei vorhandenem Nephrostoma, einmal im Rahmen einer Colonbiopsie, einmal im Rahmen einer Milzbiopsie und einmal aus dem Sekret aus einer Robinsondrainage.

Viermal erbrachten zudem Pleurapunktionen den Nachweis von *Enterococcus* spp., in einem Fall wurden *Enterococcus* spp. im Liquor gefunden. In einem weiteren Fall erfolgte der Nachweis aus einem nicht näher bezeichneten Punktat. Diese 6 Quellen machten einen Anteil von 6,6 % an allen Blutstrominfektionen mit nachweisbarem Fokus aus.

Abbildung 8 veranschaulicht die Häufigkeit des Nachweises von *Enterococcus* spp. in den verschiedenen Materialien sowie den jeweiligen Anteil an allen 91 Materialien mit Nachweis von *Enterococcus* spp. bei Patienten mit relevanter Enterokokken-Blutstrominfektion.

Abbildung 8: Quellen der sekundären Enterokokken Blutstrominfektionen (n=91)



4.6 Begleiterreger in den Blutkulturen

Im Folgenden betrachteten wir die anderen neben dem Nachweis von *Enterococcus* spp. in den Blutkulturen nachgewiesenen Erreger in Fällen einer polymikrobiellen Bakteriämie. Dabei berücksichtigten wir als Kontaminanten eingestufte Bakterien der normalen Hautflora in der Index-Blutkultur an Tag 0 und andere relevante Krankheitserreger in allen Blutkulturen in den +/- drei Tagen um den Ereignistag (Siehe Abschnitt 3.2.2).

Zunächst stellten wir uns die Frage, ob das Auftreten von den als Kontaminanten definierten Erregern in der Index-Blutkultur besonders häufig mit einer abschließenden Beurteilung des Enterokokken-Nachweises als Kontamination einherging.

Von allen 257 festgestellten Kontaminationen gingen 83 mit dem Nachweis von Bakterien der normalen Hautflora in der Index-Blutkultur einher. Dies entspricht einem Anteil von 32,3 % aller Fälle, in denen der Nachweis von Enterokokken als Kontamination gewertet wurde. In

67,7 % aller als Kontaminationen gewerteten Enterokokken Bakteriämien konnten zeitgleich keine weiteren Kontaminanten in der Blutkultur nachgewiesen werden. 85 und damit 33,1 % der als Kontamination gewerteten Fälle wiesen andere relevante Krankheitserreger im analysierten Zeitraum auf.

Insgesamt konnten in 227 Fällen Kontaminanten in der Index-Blutkultur gefunden werden. Somit fanden sich Kontaminanten in der Index-Blutkultur in 30,8 % aller analysierten Fälle. Von diesen Fällen mit nachgewiesenen Kontaminanten wurden 83 (= 36,6 %) nach Anwendung des Scores als Kontamination, 55 als mögliche Blutstrominfektion (24,2 %), 19 als wahrscheinliche Blutstrominfektion (8,4 %) und 70 (30,8 %) als relevante Blutstrominfektion eingestuft.

Weiterhin widmeten wir uns anderen relevanten Krankheitserregern, welche neben *Enterococcus* spp. in Blutkulturen innerhalb von +/- drei Tagen um den Ereignistag nachgewiesen wurden. Ziel der Analyse war die Beantwortung der Frage, ob klinisch relevante Blutstrominfektionen mit *Enterococcus* spp. besonders häufig mit dem Auftreten weiterer relevanter Krankheitserreger in Blutkulturen assoziiert waren.

Von allen 242 als relevant eingestuften Blutstrominfektionen gingen 73 mit dem Nachweis anderer relevanter Krankheitserreger innerhalb des analysierten Zeitraumes einher, was einem Anteil von 30,2 % aller Blutstrominfektionen entspricht. 169 Blutstrominfektionen und damit 69,8 % wiesen keinen weiteren relevanten Krankheitserreger in den Blutkulturen auf. 70 und damit 28,9 % der als relevant eingestuften Blutstrominfektionen wiesen Kontaminanten in der Index-Blutkultur auf.

Insgesamt konnten andere, zusätzlich zu *Enterococcus* spp. isolierte relevante Krankheitserreger in 235 Fällen, also in 31,9 % aller analysierten Fälle gefunden werden. In diesen Fällen wurde der Nachweis von *Enterococcus* spp. in der Blutkultur in 85 Fällen (= 36,2 %) als Kontamination, in 60 Fällen (= 25,5 %) als mögliche Blutstrominfektion, in 17 Fällen (= 7,2 %) als wahrscheinliche Blutstrominfektion und in 73 Fällen (= 31,1 %) als relevante Blutstrominfektion gewertet.

4.7 Nachweise von *Enterococcus* spp. in den verschiedenen Kliniken

Um etwaige Unterschiede zwischen den einsendenden Kliniken herauszuarbeiten, analysierten wir sie hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Enterokokken Blutstrominfektionen und Kontaminationen sowie hinsichtlich des Anteils von VRE-Nachweisen in den eingesandten Blutkulturen.

Von den 374 Fällen von Enterokokken Bakteriämien, die bei intensivpflichtigen Patienten nachgewiesen wurden, stellten sich 140 (= 37,4 %) als Kontamination heraus, 83 (= 22,2 %) als mögliche Blutstrominfektion, 40 (= 10,7 %) als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 111 Fälle (= 29,7 %) wurden als relevante Blutstrominfektion eingestuft. Unter den 344 Patienten der hämatoonkologischen Normalstation mit Enterokokken Bakteriämie wurden 111 (= 32,3 %) als Kontamination, 94 (= 27,3 %) als mögliche Blutstrominfektion, 15 (= 4,4 %) als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 124 (= 36,0 %) als relevante Blutstrominfektion eingestuft.

Bezüglich der Verteilung von VRE auf die verschiedenen Kliniken fanden sich folgende Ergebnisse: 70 der 113 nachgewiesenen VRE Fälle stammten von intensivmedizinischen Stationen, 40 VRE Fälle von der hämatoonkologischen Normalstation und drei Fälle von der Klinik für Infektiologie. Demnach lag der VRE-Anteil der intensivmedizinischen Patienten mit Enterokokken Bakteriämie bei 18,7 %. Der VRE Anteil bei den hämatoonkologischen Patienten, die auf der Normalstation behandelt wurden und bei denen *Enterococcus* spp. in der Blutkultur nachgewiesen wurden lag bei 11,6 %.

5 Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die sich auf Patienten der Universitätsklinik Köln beschränkt und vorrangig intensivmedizinische sowie hämatoonkologische Patienten einbezieht. Der lange Beobachtungszeitraum von zehn Jahren ermöglichte es uns, die hohe Fallzahl von 736 Patienten zu untersuchen, was einen Vorteil gegenüber vergleichbaren retrospektiven Studien darstellt, in denen ein kürzerer Beobachtungszeitraum gewählt wurde [110]. Durch den retrospektiven Charakter kann es jedoch zu einem Verlust wichtiger Informationen kommen, die nachträglich schwer rekonstruierbar sind. So war es uns beispielsweise nicht möglich zu beurteilen, mit welcher

Sorgfalt Blutproben entnommen und ob die notwendigen hygienischen Maßnahmen berücksichtigt wurden. Im Rahmen einer prospektiven Studie könnte insbesondere das regelmäßige Abnehmen von Blutkultur-Paaren bei den untersuchten Patienten sichergestellt werden. Ein regelhaftes Vorliegen von Kontrollblutkulturen würde die Qualität der Analyse steigern.

Da unsere Single-Center Studie lediglich Patienten der Intensivstation sowie der hämatoonkologischen und infektiologischen Normalstation der Universitätsklinik Köln einbezieht, muss die externe Validität der Studie hinterfragt werden. Es handelt es sich bei der untersuchten Patientenpopulation um keine Stichprobe, welche repräsentativ für Patienten aller Fachrichtungen in ganz Deutschland wäre. Die Vergleichbarkeit mit Daten beispielsweise des Robert Koch-Institutes [14], welches über regionale Unterschiede innerhalb Deutschlands berichtet, ist somit eingeschränkt. Auch andere Studien, welche Daten aus mehreren Krankenhäusern einbeziehen [98, 111], erzielen eine höhere externe Validität. Jedoch konzentrierten wir uns auf eine Patientenpopulation, welcher bezüglich der Infektionen mit Enterokokken eine besondere Relevanz zukommt [6, 14-16, 22, 25, 32]. Wir untersuchten insbesondere intensivmedizinisch und hämatoonkologisch betreute Patienten und somit solche aus Hochrisikobereichen für Enterokokken- und insbesondere VRE-Infektionen [21, 53]. Die Auswahl dieses in besonderem Maße betroffenen Patientenkollektivs wurde bewusst getroffen, um eine Fokussierung auf relevante Fälle zu erreichen.

Für unsere Analysen nutzten wir die in der Datenbank des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH) der Universität zu Köln dokumentierten mikrobiologischen Befunde. Hier erhielten wir Informationen über im mikrobiologischen Institut analysierte Blutkulturen, Katheter und weitere patientenbezogene Materialien. Für unsere Analysen konnten wir somit eine umfangreiche Datenbank nutzen, die uns eine große Bandbreite an mikrobiologischen Informationen über einen langen Zeitraum lieferte.

Die Blutkulturanalyse ist das Mittel der Wahl zur Diagnostik von Blutstrominfektionen [64, 88, 91, 92]. Dementsprechend legten auch wir unseren Fokus auf die Analyse von Blutkulturen, bevor wir uns weiteren Materialien zuwandten und schafften so eine sinnvolle Differenzierung bezüglich der Relevanz mikrobiologischer Befunde.

Orientierend an früheren Forschungsarbeiten definierten wir den Kontrollzeitraum II, welcher die beiden unmittelbar auf den Ereignistag folgenden Tage umfasst [100]. Folgeblutkulturen, welche innerhalb dieser Tage eingingen, wurden einzeln mit Hinweis auf die Entnahmestelle und mit der Angabe dokumentiert, ob aus ihnen ein Enterokokken-Nachweis erfolgt war. Bei fehlenden Folgeblutkulturen innerhalb der ersten beiden Tage wurde zudem der Tag drei einbezogen. Anders als Forschungsarbeiten, die jeden Patienten unabhängig von der Anzahl der positiven Blutkulturen und der dazwischenliegenden Zeitspanne nur einmal in die Analyse aufnehmen [110], definierten wir nach Ablauf eines 28 Tage umfassenden Zeitraumes ohne Enterokokken-Nachweis jeweils einen neuen Fall. Dieses Vorgehen ermöglichte die Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Episoden von Bakteriämien durch *Enterococcus* spp. bei demselben Patienten und stellt somit einen Informationsgewinn dar.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und da wir uns auf die in der Datenbank des IMMIH dokumentierten Befunde beschränken mussten, konnten wir keine Informationen rekonstruieren, die im Rahmen der Dokumentation verloren gegangen waren. So fielen uns Ungenauigkeiten der Beschriftungen der eingesandten Blutkulturen auf. Wenn Blutkulturen lediglich unter der Bezeichnung „Blutkultur allgemein“ dokumentiert waren, zählten wir sie zu den peripher entnommenen Blutkulturen. Eine mögliche Überschätzung der Anzahl peripherer Blutkulturen durch den Einschluss aller als „allgemein“ bezeichneten Blutkulturen könnte die Folge gewesen sein. Zudem stellt sich die Frage, ob alle arteriellen Blutkulturen zuverlässig gekennzeichnet wurden oder ob diese häufig unter der Bezeichnung „periphere Blutkultur“ eingesandt wurden. In diesem Fall könnte es zu einer weiteren Überschätzung der peripheren Blutkulturen bei einer Unterschätzung der arteriellen Blutkulturen gekommen sein.

Eine weitere Einschränkung der Qualität unserer Analyse besteht darin, dass der genaue Entnahmezeitpunkt der Blutkulturen nicht erfasst wurde. Dokumentiert ist für jede Blutkultur lediglich der Tag des Eingangs im mikrobiologischen Institut. Die Uhrzeit der Blutentnahme sowie eine Information darüber, ob das Eingangsdatum mit dem Entnahmedatum übereinstimmt, wurde nicht hinterlegt.

Durch die Analyse der mikrobiologischen Befunde konnten wir drei Kriterien herausarbeiten, welche wir als entscheidend für die weitere Beurteilung eines Falles einstuften. Diese Kriterien

umfassten 1. die Blutkulturen am Ereignistag, 2. Folgeblutkulturen, welche im Kontrollzeitraum II (s.o.) eingegangen waren und 3. Nachweise von *Enterococcus* spp. in anderen mikrobiologisch untersuchten Materialien. Anschließend ordneten wir die drei Beurteilungskriterien nach der Relevanz, die ihnen im Rahmen der Interpretation zukommen sollte und versahen deren mögliche Ausprägungen mit Punktwerten. Ziel war die Generierung eines Gesamtpunktwertes für jeden einzelnen Fall, welcher die individuelle Konstellation der mikrobiologischen Befunde möglichst präzise widerspiegeln und quantifizieren sollte. Eine hohe Punktzahl sollte dabei eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Blutstrominfektion widerspiegeln. Entsprechend sollten niedrigere Punktwerte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine kontaminierte Blutkultur assoziiert sein.

Für eine möglichst differenzierte und gleichzeitig übersichtliche abschließende Bewertung bildeten wir die vier klinischen Beurteilungsgruppen „Kontamination“, „mögliche Blutstrominfektion“, „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ und „klinisch relevante Blutstrominfektion“. Anhand seines erzielten Gesamtpunktwertes konnte jeder Fall einer der vier definierten Gruppen zugeteilt werden, wodurch uns eine Abbildung der verschiedenen Befundkonstellationen und eine Differenzierung zwischen eindeutigen und weniger klaren Fällen gelang. Eine Unterscheidung der Gruppen „mögliche Blutstrominfektion“ und „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ erhöht die Präzision der Beurteilung gegenüber anderen Studien, welche lediglich eine Kategorie für alle nicht eindeutigen Fälle vorsehen [98].

Jeder Fall konnte je nach Konstellation der mikrobiologischen Daten zwischen 0 und 10 Punkten erzielen. Lediglich Fälle mit einer Gesamtpunktzahl von 0 Punkten wurden als klare Kontamination gewertet. Bei 1 Punkt wurde der Fall bereits als mögliche Blutstrominfektion eingestuft. Als wahrscheinliche Blutstrominfektion wurden Fälle mit einer Punktzahl von 2 bis 3 Punkten beurteilt. Ab einem Punktwert von mindestens 4 Punkten fiel ein Fall in die Gruppe der eindeutigen Blutstrominfektionen.

Grundlegend für die Beurteilung eines Falles waren die am Ereignistag und im Kontrollzeitraum II eingegangenen Blutkulturen (Kriterien 1 und 2). Die Betrachtung der Kriterien 1 und 2 konnte jeweils zu der Vergabe von 0, 1 oder 4 Punkten führen. Wir setzten voraus, dass nur dann von einer Kontamination der Blutkultur ausgegangen werden kann, wenn am Ereignistag sowie im Kontrollzeitraum II weitere Blutkulturen von anderen

Entnahmestellen abgenommen wurden, in denen der Erreger nicht nachgewiesen werden konnte und, dass demgegenüber im Falle eines wiederholten Enterokokken-Nachweises von unterschiedlichen Entnahmestellen von einer relevanten Infektion ausgegangen werden kann. Dementsprechend erhielten alle Fälle mit dem Nachweis von *Enterococcus* spp. aus nur einer Blutkultur dann 0 Punkte im Sinne einer Beurteilung als Kontamination, wenn jeweils mindestens eine weitere negative Blutkultur von einer anderen Entnahmestelle am Ereignistag und im Kontrollzeitraum II eingegangen war. Waren keine weiteren Blutkulturen oder nur solche von derselben Entnahmestelle eingegangen, wurde der Fall mit mindestens 1 Punkt bewertet, da in diesen Fällen nicht mit der gleichen Sicherheit von einer Kontamination ausgegangen werden kann. Ein Enterokokken-Nachweis in mindestens zwei Blutkulturen von verschiedenen Entnahmestellen am Ereignistag als auch ein erneuter Enterokokken-Nachweis in einer Folgeblutkultur von einer anderen Entnahmestelle führte im Sinne einer Beurteilung als relevante Blutstrominfektion zu einer Vergabe von jeweils 4 Punkten.

Durch das Beurteilungskriterium 3 berücksichtigten wir in einem zweiten Schritt durch die Analyse weiterer eingegangener Materialien die nach der Blutkulturdiagnostik wichtigste Quelle zur Diagnostik von Enterokokken-Infektionen [6, 14]. Die Vergabe von lediglich 2 Punkten bei einem Nachweis der *Enterococcus* spp. in diesen Materialien ist vereinbar mit den Ergebnissen vorausgegangener Forschung, welche die Relevanz des Nachweises von Enterokokken aus anderen Materialien dem Nachweis in der Blutkultur unterordnen. Fälle ohne einen zusätzlichen Enterokokken-Nachweis aus anderen Untersuchungsmaterialien erhielten keine weiteren Punkte.

Daraus resultiert, dass ein Fall allein anhand der Blutkulturdiagnostik als klinisch relevante Blutstrominfektion beurteilt werden kann, wenn eine weitere positive, von einer anderen Entnahmestelle stammende Blutkultur am Ereignistag oder in Kontrollzeitraum II eingegangen war. Allein anhand der mikrobiologischen Ergebnisse der anderen Untersuchungsmaterialien ist die Entscheidung, einen Fall als klinische relevante Blutstrominfektion zu bewerten, nicht möglich. Der Nachweis muss immer in der Kombination mit positiven Blutkulturen erfolgen, ein Vorgehen, welches die durch frühere Forschungsergebnisse aufgezeigte Relevanz der Blutkulturdiagnostik im Allgemeinen sowie speziell positiver Blutkulturen von verschiedenen Entnahmestellen berücksichtigt [64, 88, 91, 92, 96, 99]. Erneut positive Blutkulturen mit Nachweis von *Enterococcus* spp. nach einer falsch-positiven initialen Blutkultur finden sich

selten [96], was die besondere Bedeutung eines wiederholten Nachweises von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen untermauert.

Durch die Wahl der drei Beurteilungskriterien schafften wir somit eine sinnvolle und einfach anwendbare Vorgehensweise, welche eine Einschätzung der Relevanz von Enterokokken-Nachweisen erleichtert. Die Reduktion auf drei zentrale Beurteilungskriterien führt zu einer Fokussierung auf die relevanten Informationen und strukturiert die immense Variabilität und Bandbreite mikrobiologischer Befunde, ohne die individuellen Ausprägungen des einzelnen Falles außer Acht zu lassen. Neben den drei hier verwendeten Beurteilungskriterien auch die jeweilige Bakteriämiedauer in dem Score zu berücksichtigen, sollte jedoch in Erwägung gezogen werden, da diese mit der abschließenden Beurteilung eines Falles korrelierte. So betrug die durchschnittliche Bakteriämiedauer bei den Kontaminationen und den möglichen Blutstrominfektionen durchschnittlich lediglich 1,7 Tage, bei den wahrscheinlichen Blutstrominfektionen 3,1 Tage und bei den relevanten Blutstrominfektionen 4 Tage.

Dass nur Fälle mit null Punkten in die Gruppe „Kontamination“ fallen, entspricht den hohen Ansprüchen an eine Beurteilung als Kontamination und verhindert ein Übersehen von Infektionen, welches zu schwerwiegenden klinischen Konsequenzen, wie dem Unterlassen einer notwendigen antibiotischen Therapie führen könnte. Sobald nicht alle Kriterien, die eine Kontamination nahelegen, erfüllt sind, sollte unserer Überzeugung nach zumindest die Möglichkeit einer Infektion in Betracht gezogen werden.

Die hohe Varianz der Punktwerte innerhalb der Kategorie „klinisch relevante Blutstrominfektion“ von 4 bis 10 Punkten begründet sich in der Tatsache, dass Befundausprägungen eine hohe Variabilität besitzen und nicht immer alle Bedingungen erfüllt oder überhaupt untersucht wurden. Sobald eine Befundkonstellation für eine Blutstrominfektion spricht, sollte diese Einschätzung getroffen werden, auch dann, wenn weitere Befunde die Einschätzung untermauern und zu höheren Punktwerten beitragen können. Einige Forscher fordern den Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Materialien als der Blutkultur als Hinweis auf eine Infektionsquelle, um bei Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen von einer relevanten Blutstrominfektion sprechen zu dürfen [99]. Wir berücksichtigten zwar Enterokokken-Nachweise in anderen Materialien, hielten jedoch eine Beurteilung als relevante Blutstrominfektion auch ohne einen solchen Nachweis für

gerechtfertigt. Wie oben erläutert, halten wir die Zusammenschau aller positiven Blutkulturen für entscheidend. Andere Materialien werden häufig nicht eingesendet, was einen weiteren Nachweis von *Enterococcus* spp. aus einem möglicherweise ursächlichen Infektionsfokus unmöglich machen kann.

Für eine fundierte Beurteilung über die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Infektion ist die Betrachtung klinischer Daten unbedingt erforderlich [96, 99]. Andere Studien, welche die Relevanz von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen untersuchen, beziehen solche klinischen Daten ein, welche die Beurteilung eines Enterokokken-Nachweises als Blutstrominfektion untermauern und zudem Aussagen über die Pathogenität der verschiedenen *Enterococcus* spp. vereinfachen [110, 111]. Zu diesen entscheidenden klinischen Parametern zählen die Messwerte zu Körpertemperatur, Blutdruck und Puls sowie Laborwerte wie die Leukozytenzahl oder ein erhöhter CRP oder PCT-Wert. Eine etwaige Katecholaminpflichtigkeit, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und insbesondere der Tod eines Patienten geben Hinweise auf besonders schwerwiegende Krankheitsverläufe. Auch Angaben über die Dauer des stationären Aufenthaltes sind richtungsweisend. Vorangegangene Studien legen zudem die Relevanz patientenbezogener Voraussetzungen nahe [15, 111]. So haben vorbestehende Erkrankungen des Patienten sowie ein nosokomialer Erwerb der Infektion einen entscheidenden Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit und -Schwere.

Da wir uns im Rahmen der vorliegenden Studie auf mikrobiologische Informationen beschränkten, fehlten uns klinische Informationen über die tatsächlichen Krankheitsverläufe. Aussagen über die Schwere der Erkrankungen, das klinische Outcome inklusive der Sterberaten und über erfolgte antibiotische Therapien sind nicht allein anhand der mikrobiologischen Befunde zu treffen. Das Fehlen klinischer Daten zu den von uns untersuchten Patienten stellt somit eine der wichtigsten Einschränkung unserer Studie dar.

Eine Validierung des erstellten Scores anhand klinischer Daten sollte in einer Folgeuntersuchung durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wäre es sinnvoll, zunächst die Hälfte der Fälle mithilfe des vorliegenden Scores auszuwerten und anschließend anhand von klinischen Parametern wie Laborwerten, Körpertemperatur, Blutdruck, erfolgten Antibiotikatherapien und Tod die Ergebnisse zu überprüfen. Daraufhin sollte der Score wenn nötig überarbeitet und optimiert werden, um anschließend die zweite Hälfte der Fälle mit dem

überarbeiteten Score auszuwerten. Eine erneute Prüfung der Ergebnisse anhand klinischer Daten würde, falls vorhanden, eine Überlegenheit des validierten Scores und somit ein Verbesserungspotenzial des im Rahmen der vorliegenden Studie entwickelten Scores aufzeigen.

Unter allen Fällen mit Nachweis von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen lag der Anteil der Kontaminationen im gesamten 10-Jahres-Zeitraum von 2006 bis 2015 bei 34,9 %, während es sich bei durchschnittlich 32,9 % um relevante Blutstrominfektionen handelte. Der Anteil der nicht eindeutig beurteilbaren Fälle (bestehend aus 24,5 % möglichen- und 7,7 % wahrscheinlichen Blutstrominfektionen) lag damit bei 32,2 %.

Es lässt sich demnach zunächst feststellen, dass die drei Gruppen durchschnittlich etwa gleichmäßig repräsentiert waren.

Der Anteil der Kontaminationen an allen analysierten Fällen des Jahres variierte zwischen 16,7 % im Jahr 2007 und 46 % im Jahr 2012. Die von uns festgestellte Kontaminationsrate von durchschnittlich knapp 35 % übersteigt leicht die in der Literatur zu findende Angabe einer Kontaminationsrate von bis zu 30 % [96, 99, 101]. Während in den Jahren 2006 und 2007 dieser Wert noch deutlich unterschritten wurde, zeigte sich ab dem Jahr 2008 mit Ausnahme des Jahres 2010 stets eine höhere Kontaminationsrate. Pien et al. fanden im Jahr 2010 unter allen Fällen mit Nachweis von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen lediglich 11 % Kontaminationen. Die Forscher berücksichtigten in ihrer Studie erfolgte antibiotische Therapien und deren Wirksamkeit gegen die nachgewiesene *Enterococcus* spp. Eine wirksame antibiotische Therapie, welche während einer Blutstrominfektion eingesetzt wurde, kann eine alternative Erklärung für negative Kontrollblutkulturen darstellen. Da uns Informationen über die erfolgten Antibiotikatherapien fehlten, ist es daher möglicherweise zu einer Überschätzung der Anzahl der Kontaminationen in unserer Studie gekommen. Bei einer Berücksichtigung klinischer Daten in einer Folgeuntersuchung kann eine konsequente Dokumentation erfolgter Antibiotikatherapien die Beurteilung eines Falles als Kontamination untermauern, wenn die Kontrollblutkulturen bei einer fehlenden oder unwirksamen antibiotischen Therapie negativ bleiben. Eine weitere Erklärung für die vergleichsweise hohe Kontaminationsrate, welche im Rahmen unserer Studie festgestellt wurde, ist in dem untersuchten Patientenkollektiv zu finden. Khatib et al. beschreiben eine Häufung der durch

Enterokokken verursachten Kontaminationen bei Patienten mit intravenösem Gefäßzugang. Da wir insbesondere intensivmedizinische sowie hämatoonkologische Patienten untersucht haben, lässt sich vermuten, dass ein Großteil der Patienten über einen solchen Gefäßzugang verfügte.

Zu einer Unterschätzung der Anzahl der Kontaminationen könnte hingegen die Definition des 28 Tage umfassenden Kontrollzeitraumes I beigetragen haben. Innerhalb dieses Zeitraumes wurde jeweils nur eine Episode einer Enterokokken Bakteriämie pro Patient berücksichtigt. Traten in dieser Zeit weitere Kontaminationen durch dieselbe *Enterococcus* spp. auf, wurden diese in der Analyse nicht berücksichtigt.

Der von uns festgestellte Anteil relevanter Blutstrominfektionen an allen analysierten Fällen des Jahres variierte zwischen 27,1 % im Jahr 2007 und 38,9 % im Jahr 2011. Der durchschnittliche Anteil relevanter Blutstrominfektionen belief sich mit 32,9 % nur auf gut die Hälfte des von Pien et al. beschriebenen Anteils von 63 % [98]. Die Autoren berücksichtigen in ihrer Studie zahlreiche, oft allerdings unspezifische klinische Parameter, wie die Leukozytenzahl, Körpertemperatur, eine möglicherweise vorliegende Endokarditis, Komorbiditäten des Patienten oder dessen Versterben. All diese Daten helfen bei der Beurteilung unsicherer Fälle als Infektion. Durch den fehlenden Einbezug klinischer Daten ist ein höherer Anteil unsicherer Fälle sowie ein niedrigerer Anteil klar erkennbarer Blutstrominfektionen in unserer Studie zu erklären.

Zudem kann sich die Tatsache, dass innerhalb des Kontrollzeitraumes I nur die erste Episode mit Nachweis von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen berücksichtigt wurde, auch auf die Gruppe der relevanten Blutstrominfektionen auswirken und zu einer Unterschätzung der dieser Kategorie zugehörigen Fälle führen. Weiterhin zeigen Forschungsarbeiten, dass auch im Falle relevanter Blutstrominfektionen nur in 75 % der Fälle positive Folgeblutkulturen zu erwarten sind [99]. Daraus muss geschlossen werden, dass die Anwendung des Beurteilungskriteriums 2 (Blutkulturen im Kontrollzeitraum II) eine relevante Blutstrominfektion in 25 % der Fälle nicht aufgedeckt haben könnte.

Die weiter oben erläuterte Ungenauigkeit der Beschriftung einiger Blutkulturen könnte jedoch gleichzeitig zu einer Überschätzung der Anzahl relevanter Blutstrominfektionen geführt haben. Blutkulturen mit der Bezeichnung „Blutkultur allgemein“ sowie arterielle Blutkulturen,

welche nicht explizit als solche ausgewiesen waren, fielen automatisch in die Kategorie „periphere Blutkultur“. Da zwei positive periphere Blutkulturen anders als zwei arterielle Blutkulturen zu einer Einschätzung als klinisch relevante Blutstrominfektion führen, kann es hier zu Verfälschungen kommen.

Der Anteil der Fälle in den beiden Kategorien „mögliche Blutstrominfektion“ und „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ und damit der Anteil nicht eindeutig beurteilbarer Fälle variierte zwischen 24,5 % im Jahr 2015 und 56,3 % im Jahr 2007 und lag mit durchschnittlich 32,2 % über dem von Pien et al. beschriebenen Anteil unklarer Fälle von 26 % [98]. Die erhöhte Unsicherheit bei der Beurteilung der untersuchten Fälle wurde wie oben erläutert sicherlich zu einem großen Teil durch das Fehlen klinischer Daten hervorgerufen.

Betrachtet man die Entwicklung über die zehn Jahre hinweg, lässt sich feststellen, dass sich der Anteil nicht eindeutig beurteilbarer Fälle insgesamt vermindert, während die Gruppe der Kontaminationen wächst. Während im Jahr 2006 insgesamt 53 % aller Fälle in eine der beiden Gruppen „mögliche Blutstrominfektion“ oder „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ fielen, war der Anteil im Jahr 2015 mit 24,5 % nicht einmal halb so groß. Im Jahr 2006 stellten sich nur 17,6 % der untersuchten Fälle als Kontamination heraus, während es sich im Jahr 2015 bereits um 38,9 % handelte. Im Jahr 2012 wurden sogar 46 % der untersuchten Fälle als Kontamination eingestuft. Der steigende Anteil von Kontaminationen bei einer Abnahme der nicht eindeutig beurteilbaren Fälle kann auf eine im Verlauf der Jahre zunehmende Anzahl abgenommener Kontrollblutkulturen zurückgeführt werden, wodurch sich die diagnostische Sicherheit erhöht und die Feststellung von Kontaminationen erleichtert wird. Voraussetzung für die Beurteilung eines Falles als Kontamination ist das Vorliegen negativer Kontrollblutkulturen. Fehlen diese, ist ein Fall als unklar zu beurteilen (s.o.). Während in den Jahren 2006 und 2007 mit 29,4 % und 31,3 % noch sehr hohe Anteile an Fällen mit nur einer abgenommenen Blutkultur verzeichnet wurden, fehlen zusätzliche Blutkulturen am Ereignistag im Jahr 2015 bei nur 18,9 % der Fälle. Im Jahr 2012, in dem mit 46 % der höchste Anteil an Kontaminationen verzeichnet wurde, blieben nur bei 12,1 % aller Fälle zusätzliche Blutkulturen am Ereignistag aus.

Der Anteil der Fälle in der Gruppe der relevanten Blutstrominfektionen blieb hingegen abgesehen von jährlichen Schwankungen weitgehend konstant. So wurden in den ersten fünf

Jahren von 2006 bis 2010 sowie in den folgenden fünf Jahren zwischen 2011 und 2015 jeweils durchschnittlich 32,9 % aller Fälle als klinisch relevante Blutstrominfektion eingestuft. Betrachtet man jedoch die absoluten Zahlen, ist ein deutlicher Anstieg der relevanten Blutstrominfektionen zu beobachten. Während im Jahr 2006 lediglich 10 Enterokokken Blutstrominfektionen diagnostiziert wurden, hat sich die Zahl im Jahr 2015 mit 33 relevanten Blutstrominfektionen mehr als verdreifacht, eine Entwicklung, die den durch Forschungsergebnisse aufgezeigten Trend einer stetig steigenden Anzahl von Enterokokken-Infektionen widerspiegelt [14, 15, 86].

Anders als Forscher, welche keine Differenzierung unterschiedlicher *Enterococcus* spp. vornehmen, arbeiteten wir Unterschiede zwischen den einzelnen *Enterococcus* spp. heraus und konnten somit Aussagen bezüglich der Relevanz und Virulenz der verschiedenen Spezies treffen sowie die Entwicklung der jeweiligen Spezies über die Jahre untersuchen.

Bei einer Betrachtung der Auftretenshäufigkeit der nachgewiesenen *Enterococcus* spp. fällt zunächst die numerische Überlegenheit von *E. faecium* gegenüber *E. faecalis* auf. Während *E. faecalis* insgesamt in nur 151 Fällen aus Blutkulturen isoliert wurde, wurde *E. faecium* in 569 Fällen nachgewiesen.

Unter den Blutstrominfektionen mit nachgewiesenem *E. faecium* stellten sich 33,9 % als Kontamination, 24,4 % als mögliche Blutstrominfektion, 7,9 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 33,7 % als klinisch relevante Blutstrominfektion heraus. Ebenfalls 35,4 % der für Glykopeptide resistenten *E. faecium* erwiesen sich als Kontamination, 21,2 % als mögliche Blutstrominfektion, 9,7 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 33,6 % als klinisch relevante Blutstrominfektion. Der Vergleich zwischen den für Glykopeptide resistenten *E. faecium* und allen *E. faecium* Isolaten inklusive der Fälle mit VRE-Nachweis erbrachte demnach keinen relevanten Unterschied hinsichtlich der abschließenden Beurteilung.

Von den Fällen mit nachgewiesenem *E. faecalis* stellten sich 45,8 % als Kontaminationen, 22,5 % als mögliche Blutstrominfektionen, 11,3 % als wahrscheinliche Blutstrominfektionen und 30,5 % als relevante Blutstrominfektionen heraus. Damit zeigt sich im Vergleich zwischen den beiden *Enterococcus* spp. kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, zu einer Kontamination der Blutkultur zu führen. Die Wahrscheinlichkeit, eine relevante

Blutstrominfektion zu diagnostizieren ist bei einem Nachweis von *E. faecium* etwas höher als bei einem Nachweis von *E. faecalis*.

Unter den klinisch relevanten Blutstrominfektionen war *E. faecium* in allen untersuchten Jahrgängen deutlich häufiger zu finden als *E. faecalis*, was insbesondere durch das insgesamt häufigere Auftreten von *E. faecium* erklärt werden kann. Bereits im Jahr 2006 belief sich das Verhältnis auf 20 % der durch *E. faecalis* gegenüber 80 % der durch *E. faecium* ausgelösten Blutstrominfektionen. Eine deutliche Verschiebung dieses Trends über die Jahre war abgesehen von jährlichen Schwankungen nicht zu erkennen. So zeigte sich im Jahr 2015 ein vergleichbares Verhältnis von 21,2 % der durch *E. faecalis* gegenüber 78,8 % der durch *E. faecium* ausgelösten Blutstrominfektionen. Im Jahr 2013 wurde die auffälligste Überlegenheit von *E. faecium* dokumentiert, der hier für 96,3 % aller Blutstrominfektionen mit Enterokokken verantwortlich war.

Am Ende des 20. und zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde *E. faecalis* noch als der vorrangige Erreger von Enterokokken-Infektionen angesehen [23]. Obwohl laut Untersuchungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft im Jahr 2007 noch 90 % aller Enterokokken-Infektionen durch *E. faecalis* ausgelöst wurden [24], fand sich in unserer Studie bereits im Jahr 2006 eine deutliche Prädominanz von *E. faecium*. Jüngere Forschungsergebnisse weisen auf einen Anstieg der durch *E. faecium* verursachten Blutstrominfektionen hin, während der Anteil der durch *E. faecalis* hervorgerufenen Infektionen zurückgeht [14, 24]. Eine relevante Verschiebung wurde bereits für das Jahr 2010 dokumentiert. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft stellte 2010 einen Anteil von 41,4 % der durch *E. faecium* hervorgerufenen an allen Enterokokken-Infektionen fest. Pien et al. fanden im Jahr 2010 unter allen Nachweisen von *Enterococcus* spp. in Blutkulturen 49,8 % *E. faecalis* und 39,4 % *E. faecium* [98]. Auch im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Institutes wird der Trend 2013 aufgezeigt. Während im Jahr 2003 noch 90 % aller Enterokokken-Infektionen durch *E. faecalis* ausgelöst wurden, ist zehn Jahre später bereits von einer deutlichen Verschiebung zugunsten von *E. faecium* die Rede, dessen Anteil hier mit bis zu 40 % beschrieben wird [14].

Aufgrund des aufgezeigten Trends nähern sich die Forschungsergebnisse zunehmend den Zahlen an, die wir im Rahmen unserer Studie feststellen konnten. Allerdings finden wir *E. faecium* Infektionsraten, welche keinem Aufwärtstrend folgen, sondern stets die in der

Literatur beschriebenen Raten übersteigen. So konnten wir im Jahr 2010 einen Anteil von 73,9 % der durch *E. faecium* ausgelösten Infektionen verzeichnen, während die oben beschriebenen Arbeiten einen Anteil von rund 40 % finden. Erst die Ergebnisse aktuellerer Studien zeigen entsprechend unseren Beobachtungen eine quantitative Dominanz von *E. faecium* gegenüber *E. faecalis* auf [110].

Der hohe Anteil von *E. faecium* spp. in unserer Studie kann durch die Vielzahl der von uns untersuchten hämatoonkologischen Patienten erklärt werden. Bei Krebspatienten werden die „problematischen“ *Enterococcus* spp. häufig im Rahmen febriler Neutropenien gefunden, die eine klassische Nebenwirkung von Chemotherapien darstellen [21, 25, 32, 53]. Um zu überprüfen, ob ein hoher Anteil der Patienten mit durch *E. faecium* verursachten Blutstrominfektionen zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer solchen Chemotherapie-assoziierte Neutropenie litt, müssten Daten zum Fieberverlauf und Laborwerte der Patienten herangezogen werden.

Der Nachweis von *E. faecium* spp. in Blutkulturen ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einher, eine relevante Blutstrominfektion zu diagnostizieren. Dieses Ergebnis entspricht Studienergebnissen, welche *E. faecium* mit einem gegenüber *E. faecalis* erhöhten Risiko für schwere Infektionen in Verbindung bringen [16, 25, 111]. So wird ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes klinisches Outcome bei durch *E. faecium* verursachten Blutstrominfektionen beschrieben, welches sich unter anderem in verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Letalitätsrate zeigt [111]. Da wir das klinische Outcome im Rahmen unserer Studie nicht untersuchen konnten, sollten in einer Folgeuntersuchung klinische Daten über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Katecholaminpflichtigkeit, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und Sterblichkeitsraten berücksichtigt werden.

Insgesamt ist der hohe von uns festgestellte Anteil, den *E. faecium* spp. an allen Enterokokken-Blutstrominfektionen ausmachten, wegen seiner generell schwierigeren Behandelbarkeit als besorgniserregend einzustufen.

In der vorliegenden Studie machten VRE einen Anteil von 19,6 % aller Fälle mit *E. faecium* und von 15,4 % aller analysierten Fälle mit *Enterococcus* spp. insgesamt aus. In 35,4 % der Fälle wurde der Nachweis von VRE als Kontamination gewertet. 21,2 % wurden als mögliche Blutstrominfektion und 9,7 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion eingestuft. Eine

relevante Blutstrominfektion ereignete sich in 33,6 % aller Fälle mit VRE-Nachweis in der Blutkultur.
Der Anteil von VRE unter allen als Kontamination eingestuften Enterokokken Bakteriämien lag bei 15,6 %, unter den möglichen Blutstrominfektionen bei 13,3 %, unter den wahrscheinlichen Blutstrominfektionen bei 19,3 % und unter den relevanten Blutstrominfektionen bei 15,7 %. Gemessen an allen 736 Fällen lag der Anteil von Kontaminationen mit VRE bei 4,5 %, der Anteil möglicher Infektionen mit VRE bei 3,3 %, der Anteil wahrscheinlicher Infektionen mit VRE bei 1,5 % und der Anteil relevanter Blutstrominfektionen mit VRE bei 5,2 %. Im Jahr 2013 war der Anteil an Kontaminationen mit VRE gemessen an allen 85 Fällen des Jahres mit 9,4 % am größten, auch der Anteil relevanter Blutstrominfektionen mit VRE gemessen an allen Fällen des Jahres war 2013 mit 11,8 % am größten.

Alle in unserer Studie identifizierten VRE waren *E. faecium*, was mit Forschungsergebnissen übereinstimmt, welche aussagen, dass VRE in Deutschland fast ausschließlich bei *E. faecium* Stämmen zu finden sind [14, 32].

Wie im Abschnitt 1.4.4 (Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken) dargestellt, waren Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) zufolge im Jahr 2016 10,2 % aller untersuchten *E. faecium* VRE. Dies entspricht einer hohen VRE-Rate Deutschlands im europäischen Vergleich [84]. Im Jahr 2013 beschreibt das Robert Koch-Institut eine VRE-Rate bei den klinischen *E. faecium* Isolaten in Deutschland von 8 bis 15 %, weist jedoch auf Schwankungen der Zahlen je nach Region und konsultiertem Surveillance-System hin [14].

Mit 19,6 % VRE unter allen isolierten *E. faecium* liegen die von uns festgestellten VRE-Raten dabei über den in der Literatur aufgeführten Zahlen. Im Jahr 2013 übersteigt die von uns ermittelte VRE-Rate mit 31,2 % die vom Robert Koch-Institut für dasselbe Jahr angegebene Rate um mehr als das Doppelte. Die Universitätsklinik Köln liegt innerhalb des beschriebenen Gürtels mit erhöhten VRE-Prävalenzen im Vergleich zu anderen Bundesländern, der sich von NRW bis Sachsen zieht [83, 86]. Zudem ist die Prävalenz von VRE auf Intensivstationen und bei hämatoonkologischen Patienten besonders hoch [14, 21, 25, 32, 53]. Beide Faktoren können eine erhöhte VRE-Rate unter den von uns untersuchten Patienten erklären.

In der Literatur finden sich bezüglich der Entwicklung der VRE-Raten in Deutschland unterschiedliche Angaben. Eine 2017 veröffentlichte Studie vergleicht die Ergebnisse

verschiedener Surveillance-Systeme von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland [85]. Demnach bleiben laut der Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS) die VRE-Raten in den letzten Jahren (Stand 2016) relativ stabil. Auch im Rahmen unserer Studie war im 10-Jahres Trend hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit von VRE keine klare Entwicklung zu erkennen. Allerdings weisen die von uns dokumentierten Zahlen auch keine Stabilität auf. Wir stellten recht hohe Schwankungen der jährlichen VRE-Raten gemessen an allen Fällen mit E. *faecium* zwischen 0 % im Jahr 2006 und 31,2 % im Jahr 2013 VRE fest. Nach Erreichen dieses Peaks im Jahr 2013 kam es in den Folgejahren wieder zu einem Abfall auf bis zu 16,9 % VRE im Jahr 2015.

Das Robert Koch-Institut sowie verschiedene Forschungsarbeiten beschreiben hingegen einen kontinuierlichen Anstieg der VRE-Raten in Deutschland und weltweit [6, 13, 14, 86]. Dieser sei insbesondere bei immunsupprimierten, neutropenen und multimorbiden Patienten zu verzeichnen, ein Ergebnis, welches wir nicht verifizieren konnten. Warum sich der beschriebene Trend in unserer Studie nicht finden lässt, ist unklar.

Im Folgenden wird auf die Bedeutung des VRE-Status bei der Einteilung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen in unserer Studie eingegangen. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen VRE und Glykopeptid-sensiblen *Enterococcus* spp. hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, Kontaminationen und relevante Blutstrominfektionen zu repräsentieren.

Unter den Fällen mit VRE-Nachweis sind deutliche jährliche Schwankungen bezüglich der Einteilung in die vier klinischen Beurteilungsgruppen zu beobachten. Der höchste Anteil relevanter Blutstrominfektionen an allen nachgewiesenen VRE des Jahres fand sich mit 57,1 % im Jahr 2009. Daraufhin kam es zu einem Abfall und ab 2011 erneut zu einem Anstieg der Raten relevanter Blutstrominfektionen an allen nachgewiesenen VRE auf bis zu 50 % im Jahr 2015. Vergleicht man den Zeitraum von 2006 bis 2010 mit den darauffolgenden fünf Jahren von 2011 bis 2015 lässt sich ein Anstieg der Blutstrominfektionen unter allen Fällen mit VRE-Nachweis feststellen. Zwischen 2006 und 2011 stellten sich durchschnittlich 22,5 % aller VRE-Nachweise als relevante Blutstrominfektion heraus, während zwischen 2012 und 2015 durchschnittlich 34,3 % aller Fälle mit VRE-Nachweis als relevante Blutstrominfektion beurteilt wurden.

Forschungsergebnisse zeigen nicht nur wie oben beschrieben eine zunehmende Prävalenz von VRE, sondern weisen auch auf einen kontinuierlichen Anstieg der durch VRE hervorgerufenen Blutstrominfektionen in Deutschland seit 2007 hin [112]. Remschmidt et al. nutzten Daten des nationalen Deutschen Krankenhaus Infektions Surveillance-Systems (KISS) und konnten zeigen, dass der Anteil von VRE an allen durch *Enterococcus* spp. verursachten Blutstrominfektionen von rund 3 % im Jahr 2007 auf rund 10 % im Jahr 2016 gestiegen ist. Auf Intensivstationen wird eine noch deutlichere Entwicklung beschrieben. Hier stieg der Anteil von 5,9 % auf 16,7 %.

Im Jahr 2008 lösten 0 % aller von uns identifizierten VRE relevante Blutstrominfektionen aus, im Jahr 2015 belief sich der Anteil auf 50 %. Dieser Vergleich legt zwar eine ebenso starke Zunahme der durch VRE ausgelösten Infektionen nahe wie in der Literatur beschrieben, allerdings ist dies wohl insbesondere durch die niedrige Fallzahl von lediglich zwei VRE-Nachweisen im Jahr 2006 zu erklären. Insgesamt ist aufgrund der deutlichen jährlichen Schwankungen der Rate von Blutstrominfektionen mit VRE fraglich, ob die Ergebnisse unserer Studie einen tatsächlichen Trend widerspiegeln, oder ob die Unterschiede durch zufällige jährliche Schwankungen zu erklären sind.

Obwohl der Nachweis einer Glykopeptid-Resistenz von *Enterococcus* spp. in unserer Studie keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hatte, mit der ein Erreger eine relevante Infektion auslöste, sollte ein möglicher Einfluss des VRE-Status auf die Erkrankungsschwere bei Blutstrominfektionen in Betracht gezogen werden. In der Literatur wird ein schlechteres klinisches Outcome bei Infektionen mit VRE gegenüber Infektionen mit Vancomycin-sensiblen Enterokokken beschrieben [14, 15, 21, 111]. Die Autoren sprechen beispielsweise von verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Letalität durch VRE-Infektionen. Das klinische Outcome einer Infektion mit VRE wurde im Rahmen unserer Studie nicht beleuchtet. Folgeuntersuchungen sollten daher klinische Informationen über den Krankheitsverlauf einbeziehen (eventuelle Katecholaminpflichtigkeit, Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, Fieberverläufe, Krankheitsdauer und Tod), um die tatsächliche Bedeutung einer VRE-Infektion für den Patienten beurteilen zu können.

In 68,6 % der Fälle mit relevanten Blutstrominfektionen war es uns nicht möglich, durch einen Nachweis von *Enterococcus* spp. in anderen Materialien einen ursächlichen Fokus der

Bakteriämie zu identifizieren (primäre Blutstrominfektion). Unter den Fällen mit einem ersichtlichen Fokus der Blutstrominfektion erfolgten die meisten Enterokokken-Nachweise aus intravaskulären Kathetern (59,3 %). Dabei handelte es sich mit 53,7 % in über der Hälfte der Fälle um einen ZVK, in 22,2 % um einen Shaldon-Katheter, in 5,6 % um einen arteriellen Katheter, in 3,7 % um einen Port und in 14,8 % um einen als „sonstiger Katheter“ bezeichneten Katheter. In 16 Fällen (17,6 % aller Fälle mit identifizierbarem Fokus) wurden *Enterococcus* spp. im Urin nachgewiesen, was auf eine Infektion durch *Enterococcus* spp. in den ableitenden Harnwegen als Quelle der Blutstrominfektion hindeutet. In 15 Fällen (16,5 %) lieferten abdominelle und in 6 Fällen (6,6 %) andere Materialien (davon 4 Liquorproben) den Nachweis von *Enterococcus* spp.

Studienergebnisse besagen, dass die Quelle einer Enterokokken Bakteriämie in bis zu 40 % der Fälle ungeklärt bleibt [15, 25]. Der Anteil der primären Blutstrominfektionen (ohne nachgewiesenen Fokus) lag in unserer Studie mit fast 70 % deutlich darüber. Der hohe Anteil primärer Blutstrominfektionen lässt sich durch die Vielzahl hämatoonkologischer Patienten in unserer Studie begründen. Da es bei Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie fast immer zu einer Schädigung der Darmschleimhaut im Sinne einer Mukositis und häufig zu einer daraus resultierenden Bakteriämie kommt, muss dieser Mechanismus als alternative Quelle vieler von uns diagnostizierter Blutstrominfektionen in Betracht gezogen werden [75]. Um diese Annahme zu verifizieren, ist es erforderlich, klinische Informationen heranzuziehen. Insbesondere Laborwerte, welche Rückschlüsse auf eine Neutropenie zulassen sowie Fieberverläufe und Informationen über erfolgte Chemotherapien sollten in einer Folgeuntersuchung Beachtung finden, um den hohen Anteil von Blutstrominfektionen mit ungeklärtem Fokus näher zu untersuchen.

Über die Rolle der verschiedenen Eintrittspforten von Enterokokken-Infektionen finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während zentralvenöse Gefäßzugänge von einigen Autoren bezüglich ihrer Bedeutung als Eintrittspforte für Enterokokken in den Blutkreislauf hinter urogenitalen und abdominellen Quellen angesiedelt werden [25], stimmen unsere Ergebnisse mit zahlreichen Studien überein, welche besagen, dass die meisten Blutstrominfektionen mit vorhandenen Gefäßzugängen assoziiert sind [53, 64].

Da ein Nachweis von *Enterococcus* spp. in einer aus einem Katheter entnommenen Blutkultur jedoch auch bei einer reinen Besiedlung des Katheters ohne wirkliche Blutstrominfektion

erfolgen kann, werteten wir Fälle, deren Nachweise von *Enterococcus* spp. ausschließlich aus zentralen Blutkulturen erfolgt war, nie als relevante Blutstrominfektion. Um eine Differenzierung zwischen einer reinen Besiedlung des Katheters und einer tatsächlichen Katheter-assoziierten Blutstrominfektion zu ermöglichen, sollte immer eine zeitgleiche Blutkulturdiagnostik aus dem Katheter und einem peripheren Gefäßzugang erfolgen und zudem die „differential time to positivity“ (DTP) berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 1.5.1) [64, 73]. Ohne die konsequente Anwendung dieser diagnostischen Maßnahmen könnte die Relevanz von Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen überschätzt worden sein. Auch in diesem Zusammenhang wäre eine Berücksichtigung von klinischen Daten beispielsweise zu Fieberverläufen und Laborwerten im Rahmen einer Folgestudie hilfreich, um relevante Blutstrominfektionen von Katheter-Besiedlungen zu unterscheiden [73].

Entgegen der im Abschnitt 1.4.2 erläuterten CLABSI-Definition stuften wir Blutstrominfektionen nur dann als Katheter-assoziiert ein, wenn eine Bakterienkultur von einem eingesendeten Katheter den Nachweis von *Enterococcus* spp. erbracht hatte, anstatt alle Blutstrominfektionen bei Patienten mit vorhandenem intravaskulären Katheter entsprechend der Definition als Katheterinfektion zu werten [64, 73, 88]. So beugten wir einer Überschätzung der Anzahl von Katheterinfektionen vor. In einer zukünftigen Studie sollte untersucht werden, wie viele der Patienten, bei denen wir eine Kontamination der Blutkultur festgestellt hatten, über einen Gefäßkatheter verfügten, an dem keine Enterokokken nachgewiesen werden konnten. Diese Fälle wären im Sinne der CLABSI-Definition als Katheterinfektion zu beurteilen, was die Notwendigkeit einer kritischen Handhabung der CLABSI-Definition untermauern würde.

Eine urogenitale Eintrittspforte wird von McBride et al. als häufigster Fokus von Blutstrominfektionen mit *Enterococcus* spp. aufgeführt [25] und auch andere Autoren siedeln Harnwegsinfektionen unter den häufigsten Ursachen von Enterokokken Bakteriämien an [15]. Auch Harnwegskatheter können durch eine Besiedlung mit *Enterococcus* spp. eine typische Quelle einer Bakteriämie darstellen [53, 64]. Dabei ist eine Unterscheidung zu Infektionen der ableitenden Harnwege als Quelle der Bakteriämie schwierig. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Relevanz von Harnwegsinfektionen im Rahmen von Enterokokken-Infektionen, welche sich nach den Gefäßkathetern als zweithäufigste Quelle von Blutstrominfektionen herausstellten.

Doch nicht nur Harnwegs-, sondern ebenso häufig abdominelle Infektionen können zu einer Bakterienaussaat mit anschließender Bakteriämie führen [15, 25]. Entsprechend konnten auch wir einen vergleichbar hohen Anteil von Blutstrominfektionen mit abdominellen Fokus finden.

Im Rahmen unserer Studie beurteilten wir die Nachweise von *Enterococcus* spp. in den unterschiedlichen Materialien gleichwertig. Es stellt sich jedoch die Frage, ob einzelne Materialien stärker durch Kontaminationen bedroht sind, während einem Nachweis in anderen Materialien eine besondere Aussagekraft zukommen könnte. Beispielsweise betrachteten wir Enterokokken-Nachweise im Urin unabhängig von der gefundenen Keimzahl. Informationen über die Gewinnung der Urinprobe (Spontanurin, Katheter-Urin oder Punktion) und über die Dauer der Lagerung bis zur Analyse konnten nachträglich nicht eingeholt und zur Beurteilung herangezogen werden. Kontaminationen sind daher nicht auszuschließen und eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Urinproben könnte die Folge sein [107]. Wenn neben dem Enterokokken-Nachweis im Urin klinische Hinweise auf eine Harnwegsinfektion vorliegen, können Urine ebenso zuverlässig wie Materialien aus dem Abdomen zur Fokusermittlung herangezogen werden [99]. Für diese Einschätzung fehlten uns wie oben erläutert jedoch klinische Patientendaten. Es lässt sich annehmen, dass Biopsien aus Bauchorganen, welche während einer Operation steril gewonnen wurden, sehr selten kontaminiert sind und ein Nachweis in einem solchen Material als zuverlässiger Hinweis auf einen abdominellen Fokus gedeutet werden kann. Dementsprechend sollte bei einer Überarbeitung des entwickelten Scores eine Abstufung der Relevanz von Enterokokken-Nachweisen in verschiedenen Materialien in Erwägung gezogen werden.

In 32,3 % aller Fälle, in denen der Nachweis von Enterokokken als Kontamination gewertet wurde und in 28,9 % der als relevant eingestuften Blutstrominfektionen, traten neben *Enterococcus* spp. zusätzlich als Kontaminanten eingestufte Bakterien der normalen Hautflora in der Index-Blutkultur auf. Insgesamt fanden sich Kontaminanten in der Index-Blutkultur in 30,8 % aller analysierten Fälle. Von diesen Fällen mit nachgewiesenen Kontaminanten wurden 36,6 % nach Anwendung des Scores als Kontamination, 24,2 % als mögliche Blutstrominfektion, 8,4 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 30,8 % als relevante Blutstrominfektion eingestuft.

In 30,2 % der Fälle, welche wir als relevante Blutstrominfektion eingestuft hatten und in 33,1 % der als Kontamination gewerteten Fälle, wurden andere relevante Krankheitserreger in Blutkulturen in den +/- drei Tagen um den Ereignistag gefunden. Insgesamt traten zusätzlich zu *Enterococcus* spp. in 31,9 % aller analysierten Fälle andere relevante Krankheitserreger auf. In diesen Fällen wurde der Nachweis von *Enterococcus* spp. in der Blutkultur in 36,2 % als Kontamination, in 25,5 % als mögliche Blutstrominfektion, in 7,2 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion und in 31,1 % als relevante Blutstrominfektion gewertet.

Fast ein Drittel aller Fälle (30,8 %) wies demnach kontaminierte Blutkulturen am Ereignistag auf, was auf eine generell hohe Kontaminationsrate der Blutkulturen in den untersuchten Kliniken hinweist. Die als Kontamination bewerteten Fälle wiesen geringfügig häufiger kontaminierte Index-Blutkulturen auf als die relevanten Blutstrominfektionen (32,3 % gegenüber 30,2 % bei den relevanten Blutstrominfektionen). Ein Nachweis von Kontaminanten in der Index-Blutkultur führte entsprechend der Erwartungen häufiger zu einer Beurteilung des Falles als Kontamination als zu einer Beurteilung als relevante Blutstrominfektion (36,6 % gegenüber 30,8 %).

Andere relevante Krankheitserreger in Blutkulturen im Kontrollzeitraum II fanden sich ebenfalls bei etwa einem Drittel aller Patienten (31,9 %), was für einen großen Anteil polymikrobieller Blutstrominfektionen unter den Blutstrominfektionen mit Nachweis von Enterokokken spricht. Entgegen der Erwartungen wurden sie etwas häufiger unter den als Kontamination gewerteten Fällen als unter den relevanten Blutstrominfektionen nachgewiesen (33,1 % gegenüber 30,2 %). Zudem führte ein Nachweis anderer relevanter Erreger häufiger zu einer Beurteilung des Falles als Kontamination als zu einer Beurteilung als relevante Blutstrominfektion (36,2 % gegenüber 31,1 %).

Unsere Ergebnisse entsprechen Studienergebnissen, welche besagen, dass der Nachweis von Hautflora in Blutkulturen auf eine Kontamination der Blutkultur hinweist [99, 100]. Jedoch fanden wir auch bei einem großen Teil der relevanten Blutstrominfektionen derartige Kontaminanten in der Index-Blutkultur. Pien et al. differenzierten in ihrer im Jahr 2010 durchgeführten Studie innerhalb der verschiedenen Kontaminanten der Hautflora und benannten einzelne Erreger, welche in 100 % der Fälle eine Kontamination bedeuteten [98]. Da wir alle Erreger der normalen Hautflora unter dem Begriff „Kontaminanten“

zusammenfassten, können wir keine derartige Differenzierung vornehmen. Eine Analyse der jeweils nachgewiesenen Begleiterreger wäre sinnvoll, um herauszufinden, welche Erreger der Hautflora entgegen der Erwartungen auch im Rahmen relevanter Blutstrominfektionen nachgewiesen wurden.

Dass ein Nachweis anderer relevanter Krankheitserreger sowohl bei den relevanten Blutstrominfektionen als auch im Rahmen von Kontaminationen häufig erfolgte, ist ebenso mit bisherigen Forschungsergebnissen vereinbar. So können weitere pathogene Erreger, welche neben *Enterococcus* spp. in Blutkulturen gefunden werden, sowohl Ausdruck einer Kontamination mit Enterokokken als auch einer polymikrobiellen Infektion sein [16, 103]. Polymikrobielle Infektionen sprechen für eine gestörte Barrierefunktion des Darmes [110] und finden sich häufig im Abdominalbereich und bei immungeschwächten und neutropenen Patienten [14, 53]. Dementsprechend ist die Häufigkeit, mit der wir polymikrobielle Infektionen feststellten, gut mit dem von uns untersuchten Patientenkollektiv vereinbar. Eine Folgestudie sollte beleuchten, ob sich insbesondere die primären Blutstrominfektionen, welche für eine Barrierefunktionsstörung des Darmes bei hämatoonkologischen Patienten mit Chemotherapie-assoziierter Mukositis sprechen, als polymikrobielle Infektionen herausstellten.

Unter den Enterokokken Bakteriämien bei intensivpflichtigen Patienten fanden sich 37 % Kontaminationen, 22 % mögliche Blutstrominfektionen, 11 % wahrscheinliche Blutstrominfektionen und 30 % relevante Blutstrominfektionen. Bei den Patienten der hämatoonkologischen Normalstation wurden 32 % der Enterokokken Bakteriämien als Kontamination, 27 % als mögliche Blutstrominfektion, 4 % als wahrscheinliche Blutstrominfektion und 36 % als relevante Blutstrominfektion eingestuft.

Der VRE-Anteil der Enterokokken Bakteriämien lag auf der Intensivstation bei 19 % und auf der hämatoonkologischen Normalstation bei 12 %.

Bei intensivpflichtigen Patienten fanden sich demnach etwas häufiger Kontaminationen. Wie im Abschnitt 1.4.3 beschrieben, erhöhen sowohl antibiotische Vorbehandlungen als auch ein langer stationärer Aufenthalt die bakterielle Umgebungslast eines Patienten [6, 13, 22, 32]. Durch eine erhöhte Bakteriendichte am Körper des Patienten können Kontaminationen der

Blutkulturen begünstigt werden, was sich folglich in einer hohen Kontaminationsrate der Blutkulturen speziell bei intensivpflichtigen Patienten niederschlagen kann.

Dem gegenüber konnten wir einen erhöhten Anteil relevanter Blutstrominfektionen innerhalb der Gruppe der hämatoonkologischen Patienten finden. Vorangegangene Studien begründen die Häufung von Blutstrominfektionen bei hämatoonkologischen Patienten, wie bereits weiter oben erläutert, mit Chemotherapie-assoziierten Mukositiden [21, 25, 32, 53]. Eine damit verbundene Barrierefunktionsstörung des Darmes begünstigt den Übertritt von Darmbakterien in den Blutkreislauf und somit die Entstehung von Blutstrominfektionen. Unsere Erkenntnisse stehen somit mit dem aktuellen Forschungsstand im Einklang.

Wir stellten eine höhere VRE-Präsenz auf der Intensivstation als auf den hämatoonkologischen Normalstationen fest. Studienergebnisse belegen eine besonders hohe VRE-Rate bei hämatoonkologischen Patienten sowie generell bei immungeschwächten Patienten mit schweren Grunderkrankungen [14, 21, 22, 25, 32, 53, 96]. Die von der Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS) 2016 angegebene VRE-Rate von 12 % auf Normalstationen entspricht der von uns ermittelten VRE-Rate. Die von uns ermittelte Rate von 19 % VRE auf der Intensivstation übersteigt jedoch die Zahlen der Antibiotikaresistenz-Surveillance, welche die VRE-Rate auf Intensivstationen mit 13 % angibt.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen lediglich den Vergleich zwischen den als Hochrisikobereichen für VRE-Infektionen geltenden Stationen zu. Um eine besonders hohe VRE-Rate bei hämatoonkologischen Patienten gegenüber Patienten der Normalstationen anderer Fachrichtungen aufzuzeigen, müssten Patienten aus weiteren Fachdisziplinen in die Studie eingeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten wir die der Datenbank des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (IMMIH) entnommenen mikrobiologischen Befunde von 627 vorrangig intensivmedizinischen und hämatoonkologischen Patienten der Universitätsklinik zu Köln zwischen 2006 und 2015 mit 736 Enterokokken Bakteriämien und analysierten diese mit dem Ziel, die Relevanz von Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen zu beurteilen. Anhand der mikrobiologischen Daten entwickelten wir einen Score, um alle Patienten in eine der vier klinischen Beurteilungsgruppen „Kontamination“, „mögliche Blutstrominfektion“, „wahrscheinliche Blutstrominfektion“ und „klinisch relevante Blutstrominfektion“ einzuordnen. Dies erreichten wir durch die Auswahl dreier zentraler Beurteilungskriterien, welche die Analyse der Blutkulturen am Ereignistag, der Folgeblutkulturen in einem definierten Kontrollzeitraum und weiterer Nachweise von *Enterococcus* spp. in anderen Untersuchungsmaterialien umfassten.

Insgesamt fanden sich Kontaminationen, klinisch relevante Blutstrominfektionen und nicht eindeutig beurteilbare Fälle in etwa gleich häufig. Wir fanden eine im Vergleich zu anderen Forschungsarbeiten erhöhte Kontaminationsrate von Blutkulturen insbesondere unter den intensivmedizinischen Fällen sowie eine erniedrigte Zahl relevanter Blutstrominfektionen bei einer erhöhten Zahl unklarer Fälle und führten diese Unterschiede vorrangig auf das untersuchte Patientenkollektiv sowie auf methodische Mängel insbesondere durch einen fehlenden Einbezug klinischer Informationen zurück. Im zeitlichen Verlauf beobachteten wir einen sinkenden Anteil nicht eindeutig beurteilbarer Fälle bei einer Zunahme der Kontaminationen. Der Anteil relevanter Blutstrominfektionen blieb in etwa konstant.

Bezüglich der isolierten *Enterococcus* Spezies fiel eine deutliche numerische Überlegenheit von *E. faecium* gegenüber *E. faecalis* in allen Jahrgängen auf. Während beide Spezies in gleichem Maße zu Kontaminationen von Blutkulturen beitrugen, waren Nachweise von *E. faecium* entsprechend früherer Forschungsergebnisse häufiger mit relevanten Blutstrominfektionen assoziiert.

Wir fanden einen im Vergleich zu anderen Studienergebnissen insgesamt erhöhten Anteil an VRE unter allen *E. faecium*, ohne eine (wie in der Literatur beschrieben) über die Jahre kontinuierlich zunehmende VRE-Rate bestätigen zu können. Die hohe VRE-Rate, welche sich

auf allen Stationen, vorrangig aber auf der Intensivstation zeigte, führten wir auf die generell erhöhte Prävalenz von VRE in NRW sowie auf das untersuchte Patientenkollektiv mit einem erhöhten Risiko für Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien zurück.

Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen VRE und Glykopeptid-sensiblen *Enterococcus* spp. hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, Kontaminationen und relevante Blutstrominfektionen auszulösen. Eine tendenzielle Zunahme der durch VRE ausgelösten Blutstrominfektionen im Zeitverlauf kann beschrieben werden, wobei die Aussagekraft dieser Beobachtung aufgrund der starken jährlichen Schwankungen der Zahl von VRE-Infektionen fraglich ist.

Die Suche nach Infektionsquellen bei Blutstrominfektionen ergab einen sehr hohen Anteil primärer Blutstrominfektionen ohne eindeutigen Fokus. Wir nahmen an, dass Mukositiden, welche häufig bei Krebspatienten mit Chemotherapien auftreten und einen Übertritt von Darmbakterien in den Blutkreislauf begünstigen, für einen großen Teil dieser primären Blutstrominfektionen verantwortlich waren. Dementsprechend konnten wir innerhalb der Gruppe der hämatoonkologischen Patienten vermehrt relevante Blutstrominfektionen feststellen, während wir einen erhöhten Anteil von Kontaminationen auf der Intensivstation feststellten, welche wir auf eine dort möglicherweise erhöhte bakterielle Umgebungslast zurückführten. Analog zu früheren Forschungsarbeiten waren Gefäßkatheter gefolgt von Harnwegs- und abdominellen Infektionen die Hauptursache für sekundäre Blutstrominfektionen.

Neben den *Enterococcus* spp. ließen sich sowohl Kontaminanten als auch andere relevante Krankheitserreger in Blutkulturen in jeweils etwa einem Drittel aller Fälle nachweisen. Kontaminanten in der Index-Blutkultur fanden sich etwas häufiger bei den als Kontamination eingestuften Fällen als bei den relevanten Blutstrominfektionen. Der Nachweis anderer relevanter Krankheitserreger in Blutkulturen erfolgte in etwa einem Drittel aller Kontaminationen und relevanten Blutstrominfektionen. Dementsprechend können pathogene Erreger sowohl als Ausdruck einer Kontamination mit Enterokokken als auch im Rahmen polymikrobieller Infektionen auftreten.

7 Ausblick

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, die Bedeutung von Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen besser beurteilen zu können. Zu diesem Zweck erarbeiteten wir ein einfaches und praktisches Schema, mit dem wichtige mikrobiologische Daten bewertet werden, um die Beurteilung eines klinischen Falles zu vereinfachen.

Da wir uns im Rahmen der vorliegenden Studie lediglich auf mikrobiologische Daten beschränkten, fehlten uns klinische Informationen über die tatsächlichen Krankheitsverläufe. Daten über die Schwere der Erkrankungen (gemessen an Fieberverläufen und Laborwerten wie dem CRP), über das klinische Outcome inklusive der Aufenthaltsdauer eines Patienten im Krankenhaus, einer etwaigen Katecholaminpflichtigkeit oder einer notwendigen invasiven Beatmung sowie der Sterberaten und über erfolgte antibiotische Therapien wurden hierfür nicht berücksichtigt. Eine weiter entwickelte Version des Scores sollte zudem neben den klinischen Patientendaten die in den Blutkulturen nachgewiesenen Begleiterreger sowie die Dauer einer Bakteriämie berücksichtigen.

Die Validierung des von uns entwickelten Scores unter Zuhilfenahme klinischer Daten steht noch aus und sollte in einem nächsten Schritt erfolgen. Zu diesem Zweck wäre es sinnvoll, zunächst die Hälfte der Fälle mithilfe des vorliegenden Scores auszuwerten und anschließend anhand von klinischen Parametern wie Laborwerten, Körpertemperatur, Blutdruck, erfolgten Antibiotikatherapien und Tod die Ergebnisse zu überprüfen. Daraufhin sollte der Score, wenn nötig überarbeitet und optimiert werden, um anschließend die zweite Hälfte der Fälle mit dem überarbeiteten Score auszuwerten. Eine erneute Prüfung der Ergebnisse anhand klinischer Daten würde, falls vorhanden, eine Überlegenheit des validierten Scores und somit ein Verbesserungspotenzial des im Rahmen der vorliegenden Studie entwickelten Scores aufzeigen.

Infektionen mit Enterokokken und insbesondere mit Antibiotika-resistenten Stämmen stellen bei einer zunehmenden Zahl alter und multimorbider Patienten eine seit Jahren zunehmende Bedrohung in Deutschland und weltweit dar. Einige Ergebnisse unserer Studie stützen diese These und sind wie bereits in früheren Forschungsarbeiten betont, als besorgniserregend einzustufen. So fanden wir einen deutlichen Anstieg der Blutstrominfektionen mit *Enterococcus* spp. innerhalb des untersuchten Zeitraumes von 2006 bis 2015. Zudem fanden

wir eine klare Dominanz von *E. faecium*, welcher im Vergleich zu *E. faecalis* mit besonders schweren Krankheitsverläufen assoziiert ist. Ebenso machte uns eine hohe VRE-Prävalenz sowohl auf der Intensiv- als auch der Normalstation aufmerksam.

Trotz dieser alarmierenden Entwicklungen bestehen immer noch Unsicherheiten im Umgang mit Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen. Eine lückenhafte Informationslage und fehlende Handlungsstrategien führen zu negativen Konsequenzen insbesondere für den betroffenen Patienten. So können Unsicherheiten beispielsweise zu verzögerten aber auch überflüssigen antibiotischen Therapien führen.

Die Folgen von Enterokokken-Infektionen für den Patienten und die daraus entstehenden Herausforderungen für das Gesundheitssystem sind weiterhin Inhalt aktueller Forschung. Folgeuntersuchungen sind nötig, um nach effektiven Strategien zu forschen, mit denen eine weitere Ausbreitung dieser „Problemkeime“ verhindert werden kann. Die Entwicklung zuverlässiger diagnostischer und therapeutischer Strategien zum Umgang mit Enterokokken-Infektionen ist essenziell, stellt jedoch weiterhin eine Herausforderung dar.

Auf der Basis des von uns entwickelten Scores kann nach einer zukünftigen Validierung durch klinische Patientendaten ein Leitfaden entwickelt werden, welcher im klinischen Alltag Anwendung finden kann. Im Rahmen unserer Studie zeigten wir einen Ansatz zum Umgang mit Enterokokken-Nachweisen in Blutkulturen auf, auf dem Folgeuntersuchungen aufbauen können.

8 Literaturverzeichnis

1. Fisher, K. and C. Phillips (2009). The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. Microbiology.155(Pt 6):1749-57
2. Klein, G. (2003). Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. Int J Food Microbiol.88(2-3):123-31
3. Arias, C.A.a.M., {Barbara E.}, Enterococcus Species, Streptococcus gallolyticus Group, and Leuconostoc Species, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014, Elsevier Inc. p. 2328-2339.e3.
4. Van den Berghe, E., T. De Winter, and L. De Vuyst (2006). Enterocin A production by Enterococcus faecium FAIR-E 406 is characterised by a temperature- and pH-dependent switch-off mechanism when growth is limited due to nutrient depletion. Int J Food Microbiol.107(2):159-70
5. Foulquie Moreno, M.R., P. Sarantinopoulos, E. Tsakalidou, and L. De Vuyst (2006). The role and application of enterococci in food and health. Int J Food Microbiol.106(1):1-24
6. Klare, I., W. Witte, C. Wendt, and G. Werner (2012). [Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.55(11-12):1387-400
7. Lebreton, F., R.J.L. Willems, and M.S. Gilmore, Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization, in Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection, M.S. Gilmore, et al., Editors. 2014: Boston.
8. Thiercelin, M.E. (1899). Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogène. Séances Soc. Biol.50:269-271
9. Maccallum, W.G. and T.W. Hastings (1899). A Case of Acute Endocarditis Caused by Micrococcus Zymogenes (Nov. Spec.), with a Description of the Microorganism. J Exp Med.4(5-6):521-34
10. Thiercelin, M.E., Jouhaud, L. (1903). Reproduction de l`entérocoque: taches centrales; granulations péripheriques et microblastes. C. R. Séances Soc. Biol.;55:686-688
11. Schleifer, K.H., Kilpper-Balz, R. (1984). Transfer of Streptococcus faecalis and Streptococcus faecium to the Genus Enterococcus nom. rev. as Enterococcus faecalis comb. nov. and Enterococcus faecium comb. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.34:31-34
12. Sherman, J.M. (1937). The Streptococci. Bacteriol Rev.1(1):3-97
13. Arias, C.A. and B.E. Murray (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol.10(4):266-78
14. Robert-Koch-Institut (2013). Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011 – 2012. Epidemiologisches Bulletin.303-312
15. Pinholt, M., C. Ostergaard, M. Arpi, N.E. Bruun, H.C. Schonheyder, K.O. Gradel, M. Sogaard, J.D. Knudsen, and N. Danish Collaborative Bacteraemia (2014). Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. Clin Microbiol Infect.20(2):145-51
16. Goh, H.M.S., M.H.A. Yong, K.K.L. Chong, and K.A. Kline (2017). Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. Virulence.1-38
17. Hidron, A.I., J.R. Edwards, J. Patel, T.C. Horan, D.M. Sievert, D.A. Pollock, S.K. Fridkin, T. National Healthcare Safety Network, and F. Participating National Healthcare Safety Network (2008). NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol.29(11):996-1011

18. Ubrig, B., M. Bohme, A. Merklinghaus, and F. Wagenlehner (2017). [Community acquired urinary tract infections - association with risk factors : Changes in causative organisms and resistance over time]. Urologe A.56(6):773-778
19. Rolston, K.V., D. Yadegarynia, D.P. Kontoyiannis, Raad, II, and D.H. Ho (2006). The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. Int J Infect Dis.10(3):223-30
20. Wisplinghoff, H., T. Bischoff, S.M. Tallent, H. Seifert, R.P. Wenzel, and M.B. Edmond (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis.39(3):309-17
21. da Silva, N.S., V.D. Muniz, C.F. Estofolete, G.H. Furtado, and F.G. Rubio (2014). Identification of temporal clusters and risk factors of bacteremia by nosocomial vancomycin-resistant enterococci. Am J Infect Control.42(4):389-92
22. Wendt, C., Rüden, H., Edmond, M. (1998). Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. Deutsches Ärzteblatt.95 (25): A-1604-1611
23. Jett, B.D., M.M. Huycke, and M.S. Gilmore (1994). Virulence of enterococci. Clin Microbiol Rev.7(4):462-78
24. Kresken M., H.D., Schmitz F.-J., Wichelhaus T. A. für die Studiengruppe, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfi ndlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. 2009: http://www.paul-ehrlich-gesellschaft.de/econtext/Poster%20Publikationen (Zuletzt abgerufen am 19.07.2019)
25. McBride, S.J., A. Upton, and S.A. Roberts (2010). Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium bacteraemia--a five-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.29(1):107-14
26. Gilmore, M.S., F. Lebreton, and W. van Schaik (2013). Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. Curr Opin Microbiol.16(1):10-6
27. Mundt, J.O. (1963). Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. Appl Microbiol.11:136-40
28. Hammerum, A.M. (2012). Enterococci of animal origin and their significance for public health. Clin Microbiol Infect.18(7):619-25
29. Ley, R.E., D.A. Peterson, and J.I. Gordon (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell.124(4):837-48
30. Centeno, J.A., S. Menendez, and J.L. Rodriguez-Otero (1996). Main microbial flora present as natural starters in Cebreiro raw cow's-milk cheese (northwest Spain). Int J Food Microbiol.33(2-3):307-13
31. Franz, C.M., A.B. Muscholl-Silberhorn, N.M. Yousif, M. Vancanneyt, J. Swings, and W.H. Holzapfel (2001). Incidence of virulence factors and antibiotic resistance among Enterococci isolated from food. Appl Environ Microbiol.67(9):4385-9
32. Mutters, N.T., V. Mersch-Sundermann, R. Mutters, C. Brandt, W. Schneider-Brachert, and U. Frank (2013). Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. Dtsch Arztebl Int.110(43):725-31
33. Jindai, K., M.S. Strerath, T. Hess, and N. Safdar (2014). Is a single positive blood culture for Enterococcus species representative of infection or contamination? Eur J Clin Microbiol Infect Dis.33(11):1995-2003
34. Samuel, J., H. Coutinho, A. Galloway, C. Rennison, M.E. Kaufmann, and N. Woodford (2008). Glycopeptide-resistant Enterococcus raffinosus in a haematology unit: an unusual cause of a nosocomial outbreak. J Hosp Infect.70(3):294-6

35. Chong, K.K.L., Tay, W.H., Janela, B., Yong, M.H.A., Liew, T.H., Madden, L., Keogh, D., Barkham, T., Ginhoux, F., Becker, D.L., Kline, K.A. Enterococcus faecalis Modulates Immune Activation And Slows Healing During Wound Infection. 2017 [cited 2017 05/07].
36. Ike, Y., H. Hashimoto, and D.B. Clewell (1984). Hemolysin of Streptococcus faecalis subspecies zymogenes contributes to virulence in mice. Infect Immun.45(2):528-30
37. Koch, S., M. Hufnagel, C. Theilacker, and J. Huebner (2004). Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. Vaccine.22(7):822-30
38. Hendrickx, A.P., R.J. Willems, M.J. Bonten, and W. van Schaik (2009). LPxTG surface proteins of enterococci. Trends Microbiol.17(9):423-30
39. Cabell, C.H., E. Abrutyn, and A.W. Karchmer (2003). Cardiology patient page. Bacterial endocarditis: the disease, treatment, and prevention. Circulation.107(20):e185-7
40. Nallapareddy, S.R., K.V. Singh, and B.E. Murray (2008). Contribution of the collagen adhesin Acm to pathogenesis of Enterococcus faecium in experimental endocarditis. Infect Immun.76(9):4120-8
41. Sussmuth, S.D., A. Muscholl-Silberhorn, R. Wirth, M. Susa, R. Marre, and E. Rozdzinski (2000). Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis, and intracellular survival of Enterococcus faecalis within human macrophages and suppresses respiratory burst. Infect Immun.68(9):4900-6
42. Leavis, H., J. Top, N. Shankar, K. Borgen, M. Bonten, J. van Embden, and R.J. Willems (2004). A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the esp virulence gene of Enterococcus faecium and associated with epidemicity. J Bacteriol.186(3):672-82
43. Sandoe, J.A., I.R. Witherden, J.H. Cove, J. Heritage, and M.H. Wilcox (2003). Correlation between enterococcal biofilm formation in vitro and medical-device-related infection potential in vivo. J Med Microbiol.52(Pt 7):547-50
44. Kreikemeyer, B., G. Gamez, I. Margarit, J.C. Giard, S. Hammerschmidt, A. Hartke, and A. Podbielski (2011). Genomic organization, structure, regulation and pathogenic role of pilus constituents in major pathogenic Streptococci and Enterococci. Int J Med Microbiol.301(3):240-51
45. Nallapareddy, S.R., K.V. Singh, J. Sillanpaa, D.A. Garsin, M. Hook, S.L. Erlandsen, and B.E. Murray (2006). Endocarditis and biofilm-associated pili of Enterococcus faecalis. J Clin Invest.116(10):2799-807
46. Proft, T. and E.N. Baker (2009). Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria - structure, assembly and their role in disease. Cell Mol Life Sci.66(4):613-35
47. Hacker, J., G. Blum-Oehler, B. Hochhut, and U. Dobrindt (2003). The molecular basis of infectious diseases: pathogenicity islands and other mobile genetic elements. A review. Acta Microbiol Immunol Hung.50(4):321-30
48. Manson, J.M., L.E. Hancock, and M.S. Gilmore (2010). Mechanism of chromosomal transfer of Enterococcus faecalis pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. Proc Natl Acad Sci U S A.107(27):12269-74
49. Zhang, X., J. Top, M. de Been, D. Bierschenk, M. Rogers, M. Leendertse, M.J. Bonten, T. van der Poll, R.J. Willems, and W. van Schaik (2013). Identification of a genetic determinant in clinical Enterococcus faecium strains that contributes to intestinal colonization during antibiotic treatment. J Infect Dis.207(11):1780-6
50. Kuch, A., R.J. Willems, G. Werner, T.M. Coque, A.M. Hammerum, A. Sundsfjord, I. Klare, P. Ruiz-Garbajosa, G.S. Simonsen, M. van Luit-Asbroek, W. Hryniewicz, and E. Sadowy (2012). Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human Enterococcus faecalis isolates from Europe. J Antimicrob Chemother.67(3):551-8
51. Nallapareddy, S.R., H. Wenxiang, G.M. Weinstock, and B.E. Murray (2005). Molecular characterization of a widespread, pathogenic, and antibiotic resistance-receptive Enterococcus faecalis lineage and dissemination of its putative pathogenicity island. J Bacteriol.187(16):5709-18

52. Huycke, M.M., C.A. Spiegel, and M.S. Gilmore (1991). Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother.35(8):1626-34
53. Cetinkaya, Y., P. Falk, and C.G. Mayhall (2000). Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev.13(4):686-707
54. Durand, M.L., S.B. Calderwood, D.J. Weber, S.I. Miller, F.S. Southwick, V.S. Caviness, Jr., and M.N. Swartz (1993). Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med.328(1):21-8
55. Till, M., R.L. Wixson, and P.E. Pertel (2002). Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Clin Infect Dis.34(10):1412-4
56. Dunne, B., T. Marr, D. Kim, D. Andrews, M. Edwards, C. Merry, and R. Larbalestier (2014). Infective endocarditis. Heart Lung Circ.23(7):628-35
57. Ksycki, M.F. and N. Namias (2009). Nosocomial urinary tract infection. Surg Clin North Am.89(2):475-81, ix-x
58. Bursle, E.C., J. Dyer, D.F. Looke, D.A. McDougall, D.L. Paterson, and E.G. Playford (2015). Risk factors for urinary catheter associated bloodstream infection. J Infect.70(6):585-91
59. Tambyah, P.A. (2004). Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents.24 Suppl 1:S44-8
60. Wald, H.L., A. Ma, D.W. Bratzler, and A.M. Kramer (2008). Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the national surgical infection prevention project data. Arch Surg.143(6):551-7
61. Murray, B.E. (1990). The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev.3(1):46-65
62. Harbarth, S. and I. Uckay (2004). Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis.23(2):73-7
63. Hite, K.E., M. Locke, and H.C. Hesseltine (1949). Synergism in experimental infections with non-sporulating anaerobic bacteria. J Infect Dis.84(1):1-9
64. Al Mohajer, M. and R.O. Darouiche (2012). Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. Med Clin North Am.96(6):1203-23
65. Bos, M.M., L.S. Smeets, I. Dumay, and E. de Jonge (2013). Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. Infection.41(5):949-58
66. Perugini, M.R., S.M. Nomi, G.K. Lopes, R.A. Belei, I.M. van der Heijden, A.K. Mostachio, C. Grion, E.B. Couto, Jr., and S.F. Costa (2011). Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus rates. Infection.39(6):587-93
67. Shankar-Hari, M., G.S. Phillips, M.L. Levy, C.W. Seymour, V.X. Liu, C.S. Deutschman, D.C. Angus, G.D. Rubenfeld, M. Singer, and F. Sepsis Definitions Task (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA.315(8):775-87
68. Bates, J., J.Z. Jordens, and D.T. Griffiths (1994). Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. J Antimicrob Chemother.34(4):507-14
69. Ubeda, C., Y. Taur, R.R. Jenq, M.J. Equinda, T. Son, M. Samstein, A. Viale, N.D. Socci, M.R. van den Brink, M. Kamboj, and E.G. Pamer (2010). Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. J Clin Invest.120(12):4332-41
70. Brandl, K., G. Plitas, C.N. Mihu, C. Ubeda, T. Jia, M. Fleisher, B. Schnabl, R.P. DeMatteo, and E.G. Pamer (2008). Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. Nature.455(7214):804-7
71. Austin, D.J., M.J. Bonten, R.A. Weinstein, S. Slaughter, and R.M. Anderson (1999). Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. Proc Natl Acad Sci U S A.96(12):6908-13
72. Hughes, W.T., D. Armstrong, G.P. Bodey, E.J. Bow, A.E. Brown, T. Calandra, R. Feld, P.A. Pizzo, K.V. Rolston, J.L. Shenep, and L.S. Young (2002). 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis.34(6):730-51

73. Chaftari, P., A.M. Chaftari, J. Adachi, R. Hachem, S. Raad, E. Natividad, N. Oliver, B. Ellickalputhenpura, Y. Jiang, J. Tarrand, and I. Raad (2017). Improvement in the diagnosis of catheter-related bloodstream infections in a tertiary cancer center. Am J Infect Control.45(3):e34-e39
74. Pizzo, P.A. (1999). Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med.341(12):893-900
75. Epstein, L., I. See, J.R. Edwards, S.S. Magill, and N.D. Thompson (2016). Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI): Descriptive Analysis of Data Reported to National Healthcare Safety Network (NHSN), 2013. Infect Control Hosp Epidemiol.37(1):2-7
76. Stiefel, U., A. Rao, M.J. Pultz, R.L. Jump, D.C. Aron, and C.J. Donskey (2006). Suppression of gastric acid production by proton pump inhibitor treatment facilitates colonization of the large intestine by vancomycin-resistant Enterococcus spp. and Klebsiella pneumoniae in clindamycin-treated mice. Antimicrob Agents Chemother.50(11):3905-7
77. Arias, C.A. and B.E. Murray (2008). Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. Expert Rev Anti Infect Ther.6(5):637-55
78. Palmer, K.L. and M.S. Gilmore (2010). Multidrug-resistant enterococci lack CRISPR-cas. MBio.1(4)
79. Bugg, T.D., G.D. Wright, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, and C.T. Walsh (1991). Molecular basis for vancomycin resistance in Enterococcus faecium BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA. Biochemistry.30(43):10408-15
80. Murray, B.E. (2000). Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med.342(10):710-21
81. Clark, N.C., L.M. Teixeira, R.R. Facklam, and F.C. Tenover (1998). Detection and differentiation of vanC-1, vanC-2, and vanC-3 glycopeptide resistance genes in enterococci. J Clin Microbiol.36(8):2294-7
82. Bates, J., Z. Jordens, and J.B. Selkon (1993). Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. Lancet.342(8869):490-1
83. Gastmeier, P., C. Schroder, M. Behnke, E. Meyer, and C. Geffers (2014). Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. J Antimicrob Chemother.69(6):1660-4
84. EARS-Net (2016). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union EARS-Net surveillance data November 2016. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-resistance-eu-2016. (Zuletzt abgerufen am 06.11.2017).
85. Maechler, F., C. Geffers, F. Schwab, L.A. Pena Diaz, M. Behnke, and P. Gastmeier (2017). [Development of antimicrobial resistance in Germany : What is the current situation?]. Med Klin Intensivmed Notfmed.112(3):186-191
86. Robert-Koch-Institut (2016). Regionale Verteilung des Anteils von MRSA und VRE bei nosokomialen Infektionen mit S. aureus und Enterokokken Untersuchung auf Intensivstationen sowie bei postoperativen Wundinfektionen 22
87. Prematunge, C., C. MacDougall, J. Johnstone, K. Adomako, F. Lam, J. Robertson, and G. Garber (2016). VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol.37(1):26-35
88. (RKI), K.f.K.u.I.b.R.K.-I. (2017). Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.60:216-230
89. Boyce, J.M. (1997). Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology, and control measures. Infect Dis Clin North Am.11(2):367-84
90. Robert-Koch-Institut (2013). Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. EpidemiologischesBulletin.19:171-171

91. Stratton, C.W. (2000). Utilization of Blood Cultures in the 21st Century. Antimicrobics And Infectious Dieseases Newsletter.18(2):9-16
92. Mylotte, J.M. and A. Tayara (2000). Blood cultures: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.19(3):157-63
93. Brunkhorst, F.M., Seifert, H., Kaasch, A., Welte, T. (2010). Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. Shortfalls in the application of blood culture testing in ICU patients with suspected sepsis.
94. Gander, R.M., L. Byrd, M. DeCrescenzo, S. Hirany, M. Bowen, and J. Baughman (2009). Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. J Clin Microbiol.47(4):1021-4
95. Towns, M.L., W.R. Jarvis, and P.R. Hsueh (2010). Guidelines on blood cultures. J Microbiol Immunol Infect.43(4):347-9
96. Weinstein, M.P., J.R. Murphy, L.B. Reller, and K.A. Lichtenstein (1983). The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. Rev Infect Dis.5(1):54-70
97. Washington, J.A., 2nd and D.M. Ilstrup (1986). Blood cultures: issues and controversies. Rev Infect Dis.8(5):792-802
98. Pien, B.C., P. Sundaram, N. Raoof, S.F. Costa, S. Mirrett, C.W. Woods, L.B. Reller, and M.P. Weinstein (2010). The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med.123(9):819-28
99. Khatib, R., V. Labalo, M. Sharma, L.B. Johnson, and K. Riederer (2017). Enterococcus spp. in a single blood culture: bacteremia or contamination? Diagn Microbiol Infect Dis.87(3):289-290
100. Freeman, J.T., L.F. Chen, D.J. Sexton, and D.J. Anderson (2011). Blood culture contamination with Enterococci and skin organisms: implications for surveillance definitions of primary bloodstream infections. Am J Infect Control.39(5):436-8
101. Weinstein, M.P., M.L. Towns, S.M. Quartey, S. Mirrett, L.G. Reimer, G. Parmigiani, and L.B. Reller (1997). The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis.24(4):584-602
102. Claeys, K.C., E.J. Zasowski, A.M. Lagnf, and M.J. Rybak (2016). Comparison of outcomes between patients with single versus multiple positive blood cultures for Enterococcus: Infection versus illusion? Am J Infect Control.44(1):47-9
103. Gullberg, R.M., S.R. Homann, and J.P. Phair (1989). Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. Rev Infect Dis.11(1):74-85
104. (RKI), K.f.K.u.I.b.R.K.-I. (2010). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.53:357–388
105. Edmond, M.B., J.F. Ober, J.D. Dawson, D.L. Weinbaum, and R.P. Wenzel (1996). Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis.23(6):1234-9
106. Eliopoulos, G.M. (1997). Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am.11(4):851-65
107. Ojanpera, S., A. Leinonen, J. Apajalahti, M. Lauraeus, S. Alaja, T. Moisander, and A. Kettunen (2010). Characterization of microbial contaminants in urine. Drug Test Anal.2(11-12):576-81
108. Chaftari, A.M., M. Jordan, R. Hachem, Z. Al Hamal, Y. Jiang, A. Yousif, K. Garoge, P. Deshmukh, and I. Raad (2016). A clinical practical approach to the surveillance definition of central line-associated bloodstream infection in cancer patients with mucosal barrier injury. Am J Infect Control.44(8):931-4

109. Almyroudis, N.G., R. Osawa, G. Samonis, M. Wetzler, E.S. Wang, P.L. McCarthy, and B.H. Segal (2016). Discontinuation of Systematic Surveillance and Contact Precautions for Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) and Its Impact on the Incidence of VRE faecium Bacteremia in Patients with Hematologic Malignancies. Infect Control Hosp Epidemiol.37(4):398-403
110. Frickmann, H., K. Koller, I. Veil, M. Weise, A. Ludyga, N.G. Schwarz, P. Warnke, and A. Podbielski (2017). On the Role of Enterococci in the Bloodstream: Results of a Single-Center, Retrospective, Observational Study at a German University Hospital. Eur J Microbiol Immunol (Bp).7(4):284-295
111. Kramer, T.S., C. Remschmidt, S. Werner, M. Behnke, F. Schwab, G. Werner, P. Gastmeier, and R. Leistner (2018). The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. Antimicrob Resist Infect Control.7:133
112. Remschmidt, C., C. Schroder, M. Behnke, P. Gastmeier, C. Geffers, and T.S. Kramer (2018). Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. Antimicrob Resist Infect Control.7:54

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pili auf der Oberfläche eines *E. faecalis* 17

Abbildung 2: Die Ausbreitung von Enterokokken im Darm unter Antibiotikatherapie 22

Abbildung 3: Nosokomiale Verteilungswege von Enterokokken 24

Abbildung 4: Prozentualer Anteil von VRE an den im deutschen Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) dokumentierten Enterokokken-bedingten nosokomialen Wund-, Harnwegs- und Blutstrominfektionen in deutschen Krankenhäusern von 2007 bis 2012 29

Abbildung 5: Häufigkeit von Vancomycin- bzw. Teicoplanin-Resistenzen (%) bei *E. faecium* Isolaten aus südwestdeutschen Krankenhäusern von 1998 bis 2011 30

Abbildung 6: Entwicklung der regionalen Verteilung der VRE-Rate (VRE/100 Enterokokken) bei nosokomialen Infektionen in Deutschland zwischen 2007 und 2014 31

Abbildung 7: Gruppen-Zuweisung anhand des generierten Scores 51

Abbildung 8: Quellen der sekundären Enterokokken Blutstrominfektionen 63

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Milchsäurebakterien 8

Tabelle 2: Die häufigsten im Rahmen monomikrobieller nosokomialer Blutstrominfektionen isolierten Erreger 11

Tabelle 3: Vorkommen verschiedener Enterokokken-Spezies in tierischen Lebensmitteln 13

Tabelle 4: Quellen von Enterokokken Bakteriämien 23

Tabelle 5: Prinzip einer Blutkultur-Analyse am Ereignistag 43

Tabelle 6: Anzahl der analysierten Blutkulturen und Fälle in den Jahren 2006 bis 2015: 53

Tabelle 7: Übersicht über die Gruppenzuteilung der analysierten Fälle in den Jahren 2006 bis 2015 55

Tabelle 8: Verteilung der verschiedenen *Enterococcus* spp. auf die vier klinischen Beurteilungsgruppen 57

Tabelle 9: Durch *E. faecalis* und *E. faecium* ausgelöste Blutstrominfektionen in den Jahren 2006 bis 2015 58

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Fälle mit VRE und Glykopeptid-sensiblen *E. faecium* bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit 59

Tabelle 11: Überblick über die jährliche Verteilung der Fälle mit VRE-Nachweis auf die vier klinischen Beurteilungsgruppen 60

Tabelle 12: VRE-Anteil an allen *E.* Fällen in den Jahren 2006 bis 2015 61

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht