Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Einfluss von Einzelzimmer-Kontaktisolierungsmaßnahmen auf nosokomiale Übertragung von Vancomycin-resistenten Enterokokken

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

vorgelegt von
Jannik Stemler
aus Heidelberg

promoviert am 01. September 2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2021

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. M. Vehreschild
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. N Jazmati

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: Prof. Dr. med. Maria J.G.T. Vehreschild und Dr. med. Lena Maria Biehl.

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 05.05.2021 …….....

(Jannik Stemler)

Die Planung der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Maria J.G.T. Vehreschild und Dr. med. Lena Maria Biehl. Die Durchführung der Studie erfolgte in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln, in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Tübingen, in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg und am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die mikrobiologischen Untersuchungen auf VRE wurden an den lokalen mikrobiologischen Instituten der teilnehmenden Standorte ohne meine Hilfe durchgeführt. Weiterhin wurden die molekularen und genomischen mikrobiologischen Untersuchungen im Verlauf der Studie am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Uniklinik Köln durchgeführt.

Am Standort Köln erfolgte das Screening der Patient*innen durch Studienpersonal des Studienzentrums 2 für Infektiologie der Uniklinik Köln mit meiner Hilfe. An den anderen Standorten wurde dies von Studienpersonal der Standorte durchgeführt.

Die der Auswertung zugrunde liegenden Patient*innendaten wurden am Standort Köln durch mich aus dem System „ORBIS“ und der digitalen Patient*innenkurve „Meona“ in eine Datenbank auf dem webbasierten Umfrageprogramm Questback (www.clinicalsurveys.net) dokumentiert. An den anderen Standorten der Studie wurde dies durch wissenschaftliche Hilfskräfte und Dokumentare durchgeführt. Die Prüfung der Vollständigkeit der Daten und Auswertung der Ergebnisse wurde durch Dr. med. Lena Maria Biehl, Prof. Dr. med. Maria Vehreschild, Prof. Dr. med. Harald Seifert, Dr. Paul Higgins und mich vollzogen.

Die statistischen Methoden wurden mithilfe der Programme SPSS 24 (Chicago, IL, USA) und STATA 14 (College Station, TX, USA) von Dr. med. Lena Maria Biehl, Dr. Melanie Stecher und mir durchgeführt.

Die Studie wurde finanziell vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) unterstützt (TTU 08.810.)

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei Prof. Maria Vehreschild und Dr. Lena Biehl für die Betreuung der Dissertationsschrift und die vielen guten Ratschläge für die wissenschaftliche Ausbildung bedanken.

Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei den Studienteams der Kooperationspartner der CONTROL-Studie in Freiburg, Tübingen und Hamburg für die Mitwirkung am Projekt und dessen erfolgreicher Bewältigung und die Gastfreundschaft bedanken. Besonderen Dank geht an das Institut für Mikrobiologie der Universität zu Köln, insbesondere Herrn Prof. Seifert und Herrn Dr. Higgins, und die Abteilung für Hygiene der Uniklinik Köln, insbesondere Frau Dr. Zweigner für die umfangreiche Unterstützung der Studie und der Auswertungen – ohne die Liebe zum Detail hätte eine so exakte Nachverfolgung nicht stattfinden können. Weiterhin bedanke ich mich bei allen beteiligten Ko-Autoren des Manuskripts für Ihren Beitrag zur Studie.

Ich bedanke mich bei Prof. Oliver Cornely, der mich für meine weitere wissenschaftliche Laufbahn einstellte und fördert. Ich bedanke mich bei Prof. Michael Hallek und allen Oberärzt*innen und Kolleg*innen der Klinik I für Innere Medizin, die mich in meiner klinischen Weiterbildung tagtäglich unterstützen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern, Heike Dieffenbach-Stemler und Dr. Lutz Stemler für die bedingungslose Unterstützung meiner Ziele und Wünsche bedanken, dafür gibt es keine Worte. Ich bedanke mich bei meiner gesamten Familie, insbesondere meinem Bruder Timo Stemler, und meinen Freunden für viele schöne Momente abseits der Arbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Ehefrau Dr. Annalena Stemler, die mich zu jedem Zeitpunkt und nicht nur bei der Umsetzung dieser Dissertation in unterschiedlichster Form und wie selbstverständlich unterstützt hat. Ich liebe dich.

Gewidmet meinen Eltern und Annalena

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis 8

2. Einleitung 10

2.1. Entwicklung antibiotischer Therapie und bakterieller Resistenzen 10

2.2. Vancomycin-resistente Enterokokken 12

2.2.1. Entwicklung und Ausbreitung 12

2.2.2. Epidemiologie 15

2.2.3. Besiedlung und Infektionen mit VRE 17

2.2.4. Risikofaktoren und klinische Bedeutung 18

2.3. Infektionsgefahr und Schutzmaßnahmen in der Hämato-Onkologie 21

2.4. Aspekte der Krankenhaushygiene 23

2.4.1. Hygienische Händedesinfektion 23

2.4.2. Screening auf multiresistente Erreger 24

2.4.3. Kontaktisolierung 25

2.4.3.1. Allgemeine Maßnahmen bei Besiedlung und Infektionen mit multiresistenten Erregern 25

2.4.3.2. Kontaktisolierungsmaßnahmen bei VRE 25

2.4.3.3. Negative Auswirkungen von Kontaktisolierungsmaßnahmen 27

2.4.3.4. Ökonomische Aspekte von Kontaktisolierungsmaßnahmen 28

2.5. Aktuelle Entwicklungen 30

2.6. Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellungen 32

3. Material und Methoden 33

3.1 Studiendesign 33

3.2 Datenerhebung 34

3.3 Nachweis von VRE 35

3.4 Charakterisierung, whole genome sequencing (WGS) und core genome multilocus sequence typing (cgMLST) 35

3.5 Endpunkte und Definitionen 36

3.6 Statistische Analyse 36

3.7 Ethikvotum und Datenverfügbarkeit 38

4. Ergebnisse 39

4.1 Patient*innen und Krankenhausaufenthalte 39

4.2 VRE Besiedlung und Blutstrominfektion 41

4.3 Molekulare Epidemiologie und Patient-zu Patient-Übertragungen 45

4.4 Zentrumsübergreifende Verwandtschaft von Isolaten 46

4.6 Potentielle Störfaktoren auf Patient*innen-Ebene und auf Ebene der teilnehmenden Zentren 52

5. Diskussion 55

5.1. Kritische Wertung der Ergebnisse 55

5.2. Einordnung in den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnisstand und Vergleich mit Ergebnissen und Empfehlungen anderer Studien 57

5.2.1. Epidemiologie 57

5.2.2. Klinische Relevanz von VRE – Infektionen und Mortalität 58

5.2.3. Nosokomiale Transmission von VRE 60

5.2.3.1. Patient-zu Patient Übertragung 60

5.2.3.2. Antibiotische Therapie als Risikofaktor 60

5.2.3.3. Molekulare Verwandtschaft von VRE-Stämmen 61

5.2.4. Kontaktisolierungsmaßnahmen 63

5.3. Bedeutung der Ergebnisse der vorliegenden Studie 66

5.4. Abschließende Bewertung und Ausblick 68

6. Zusammenfassung 71

7. Literaturverzeichnis 72

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen 90

9. Lebenslauf 91

1. Abkürzungsverzeichnis

ABS	*engl.* Antibiotic Stewardship
APACHE	*engl.* Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSI	Blutstrominfektion
CDC	*engl.* Centers for Disease Control and Prevention
CDI	*Clostridium difficile*-Infektion
cgMLST	*engl.* core genome multilocus sequence typing
CLSI	*engl.* Clinical and Laboratory Standards Institute
CP	*engl.* Contact Precautions (Kontaktisolierungsmaßnahmen)
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
ECDC	*engl.* European Centre for Disease Prevention and Control
EARS-Net	*engl.* European Antimicrobial Resistance Network
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
haVRE	*engl.* Hospital acquired colonization or infection with Vancomycin-resistant enterococci
HGT	Horizontaler Gentransfer
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI-TOF	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung (MALDI)-time of flight (TOF)
MDR	*engl.* Multidrug Resistance
MDRO	*engl.* Multi-drug resistant organisms
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MLST	*engl.* multilocus sequence typing
MRSA	Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*
MRE	Multiresistente Erreger
NCP	*engl.* No Contact Precautions (keine Kontaktisolierung)
PDR	*engl.* Pandrug Resistance
PFGE	*engl.* Pulsed-field gel electrophoresis
RR	Relatives Risiko
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score
SARS	*engl.* Severe Acute Respiratory Syndrom (Schweres Akutes Atemwegssyndrom)
SHR	Subdistribution Hazard Regression_ÄÖ

SCP	*engl.* Single Room Contact Precautions (Einzelzimmer-Kontaktisolierung)
ST	Sequenztyp
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WGS	*engl.* Whole Genome Sequencing
WHO	*engl.* World Health Organization
XDR	*engl.* Extensive Drug Resistance

2. Einleitung

2.1. Entwicklung antibiotischer Therapie und bakterieller Resistenzen

Menschen verwenden seit langer Zeit antimikrobielle Substanzen. Dies zeigen einerseits Untersuchungen an Skeletten afrikanischer Ureinwohner, in denen vermutlich mit der Nahrung aufgenommenes Tetracyclin nachgewiesen wurde und andererseits die Anwendung traditioneller chinesischer Heilmethoden wie die Verwendung Artemisinin-haltiger Pflanzen gegen verschiedene Leiden (1).

Die Ära der modernen antibiotischen Chemotherapie gegen bakterielle Erreger begann mit der Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming im Jahre 1928 und dessen Vermarktung ab 1942 (2). Heute werden Antibiotika in Fachkreisen als größte Errungenschaft der medizinischen Forschung angesehen, doch mit der Entdeckung der ersten Antibiotika in den 1930er Jahren begann auch das Zeitalter bakterieller Resistenzen gegen diese Medikamente (1). In vielen Fällen konnte man bereits wenige Monate nach der Zulassung und Markteinführung eines Antibiotikums Resistenzen beobachten (Tabelle 1) (3). Die Beschreibung der Penicillinase durch Flemings Team erfolgte sogar noch vor der Marktzulassung des Penicillins selbst (4).

Antimikrobielle Wirkstoffgruppe	**Marktzulassung**	**Erstbeschreibung von Resistenzen**
Penicilline	1942	1940
Aminoglykoside	1944	1946
Tetrazykline	1950	1951
Makrolide	1952	1953
Glykopeptide	1956	1957
Chinolone	1962	1963
Cephalosporine	1964	1964
Carbapeneme	1985	1983
Oxazolidinone	2000	1999
Lipopeptide	2003	2005

Tabelle 1: Antimikrobielle Wirkstoffe und Resistenzen (modifiziert nach Liss BJ 2015 (5))

Die Entdeckung des horizontalen Gentransfers (HGT) durch Plasmidtransfer von Resistenz-Genen in Japan in den 1950er Jahren und Erkenntnisse über bakterielle Konjugation, Transduktion und Transformation markieren weitere wichtige Punkte in der Geschichte der Entwicklung bakterieller Resistenzen. Sie erweiterten das Konzept der ausschließlich vertikalen Vererbung von Genen und somit auch von Resistenzen entscheidend (3).

Das Vorkommen intrinsischer Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika bei einigen Bakterienstämmen legt außerdem die Überlegung nahe, dass Resistenzmechanismen bereits vor ihrer Erstbeschreibung und der Verwendung des entsprechenden Antibiotikums evolutionsbiologisch vorhanden waren. Als häufige Faktoren für die Entstehung antibiotischer Resistenzen werden u.a. die exzessive prophylaktische und therapeutische Nutzung bei Menschen und in der Tierzucht, die fehlerhafte Anwendung etwa durch Unterdosierung und fehlende Schutzmaßnahmen in der Produktion und somit eine unkontrollierte Freisetzung antimikrobieller Substanzen in die Umwelt genannt (3). Darüber hinaus fällt das sich verbreiternde Spektrum an resistenten Mikroorganismen auf. Einerseits zeigt sich dies durch immer neue Erkenntnisse auf molekularer Ebene, wie beispielsweise die Entdeckung und Verbreitung aggressiver Betalaktamasen wie der Neu Delhi-Metallo-Betalaktamase oder durch die Beschreibung von Resistenzgenen gegen Reserve-Antibiotika wie Colistin bei gramnegativen Bakterien (6,7). Andererseits wird dies durch fortlaufend neue Definitionen resistenter Erreger durch Fachgremien deutlich, wie beispielsweise der Definition der vierfach multiresistenten Gram-negativen Stäbchen (4-MRGN) durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2012. Hier sind auch die vorwiegend infektionsepidemiologisch relevanten Definitionen der „multi-drug resistance“ (MDR), „extensive drug-resistance“ (XDR) und der „pan-drug resistance (PDR) des amerikanischen Center for Disease Control (CDC) und des Europena Center for Disease Control (ECDC) (8,9) zu nennen.

Untersuchungen haben ergeben, dass resistente Erreger mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie einer erhöhten finanziellen Belastung für das Gesundheitswesen in Verbindung stehen (10,11). Mittlerweile stellt sich vor allem die Zunahme der Prävalenz multiresistenter Erreger (MRE) als problematisch dar. Die durch nicht-nachhaltige Anwendung und Missbrauch menschengemachte

evolutionsbiologische Beschleunigung antibiotischer Resistenz und deren weltweite Verbreitung ist eine der großen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit.

2.2. Vancomycin-resistente Enterokokken

2.2.1. Entwicklung und Ausbreitung

Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Glykopeptide, dessen Wirkung sich auf den Bereich gram-positiver Bakterien beschränkt. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der letzten Vorstufe der Peptidoglykan-Synthese, indem es das D-Ala-D-Ala-Ende des N-Acetylmuramyl-Pentapeptids nach dessen Translokation mit hoher Affinität auf die äußere Seite der Zellmembran bindet. Dadurch wird die weitere Prozessierung der Vorläufer-Peptide zur Quervernetzung der Zellwand und konsekutiv die Zellwandsynthese verhindert (12). Daher beruht die Aktivität von Vancomycin nicht auf Enzymhemmung, sondern auf Substratbindung. Die Resistenz gegen Vancomycin entsteht durch modifizierte Substratspezifität der Enzyme, die die Peptidoglykan-Synthese katalysieren. Das C-terminale D-Ala-Ende wird durch ein D-Lactat oder ein D-Serin ersetzt und nimmt Vancomycin somit die Bindungsstelle. Die entstehenden Moleküle können dennoch zur Peptidoglykan-Synthese weiterverwendet werden (12).

Aktuell sind acht Arten (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, und VanN) der erworbenen Glykopeptid-Resistenz bei *Enterococcus* spp. bekannt, die sich bei den klinisch relevanten Subspezies *E. faecium* und *E. faecalis* ausprägen können. Zudem wurde ein intrinsischer Resistenz-Typ - VanC - nachgewiesen, der allerdings auf *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* beschränkt ist (Tabelle 2) (13). Am häufigsten tritt VanA bei *E. faecium* auf, welches diesem zusätzlich eine Resistenz gegen Teicoplanin verleiht (12). Es gibt Hinweise, dass VanA-Stämme eine aggressivere Resistenz mit höheren Minimalen Hemmkonzentration (MHK) gegen Vancomycin entwickeln (14). Der VanB-Phänotyp hingegen liegt oftmals innerhalb dem nach Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) als Vancomycin-sensibel klassifizierten Bereich von MHK < 4 µg/ml (14,15). Weiterhin können VanA, VanB und VanM per Plasmid-Transfer an andere bakterielle Stämme, z.B. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), weitergegeben werden, auch an zuvor wenig resistente Stämme wie Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA) (16,17). Es handelt sich meist um eine horizontale Transposon-vermittelte Weitergabe der

Resistenzgene. Als das quantitativ bedeutsamste Transposon einer Vancomycin-Resistenz beim Menschen wurde Tn1546 identifiziert (18)

Tabelle 2: Charakteristika der Glykopeptid-Resistenzgene, nach O'Driscoll 2015 (13,19), Balmer 2012 (19), Courvalin 2006 (12)

Resistenz	Erworben								Intrinsisch
	Hoch		Variabel	Moderat	Niedrig				Niedrig
	VanA	Van M	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	Van C1/C2/C3
Vancomycin MHK (mg/L)	64-1000	>256	4-1000	64-128	Aug 32	<16	8	16	Feb 32
Teicoplanin MHK (mg/L)	16-512	96	0,5-1	Apr 64	0,5	sensibel	<0,5	<0,5	0,5-1
Peptidoglykan-precursor-Modifikation	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Genort	Plasmid o. Chromosom	Plasmid o. Chromosom	Plasmid o. Chromosom	Plasmid o. Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom	Plasmid	Chromosom
Besonderheit									nur *E. casseliflavus* u. *E. gallinarium*

Abkürzungen: MHK: Minimale Hemmkonzentration, D-Ala-D-Lac: D-Alanin-D-Lactat, D-Ala-DSer: D-Alanin-D-Serin

Als weiterer Faktor der rapiden Ausbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) wird die langjährige Nutzung von Avoparcin - ebenfalls ein Glykopeptid-Antibiotikum - in der Tiermast angesehen (20). Untersuchungen aus den 1970er Jahren vor der Nutzung von Avoparcin suggerieren, dass Glykopeptid-resistente Stämme von *Enterococcus* spp. zu dieser Zeit in Europa nicht auftraten (21,22). Die Verwendung von Avoparcin ist seit 1997 in der EU verboten. Nach dem Verbot fiel die VRE-Prävalenz in Nahrungsmitteln und bei gesunden Menschen ab, es werden jedoch weiterhin häufig VRE bei Proben von Nutztieren nachgewiesen (23).

2.2.2. Epidemiologie

Viele Autoren haben in den letzten Jahrzehnten eine weltweit steigende Inzidenz und Prävalenz von VRE beschrieben (24-29).

Laut dem European Antimicrobial Resistance Network (EARS-Net) Report des ECDC beträgt die Prävalenz von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten (nur aus invasiv gewonnenem Material) 2017 in Europa bei stationären Patient*innen 14,9% (Abb. 1) (29). Dies bedeutet einen starken Anstieg gegenüber den Vorjahren. 2016 lag dieser Wert bei 11,8% (28), zwischen 2012 und 2015 stagnierte er zwischen 8,1 und 8,3% (27). Die höchste Resistenzrate besteht mit 43,9% aktuell in Zypern vor Irland (38,2%) und Lettland (36,3%), wohingegen in Schweden, Malta, Island und Luxemburg keines dieser Isolate nachgewiesen wurde (29). Für Deutschland war zu Beginn der 2010er Jahre eine Senkung der Prävalenz zu verzeichnen, auf 9,1% im Jahr 2014 (27). Diese Entwicklung scheint sich nun wieder umzukehren. Hierzulande waren 2017 zuletzt 16,5% der *E. faecium*-Isolate als Vancomycin-resistent getestet worden (29), 2015 waren es noch 10,2% (27), 2016 schon 12,1% (28). Das nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, welches nur Zahlen für Deutschland vorlegt, stellte sogar einen Anstieg des VRE-Anteils unter allen nosokomialen Infektionen mit Enterokokken von 1,4% im Jahr 2007 auf 10% im Jahr 2016 fest. Es wurden große regionale Unterschiede festgestellt (30).

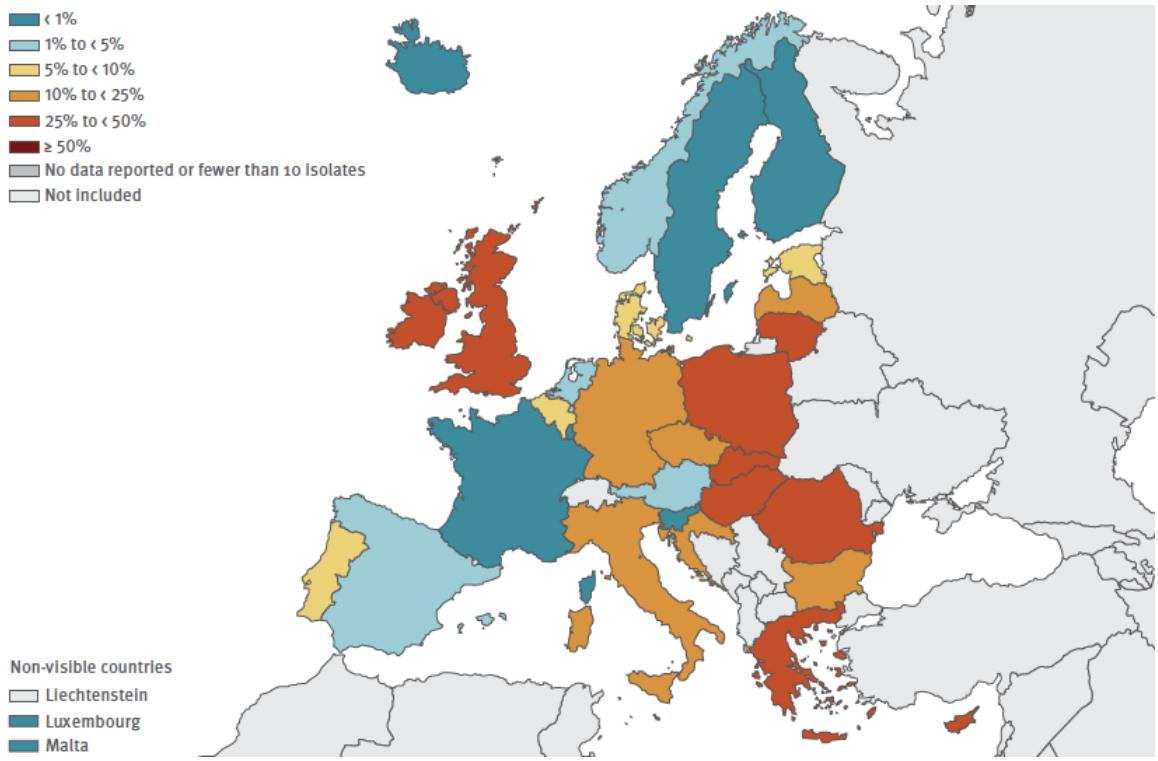

Abbildung 1: Prozentualer Anteil an Vancomycin-Resistenz bei E. faecium aus invasiv gewonnenen Isolaten in Europa, 2017. EARS-Net Jahresbericht 2017 – mit freundlicher Genehmigung von EARS-Net. (29)

In den USA waren 2014 21,3% aller bei infizierten Patient*innen getesteten *Enterococcus* spp.-Isolate resistent gegen Vancomycin. Ähnliches galt für Teicoplanin als zweites häufig verwendetes Glykopeptid mit 18,5% resistenten Isolaten (31). Gegenüber 2011 (26,6%) (32) und 2008 (27,3%) (33) haben die Zahlen abgenommen. Bemerkenswert ist eine gegenüber Europa deutlich abweichende Verteilung der Subspezies in den USA – 68,9% der Isolate wurden hier als *E. faecalis* identifiziert und nur 28,0% als *E. faecium* (31). Ähnliches zeigte sich im Nahen und Mittleren Osten. In der Türkei ergab eine monozentrische Untersuchung, dass 10,3% aller hospitalisierten Patient*innen rektal mit VRE besiedelt waren (34). Ältere Untersuchungen aus dem Iran stellten eine Besiedlung von 14% bei stationär geführten Patient*innen fest (35), neuere Daten zeigen hier einen Abwärtstrend bei einer VRE-Prävalenz von 9,4% (36). Niedrige Zahlen weist lediglich Ozeanien auf, hier ergaben Daten eine Besiedlung von 4% innerhalb einer onkologischen Risikopopulation (37). Die abnehmende Tendenz der Resistenzraten von Enterokokken in manchen Regionen ist kein Grund zur Entwarnung. Vor allem

in Südamerika sind die Resistenzraten hoch, in Argentinien beispielsweise betrugen sie zwischen 2011 und 2014 26,3%, in Brasilien sogar 71,7% (38).

Bei den dargestellten epidemiologischen Untersuchungen bestehen große Unterschiede in puncto Methodik und Infektionsschutzmaßnahmen. In vielen Ländern sind Surveillance-Programme nur unzureichend etabliert. Durch die Zunahme von internationaler Vernetzung im Rahmen der Globalisierung und Fernreisen steigt das Risiko für die überregionale Verbreitung von multiresistenten Erregern (39).

Diese Zahlen verdeutlichen trotz großer regionaler Unterschiede und teilweise abnehmender Prävalenz die epidemiologische Bedeutung von VRE.

2.2.3. Besiedlung und Infektionen mit VRE

Unter Besiedlung oder Kolonisierung versteht man allgemein die „Aufnahme von Mikroorganismen und deren Vermehrung in einem Wirt“ (40) ohne das Auftreten von Symptomen einer Infektion durch denselben Mikroorganismus. Zu unterscheiden ist hier die symbiontische Besiedlung, die zu wechselseitigem Vorteil führt und für viele Bakterien des Gastrointestinaltraktes gilt und der Kommensalismus, bei dem die besiedelnden Mikroorganismen zwar vom Wirt profitieren, diesem jedoch nicht schaden. Beide Arten der Besiedlung besitzen keinen pathogenen Wert (40).

Unter Infektionen versteht man als zusätzliches Merkmal zur Kolonisierung das Auftreten von Reaktionen seitens des Wirts gegen die erfolgte Besiedlung, welche sich als Krankheitssymptome darstellen können (40).

Vancomycin-resistente Enterokokken wurden bereits als “Triple Threat” bezeichnet, da sie in der Lage sind, sowohl den Gastrointestinaltrakt und die Haut von Patient*innen, als auch die Krankenhausumgebung, beispielsweise Oberflächen zu besiedeln. Somit kombinieren VRE Eigenschaften von *S. aureus* spp. bzw. gramnegativen Enterobakterien und *Clostridium difficile* (41).

Besiedlungen mit VRE sind oftmals nur transient nachweisbar. Je nach Testverfahren kann eine geringgradige Kolonisation (sog. Low-level Kolonisation) in kulturellen Screening-Verfahren aufgrund methodisch bedingter unzureichender

Sensitivität unerkannt bleiben. Man geht davon aus, dass temporär veränderte Wirtsfaktoren, bspw. durch Antibiotikaexposition, zu einer Domination des Mikrobioms durch VRE führen und dementsprechend die Kolonisation im Grunde persistiert, wobei eine vollständige Elimination kaum möglich ist (42).

Für verschiedene multiresistente Erreger, darunter auch VRE (37,43), wurde bisher nachgewiesen, dass eine Besiedlung ein entscheidender Dispositionsfaktor für eine konsekutive Infektion ist (44-46). In einem von Webb et al. entwickelten prädiktiven Score für VRE-Blutstrominfektionen (VRE-BSI) wird der Kolonisierung die größte Gewichtung zugerechnet (46).

Wie Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE) auch, führen VRE vorwiegend zu urogenitalen, intraabdominellen, Haut- und Weichteil- und Blutstrominfektionen (BSI) (13), sehr selten auch zu Endokarditiden (47) und ZNS-Infektionen (48). Dennoch ist die Pathogenität von VRE als vergleichsweise niedrig einzuschätzen. Wie die Prävalenzraten zeigen, sind Besiedlungen mit diesem Mikroorganismus häufig, die Rate der konsekutiven Infektionen jedoch verhältnismäßig niedrig und hauptsächlich auf RisikoPatient*innen beschränkt (49). Trotzdem stellen diese Infektionen eine Bedrohung für den menschlichen Organismus dar. Studiendaten zeigten, dass VRE-Bakteriämien verglichen mit VSE mit einer Erhöhung der Mortalität assoziiert sind, wobei die hier zu Grunde liegende Methodik umstritten ist (50,51).

2.2.4. Risikofaktoren und klinische Bedeutung

Es wurden viele Risikofaktoren für eine Besiedlung und Infektion mit VRE identifiziert, wobei in der Literatur widersprüchliche Aussagen getroffen werden und signifikante Zusammenhänge deutlich variieren. Es handelt sich um allgemeine Risikofaktoren wie prolongierte stationäre Aufenthalte, Langzeitpflege, invasive Maßnahmen bzw. einliegendes Fremdmaterial wie Katheter, intensivstationäre Behandlung mit invasiver Beatmung, Diarrhoe und Exposition gegenüber resistenten Erregern durch Ausbrüche oder Kontakt zu infizierten Patient*innen (13,51-53). Widersprüchlich ist die Datenlage bei der Assoziation des Patient*innenalters als Risikofaktor (54,55). Weitere Risikofaktoren ergeben sich für Patient*innengruppen mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronischer Herzinsuffizienz, (14) chronischem Nierenversagen mit Dialysebedürftigkeit (56)

und erhöhten APACHE-Scores (13,57). Weiterhin zählen zu diesen Risikogruppen hämato-onkologische erkrankte bzw. neutropene (46,53,58,59), organtransplantierte (43,53,60) und immunsuppressiv behandelte (57) Patient*innen.

Es besteht Einigkeit darüber, dass eine vorangegangene antibiotische Therapie als unabhängiger Risikofaktor für eine darauffolgende VRE-Kolonisierung gilt (13,35,37,43,46,57,61,62), teilweise mit einem bis zu 32-fach erhöhten Risiko (52). Dies betrifft vor allem intravenös oder oral appliziertes Vancomycin (35,63), Metronidazol (55), Cephalosporine (64), Aminoglykoside, Carbapeneme und antianaerobe Substanzen (62,65). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über Patient*innenassoziierte und Patient*innenfremde Faktoren für eine Kolonisierung und Infektion mit VRE.

Wirtsfaktoren	- Grunderkrankung: onkologische Erkrankung, Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Organtransplantation, Herzinsuffizienz) - Neutropenie - Immunsuppression - Diarrhoe
Patientenfremde Faktoren	- Vorangegangen Antibiotikatherapie - Lange stationäre Aufenthaltsdauer - Therapie auf einer Intensivstation - Exposition gegenüber resistenten Erregern - Invasive Maßnahmen/Devices

Tabelle 3: Wirts- und Patientenfremde Faktoren für Kolonisierung mit VRE (modifiziert nach Balmer P (2012), S. 22 (19))

Da eine Kolonisierung mit einem MRE per se ein Dispositionsfaktor für eine konsekutive Infektion darstellt (37,43,44,46,66), ist davon auszugehen, dass Risikofaktoren, die hier nur für eine Kolonisierung mit VRE angegeben sind, ebenfalls als Prädiktoren für eine Infektion gelten können. Als Risikofaktoren speziell für VRE-Bakteriämien wurden antineoplastische, antimikrobielle und Kortikosteroidtherapien, ebenso wie Hämodialyse, parenterale Ernährung, besiedelte Blasenkatheter, Neutropenie und Mukositis festgestellt (67). Eine Vancomycin-Therapie ist mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit für eine

VRE-Besiedlung assoziiert (37) und wurde in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für VRE-Bakteriämien identifiziert (57,68).

Verschiedene Studien haben bisher die Mortalität von Enterokokken-Bakteriämien evaluiert (50,57,59,69). Diese Zahlen variieren jedoch stark je nach untersuchter Population. So betrug die Sterblichkeit bei einem Kollektiv neutropener Patient*innen 47% bei VSE bzw. 64% bei VRE (59). In einer weiteren großen, retrospektiven Kohortenstudie betrug die attribuierte Mortalität 9% bei Patient*innen in Neutropenie bzw. 17% im Falle von VRE und die Gesamtmortalität 23% bzw. 27% im Falle von VRE (70). In einer großen, heterogenen Population von Patient*innen mit Enterokokken-Bakteriämie waren es 19% - bei einer VRE-Bakteriämie sogar 33% - 14 Tages-Mortalität (57). Vancomycin-Resistenz wurde hier zwar als unabhängiger Prädiktor für ein Versterben der Patient*innen gesehen (50,57,59), was in anderen Untersuchungen jedoch nicht festgestellt werden konnte (69,71,72). Daraus lässt sich schließen, dass diese Aussage vor allem für Hochrisikogruppen gilt. Als Risikofaktoren bzw. unabhängige Prädiktoren für ein Versterben bei Enterokokken-Bakteriämien wurden Alter und kritisch kranke Patient*innen (71) bzw. erhöhter APACHE-II-Score (59,69) oder SAPS-II-Score (70) - was vor allem immunkompromittierte Patient*innen betrifft (50) – sowie *E. faecium* als ursächliche, virulentere Spezies (72) identifiziert.

Ein großer Anteil, 85,4% (71) bzw. 92,8% (59), der Enterokokken-Bakteriämien wurde als nosokomiale Infektion identifiziert (71). *Enterococcus* spp. allgemein zählen nach *E. coli* zu den zweithäufigsten Auslösern nosokomialer Infektionen in Deutschland (73), sowie zu den dritt- bis vierthäufigsten Erregern weltweit (59,74).

Weitere Faktoren beeinflussen die klinische Bedeutung von VRE. Sie unterliegen einem ausgeprägten Kolonisationsdruck, was bedeutet, dass das Risiko für eine Transmission mit Zunahme der bereits besiedelten Patient*innen innerhalb einer Krankenhausabteilung steigt (75). Außerdem können diese Bakterien nahezu jede Oberfläche besiedeln und auch auf trockenem Untergrund bis zu vier Monate lang überleben (76).

Die dargestellten Zahlen und Gegebenheiten veranschaulichen die weltweite Problematik und Relevanz der Vancomycin-resistenten Enterokokken im klinischen Alltag.

2.3. Infektionsgefahr und Schutzmaßnahmen in der Hämato-Onkologie

Die Hämato-Onkologie zählt neben Neonatologie, Transplantationsstationen und Dialyseeinheiten zu einem Hochrisikobereich für Infektionen (52). Diese sind durch die Schwächung des Immunsystems und der Barrierefunktion des Körpers bedingt, wofür sowohl die Grunderkrankung, als auch die Therapie verantwortlich sein können.

Onkologische Patient*innen weisen höhere Raten an Besiedlung mit MRE auf als Normalpopulationen. Außerdem erfolgt die Anwendung von antimikrobiellen Substanzen in dieser Gruppe häufiger, was einen weiteren Risikofaktor darstellt (37). Eine der häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie stellt die febrile Neutropenie dar, welche gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als absolute Neutrophilenzahl <1000/mm^3 mit einer einzelnen Temperaturmessung >38,3°C oder einer anhaltenden Temperatur >38°C über mehr als eine Stunde definiert wird (77,78). Sie ist als einer der Hauptfaktoren ursächlich für Morbidität und Mortalität bei Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen (79). Bei Auftreten einer febrilen Neutropenie besteht eine Assoziation zwischen Besiedlung und Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (80). Zudem sind onkologische Patient*innen verglichen zu einer Normalpopulation in höherem Maß von VRE-Besiedlung betroffen (37). Bei HochrisikoPatient*innen mit VRE-Besiedlung steigt das Risiko für eine Infektion mit der Zunahme der Dauer der Neutropenie (80). Der Zunahme der Dauer der Bakteriämien wiederum wird eine Steigerung der Mortalität attribuiert (59). Dies betrifft vor allem Patient*innen mit akuten Leukämien, bei denen die Wahrscheinlichkeit für eine VRE-Besiedlung doppelt so hoch ist wie bei anderen Hochrisikogruppen (37,58).

Bakterielle BSI zählen zu den Hauptgründen für Mortalität, verlängerte Therapiedauer und höhere Therapiekosten bei neutropenen Patient*innen in der Hämato-Onkologie, was die entscheidende Rolle von Infektions-Präventionsmaßnahmen unterstreicht (81). Bakterien wie VRE, die den Darm als Reservoir nutzen, kommt in neutropenen Patient*innen eine große Bedeutung als Erreger von BSI zu. Dies begründet sich auf einer Chemotherapie-induzierten Störung der Integrität der intestinalen Mukosa, vor allem im Bereich der tight junctions, welche eine Translokation von Bakterien in die Blutbahn erlaubt (37,82).

Die Neutropenie stellt per se eine Immunschwäche dar, wodurch die durch erhöhte Permeabilität aus dem Darm ausgetretenen Erreger nur ineffektiv bekämpft werden können.

Neben der Infektionsprävention spielt die frühzeitige und erregerspezifische Therapieeinleitung eine herausragende Rolle (83). Unter diesem Gesichtspunkt können Screeningmaßnahmen in einer onkologischen Abteilung ein sinnvolles Mittel sein, eine Besiedlung mit MRE frühzeitig nachzuweisen, und im Falle einer Infektion eine effiziente antimikrobielle Therapie einzuleiten. Weiterhin sind hierfür Kenntnisse über die lokale Resistenzlage unabdingbar (77).

2.4. Aspekte der Krankenhaushygiene

Allgemeine Hygiene stellt einen der Grundpfeiler des modernen Gesundheitswesens dar. Krankenhaushygiene hat nach Definition des Robert-Koch-Institutes die Aufgabe, mittels struktureller und prozeduraler Präventionsmaßnahmen Gesundheitsschäden, insbesondere Infektionen, zu vermeiden und bei Auftreten zu erkennen, zu kontrollieren und deren Weiterverbreitung zu verhindern (40). Darunter fällt ein umfangreiches Spektrum an prozeduralen und technischen Maßnahmen, auf die hier nicht tiefer eingegangen wird. Es wird auf Teilaspekte der horizontalen Infektionsschutzmaßnahmen, also erregerunspezifische Maßnahmen wie die hygienische Händedesinfektion eingegangen, sowie sich auf vertikale Infektionsschutzmaßnahmen, also erregerspezifische Maßnahmen wie Screening-Verfahren auf MRE und Kontaktisolierung konzentriert.

2.4.1. Hygienische Händedesinfektion

Handhygiene ist seit Semmelweis (1847) fester Bestandteil des Krankenhaus-Alltags und in Zeiten zunehmender mikrobieller Resistenzen und immunsupprimierter Patient*innengruppen wichtiger denn je. Hände bzw. Handschuhe und Schutzkleidung des Gesundheitspersonals stellen eine häufige Übertragungsquelle für VRE dar (84). Die fünf Momente der Händedesinfektion nach WHO gelten als Minimalstandard im klinischen Alltag. Die hygienische Händedesinfektion hat sich sowohl bei der Senkung von nosokomialen Infektionen insgesamt (85), als auch für die Senkung von bestimmten Infektionen, wie Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien in verschiedenen Populationen als effizient erwiesen (86). Handhygiene als Teil eines Hygieneprogramms führt zu weniger MRSA-Infektionen (85,87). Auch für die Prävention der Transmission von VRE hat die Nutzung der alkoholbasierten Händedesinfektion Effizienz gezeigt (88). Untersuchungen zeigten nach Einführung dieser Antiseptika einen deutlichen Rückgang der nosokomialen VRE-Kolonisierungen und –Infektionen (89).

Die Compliance der Händehygiene im Gesundheitswesen wird auf etwa 50% geschätzt, was bedeutet, dass eine Händedesinfektion in nur ca. der Hälfte der Situationen durchgeführt wird, in denen sie erforderlich wäre (90). Die Einführung von Hygienekampagnen führt dazu, dass die entsprechenden Maßnahmen häufiger

durchgeführt werden und Mitarbeiter ihre Hygiene-Adhärenz signifikant steigern können (85). Dies zeigt das Beispiel eines Universitätsklinikums, an dem die Handhygiene-Compliance über einen Zeitraum von 5 Jahren von 48% auf 66% verbessert wurde und gleichzeitig die Zahl der nosokomialen Infektionen um 40% reduziert wurde (85). Zur Förderung dieses Effektes können strukturelle Maßnahmen wie Mitarbeiterschulungen, vereinfachter Zugang zu Desinfektionsmitteln, Hautverträglichkeit der verwendeten Mittel oder automatisierte Spender notwendig sein (91). Dass eine extrinsische Motivation von Mitarbeitern des Gesundheitswesens zur konsequenten Anwendung von Handhygiene möglich ist, zeigt eine Erhebung während eines Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms (SARS)-Ausbruchs durch Coronaviren in Singapur. Hier wurde eine Steigerung der Compliance auf 90% festgestellt, auch wenn dies vermutlich auf der Angst vor Eigeninfektion basierte (87).

2.4.2. Screening auf multiresistente Erreger

Ein weiteres zentrales Element der Prävention der Transmission von MRE sind Screening-Verfahren. Ein großes Problem stellt das Fehlen eines standardisierten Vorgehens bei Screening- und Isolierungsmaßnahmen dar. Untersuchungen auf Intensiv- und hämato-onkologischen Normalstationen an acht verschiedenen Universitäts-Krankenhäusern in Deutschland haben gezeigt, dass sich der lokale Standard sowohl hinsichtlich Screening-Verfahren, als auch entsprechender Isolierungsmaßnahmen erheblich unterscheidet (92). In der Fragebogen-basierten Untersuchung gab es teilweise Diskrepanzen innerhalb der Antworten von Mitarbeitern der gleichen Klinik hinsichtlich der zu treffenden Maßnahmen bei Identifikation eines MRE im klinischen Umfeld. Die Sinnhaftigkeit eines Screenings variiert in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie lokaler Resistenzlage, Sensitivität bzw. Spezifität der durchgeführten Tests und wirtschaftlicher Faktoren. Daher sollte sich die Durchführung hieran orientieren (52). Im Allgemeinen hat sich ein Aufnahme-Screening innerhalb von 48 – 72 Stunden nach stationärer Aufnahme vor allem für Hochrisikogruppen wie Hämato-Onkologie, Neonatologie, Dialyseeinheiten und Transplantationsstationen etabliert. Dies wird vor allem für MRSA angewendet, bei anderen MRE existieren auch hier Unterschiede zwischen einzelnen Abteilungen (92).

Insgesamt kommt Hygienemaßnahmen eine hohe Bedeutung innerhalb von Prozessen und Maßnahmen sowie in der Wirtschaftlichkeit in jeder medizinischen Versorgungseinrichtung zu.

2.4.3. Kontaktisolierung

2.4.3.1. Allgemeine Maßnahmen bei Besiedlung und Infektionen mit multiresistenten Erregern

Kontaktisolierung (CP) stellt eine wichtige Maßnahme der Krankenhaushygiene dar. In der Regel werden Patient*innen, die eine durch mikrobiologische Methoden nachgewiesene Besiedlung oder Zeichen einer Infektion mit einem MRE aufweisen, gemäß der lokalen Hygienevorschriften kontaktisoliert. Dies beinhaltet je nach Erreger unterschiedliche Maßnahmen, in der Regel sind diese ein Einzelzimmer (SCP) bzw. eine Kohortierung und die Nutzung von Handschuhen, und Schutzkittel bei jedem Patient*innenkontakt. Es besteht hier kein einheitliches Regime für bestimmte Erreger. Teilweise gibt es selbst hinsichtlich der Verlegung von besiedelten oder infizierten Patient*innen in Einzelzimmer bzw. deren Kohortierung erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Krankenhäusern (92). In großen, randomisierten Studien konnte nicht gezeigt werden, dass konventionelle Kontaktisolierungsmaßnahmen die Übertragung von VRE effizient verhindern (93,94). Weiterhin hat ein risiko-adaptiertes Management, unter dem Patient*innen ohne erhöhtes Risiko nicht kontaktisoliert wurden, nicht zu einer Erhöhung der VRE-Bakteriämien geführt (95). Gleichzeitig konnte durch aggressive Reinigungsmaßnahmen und konsequente Antibiotic-Stewardship (ABS) zusätzlich eine Senkung von CDI und MRSA-Raten beobachtet werden (95).

2.4.3.2. Kontaktisolierungsmaßnahmen bei VRE

Gemäß der bestehenden KRINKO Empfehlung des RKI werden bei Patient*innen mit VRE-Besiedlung Hygienemaßnahmen in sog. „Bündeln“ zusätzlich zur standardmäßigen Krankenhaushygiene empfohlen. Diese Hygienebündel können folgende Maßnahmen beinhalten:

1. Kontrollabstriche aus Wund- und Perineal-/Rektalbereich

2. Einzelisolierung mit möglicher Kohortenisolierung, zwingend in besonders schützenswerten Bereichen (z.B. Intensivstationen, Onkologie, Neonatologie)
3. Schutzkittel/Einmalkittel oder-schürze
4. Handschuhe
5. Mund-Nasen-Schutz bei oro-/endotrachealer Besiedlung oder Wundbesiedlung
6. Antiseptische Waschungen bei entsprechenden Risikopoulationen
7. Einbeziehen der Patient*innen in Hygienemaßnahmen
8. Intensivierte Reinigung und Desinfektion der Umgebung (96)

Bei einer Kolonisierung und Eradikationstherapie können diese Maßnahmen nach drei negativen Abstrichbefunden aus Wunde, rektal/perineal, (ggf. Nase bei Befall) an aufeinander folgenden Tagen aufgehoben werden (97). In den USA wird nach Leitlinie des Center of Disease Control and Prevention ähnlich verfahren (24).

Aufgrund mangelnder Daten zur Effektivität besteht keine explizite Leitlinienempfehlung oder eine einheitliche Strategie zur Eradikation von VRE-besiedelten Patient*innen (98). Mit dem natürlichen Reservoir des Darms ist eine erfolgreiche Eradikation von VRE im Gegensatz zur Sanierung einer MRSA-Kolonisierung unwahrscheinlich (52). Es gibt Hinweise, dass je nach Sensitivität des angewandten Testverfahrens die kulturell anzüchtbare Menge eines VRE Stamms zu gering ist, um diesen nachzuweisen. Früher ging man von transienter Besiedlung bzw. einer Re-Besiedlung aus, nun deutet dies eher auf eine transiente Nachweisbarkeit von VRE ohne voran gegangene vollständige Elimination hin. Analysen der Tn1546-Charakteristika bei Patient*innen mit wiederkehrenden VRE-Infektionen verdeutlichten, dass dies für VRE vor allem für Patient*innen gilt, die nach einer Sanierung bzw. nach einer negativen Testserie im stationären Bereich, insbesondere auf der gleichen Station, verbleiben (24).

Es konnte gezeigt werden, dass konventionelle Handhygiene mit alkoholbasierten Desinfektionsmitteln die Übertragung von VRE verringern kann (89). Eine konsequente Durchführung von Handhygienemaßnahmen wird als entscheidender Faktor in der Prävention von Transmissionen von VRE angesehen. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass diese Maßnahme zu einer 47%-igen

Reduktion der VRE-Übertragungsraten führte, wohingegen für Kontaktisolierungsmaßnahmen keine signifikante Reduktion belegt wurde (99).

2.4.3.3. Negative Auswirkungen von Kontaktisolierungsmaßnahmen

Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass Maßnahmen zur Kontaktisolierung und Hygiene negative Auswirkungen auf die Versorgungsqualität der betroffenen Patient*innen haben (100,101). Es wurde eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen festgestellt, was im Folgenden näher aufgeführt ist.

Patient*innen unter Kontaktisolierungsmaßnahmen haben weniger Kontakt zu Pflegepersonal und Ärzten. Dies gilt sowohl für die Gesamtzahl der täglichen Kontakte im Patient*innenzimmer sowie für deren Dauer. Weiterhin werden diese Patient*innen seltener körperlich untersucht (102). Außerdem bekommen Patient*innen unter Kontaktisolierungsmaßnahmen weniger Besuch, was einen wichtigen sozialen Faktor darstellt (103). Hierzu bleibt jedoch zu bemerken, dass die Reduktion der Anzahl der Personenkontakte bei Patient*innen mit Infektionen oder Besiedlung mit MRE, sowohl für medizinisches Personal als auch für Besucher als Schutzmaßnahme zur Prävention von Übertragungen anzusehen ist.

Bei Patient*innen unter Kontaktisolierungsmaßnahmen kam es häufiger zu Verzögerungen bspw. bei Verlegungen und somit zu prolongierten stationären Aufenthalten mit entsprechend erhöhtem Risiko für unerwünschte Ereignisse. Besonders hervorzuheben ist eine erhöhte Rate an nicht-infektiösen Komplikationen innerhalb dieser Patient*innengruppe wie Druckulcera bzw. Dekubiti, Elektrolytstörungen und Sturzereignisse (100). Außerdem stellte man eine höhere Rate an psychiatrischer Komorbidität fest, hierbei handelte es sich vor allem um Depression und Angstsymptomatik (101).

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie aus den USA konnte allerdings auch eine Reduktion nichtinfektiöser unerwünschter Ereignisse unter Kontaktisolierungsmaßnahmen festgestellt werden. Jedoch unterschieden sich in dieser Studie die Subgruppen der „schweren unerwünschten Ereignisse“ sowie der „vermeidbaren unerwünschten Ereignisse“ nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (104). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass kurzzeitige Isolierung - bis zu 48 Stunden - die genannten psychiatrischen Symptome nicht signifikant

beeinflussen und Patient*innen Infektionskontrollmaßnahmen positiv wahrnehmen können (105).

Insgesamt können Kontaktisolierungsmaßnahmen für die betroffenen Patient*innen jedoch zu einer verringerten Zufriedenheit und Versorgungsqualität führen (101,106).

2.4.3.4. Ökonomische Aspekte von Kontaktisolierungsmaßnahmen

Die Kosten-Nutzen-Effektivität von Kontaktisolierungs- und Screening-Maßnahmen im stationären Bereich wird vielseitig debattiert. Nosokomiale Infektionen stellen eine große ökonomische Last für Gesundheitssysteme weltweit dar (27,90). Gleiches gilt für die Kontaktisolierung asymptomatischer Patient*innen mit MRE-Besiedlung. Diese Strategie stellt einen relevanten wirtschaftlichen Faktor für ein Krankenhaus dar. Dies ergibt sich aus Kosten für nicht nutzbare Krankenhausbetten, Einmal-Verbrauchsmaterial, prolongierten stationären Aufenthalten und höheren Gesamt-Therapiekosten. Einige Autoren empfehlen Infektionskontroll- bzw. –Präventionsprogramme, um Kosten durch MRE zu reduzieren (11,107), andere sehen dies kritisch (108,109). Eine US-amerikanische Studie stellte fest, dass eine Strategie der reinen aktiven Überwachung („Active Surveillance“) mit Dekolonisierung ohne Kontaktisolierung bei Patient*innen mit MRSA-Kolonisierung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme kosteneffizient zur Senkung nosokomialer Infektionen und vermeidbarer Todesfälle ist (110). Auch in Deutschland konnte eine Kostensenkung durch Einführung eines risikoadaptierten Screenings auf MRE und Beschränkung der Kontaktisolierungsmaßnahmen auf Risikogruppen erzielt werden (111). Mitunter geht die Isolierung MRE-besiedelter, asymptomatischer Patient*innen nicht mit einer Reduktion der nosokomialen Infektionsrate einher (112).

Eine umfangreiche Kosten-Nutzen-Analyse von Screeningprogrammen und Kontaktisolierung ist aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren schwierig durchzuführen. Es existieren nur wenig valide Daten, die sich ausschließlich auf VRE beziehen. Es gibt aber Hinweise darauf, dass die bloße Vancomycin-Resistenz keinen Einfluss auf Krankenhauskosten bei Enterokokken-Infektionen hat, was wiederum darauf schließen lässt, dass Kosten durch Programme zur Prävention der Ausbreitung von MRE bzw. VRE vermeidbar sein könnten (76).

Krankenhaushygiene galt in der Vergangenheit als kostentreibender Faktor im Gesundheitswesen - heute sind ökonomische Vorteile der Infektionskontrolle und Prävention von nosokomialen Infektionen im Sinne eines günstigen Kosten-Nutzen-Potenzials erwiesen ((90) S.658).

2.5. Aktuelle Entwicklungen

Derzeit existieren in Deutschlands Krankenhäusern keine einheitlichen Vorgehensweisen für Kontaktisolierungsmaßnahmen bei Patient*innen mit Besiedlung und Infektionen mit multiresistenten Bakterien (92).

Manche Autoren befürworten Bestrebungen, das klassische Regime der Kontaktisolierung und Kohortierung aufzuheben. Gründe hierfür sind die Ersparnis durch die in 2.4.3.4 erwähnten zusätzlichen Kosten sowie insbesondere die gezeigten negativen Effekte in der Versorgung und die zusätzliche psychische Belastung der betroffenen Patient*innen (49,108). Auch bei der Umsetzung umfassender Screenings auf MRE bei Aufnahme vor stationärem Aufenthalt werden die hohen Kosten kritisiert (108). Aufgrund der Häufigkeit und der ökonomischen Bedeutung nosokomialer Infektionen sind interdisziplinäre Maßnahmen zur Infektionsprävention insbesondere in Risikobereichen unabdingbar. Konkrete Handlungsanweisungen sind angesichts der unter 2.4.3.3 dargestellten negativen Aspekte dringend notwendig, um eine ausreichende Patient*innenversorgung, sowie psychische und physische Patient*innenzufriedenheit gewährleisten zu können. Weiterhin sind Patient*innenleitlinien notwendig, um bei den Betroffenen Verständnis für die getroffenen Maßnahmen zu erzielen (96). Die größere Aufmerksamkeit für Hygienemaßnahmen in Form von Kampagnen und Patient*innenaufklärung, der zunehmende Einfluss von Hygienebeauftragten und Antibiotic-Stewardship-Programmen sind Beispiele für eine positive Entwicklung. Eine mathematisch validierte Formel zur Kalkulation des Risikos einer VRE-Kolonisierung mit dem Ziel der Transmissionsprävention hat sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt (113).

Verschiedene Studien stellen eine mögliche Übertragung von VRE durch andere Patient*innen oder Oberflächenkontamination fest und suggerieren daher Kontaktisolierungsmaßnahmen als effiziente Maßnahme (114,115). Es gibt bisher jedoch keine Untersuchungen, in denen ein molekularer Nachweis einer tatsächlichen Übertragung des gleichen VRE-Stamms erbracht wird. Weiterhin lässt die Tatsache, dass Risikofaktoren wie Vorerkrankung und antibiotische Therapie als entscheidende Dispositionsfaktoren für eine VRE-Besiedlung und -Infektion angesehen werden, an einer reinen Patient-zu-Patient-Übertragung als Hauptursache der Zunahme von VRE zweifeln.

Es bleibt zu bemerken, dass stets sowohl die lokale Resistenzlage und epidemiologischen Kennzahlen als auch die Risikofaktoren der betroffenen Patient*innengruppen bei der Entscheidung für Screenings und Kontaktisolierungsmaßnahmen zu berücksichtigen sind. Eine unklare Datenlage und nicht bestehender Konsens in Fachkreisen, sowie regionale Unterschiede der Prävalenz bestimmter MRE erschweren die Festsetzung einheitlicher Standards zur Infektionsprävention.

2.6. Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellungen

Im Hinblick auf den dargestellten Forschungsbedarf ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die folgenden Fragen zu beantworten.

1. Wie häufig kommen Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen hämato-onkologischen Normalstationen vor?

2. Wie häufig sind diese Besiedlungen mit einer nachfolgenden Blutstrominfektion mit VRE assoziiert?

3. Wie häufig findet eine nosokomiale Übertragung bzw. eine Patient-zu-Patient-Übertragung von VRE vom gleichen molekularen Stamm statt?

4. Welchen Einfluss haben Kontaktisolierungsmaßnahmen auf die Rate an haVRE (im Krankenhaus erworbene VRE Besiedlung oder Infektion) und Patient-zu-Patient Transmission?

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2016 wurde in vier deutschen hämato-onkologischen Abteilungen eine prospektive, zweiarmig randomisierte, nicht verblindete Beobachtungsstudie durchgeführt. Stationäre Patient*innen wurden innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme, wöchentlich und innerhalb von 72 Stunden vor Entlassung über einen tiefen Rektalabstrich (in Einzelfällen auch per Stuhlprobe) auf eine intestinale Besiedlung mit VRE gescreent. Die korrekte Probenentnahme und die Screening-Adhärenz wurden durch qualifiziertes Pflegepersonal überwacht. In zwei Zentren wurde bei mit VRE besiedelten oder infizierten Patient*innen die Einzelzimmer-Kontaktisolierung (SCP) und in zwei Zentren keine Isolationsmaßnahmen als Behandlungsstandard festgelegt und durchgeführt.

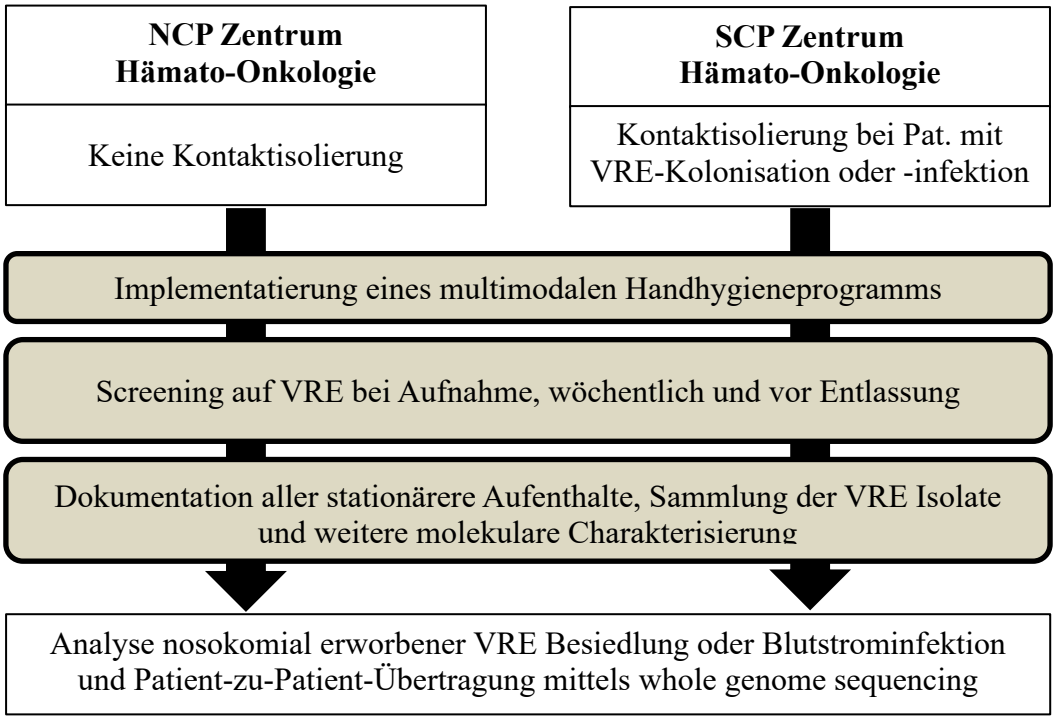

Abbildung 2: Studiendesign

Um den häufigsten Denominator zur Verbreitung nosokomialer Infektionen – mangelhafte Hygiene - zu eliminieren, implementierten alle vier Zentren ein multimodales Hygieneprogramm, welches an die WHO-Strategie „Save Lives – Clean Hands“ angelehnt ist (116).

Hierzu wurden zunächst infrastrukturelle Voraussetzungen per Fragebogen vor Studienbeginn erfasst und deren Vergleichbarkeit sichergestellt. Medizinisches Personal (Ärzt*innen, Pflegepersonal und Medizinstudierende) wurde während der Studiendurchführung zweimalig zum Thema Handhygiene geschult. Hierzu wurden Seminarunterlagen durch die Studienleitung zur Verfügung gestellt. Im Rahmen einer Supervision wurden Ärzt*innen und Pflegepersonal während der alltäglichen Arbeit durch Krankenhaushygienefachpersonal begleitet und Feedback zu bestimmten Situationen bzgl. Hygiene erteilt. Weiterhin wurden im Arbeitsbereich Poster, Sticker und andere visuelle Unterstützungen in den teilnehmenden Einrichtungen verteilt um an entsprechende Hygienemaßnahmen zu erinnern. Die Klinikdirektor*innen und Pflegedienstleitungen der teilnehmenden Einrichtungen hielten Ihre Mitarbeiter*innen in persönlichen Ansprachen zur Beachtung der Handhygiene an, um dem Programm zusätzliches Gewicht zu verleihen. Während des Beobachtungszeitraumes wurde einmalig pro Quartal ein standardisiertes Monitoring durch Krankenhaushygienefachpersonal durchgeführt um die Anzahl korrekt und falsch durchgeführter Handhygiene zu dokumentieren. Die erhobenen Befunde wurden zur Studienanalyse hinzugezogen.

3.2 Datenerhebung

Eingeschlossen wurden Patient*innen mit einer stationären Aufenthaltsdauer von mindestens einer Nacht und mindestens einer entnommenen Screening Probe. Demographische Daten, Krankenhausverweildauer, und der Nachweis von VRE sowohl in Screening- als auch in anderen klinischen Proben wurden dokumentiert. Blutstrominfektionen mit VRE wurden ebenfalls erhoben, wenn sie während eines anschließenden Krankenhausaufenthaltes während der Beobachtungszeitraums auftraten. Die auf eine Blutstrominfektion mit VRE zurückzuführende Mortalität wurde definiert als Tod innerhalb von sieben Tagen nach Beginn einer Blutstrominfektion mit VRE oder einer letzten Blutkultur mit VRE-Nachweis bei einer persistierenden Blutstrominfektion.

Die Antiinfektiva-Exposition in Bezug auf die Dauer und jeweilige Klasse wurden bis zum Nachweis von VRE oder bis zur Entlassung dokumentiert mit besonderem Fokus auf Antiinfektiva, die zuvor bereits als Risikofaktoren für VRE-Infektion oder -Besiedlung bekannt waren. Für VRE-positive Patient*innen wurde die Zimmerbelegung dokumentiert. Im Falle von multiplen Krankenhausaufenthalten

während der Studienteilnahme wurden diese Daten auf Patient*innenebene festgehalten.

Die Vollständigkeit der Daten wurde überwacht und nachgehalten. Der gesamte Antibiotika-Verbrauch sowie die Händehygiene- Compliance wurden stichprobenartig durch die jeweilig zuständige Abteilung für Krankenhaushygiene der teilnehmenden Zentren erhoben.

3.3 Nachweis von VRE

Das Screening auf VRE wurde mit Stuhlproben oder tiefen Rektalabstrichen durchgeführt, welche auf ein spezielles Kulturmedium (chromID® VRE, bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) aufgetragen und für bis zu 48 Stunden inkubiert wurden. Kolonien wurden bis auf Spezies-Ebene via Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung time-of-flight (MALDI-TOF) identifiziert. Ein Resistogramm wurde mithilfe von Vitek2 AST P592 Karten (bioMérieux) durchgeführt und im Falle einer MHK für Vancomycin von ≥ 4mg/l mit einem Epsilometer-Test (bioMérieux) ergänzt.

Bakterielle Isolate mit einem MHK-Wert von ≥ 4mg/l wurden gemäß der geltenden European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoints als VRE definiert (http://www.eucast.org/clinical_breaktpoints/).

3.4 Charakterisierung, whole genome sequencing (WGS) und core genome multilocus sequence typing (cgMLST)

Das jeweilige VRE-Isolat eines Patient*innen bei Erstnachweis einer rektalen Besiedlung wurde einem WGS unterzogen. Die Sequenzierungs-Datenbanken wurden mit dem Nextera XT library preparation kit (Illumina GmbH, München, Deutschland) für eine 250 Basenpaare Paired-End-Sequenzierung mit einem MiSeq-System (Illumina) vorbereitet. Eine De-Novo-Assemblierung wurde mit der Velvet Software (Version 1.1.04) durchgeführt. Zusammenpassende Genome wurden für cgMLST und die klassische 7-loci MLST mit der SeqSphere+ Software (Version 6.0.2, Ridom, Münster, Deutschland) verwendet. Außerdem wurden VAN-Gene via ResFinder identifiziert (https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/).

3.5 Endpunkte und Definitionen

Als primärer Endpunkt wurde die Rate des nosokomialen Erwerbs von VRE in NCP und SCP Zentren während des Studienzeitraums von einem Jahr festgelegt. Nosokomialer Erwerb wurde definiert als VRE Nachweis via Screening oder eine klinische Probe mehr als 72 Stunden nach stationärer Aufnahme bei Patient*innen mit negativem Aufnahme-Screening. Um eine Nicht-Unterlegenheit von NCP im Vergleich zu SCP zu testen, wurde eine Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 5% festgelegt.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Rate an VRE Besiedlungen im Allgemeinen und innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme, an Blutstrominfektionen verursacht durch VRE und an Patient-zu-Patient-Übertragungen von VRE. Eine Patient-zu-Patient-Übertragung wurde definiert als Isolierung von zwei nah verwandten VRE Isolaten von zwei oder mehr Patient*innen im gleichen Zentrum mit zeitlich überlappendem Krankenhausaufenthalt. Eine nahe Verwandtschaft wurde diagnostiziert, wenn sich maximal zehn Allele in der cgMLST unterschieden, was weniger ist als die bereits publizierte Schwelle von 20 Allelen (117), um eine höhere Trennschärfe in unserer Untersuchung sicherzustellen.

Außerdem wurden die Inzidenz-Dichten des nosokomialen Erwerbs eines VRE pro 1000 Risikotage und für VRE Blutstrominfektionen pro 1000 Risikotage berechnet. Risikotage wurden vom Tag der stationären Aufnahme bis zur Entlassung oder bis zum Tag des Nachweises einer VRE Blutstrominfektion oder eines nosokomialen Erwerbs von VRE gezählt. Für die Risikotage für den nosokomialen Erwerb eines VRE wurden Tage von Patient*innen mit bereits stattgehabter VRE Besiedlung ausgeschlossen.

3.6 Statistische Analyse

Eine Gesamtrate von 8% nosokomialem Erwerb von VRE in beiden Gruppen (66), eine einseitige Rate von Fehlern 1. Art von 2,5% und eine Abbruchquote von 30% wegen vollständig fehlender Screening-Proben annehmend, waren 475 Patient*innen pro Gruppe notwendig um die Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von 5% zu beweisen (https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/). Um den Einfluss der Jahreszeiten zu minimieren, wurde die Studie in einem

Zeitraum von einem Jahr durchgeführt ohne eine Begrenzung der Patient*innenzahl.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen ohne ein durchgeführtes Screening im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes bzw. ihrer Krankenhausaufenthalte. Sofern mehrere Krankenhausaufenthalte eines Patient*innen während des Beobachtungszeitraumes bestanden wurde folgendermaßen verfahren: Falls nur im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes kein Screening durchgeführt wurde, wurde nur der letzte Krankenhausaufenthalt ausgeschlossen. Krankenhausaufenthalte ohne durchgeführtes Screening zwischen Krankenhausaufenthalten mit Screening wurden als negativ gewertet, wenn der Patient im weiteren Verlauf negativ war; Patient*innen, die im Verlauf VRE positiv getestet wurden, wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Die Verteilung der Daten innerhalb der Gruppen wurde sowohl auf Krankenhausaufenthalt-Ebene (jeder Aufenthalt wurde einzeln gezählt), als auch auf Patient*innen-Ebene mit absoluten Zahlen sowie Prozentsatz, Mittelwert, Median und Interquartilabstand beschrieben. Die Gruppen wurden über einen Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Fisher's Exact test, Mann-Whitney-U-Test oder T-Test miteinander verglichen.

Die Unterschiede in den primären und sekundären Endpunkten zwischen NCP und SCP Zentren wurden als relatives Risiko (RR) mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) dargelegt.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der primäre Endpunkt nosokomialer Erwerb von VRE in der Subgruppe von Patient*innen und deren Krankenhausaufenthalten mit mindestens zwei entnommenen Screening Proben beurteilt.

Der Effekt der Kovariaten und der zeitlich variierenden Kovariaten auf den nosokomialen Erwerb von VRE wurde über ein Fine-Gray distribution hazard regression model unter Beachtung konkurrierender Risiken (letzte Entlassung während des Studienzeitraumes, Tod, ambulanter Erwerb von VRE im nächsten Krankenhausaufenthalt) mithilfe der Software STATA (Stata Statistical Software 14. College Station, TX: StataCorp LP) kalkuliert (118). Die Ergebnisse wurden mittels Subdistribution Hazard Ratio und 95% KI dargestellt. Multiple

Krankenhausaufenthalte pro Patient wurden eingeschlossen. Ein beidseitiger p-Wert von < 0,05 wurde für alle Analysen als signifikant angesehen.

3.7 Ethikvotum und Datenverfügbarkeit

Die vorliegende Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission (UKK 15-354) initial und in der Folge von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Das individuelle Einverständnis der Patient*innen wurde nicht eingeholt, da der jeweilige Behandlungsstandard (SCP vs. NCP) bereits vor der Studie bestand.

Die Originaldaten, auf welche sich die vorliegenden Analysen beziehen, sind einsehbar, wenn die Autoren wegen einer nachvollziehbaren Anfrage kontaktiert werden. Die unbearbeiteten Sequenzierungsdaten, die in dieser Studie generiert wurden, sind dem European Nucleotide Archive unter der Studien Nummer PRJEB25579 übermittelt worden.

Die Studie ist unter der NCT Nummer 02623413 auf clinicaltrials.gov registriert. Das komplette Studienprotokoll ist unter www.clinicalsurveys.net abrufbar.

4. Ergebnisse

4.1 Patient*innen und Krankenhausaufenthalte

Zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2016 wurden 1434 Patient*innen mit 2486 Krankenhausaufenthalten in den teilnehmenden hämato-onkologischen Abteilungen der NCP Zentren und 1645 Patient*innen mit 3191 Krankenhausaufenthalten in den teilnehmenden hämato-onkologischen Abteilungen der SCP Zentren untersucht. Insgesamt wurden 1397 Patient*innen mit 2435 Krankenhausaufenthalten in NCP und 1531 Patient*innen mit 3023 Krankenhausaufenthalten in SCP Zentren in die Analyse eingeschlossen.

Die Patient*innen-Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt. Patient*innen in NCP Zentrum waren im Durchschnitt jünger, es gab einen höheren Anteil an Lymphomen als Grunderkrankung und eine insgesamt längere kumulierte Krankenhausaufenthaltsdauer. Außerdem gab es in den NCP Zentren einen signifikant häufigeren Einsatz von Antiinfektiva insgesamt, wohingegen in den SCP Zentren VRE-wirksame Antibiotika und Fluorchinolone häufiger verwendet wurden (Tabelle 5). Ergebnisse auf Krankenhausaufenthalt-Ebene und Patient*innen-Ebene waren ähnlich.

	NCP *n*=1397	**SCP *n*=1531**	**p Wert**
Alter (in Jahren): Median (IQR)	61 (49-69)	64 (53-75)	<0·001$
Alter (%)			<0·001†
≤40 Jahre	232 (16·6)	164 (10·7)	
41-60 Jahre	420 (30·1)	423 (27·6)	
>60 Jahre	745 (53·3)	944 (61·7)	
Männliches Geschlecht n (%)	814 (58·3)	920 (60·1)	0·328§
Grunderkrankung (%)			<0·001†
Akute Leukämie	225 (16·1)	288 (18·8)	
Lymphom	631 (45·2)	410 (26·8)	
Solider Tumor	356 (25·5)	465 (30·4)	
Andere	185 (13·2)	368 (24·0)	
Patient*innen mit ≥ 1 Krankenhausaufenthalten (%)	505 (36·1)	590 (38·5)	0·194§
Krankenhausaufenthalte pro Patient: Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	0·025$
Kumulative Aufenthaltsdauer in Tagen: Median (IQR)	15 (7-28)	12 (6-27)	<0·001$
Kumulative Aufenthaltsdauer in Kategorien (%)			<0·001†
≤6 Tage	292 (20·9)	434 (28·3)	
7-13 Tage	349 (25·0)	371 (24·2)	
14-27 Tage	395 (28·3)	352 (23·0)	
>27 Tage	361 (25·8)	374 (24·4)	
Exposition zu einer Antibiotikaklasse während eines Krankenhausaufenthaltes (%)	941 (67·4)	860 (56·2)	<0·001§
Kumulative Exposition zu einem gegen VRE aktives Antibiotikum (Lipopeptide und Oxazolidinone) (%)			<0·001†
Keine	1353 (96·9)	1412 (92·2)	
≤7 Tage	32 (2·3)	44 (2·9)	
>7 Tage	12 (0·9)	75 (4·9)	
Kumulative Exposition zu Cephalosporinen* (%)			0·043†
Keine	1239 (88·7)	1389 (90·7)	
≤7 Tage	121 (8·7)	96 (6·3)	
>7 Tage	37 (2·6)	46 (3·0)	
Kumulative Exposition zu Fluorchinolonen* (%)			<0·001†
Keine	1221 (87·4)	1097 (71·7)	
≤7 Tage	130 (9·3)	233 (15·2)	
>7 Tage	46 (3·3)	201 (13·1)	
Kumulative Exposition zu Glycopeptiden* (%)			0·537†
Keine	1265 (90·6)	1377 (89·9)	
≤7 Tage	92 (6·6)	99 (6·5)	
>7 Tage	40 (2·9)	55 (3·6)	
Kumulative Exposition zu anderen Antibiotikaklassen* (%)			<0·001†
Tage	505 (36·1)	739 (48·3)	
≤7 Tage	425 (30·4)	404 (26·4)	
>7 Tage	467 (33·4)	388 (25·3)	

Tabelle 4: Patient*innencharakteristika

† Pearson's χ^2 test
§ Fisher's exact test
$ Mann-Whitney U Test
* Antibiotika-Exposition wurde pro Krankenhausaufenthalt in Tagen erhoben und auf Patient*inneneben kumuliert

	NCP *n*=2435	**SCP *n*=3023**	**p Wert**
Aufenthaltsdauer in Tagen; Median (IQR)	8 (5-17)	7 (4-14)	<0·001$
Exposition zu einer Antibiotikaklasse (%)	1422 (58·4)	1295 (42·8)	<0·001§
Exposition zu einem gg. VRE aktiven Antibiotikum (Lipopeptid o. Oxazolidinone) (%)			<0·001†
Keine	2388 (98·1)	2882 (95·3)	
≤ 7 Tage	36 (1·5)	59 (2·0)	
> 7 Tage	11 (0·5)	82 (2·7)	
Exposition zu Cephalosporinen (%)			<0·001†
Keine	2258 (92·7)	2872 (95·0)	
≤ 7 Tage	149 (6·1)	107 (3·5)	
> 7 Tage	28 (1·1)	44 (1·5)	
Exposition zu Fluorochinolonen (%)			<0·001†
Keine	2240 (92·0)	2462 (81·4)	
≤ 7 Tage	151 (6·2)	350 (11·6)	
> 7 Tage	44 (1·8)	211 (7·0)	
Exposition zu Glycopeptiden (%)			0·621†
Keine	2293 (94·2)	2856 (94·5)	
≤ 7 Tage	104 (4·3)	115 (3·8)	
> 7 Tage	38 (1·6)	52 (1·7)	
Exposition zu anderen Antibiotika (%)			<0·001†
Keine	1078 (44·3)	1861 (61·6)	
≤ 7 Tage	872 (35·8)	738 (24·4)	
> 7 Tage	485 (19·9)	424 (14·0)	
Aufenthaltsdauer bis VRE Nachweis*: Median (IQR)	14 (8-20)	12 (8-17·5)	0·123$

Tabelle 5: Beschreibung der Antibiotika Exposition und Aufenthaltsdauer bis VRE Nachweis

$ Mann-Whitney U Test
§ Fisher's exact test
† Pearson's χ^2 test
* Antibiotika-Exposition wurde pro Krankenhausaufenthalt in Tagen erhoben und auf Patient*innenebene kumuliert

4.2 VRE Besiedlung und Blutstrominfektion

Insgesamt wurden mit 283/1397 Patient*innen in NCP und 215/1531 (14,0%) in SCP Zentren mehr VRE Besiedlungen oder Blutstrominfektionen in NCP Zentren beobachtet (RR 1,56, 96% KI 1,28-1,89). Fast alle VRE Isolate waren *E. faecium*, nur drei Patient*innen waren mit *E. faecalis* besiedelt. Die Rate des nosokomialen Erwerbs von VRE unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit 170/1397 (12,2%) Patient*innen in NCP Zentren verglichen mit 113/1531 (7,4%) Patient*innen in SCP Zentren (RR 1,74, 95% KI 1,35-2,23). Dieser Unterschied von 4,8% war jedoch unterhalb der vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 5%. Die damit einhergehenden Inzidenzen des nosokomialen Erwerbs von VRE waren 6,93 Fälle pro 1000 Patient*innentage (95% KI 5,95-8,04) in NCP Zentren

und 4,19 Fälle pro 1000 Patient*innentage (95% KI 3,47-5,01) in SCP Zentren. Im Rahmen des bei Aufnahme durchgeführten Screenings festgestellte VRE Kolonisierung war häufiger in NCP Zentren (94/1397; 6,7%) verglichen mit SCP Zentren (82/1531; 5,4%), auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war (RR 1,28, 95% KI 0,94-1,73). Es gab während des Studienzeitraumes zehn durch VRE verursachte Blutstrominfektionen – alle mit *E. faecium* – in NCP Zentren respektive sieben in SCP Zentren. Vier der Blutstrominfektionen in beiden Gruppen traten während eines Aufenthaltes auf einer der Stationen auf, auf denen die Studie durchgeführt wurde, und persistierten nach Verlegung auf andere Stationen, inklusive Intensivstationen. Die Inzidenzraten von VRE Blutstrominfektionen waren 0,33 Fälle pro 1000 Patient*innentage (95% KI 0,17-0,58) in NCP bzw. 0,21 Fälle pro 1000 Patient*innentage (95% KI 0,09-0,42) in SCP Zentren. Es gab einen Todesfall der auf eine VRE Blutstrominfektion zurückzuführen war, in einem SCP Zentrum (Tabelle 6).

Zentrum	ST	BSI während Aufenthalt auf Station mit Studien-teilnahme	Tod während Beobachtungs-zeitraum oder 60 Tage nach BSI	Zeitraum von BSI bis Tod in Tagen	Tod auf VRE BSI zurückzu-führen*	Bemerkung
NCP1	17	x	Ja	105	Nein	Keine VRE BSI unmittelbar vor Todeszeitpunkt
NCP2	117	Ja	Nein			
	117	Ja	Nein			
	117	Nein	Nein			
	117	Nein	Nein			
	203	Nein	Nein			
	117	Nein	Nein			
	117	Nein	Ja	11	Nein	Tod bei Sepsis in Neutropenie mit persistierender E.coli BSI. VRE nur in zwei Blutkulturen 11 Tage vor Tod
	80	Ja	Nein			
	203	Nein	Ja	53	Nein	Keine VRE BSI unmittelbar vor Todeszeitpunkt
SCP1	192	Ja	Nein			
	203	Nein	Nein			
	117	Nein	Nein			
SCP2	117	Ja	Nein			
	117	Ja	Nein			
	132	Ja	Ja	48	Nein	Keine VRE BSI unmittelbar vor Todeszeitpunkt
	80	Nein	Ja	6	Ja	Tod bei Sepsis in Neutropenie und fortschreitender maligner Grunderkrankung; kein anderer Erreger identifiziert.

Tabelle 6: Charakteristika der 17 Patient*innen mit VRE BSI und attribuierter Mortalität

*Tod auf VRE zurück zu führen definiert als Versterben innerhalb von Sieben Tagen nach Beginn der VRE-BSI oder letzter positiver Blutkultur bei persistierender BSI

Eine von 17 VRE Blutstrominfektionen trat bei einem Patient*innen auf, bei dem zuvor keine VRE Besiedlung festgestellt wurde und bei einem Patient*innen war das dazugehörige Kontroll-Isolat nicht vorhanden. Von den verbleibenden 15 Blutstrominfektionen waren alle Blutstrominfektions-Isolate mit einem Unterschied von maximal vier Allelen eng mit den dazugehörigen Surveillance-Isolaten aus Rektalabstrich verwandt.

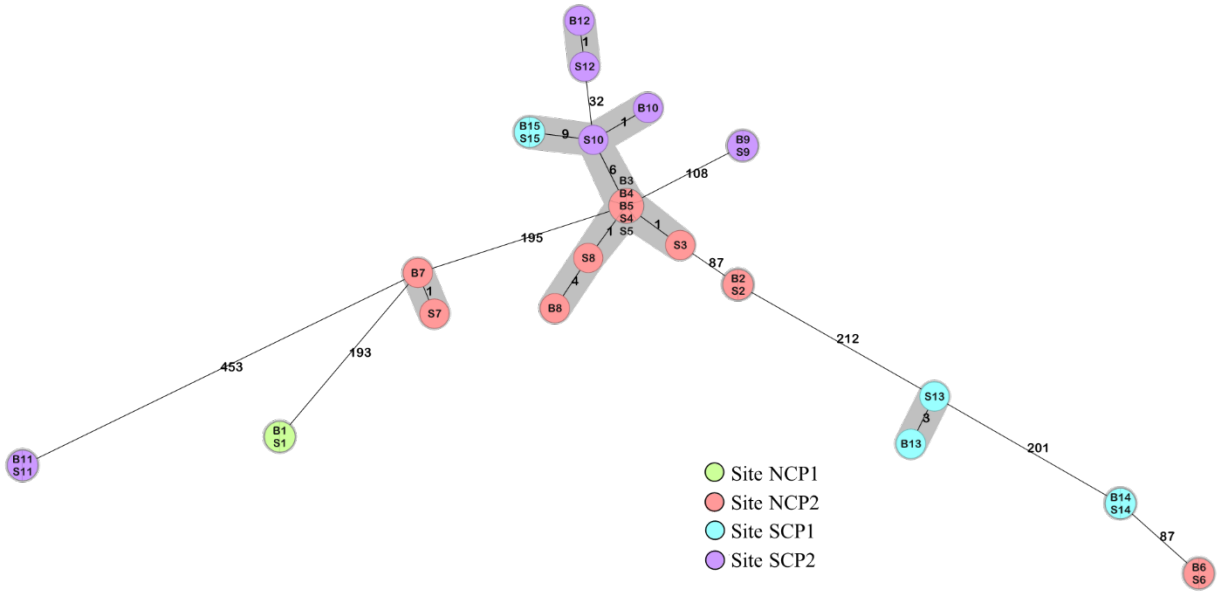

Abbildung 3: Verwandtschaft der VRE Isolate bei VRE BSI Patient*innen und zugehörigem VRE Surveillance Isolat via cgMLST. Kreise stellen einen individuellen Patient*innen mit VRE BSI dar, Zahlen zwischen Kreisen die Alleldifferenz.

Die VRE-bezogenen Endpunkte sind in Tabelle 7 abgebildet. Die mediane kumulative Aufenthaltsdauer bis zum nosokomialen Erwerb von VRE war 16 Tage (Interquartilenabstand 11-38) in den NCP Zentren und 15 Tage (Interquartilenabstand 9-35) in SCP Zentren (p=0,475).

	NCP; *n*=1397	SCP; *n*=1531	RR (95% CI)	p Wert
	n (%)	n (%)		
Nosokomial erworbene VRE Kolonisation oder BSI	170 (12·2)	113 (7·4)	1·74 (1·35-2·23)	<0·001§
Kolonisierung mit VRE im Aufnahmescreening	94 (6·7)	82 (5·4)	1·28 (0·94-1·73)	0·120§
VRE Kolonisierung oder BSI gesamt	283 (20·3)	215 (14·0)	1·56 (1·28-1·89)	<0·001§
VRE BSI während Aufenthalt auf Station mit Studienteilnahme	4 (0·3)	4 (0·3)	1·10 (0·27-4·39)	1·000§
VRE BSI**	10 (0·7)	7 (0·5)	1·57 (0·60-4·14)	0·467§
Enge Verwandtschaft der VRE Isolate in cgMLST***	214 (15·3)	166 (10·8)	1·41 (1·17-1·71)	<0·001§
Patient-zu-Patient Übertragung von VRE****	131 (9·4)	85 (5·6)	1·76 (1·33-2·34)	<0·001§

Tabelle 7: Endpunkte bzgl. Kolonisierung und BSI mit VRE und Patient-zu-Patient Übertragung

§ Fisher's exact test
*Ein Patient mit BSI ohne vorherig bekannte Kolonisierung. 19 VRE Fälle in NCP und 20 in SCP Zentren hatten kein Aufnahmescreening
**BSI von StudienPatient*innen auf einer Station mit Studienteilnahme während des Beobachtungszeitraumes
***Anzahl der potenziellen Übertragungen per molekularere Typisierung (maximale Alleldifferenz 10 im cgMLST)
****Patient-zu-Patient Übertragung definiert als überlappender Aufenthalt auf gleicher Station und enger Verwandtschaft des VRE Stammes im cgMLST

4.3 Molekulare Epidemiologie und Patient-zu Patient-Übertragungen

Insgesamt wurden 848 VRE Isolate in NCP und 1088 Isolate in SCP Zentren von 283 Patient*innen bzw. 215 Patient*innen erfasst. Die ersten Isolate von jedem Patient*innen und alle Blutstrominfektion-Isolate wurden via WGS sequenziert. Screening-Isolate fehlten in sieben NCP und fünf SCP Fällen, von zwei NCP und einem SCP Patient*innen wurden wegen unterschiedlicher Resistenzmerkmale jeweils zwei Isolate sequenziert. Deswegen wurden 287 Isolate von 276 NCP Patient*innen und 218 Isolate von 210 SCP Patient*innen sequenziert. Das in beiden Gruppen am häufigsten festgestellte Resistenz-Gen war *vanB* (393/505 [77,8%]) und Sequenz-Typ (ST)-117 war der häufigste MLST Typ (256/505 [50,7%]) gefolgt von ST-80 (91/505 [18,0%]), und ST-17 (69/505 [13,7%]).

	NCP; n (%)	SCP; n (%)	Gesamt; n (%)
Sequenztyp			
ST-17	52 (18·1)	17 (7·8)	69 (13·7)
ST-18	0	7 (3·2)	7 (1·4)
ST-78	0	1 (0·5)	1 (0·2)
ST-80	26 (9·1)	65 (29·8)	91 (18·0)
ST-117	155 (54·0)	101 (46·3)	256 (50·7)
ST-132	0	3 (1·4)	3 (0·6)
ST-192	15 (5·2)	7 (3·2)	22 (4·4)
ST-203	37 (12·9)	5 (2·3)	42 (8·3)
ST-262	1 (0·3)	11 (5·0)	12 (2·4)
ST-323	1 (0·3)	1 (0·5)	2 (0·4)
Gesamt	287	218	505
***Van* gene**			
vanA	83 (28·9)	28 (12·8)	111 (22·0)
vanB	203 (70·7)	190 (87·1)	393 (77·8)
vanA+B	1 (0·3)	0	1 (0·2)
Gesamt	287	218	505

Tabelle 8: Verteilung der *van* Gene und Verteilung der Sequenztypen aus cgMLST (n=505)

Über cgMLST wurden 28 klonal verwandte Übertragungs-Cluster, welche bis 59 Isolate und 16 Isolat-Paare beinhalten, erkannt. Insgesamt wurden 214 und 166 potentielle Übertragungs-Ereignisse in NCP und SCP Zentren identifiziert (RR 1,41, 95% KI 1,17-1,71). Unter Einbeziehung von Patient*innen-Bewegungsdaten konnten Patient-zu-Patent-Übertragungen in 131/1397 (9,4%) NCP Patient*innen respektive 85/1531 (5,6%) SCP Patient*innen bestätigt werden. In NCP Zentren wurden 70/131 (53,4%) und in SCP Zentren 57/85 (67,1%) bestätigte Übertragungen zwischen Patient*innen, die sich ein Zimmer teilten, beobachtet. Für einige Übertragungs- Cluster wurde das betreffende Übertragungs-Ereignis innerhalb des gesamten Studienzeitraumes von 12 Monaten festgestellt. Tabelle 9 stellt Details der detektierten Übertragungs-Cluster und Isolate-Paare dar.

4.4 Zentrumsübergreifende Verwandtschaft von Isolaten

Beim Zusammenführen der cgMLST Datensätze aller vier Zentren zeigten sich enge Verwandtschaften zwischen Isolaten unterschiedlicher Zentren (Abb. 4). Es konnten neun große überregionale Cluster identifiziert werden, welche bis zu 99 Isolate pro Cluster aus allen Zentren beinhalteten. Insgesamt waren 297 der 494 sequenzierten Isolate (60,1%) in ein überregionales Cluster involviert. Die meisten dieser Isolate waren auch Teil von Übertragungs-Clustern oder Paaren innerhalb eines Zentrums und ST-117 war der häufigste Sequenztyp (199/297 [67,0%]). Tabelle 10 zeigt die

Anzahl der involvierten Isolate, Sequenz-Typen und zentrumsübergreifende Verwandtschaft.

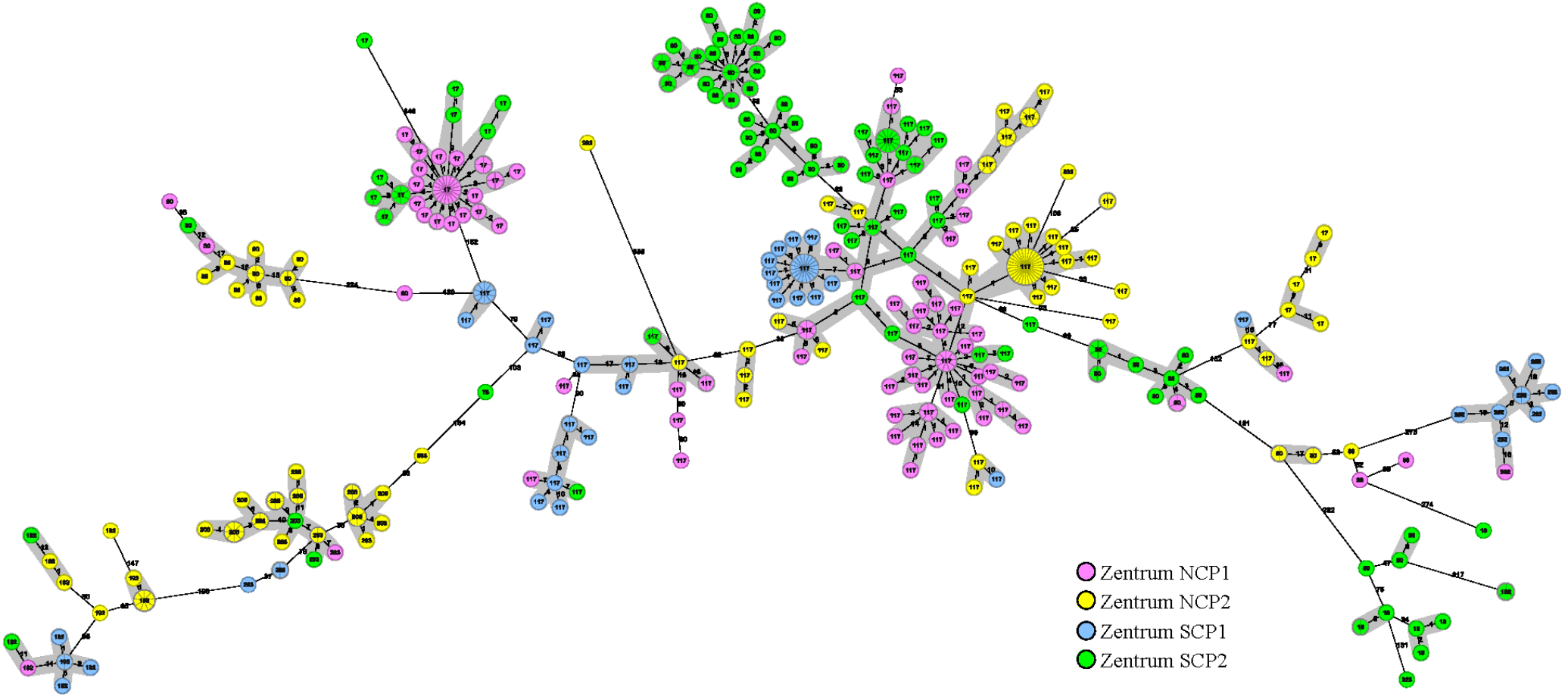

Abbildung 4: Verwandtschaftsbaum aller VREf Isolat von individuellen Patient*innen aller Standorte

Ungeteilte Kreise zeigen ein Isolat eines individuellen Patienten, Kreise mit vertikaler Teilungslinie zeigen mehr als ein Isolat von verschiedenen Patienten mit 0 Alleldifferenzen. Die Farben der Kreise zeigen den Standort an. Zahlen auf den Linien zwischen Kreisen zeigen die Anzahl der Alleldifferenz an. Eine graue Verbindung zeigt eine Verwandtschaft mittels cgMLST an.

Zentrum		Cluster	Anzahl beteiligter VRE Isolate	Anzahl bestätigter Transmis-sionen*	Anzahl von Transmission bei Zimmernachbarn*	Anzahl der beteiligten Stationen	Zeit-raum	ST	"Multi-site cluster"**	Anzahl von Zentrums-übergreifenden Verwandtschaften der VRE Isolate**
NCP	1	1A	45	21	16	2	Jan-Dez	17	I	3
		1B	10	6	0	2	Mar-Nov	117	E	4
		1C	33	20	13	2	Jan-Dez	117	E	2
		1D	8	5	4	2	Aug-Dez	117	D	6
		1E	3	3	2	1	Sep-Okt	80	C	1
		1 Paar	2	0	0	1	Okt-Nov	117		
	2	2A	59	43	20	2	Mar-Dez	117	D	3
		2B	7	2	0	2	Okt-Dez	80		
		2C	4	1	1	2	Jul-Okt	80		
		2D	3	0	0	2	Apr-Mai	117	E	2
		2E	4	2	2	2	Feb-Apr	117		
		2F	11	8	1	2	Okt-Dez	203		
		2G	18	8	3	2	Jan-Sep	203	A	5
		2H	3	2	2	2	Aug-Sep	203		
		2I	10	8	5	2	Feb-Jun	192		
		9 Paare	18	2	1	jeweils 1	-	-	f,b,g	jeweils 1
	Total	14 Cluster 10 Paare	238	131	70	-	Jan-Dez	-	-	-
SCP	3	3A	9	1	0	2	Jan-Aug	117	H	2
		3B	11	6	4	2	Mar-Sep	117		
		3C	3	1	0	1	Feb-Apr	117		
		3D	28	19	16	2	Okt-Dez	117	D	1
		3E	4	1	1	1	Mar-Nov	192		
		3F	8	7	6	1	Jun-Sep	262		
		1 Paare	2	1	0	1	Feb-Mar	117		
	4	4A	14	6	1	2	Feb-Jul	17	I	1
		4B	35	20	13	2	Feb-Dez	80		
		4C	11	0	0	3	Jan-Dez	80		
		4D	3	2	2	1	Mar-Okt	117	E	1

Zentrum		Cluster	Anzahl beteiligter VRE Isolate	Anzahl bestätigter Transmis-sionen*	Anzahl von Transmission bei Zimmernachbarn*	Anzahl der beteiligten Stationen	Zeit-raum	ST	"Multi-site cluster"**	Anzahl von Zentrums-übergreifenden Verwandtschaften der VRE Isolate**
		4E	29	12	10	3	Apr-Dez	117	E	9
		4F	13	5	3	2	Feb-Nov	80	C	1
		4G	3	1	0	2	Mar-Apr	18		
		4H	3	1	0	2	Jul	18		
		5 Paare	10	2	1	jeweils 1	-	-	d, g, i	jeweils 1
	Total	14 Cluster /6 Paare	186	85	57	-	Jan-Dez	-	-	-

Tabelle 9: Identifizierte VRE Isolate Paare und Cluster mit enger Verwandtschaft - Detailansicht

*Patient-zu-patient Übertragung definiert als zeitlich überlappender Krankenhausaufenthalt auf der gleichen Station und enger Verwandtschaft des identifizierten VRE-Isolats in der molekularen Typisierung (max. 10 Allele Differenz in cgMLST) Aufenthalt im gleichen Krankenhauszimmer zur gleichen Zeit nicht verpflichtend.
**Nachweis von enger Verwandtschaft identifizierter VRE-Isolats in der molekularen Typisierung (max. 10 Allele Differenz in cgMLST) über zwei oder mehr Zentren hinweg.

Multi-site Cluster	**Beteiligte Zentren**	**Gesamtzahl der VRE Isolate**	**Anzahl der beteiligten Isolate-Cluster oder Paare**	**Anzahl der Isolate ohne Cluster o. Paar Zugehörigkeit**	**Zeitraum des Nachweises der betr. VRE Isolate**	**Anzahl der zentrums-übergreifen-den Verwandt-schaft***	**ST**
a	1,2,4	21	1 Cluster	3	Jan-Dez	5	203
b	1,2	3	1 Paar	1	Mär-Sep	1	117
c	1,4	16	2 Cluster	0	Feb-Dez	1	80
d	1,2,3,4	100	3 Cluster, 2 Paare	0	Mar-Dez	8	117
e	1,2,4	78	5 Cluster	0	Feb-Dez	12	117
f	2,3	3	1 Paar	1	Jan-Okt	1	117
g	2,4	4	1 Paar	2	Feb-Apr	1	117
h	1,3,4	11	1 Cluster	2	Jan-Aug	2	117
i	1,4	61	2 Cluster	2	Jan-Dez	3	17
Total**	1-4	297/494	14/28 cluster 6/16 Paare	11	Jan-Dez	34	-

Tabelle 10: Multi-site cluster mit enger Verwandtschaft der VRE Isolate - Detailansicht

*Multi-site clusters beinhalten eng verwandte VRE Isolate (cgMLST maximal 10 Allele Differenz) von mindestens zwei verschiedenen Zentren der Studie (siehe auch Abbildung 3)
**Gesamtzahl aller Isolate, Cluster und Paare, welche in multi-site cluster beteiligt waren im Verhältnis zu Gesamtzahl der charakterisierten VRE Isolate und beobachteten Cluster

4.6 Potentielle Störfaktoren auf Patient*innen-Ebene und auf Ebene der teilnehmenden Zentren

Der Einfluss potentieller Störfaktoren auf den nosokomialen Erwerb von VRE wurde über ein Subdistribution Hazard Regression (SHR) Model für konkurrierende Risikofaktoren beurteilt. Im primären Modell wurden als signifikante Risikofaktoren für den nosokomialen Erwerb von VRE auf Patient*innen-Ebene akute Leukämie als Grunderkrankung (SHR 2,34; 95% KI 1,46-3,75), NCP Zentrum (SHR 1,60; 95% KI 1,14-2,25), die zeitlich variierenden Kovariaten Exposition mit Cephalosporinen (SHR 1,73; 95% KI 1,26-2,38), Fluorchinolonen (SHR 1,61; 95% KI 1,12-1,96), Glykopeptiden (SHR 1,61; 95% KI 1,19-2,18) und mit anderen antiinfektiven Klassen (SHR 4,35; 95% KI 2,84-6,68) identifiziert.

	Univariate Analyse			**Multivariate Analyse****		
Variable	**SHR***	**95% KI**	**p Wert**	**SHR***	**95% KI**	**p Wert**
Zentrum						
SCP						
NCP	1·71	1·35-2·17	<0·001	1·60	1·14-2·25	0·007
Alter						
≤40 Jahre						
41-60 Jahre	1·28	0·87-1·88	0·215	1·22	0·82-1·82	0·321
>60 Jahre	1·27	0·88-1·82	0·199	1·31	0·91-1·91	0·151
Geschlecht						
Weiblich						
Männlich	1·22	0·96-1·55	0·112	0·079	0·98-1·58	0·079
Hämatol. Grunderkrankung, kategorisiert						
Solider Tumor						
Akute Leukämie	4·80	3·09-7·46	<0·001	2·34	1·46-3·75	<0·001
Lymphom	2·39	1·55-3·70	<0·001	1·37	0·87-2·14	0·172
Andere	1·25	0·77-2·04	0·368	1·22	0·75-1·99	0·417
Exposition zu VRE-wirksamen Antibiotika#	1·53	0·98-2·37	0·059	0·68	0·42-1·12	0·130
Exposition zu Cephalosporinen#	3·34	2·55-4·36	<0·001	1·73	1·26-2·38	0·001
Exposition zu Fluorochinolonen#	2·27	1·78-2·90	<0·001	1·48	1·12-1·96	0·006
Exposition zu Glycopeptiden#	3·41	2·60-4·48	<0·001	1·61	1·19-2·18	0·002
Exposition zu anderen Antibiotika#	6·85	4·66-10·06	<0·001	4·35	2·84-6·68	<0·001
Handhygiene-Compliance						
>75%						
Bis zu 75%	1·42	1·13-1·80	0·003	1·03	0·74-1·43	0·883

Tabelle 11: Risikofaktoren für einen nosokomialen Erwerb von VRE Kolonisierung oder BSI

Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse. Vergleichende Modelle mit anderen Varianten der Antiinfektiva-Exposition, Exposition mit beliebigen Antiinfektiva (SHR 7,46; 95% KI 4,59-12,12) und Exposition mit nicht gegen VRE-wirksamen Antiinfektiva (SHR 7,54; 95% KI 4,64-12,25) zeigten den stärksten Zusammenhang mit nosokomialem Erwerb von VRE. Die entsprechenden SHR stiegen mit der Dauer der Exposition. Es sei hier angemerkt, dass in diesen vier Sensitivitäts-Modellen der Krankenhausaufenthalt in einem NCP Zentrum kein unabhängiger Risikofaktor für einen nosokomialen Erwerb von VRE war.

Die Analysen auf Krankenhausaufenthalt-Ebene erbrachten vergleichbare Ergebnisse. Auch hier waren akute Leukämie als Grunderkrankung (SHRs zwischen 1,64 und 2,84 je nach Modell), NCP Zentrum (SHRs 1,36-1,87) und Exposition mit Antiinfektiva unterschiedlicher Klassen unabhängige Risikofaktoren. Im Detail erhöhten Cephalosporine, Glykopeptide und andere Antiinfektive das Risiko, wohingegen VRE-wirksame Antiinfektiva wie Linezolid und Daptomycin einen protektiven Effekt hatten. In den meisten Modellen war männliches Geschlecht ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor. Compliance zur Händehygiene wurde als unabhängiger Risikofaktor nicht bestätigt.

Als explorative Analyse wurden die gleichen Variablen auf den Endpunkt Patient-zu-Patient-Übertragung übertragen. Die meisten Regressionsmodelle identifizierten die gleichen unabhängigen Risikofaktoren wie für den nosokomialen Erwerb von VRE mit ähnlichen SHR Spannen sowohl auf Patient*innen- als auch auf Krankenhausaufenthalt-Ebene.

Die Screening Adhärenz im Sinne eines kompletten Aufnahme-Screenings, wöchentlichen Screenings und einem Screening 72 Stunden vor Entlassung wurde in 70,6% (1719/2435) der Krankenhausaufenthalte in NCP und in 76,1% (2299/3023) der Krankenhausaufenthalte in SCP Zentren erreicht. Der Anteil von Krankenhausaufenthalten mit einem kompletten Aufnahme-Screening und einem Screening innerhalb von 7 Tagen vor Entlassung war zwischen den Gruppen vergleichbar mit 88,7% (2159/2435) in NCP und 87,7% (2652/3023) in SCP Zentren.

Messungen der Händehygiene Compliance wurden seltener durchgeführt als ursprünglich geplant und die Ergebnisse unterschieden sich unter den Zentren. Die

Compliance in Zentrum NCP2 und SCP1 nahm im Laufe des Studienzeitraumes ab mit einer Compliance von 48% in NCP2 in der dritten und letzten Bewertung.

Die erhobene Dichte des Antiinfektiva-Verbrauchs definiert als tägliche Dosen pro 100 Patient*innentage unterschied sich innerhalb der Zentren und Gruppen. SCP Zentren meldeten einen höheren Verbrauch von Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen und im Zentrum SCP1 ebenso von Vancomycin im Vergleich zu NCP Zentren. Linezolid und Daptomycin Verbrauch variierte deutlich zwischen den Zentren.

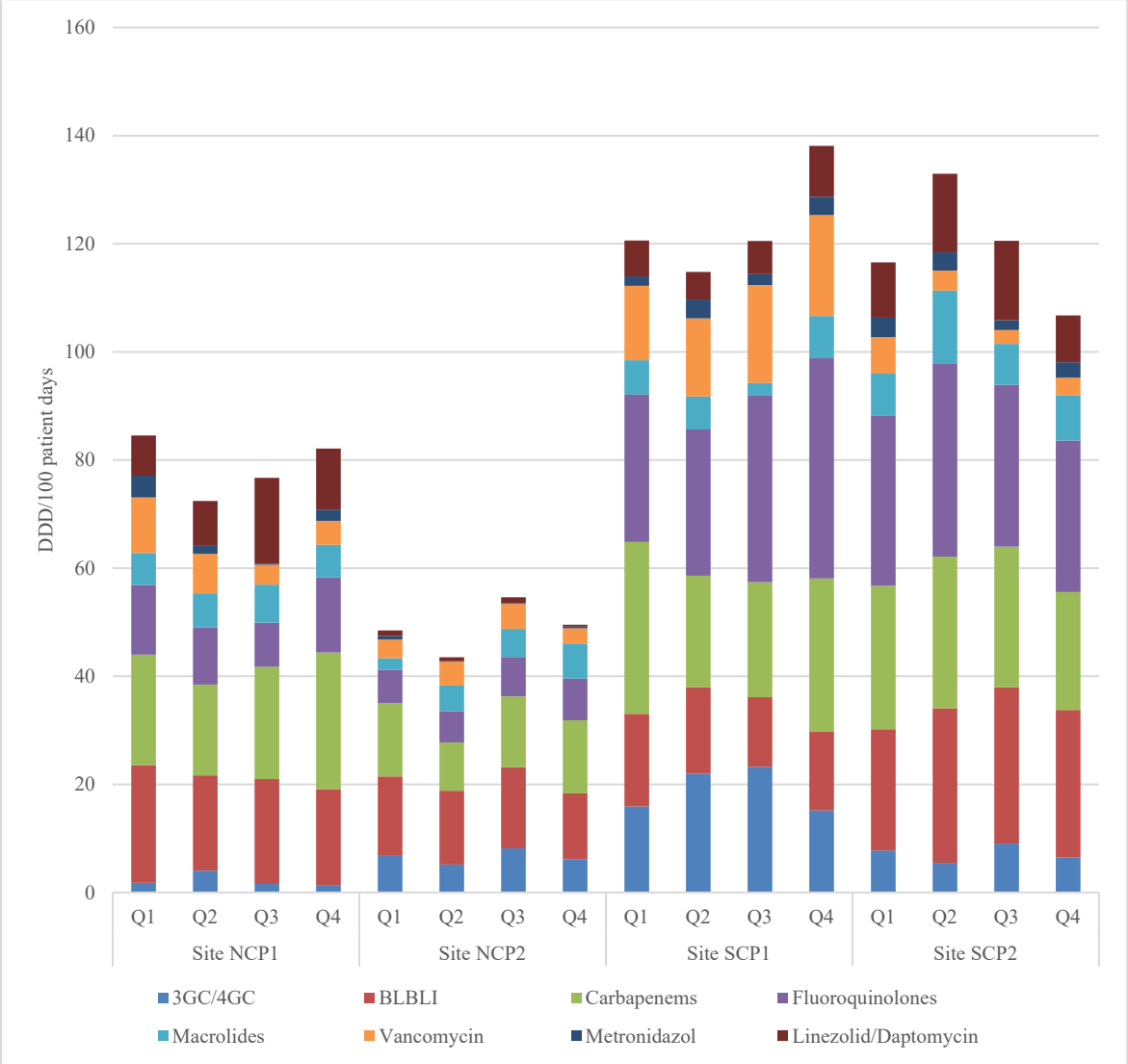

Abbildung 5: Antibiotika Verbrauch definiert als daily doses/100 Patient*innentage

DDD: defined daily doses; Q: quarter; 3GC/4GC: Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporin; BLBLI: Betalaktam/Betalactamase Inhibitor Kombination

5. Diskussion

5.1. Kritische Wertung der Ergebnisse

Der primäre Endpunkt dieser prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie ist die Untersuchung des Einflusses von Kontaktisolierungsmaßnahmen auf die Inzidenz von im Krankenhaus erworbene Besiedlung und Infektion durch einen gleichen oder eng verwandten molekularen VRE-Stamm. Ein sekundärer Endpunkt ist die Erhebung allgemeiner epidemiologischer Daten zum Vorkommen von Besiedlung und Infektion mit VRE in hämato-onkologischen Abteilungen in Deutschland. Die Endpunkte konnten zufriedenstellend untersucht werden.

Die Stärken dieser Untersuchung liegen in der Kohortengröße, welche sich durch eine hohe Anzahl eingeschlossener Patient*innen (n=3089) und eine hohe Fallzahl auszeichnet (n=5680). Weiterhin gilt es hier die Heterogenität der Risikopopulation zu nennen, da ein breites Spektrum onkologischer Erkrankungen abgebildet wird (Anlage 1, Tabelle 1). Die erhobenen Daten sind durch mehrere, unabhängige Datenmonitorings und die angewendete statistische Methodik mit competing-risk Regressions- und mit Sensitivitätsanalysen sehr hochwertig. Weiterhin schließt der Erhebungszeitraum über ein Kalenderjahr jahreszeitbedingte Schwankungen und kurzzeitige Outbreak Settings aus. Die Durchführung der Studie an vier verschiedenen Standorten in Deutschland schließt etwa unbekannte, aber relevante regionale Unterschiede als potenzielle Störfaktoren weitgehend aus. Besonders hervorzuheben gilt es, dass die Analyse der molekularen Verwandtschaft mittels core genome multi locus sequencing type (cgMLST) und whole genome sequencing (WGS) der VRE-Stämme und die Erstellung von Verwandtschafts-Clustern in diesem Untersuchungssetting bisher einzigartig ist. Somit konnten als Methode zur Definition einer direkten Patient*innen-zu-Patient*innen-Übertragung sowohl der Vergleich der Aufenthaltszeiträume auf gleichen Stationen, als auch die molekulare Verwandtschaft der VRE-Stämme verwendet werden. Es wurden in der Vergangenheit zwar vorkommende Resistenzgene von VRE mittels MLST, cgMLST und auch WGS identifiziert, aber keine Studien zur klonalen Verwandtschaft von VRE-Stämmen durchgeführt. Weniger noch wurde diese Methodik verwendet, um mithilfe des zeitlichen und räumlichen Kontextes direkte Patient-zu-Patient Übertragungen zu identifizieren.

Wir sehen einige Einschränkungen unserer Studie. Wir untersuchten nahezu ausschließlich Rektalabstriche, was in der mikrobiologischen Diagnostik mit einer geringeren Sensitivität als bei der Detektion von VRE aus Stuhlproben einhergeht (119). Zur Evaluation der allgemeinen Hygienemaßnahmen wurde ein multimodales Handhygieneprogramm in *allen* teilnehmenden Zentren eingeführt, bzw. bestehende Programme ergänzt. Somit war eine hohe Handhygiene-Compliance nötig, um die Vergleichbarkeit der zwei Studienarme zu gewährleisten (98,120,121). Dies konnte in den SCP Standorten nicht stringent durchgeführt werden. Eine Cluster-Randomisierung bei Kontaktisolierungsmaßnahmen war aufgrund regulatorischer Vorgaben nicht möglich, was durch lokale Unterschiede zwischen SCP und NCP Standorten den direkten Vergleich epidemiologischer Daten einschränken kann. Weiterhin sind nicht alle Antibiotikaklassen und -dosierungen dokumentiert worden. Eine weitere Einschränkung ist, dass die Untersuchung nur auf hämato-onkologischen Normalstationen durchgeführt wurde. Somit sind Patient*innen, die auf diese Stationen oder von diesen Stationen auf andere verlegt wurden zuvor nicht auf VRE gescreent worden respektive später nicht weiter auf VRE gescreent worden, was die Identifikation einer vorbestehenden Besiedlung bzw. eine nachfolgende Übertragung auf weitere Patient*innen nicht vollständig zulässt. Andererseits wird dadurch die Population von Patient*innen auf Normalstationen sehr gut abgebildet. VRE-BSI wurden jedoch auch nach Verlegung auf hausinterne andere Stationen weiter verfolgt. Trotz umfangreicher molekularer Analysen wurde nur ein VRE Isolat pro Patient dem WGS zugeführt, was zur Unterschätzung von Transmissionsraten führen könnte. Auf eine umfangreiche gesundheitsökonomische Analyse wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet.

5.2. Einordnung in den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnisstand und Vergleich mit Ergebnissen und Empfehlungen anderer Studien

Die von Studienautoren und Fachgesellschaften ausgesprochenen Empfehlungen zum Umgang mit VRE waren häufig widersprüchlich und selbst basierend auf wissenschaftlicher Evidenz nicht einem breiten Konsens zugänglich. Dies zeigt unter anderem eine von mehreren deutschen Fachgesellschaften unterzeichnete Stellungnahme, welche Bedenken gegenüber der letzten Aktualisierung der KRINKO Empfehlung zur Prävention der Infektion mit VRE äußert (96,122). Gründe für diese Widersprüche sind insbesondere erhebliche regionale Unterschiede bei der Prävalenz von VRE, eingeschränkte Studienergebnisse aufgrund der Auswahl der zu untersuchenden Population, geringe Infektionsraten, und Nichtberücksichtigung der molekularen Verwandtschaft vermeintlich übertragener Bakterienstämme (8,27,73). Ein weiterer Faktor sind in Studien methodisch schwer zu überprüfende Übertragungswege von VRE (49).

5.2.1. Epidemiologie

Die von uns festgestellte gesamte Kolonisierungssrate mit VRE von 17,0% bei hämato-onkologischen Patient*innen ist in etwa kongruent mit Werten aus anderen Untersuchungen in dieser Population, wo sie bei 20% lag (37). Sie liegt etwas höher als bei einer Untersuchung an der Uniklinik Köln sieben Jahre zuvor, als dieser Wert bei 9,9% lag. Damals wurden von allen Besiedlungen 61% als nosokomial und 18% als community-acquired identifiziert (66). Der Anstieg der Besiedlungsrate im Vergleich zu älteren Untersuchungen bildet den eingangs erläuterten generellen Trend im Bereich der Epidemiologie von VRE ab (29).

An NCP Standorten lag die Kolonisierungs- und Infektionsrate mit 20,3% höher als im Vergleich zu SCP Standorten mit 14,0% (p<0.001), womit sich die beiden analysierten Gruppen erheblich unterscheiden. Gleichzeitig wurden 12,2% bzw. 7,4% der Kolonisierungen und Infektionen mit VRE als haVRE klassifiziert (p<0.001). Hier gilt es zu bemerken, dass der Unterschied von 4,8% zwischen den beiden Gruppen knapp unter dem vorab definierten Nicht-Unterlegenheitsbereich von 5% liegt. Mithilfe von Analysen der klonalen Verwandtschaft und Patient*innenbewegungsdaten wurden wiederum 9,4% (NCP) und 5,6% (SCP) der VRE Besiedlungen und Infektionen als Patient-zu-Patient Transmission identifiziert.

Dies stellt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SCP dar (p<0.001). Diese Vorgehensweise ist methodisch neuartig und zeigt, dass nicht alle im zeitlichen und räumlichen Kontext aufgetretenen vermeintlichen Übertragungen von molekular verwandten VRE-Stämmen stammen.

5.2.2. Klinische Relevanz von VRE – Infektionen und Mortalität

Die klinische Relevanz von VRE im Hinblick auf Infektionsraten und der damit einher gehenden Morbidität und Mortalität ist als eher geringfügig einzuschätzen (51). Es gilt, Risikopopulationen wie Patient*innen auf Intensivstationen, Patient*innen mit hämato-onkologischen Erkrankungen und organ- oder stammzelltransplantierte Patient*innen vor Infektionen zu schützen. Einen möglichen verzerrenden Einfluss hat hier die Tatsache, dass diese Patient*innen heutzutage durch verbesserte diagnostische und therapeutische Maßnahmen mehr Komorbiditäten aufweisen bzw. auch in klinisch reduziertem Allgemeinzustand therapiert werden können und somit noch suszeptibler gegenüber Kolonisierung und Infektion mit MRE allgemein werden (123).

Die VRE-Besiedlungsrate ist ebenso wie die konsekutive Infektionsrate bei Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen erhöht. Zwar zeigte eine Meta-Analyse bei diesem Kollektiv, dass das Risiko an Blutstrominfektionen zu erkranken bei zuvor VRE-besiedelten Patient*innen im Vergleich zu nicht besiedelten Patient*innen um das 2- bis 24-fache erhöht ist (37,49), grundsätzlich ist die Infektionsrate mit VRE aber relativ niedrig. Ein Review von Vehreschild et al. zeigt eine VRE-BSI Rate von 5,7% bei zuvor besiedelten HochrisikoPatient*innen. Die Infektionsraten schwankten zwischen 0,9% und 14,0% je nach betrachteter Patient*innengruppe (49,124). Für Hochrisikogruppe der allogen stammzelltransplantierten Patient*innen wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Studie eine VRE-BSI Rate von 3,2% gemessen, von allen beobachteten BSI war VRE jedoch mit nur 9,7% zu verzeichnen (125).

In der vorliegenden Untersuchung traten lediglich 17 VRE-BSI auf, davon zehn an NCP Standorten (0,7%) und sieben an SCP Standorten (0,5%). Lediglich bei einem Patient*innen trat eine VRE-BSI ohne vorbekannte Kolonisierung auf. Nur 3,4% der mit VRE besiedelten Patient*innen entwickelten eine BSI, was die niedrige klinische Relevanz des Erregers unterstreicht und weitestgehend unter den Werten aus o.g.

Studien liegt (49). Wie eingangs bereits beschrieben, ist die Mortalität insbesondere von VRE Blutstrominfektionen hoch (50,57,59,69). Es gilt als methodisch schwierig eine VRE-attribuierte Mortalität nachzuweisen. In dieser Studie ließ sich – auch aufgrund der geringen Anzahl der Infektionen – nur ein Todesfall an einem SCP Standort als „wahrscheinlich VRE-attribuiert“ identifizieren. Bei stammzelltransplantierten Patient*innen mit VRE-BSI wurde ein niedrigeres Gesamtüberleben festgestellt und die Mortalität war stark erhöht (53%, 32/60). Doch wurden von diesen Todesfällen nur wenige VRE-attribuiert klassifiziert (12,5%, 4/32) aufgrund der Entwicklung eines septischen Schocks (123). Auch die Studie von Lemieux et al. konnte keine statistisch signifikanten VRE-attribuierte Mortalität feststellen (126). Gleichwohl ist auch hier die Rolle der Vancomycin-Resistenz zu diskutieren. Daten aus älteren und qualitativ weniger hochwertigen retrospektiven Studien zum Vergleich der Letalität durch VSE- respektive VRE-assoziierte Bakteriämien widersprechen sich grundlegend (59,127-129). Teils unterschieden sich die Letalitätsraten stark, teils wurden ähnliche Raten festgestellt, wie in der Studie von Manious et al. mit einer Sepsis-assoziierten Mortalität von 41,0% insgesamt, davon VSE-assoziiert 38,7% und VRE-assoziiert 40,0% (130).

Trotz dieser hohen Zahlen ist die Mortalitätsrate aufgrund der verhältnismäßig geringen Infektionsraten bei bekannter Besiedlung in der Diskussion um die Maßnahmen bei VRE-Besiedlung von untergeordneter Bedeutung. Insbesondere konnte eine VRE-attribuierte Mortalität nur geringfügig nachgewiesen werden. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass gerade in Hochrisiko-Settings eine VRE-BSI und ein konsekutives Versterben der Patient*innen eher Ausdruck des vorbestehenden schlechten klinischen Zustandes dieser Patient*innen ist (123). Insgesamt ist ein Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse bei vielfältigen methodischen Unterschieden jedoch schwierig.

5.2.3. Nosokomiale Transmission von VRE

5.2.3.1. Patient-zu Patient Übertragung

Die vorliegende Untersuchung stellte eine im Krankenhaus erworbene VRE-Kolonisierung oder Blutstrominfektion von 7,4% an Standorten mit Kontaktisolierung und an Standorten ohne Kontaktisolierung von 12,2% fest.

Mithilfe der Patient*innenbewegungsdaten und Klonalitätsanalysen konnten wir wiederum 9,4% (NCP) und 5,6% (SCP) der VRE Besiedlungen und Infektionen als reine Patient-zu-Patient Transmission abbilden. Diese stellt einen signifikanten Nachteil von Standorten, die keine Kontaktisolierung durchführten, fest (9,4% vs. 5,6%; Risk Ratio 1,76% 95%-Konfidenzintervall 1,33-2,34). Trotz dieser Erkenntnis spricht dies nicht zwingend für einen Vorteil von CP bei mit VRE besiedelten hämato-onkologischen Patient*innen. Eine Meta-Analyse von De Angelis et al. konnte zeigen, dass CP die Rate an VRE-Transmissionen nicht senken konnte, was durch intensive Handhygiene und Hygieneschulungsprogramme jedoch statistisch signifikant gelang (99). Der Hauptrisikofaktor für eine Transmission von VRE auf Pflegepersonal sind Maßnahmen, die eine Patient*innenberührung beinhalten (131). Daher ist in diesem Kontext auf horizontale Maßnahmen, wie konsequentes Tragen von Handschuhen, „Bare-below-the-elbows“-Arbeit und vor allem hygienische Händedesinfektion zu achten, um Übertragungen auf Personal und subsequente Weitergabe der Bakterien zu vermeiden (132).

5.2.3.2. Antibiotische Therapie als Risikofaktor

Wir konnten in der vorliegenden Studie feststellen, dass eine vorangegangene Antibiotikagabe einen der Hauptrisikofaktoren für eine Kolonisierung mit VRE und insbesondere eine haVRE darstellt. Hierüber besteht in der existierenden Literatur ebenfalls Einigkeit, was auch für andere MRE gilt (13,35,37,43,46,57,61,62). In dieser statistischen competing-risk Analyse mit Sensitivitätsanalyse erwies sich die Antibiotikagabe als unabhängiger Risikofaktor für die Inzidenz von haVRE. Vor allem die Exposition gegenüber Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Glykopeptidgaben wurden als Risikofaktoren in unserer Studie gesehen, was mit bereits vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt (42,133,134).

Vor allem in der Sensitivitätsanalyse modelliert auf die Gruppe der VRE-positiven Patient*innen mit dem Risikofaktor einer vorangegangen Nicht-VRE-wirksamen Antibiotikatherapie fiel auf, dass Kontaktisolierungsmaßnahmen nicht mehr signifikant assoziiert mit haVRE waren. Dies suggeriert eine untergeordnete Rolle der Kontaktisolierungsmaßnahmen im Vergleich zu vorangegangener Exposition antimikrobieller Substanzen bei der Ausbreitung von VRE innerhalb eines Krankenhauses. Weitere von uns identifizierte Risikofaktoren für haVRE waren die Länge des stationären Aufenthaltes und schwere Grunderkrankungen wie akuten Leukämien, wobei beide Risikofaktoren mit dem erhöhten Risiko einer antibiotischen Therapie assoziiert sind. Selbstverständlich ist ein VRE-Nachweis nach Antibiotikagabe weder sicher als Resultat dieser Therapie noch als nosokomiale Transmission zu bewerten - es besteht die Möglichkeit der Selektion des Bakteriums durch Elimination der weiteren Darmmikrobiota durch das entsprechende Antibiotikum aber auch der Ausbreitung eines VRE-Stammes, der zuvor nicht nachgewiesen wurde bzw. nur unterhalb der mikrobiologischen methodischen Nachweisschwelle vorhanden war (42).

5.2.3.3. Molekulare Verwandtschaft von VRE-Stämmen

In unserer Untersuchung war das vanB-Gen mit 77,9% aller VRE-Isolate häufiger als vanA. In bisherigen Untersuchungen ist das vanA-Gen häufiger bei VRE-Stämmen in Europa nachgewiesen worden, wohingegen vanB in Amerika und Australien dominierte. Dies scheint sich aktuell zu wandeln (135). Überraschend war ebenfalls, dass der per WGS am häufigsten festgestellte Multi-Locus Sequence type ST-117 war. Dieser wurde bei der Hälfte der VRE-Isolate nachgewiesen, ist aber nicht Teil des VRE Clonal Complex-17, welcher in der Vergangenheit als der am ehesten Krankenhaus-assoziierte VRE-Stamm beschrieben wurde (136). In Untersuchungen an klinischen VRE-Isolaten kam dieser deutlich seltener vor als in unserer Studie (137,138).

Als Teil einer neuartigen Herangehensweise untersuchten wir die klonale Verwandtschaft in Kombination mit Patient*innenbewegungsdaten, um eine Übertragung des gleichen molekularen Stammes von VRE festzustellen. Viele Studien, die nosokomiale Transmissionen von MRE, insbesondere VRE, untersuchten, führten keine ausreichenden genetischen Analysen durch. Früher wurde meist PFGE oder MLST angewendet – Methoden, welche nicht mehr als

ausreichend erachtet werden, um miteinander eng verwandte VRE-Stämme in Clustern zu identifizieren, insbesondere in Ausbruchsituationen (139). Die Etablierung von WGS ermöglicht einen Paradigmenwechsel in der molekularen Epidemiologie von MRE (133).

Die vorliegende Studie präsentiert die größte überregionale Analyse von klonal verwandten VRE-Isolaten auf Basis von cgMLST und WGS, indem sog. „Multi-site complexes“ erstellt wurden. Andere Autoren ließen in ihren Untersuchungen bereits Rückschlüsse auf klonale Verwandtschaft von VRE-Isolaten über größere Distanzen zu (140,141). *E. faecium* gilt zwar als Bakterienspezies, welche enge Verwandtschaft über große geographische Distanzen erhalten können – dies konnte jedoch bisher ohne klinische Daten auf Basis reiner Sequencing-Datensätze nicht bewiesen werden (142). Die durch uns erhobenen Daten zeigen viele enge Verwandtschaften von VRE-Stämmen über Distanzen von mehreren hundert Kilometern. Es ist unwahrscheinlich, dass dies auf direkter Patient-zu-Patient-Übertragung basiert. Andere Übertragungswege außerhalb von Krankenhäusern sind wahrscheinlicher, jedoch methodisch schwieriger abzubilden und sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Somit scheint es eher möglich, dass einige VRE-Stämme über die Fähigkeit zur langfristigen Persistenz und zu einer sehr schnellen Ausbreitung verfügen, sobald eine entsprechend vulnerable Population besiedelt wurde (143). Diese Annahme stellt jedoch wiederum unser methodisches Vorgehen in Frage, die haVRE-Raten anhand von genetischer Verwandtschaft in Kombination mit Patient*innenbewegungsdaten fest zu legen. Eine Übertragung von Patient-zu-Patient ist also trotz des zeitlichen und räumlichen Kontextes dennoch nicht eindeutig bewiesen, da es sich auch um den gleichzeitigen Nachweis einer der scheinbar dominanten und supraregional existierenden Stämme bei zwei Patient*innen handeln könnte.

5.2.4. Kontaktisolierungsmaßnahmen

Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie zeigen einen klaren Unterschied der Inzidenz von haVRE in NCP Standorten gegenüber SCP Standorten.
Dieser Unterschied liegt jedoch knapp innerhalb des vorher definierten Nicht-Unterlegenheitsbereich von 5%. Somit mag es schwerfallen, aus den vorliegenden Daten eine klare Handlungsanweisung für die Klinik abzuleiten.
Aktuelle Leitlinien empfehlen die Kontaktisolierung für VRE-besiedelte Patient*innen (96,97,144,145). Dies steht umfangreichen Ergebnissen aus großen Studien und Meta-Analysen gegenüber, welche Kontaktisolierung in puncto VRE-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Infektionsraten in Frage stellen (93,94,126,132,146-151). In der Studie von Lemieux et al. aus Kanada zeigte das Unterbrechen von Maßnahmen wie VRE-Screening und CP keine statistisch signifikante Assoziation zu VRE-Infektionen, VRE-BSI und einer VRE-attribuierten Mortalität sowie keine signifikanten Veränderungen der Gesamtsterblichkeit (49). Bei Einführung von schärferen Kontaktbarrieren kam es in einigen Untersuchungen nicht zu einer Reduktion von VRE Transmissionen (93,94). Die beiden einzigen cluster-randomisierten Studien konnten keinen Effekt von Kontaktisolierungsmaßnahmen mit Kittel und Handschuhen auf Kolonisierungs- und Infektionsraten mit VRE auf Intensivstationen feststellen (93,94). Eine Cluster Randomisierung im Sinne einer Verringerung von Standort-spezifischen Störfaktoren, wie regionaler Prävalenz von VRE, war an den teilnehmenden Krankenhäusern unserer Studie leider nicht möglich. Besonders hervorzuheben ist die Meta-Analyse von Marra et al. welche gar eine statistisch signifikante Reduktion von VRE-Infektionen nach Unterbrechung von CP mit einer Pooled Risk Ratio von 0,84 zugunsten der VRE-besiedelten Patient*innengruppe zeigte (146). Dies war insbesondere bei gleichzeitiger Implementierung horizontaler Maßnahmen der Fall. Die Risk Ratio in unserer Untersuchung lag jedoch bei 1,74. Letztlich sind all diese Studien aber nicht direkt zu vergleichen, da sie sich in vielen methodisch relevanten Aspekten unterscheiden.

Die competing risk Regressionsanalyse zeigte, dass NCP ein unabhängiger Risikofaktor für haVRE war. Wie oben bereits erwähnt zeigte das gleiche statistische Modell aber auch einen stärkeren Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber antimikrobiellen Substanzen - vor allem Fluorchinolonen, Cephalosporinen und Glykopeptiden - und haVRE bei Patient*innen, was diese als

Risikofaktor bestätigt. In der auf die Risikoruppe mit vorangegangener antimikrobieller Therapie modellierte Sensitivitätsanalyse wurde für haVRE keine signifikante Assoziation mit NCP festgestellt. Dies suggeriert, dass die reinen Kontaktisolierungsmaßnahmen gegenüber der Exposition gegenüber antimikrobiellen Substanzen eine untergeordnete Rolle in der Ausbreitung von VRE spielen. Als Surrogatmarker hierfür kann man feststellen, dass die Diagnose der akuten Leukämie als unabhängiger Risikofaktor festgestellt wurde. Patient*innen mit einer akuten Leukämie unter Therapie verbringen sehr lange Zeiträume im Krankenhaus und werden in diesem Zeitraum aufgrund häufiger infektiologischer Komplikationen intensiv gegenüber antimikrobiellen Substanzen exponiert.

Die Studienlage zum Einfluss von CP auf unerwünschte Ereignisse, also nichtinfektiöse Komplikationen wie Stürze oder Dekubiti ist zwar teilweise widersprüchlich, zeigt aber eine deutliche Tendenz zur Häufung solcher Ereignisse unter CP (104,105,152,153). Diese Komplikationen wurden im Rahmen dieser Studie nicht explizit untersucht, stellen aber eine wichtige Motivation für die Durchführung dieser Studie dar. Es kann ein Mangel an Patient*innensicherheit durch Kontaktisolierung postuliert werden. Martin et al. zeigten, dass „adverse patient events“ signifikant reduziert werden konnten, nachdem CP abgeschafft wurden. Gleichzeitig kam es nicht zu einer Erhöhung der VRE-Infektionsraten (149). Die Verzögerung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen aufgrund CP als Ausdruck einer schlechteren klinischen Versorgung gilt als gesichert, ebenso wie weniger Kontakte zu Angehörigen und Pflege- bzw. ärztlichem Personal und einer erhöhten Rate an psychischen Komplikationen (100,101,103,104,106). Es gibt die Hypothese, dass diese geringere Anzahl an Kontakten mit Gesundheitspersonal und Angehörigen, sowie der erhöhten Aufmerksamkeit auf die hygienische Händedesinfektion bei isolierten Patient*innen eher zur geringeren Transmissionsraten von MRE beitragen, als die CP an sich (103). Dies lässt rückschließen, dass horizontale Hygienemaßnahmen mit entsprechender Aufklärung der Kontaktpersonen alleine sinnvoll sein könnten und Kontaktisolierungen obsolet werden. Der erhöhte Zeitaufwand bei der Versorgung isolierter Patient*innen stellt eine Belastung für Gesundheitspersonal dar und durch die steigende Zahl isolierter Patient*innen nimmt die Compliance mit den geforderten Hygienemaßnahmen ab (154). Einige Autoren verlassen in Ihren jeweiligen Kliniken die klassischen Leitlinienempfehlungen für

Kontaktisolierungsmaßnahmen basierend auf ihren Studienergebnissen (49,98,126).

Bezieht man diese gut beschriebenen Nachteile von CP mit in die Diskussion unserer Studienergebnisse ein, so lässt sich schlussfolgern, dass die aktuelle wissenschaftliche Evidenz nicht ausreichend ist, um CP bei VRE-besiedelten Patient*innen auf hämato-onkologischen Normalstationen durchzuführen. Trotz der leichten statistischen Signifikanz zugunsten einer Kontaktisolierung in der hier vorliegenden Studie ergibt sich aus dem aktuellen wissenschaftlichen Diskurs keine explizite Empfehlung für diese Maßnahme.

5.3. Bedeutung der Ergebnisse der vorliegenden Studie

Aufgrund der Tatsache, dass aktuelle Meta-Analysen keinen Vorteil der Kontaktisolierung festgestellt haben, empfiehlt es sich trotz der signifikanten Ergebnisse unserer Studie nicht, Kontaktisolierung bei VRE-besiedelten Patient*innen weiterhin konsequent anzuwenden. Bei vorliegenden Symptomen wie Diarrhoen und in Einzelfällen kann dies dennoch indiziert sein. Lediglich bei absoluten Hochrisikopopulationen, wie Patient*innen, die organ- bzw. stammzelltransplantiert werden oder wurden, sollte diese Maßnahme in Erwägung gezogen werden.

Weiterhin stellten wir fest, dass die Infektionsraten in unserem Kollektiv sehr gering waren. Dies gilt vor allem für bereits mit VRE besiedelte Patient*innen. Es handelt sich zwar nicht ausschließlich um hämato-onkologische HochrisikoPatient*innen, aber immerhin um eine Risikopopulation, da überwiegend onkologisch erkrankte Patient*innen eingeschlossen wurden. Die Studienlage bezüglich der Frage, inwiefern eine VRE-Kolonisierung und eine VRE-Infektion zur Mortalität beitragen, ist nicht ganz eindeutig, was hauptsächlich mit der jeweils zu Grunde liegenden Methodik zusammenhängt. Insgesamt sind die Mortalitätsraten und insbesondere die attribuierbare Mortalität sehr niedrig. Die klinische Relevanz von VRE kommt somit nicht der Komplexität und den potenziellen Kosten für Kontaktisolierung und deren Implementierung im beschriebenen stationären Setting gleich. Sowohl der Effekt auf die Vermeidung der Ausbreitung des Erregers, als auch der individuelle Nutzen für den Patient*innen sind als gering anzusehen. Präsentieren sich zuvor als VRE-Träger identifizierte Patient*innen aber mit klinischen Zeichen einer Infektion kann dies im Umkehrschluss zu einer – im Rahmen einer empirischen Antibiotikatherapie – auf VRE-gerichteten „Übertherapie“ mit Linezolid oder Daptomycin führen, ohne dass der tatsächliche oder überhaupt ein Erreger schon identifiziert ist. Dieses Vorgehen widerspricht Grundprinzipien des Antimicrobial Stewardship (ABS). Weiterhin liegen zu dieser Strategie - im Vergleich zu einer Erreger-gerichteten Therapie nach dessen mikrobiologischer Identifizierung - bei VRE-besiedelten Patient*innen keine Daten vor (49).

Um eine nosokomiale Identifikation durch den gleichen Stamm sicher zu identifizieren. wäre es nötig, von jedem Bakterium ein WGS oder mindestens ein spezifisches cgMLST durchzuführen. Dies ist für viele Krankenhäuser kaum

praktikabel und hat zumindest für den direkten Patient*innenkontakt auch keine klinische Konsequenz. Dennoch ist es erstrebenswert, im Rahmen von Präventionsprogrammen die nosokomiale Übertragung von VRE zu begrenzen. Es gibt neuere Hinweise, dass eine umfangreichere und kontaktlose Reinigung des Pflegeumfeldes bzw. Flächendesinfektion und die Anpassung der Infrastruktur Potenzial zur Infektionsprävention von MRE haben (155-158).

Unsere Untersuchung ist die erste, welche die klonale Verwandtschaft über mehrere Zentren bei der Identifikation von Transmissionen berücksichtigt. Diese Methodik erbrachte den überraschenden Befund, dass es für die von uns untersuchten Standorte offenbar überregional sehr enge Verwandtschaften von VRE-Stämmen gibt, was verschiedene Punkte in Zukunft zur Diskussion stellt: gibt es dominante Indexkeime, welche sich überregional durchsetzen? Wie erfolgt die Verbreitung über weite Distanzen? Spielt diese reine genetische Dominanz eine Rolle bei der Übertragung der Keime im stationären Bereich? Dennoch hinterfragt gerade diese Methodik die direkten Patient-zu-Patient Übertragungen, da sich eng verwandte Cluster von VRE-Stämmen über große Distanzen zeigten. Die hierzu notwendigen Transmissionsrouten sollten in Zukunft weiter untersucht werden, um weitere Präventionsstrategien entwickeln zu können und um beurteilen zu können, ob es sich bei den von uns festgestellten Übertragungen wirklich im haVRE handelt.

Die Methodik ist essentiell bei dieser Art von Studien. Unsere Studie wurde prospektiv und multizentrisch überregional als Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt, wohingegen viele weitere Untersuchungen retrospektiv durchgeführt wurden. Ebenso variieren Definitionen von nosokomialer Übertragung, Patient-zu-Patient-Übertragung oder Hygiene- und Kontaktisolierungsmaßnahmen. Letztere werden in einem real-life-setting sehr unterschiedlich durchgeführt und eingehalten, was sie zu relevanten Störvariablen macht.

Bei Kontaktisolierungsmaßnahmen handelt es sich im eine klassische vertikale, d.h. erregerspezifische Maßnahme, zu denen auch das Screening auf MRE gehört. Anhand der hier diskutierten Daten lässt sich schließen, dass horizontale Infektionsschutzmaßnahmen wie Handhygiene oder auch das ABS wahrscheinlich effektiver und ökonomischer sind und sich positiv auf die Patient*innenversorgung und -zufriedenheit auswirken können.

5.4. Abschließende Bewertung und Ausblick

Kaum eine andere Studie mit der hier bearbeiteten Fragestellung integriert so umfangreich klinisch-infektiologische, mikrobiologische, hygienische und auch statistische Aspekte. Je nach Aufbau der statistischen Analyse und Gewichtung der Variablen schwankte der Einfluss von NCP auf haVRE, was die Interpretation komplex macht. Aufgrund der statistischen Signifikanz zugunsten SCP könnte man davon ausgehen, dass auch in Zukunft Kontaktisolierungsmaßnahmen sinnvoll bei VRE-besiedelten Patient*innen sind. Da in verschiedenen statistischen Sensitivitätsanalysen NCP nicht als Risikofaktor für haVRE gesehen wurde, sondern andere Risikofaktoren wie Exposition gegenüber antimikrobiellen Substanzen und deren Dauer, bleibt dieser Punkt durch weitere Studien zu klären.

Kontaktisolierung scheint keine relevanten Vorteile zur Prävention von Übertragungen und Infektionen, sowie Mortalität durch VRE zu haben. Die meisten Patient*innen sind lediglich besiedelt und speziell bei VRE sind die Infektions- und Mortalitätsraten sehr niedrig. Gegen Eradikationstherapien sprechen uneinheitliche Standards und mangelnde Effektivitätsdaten. Zudem gibt es eine hohe Rate an „Re-Besiedlung“ nach Sanierung bzw. transiente Besiedlungen. Gleichzeitig gibt es Evidenz für Nachteile in der Patient*innenversorgung und negative Effekte, die durch Kontaktisolierung entstehen. Somit sollte ein solches Mittel nicht als gängige Praxis dienen. Gegen Kontaktisolierung spricht weiterhin der statistische Nachweis, dass Antibiotikaexposition eine noch größere Rolle in der Besiedlung und Transmission von VRE spielen. Es handelt sich außerdem nicht um eine kosteneffektive Maßnahme. Zur effektiven Vermeidung von Transmission und Infektion sollte das Augenmerkt auf horizontale Maßnahmen wie gründliche Handhygiene und rationaler Antibiotikaverbrauch zielen. Die sukzessive Abkehr vom Dogma der Kontaktisolierung ist als richtungsweisende Empfehlung anzuerkennen.

Da heutzutage über 80% der VRE-besiedelten und 90% der MRSA-besiedelten Patient*innen durch Screening bspw. bei stationärer Aufnahme identifiziert werden, ist es möglicherweise nicht mehr so, dass das Krankenhaus die Hauptquelle von Transmissionen darstellt. Vielmehr könnten asymptomatische, besiedelte Patient*innen im ambulanten Umfeld bzw. vollständig außerhalb des Gesundheitswesens eine relevante Quelle darstellen. Antimikrobielle Resistenzen

und deren Besiedlung nehmen durch weitere Nutzung von Antibiotika in der Tierzucht und Landwirtschaft, durch fehlende Sicherheitsstandards bei der Produktion von Antibiotika und durch vermehrtes Reisen in MRE-Endemiegebiete zu. Ein weiterer Ansatzpunkt, dem mehr und mehr Bedeutung zugewiesen wird, sind spezielle Reinigungsmaßnahmen im Krankenhaus, welche einen durch Umgebungsuntersuchungen nachgewiesenen Effekt auf die Reduktion von MRE-Infektionen haben (159).

Uneinheitliche Standards bei Infektionspräventionsmaßnahmen (92) und zunehmende Empfehlungen von führenden Autoren zur individuellen regionalen und risikobasierten krankenhausinternen Entscheidung von Infektionspräventionsmaßnahmen schaffen auch Unsicherheit beim Umgang mit MRE bei Gesundheitspersonal (103,160). Aktuell (Anfang 2020) ist in Deutschland die erste G-BA geförderte multizentrische cluster-randomisiert-kontrollierte Studie (ISO-DE) an über vierzig deutschen Kliniken geplant, welche unter anderem auf den hier gezeigten Daten basierend die Transmissions- und Infektionsraten von MRSA und VRE untersuchen soll (161).

Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Aspekt ist die öffentliche Wahrnehmung multiresistenter Erreger. Die zwar oft fachlich wenig fundierte und stark pointierte mediale Berichterstattung in diesem Bereich führt zu großer Beunruhigung in der Bevölkerung und Misstrauen in das Gesundheitssystem. Hier gilt es, sowohl Laien und Journalisten als auch die Patient*innen, die stationär aufgenommen werden über die entsprechenden Empfehlungen umfangreich zu informieren und Ängste zu thematisieren und zu relativieren.

Die Zukunft wird von bakteriellen Resistenzen geprägt sein und Patient*innensicherheit, aber unter Umständen auch die Allgemeinbevölkerung mehr und mehr bedrohen. Dies ist umso bemerkenswerter, da in Zukunft aufgrund der verbesserten onkologischen Therapiemöglichkeiten und steigendender Organ- und Stammzelltransplantationen weltweit die Anzahl immunsupprimierter Patient*innen ebenfalls steigen wird. Beunruhigend sind Berichte von „super“-resistenten Erregern, wie solche mit aggressiven Betalaktamasen oder Colistin-Resistenzgenen (6,7). Dies betrifft auch VRE, bei dem eine Biofilm-vermittelte extensive Toleranz gegen multiple Antibiotika, die bei einem immunsupprimierten Patient*innen zu prolongierter Bakteriämie führte, berichtet wurde (162). Für VRE

wurde ebenfalls eine zunehmende Toleranz gegenüber alkoholischen Händedesinfektionsmitteln beschrieben (163,164). Insgesamt sind dies wohl aber eher Einzelfälle.

Die Ergebnisse aus dieser Studie werden die Debatte um die weitere Anwendung von Kontaktisolierungsmaßnahmen nähren und sprechen eher für einen Paradigmenwechsel in diesem Bereich der Krankenhaushygiene.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit der Inzidenz von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), der Übertragungshäufigkeit *eines* molekularen VRE-Stammes auf hämato-onkologischen Normalstationen und der Effektivität von Kontaktisolierungsmaßnahmen in der Prävention der Übertragung.
Ziel der vorliegenden Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit der Abschaffung von Kontaktisolierungsmaßnahmen (NCP) gegenüber der Durchführung konventioneller Kontaktisolierung (SCP) im Einzelzimmer mit dem Endpunkt des nosokomialen Erwerbs einer VRE-Besiedlung oder Infektion (haVRE) zu zeigen.
Dazu wurde an zwei Krankenhäusern die Kontaktisolierung durchgeführt, an zwei weiteren Zentren nicht und eine regelmäßige Surveillance auf VRE durchgeführt. Detektierte VRE-Stämme wurden per WGS molekular charakterisiert und auf klonale Verwandtschaft mit anderen Stämmen getestet, welche per Patient*innenbewegungsdaten im gleichen Zeitraum auftraten.
An NCP Standorten lag die Kolonisierungs- und Infektionsrate mit 20,3% höher als im Vergleich zu SCP Standorten mit 14,0% (p<0.001). Es wurden 12,2% bzw. 7,4% der Kolonisierungen und Infektionen mit VRE als haVRE klassifiziert (p<0.001). Hier gilt es zu bemerken, dass der Unterschied von 4,8% zwischen den beiden Gruppen knapp unter dem vorab definierten Nicht-Unterlegenheitsbereich von 5% liegt. Mithilfe von Analysen der klonalen Verwandtschaft und Patient*innenbewegungsdaten wurden wiederum 9,4% (NCP) und 5,6% (SCP) der VRE Besiedlungen und Infektionen als Patient-zu-Patient Transmission identifiziert. Dies stellt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SCP dar (p<0.001). Diese Vorgehensweise ist methodisch neuartig und zeigt, dass nicht alle im zeitlichen und räumlichen Kontext aufgetretenen vermeintlichen Übertragungen von molekular verwandten VRE-Stämmen stammen.
Insgesamt konnte statistisch eine leichte Unterlegenheit von NCP gezeigt werden und als unabhängiger Risikofaktor für haVRE identifiziert werden. Durch umfangreiche statistische Sensitivitätsanalysen konnten wir jedoch andere Risikofaktoren, wie antibiotitische Therapie, Länge des stationären Aufenthaltes und akute Leukämien für den VRE Erwerb als deutlich relevanter identifizieren. Weiterhin zeigten wir, dass es einige molekular eng verwandte und überregional verbreitete VRE-Stämme gibt, deren Bedeutung nicht abschließend geklärt ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Aminov RI (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Frontiers in microbiology. 1:134.

2. Fleming A (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. British Journal of Experimental Pathology. 10(3):226-36.

3. Davies J, Davies D (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR. 74(3):417-33.

4. Abraham EP, Chain E (1988). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Reviews of infectious diseases. 10(4):677-8.

5. Liss BJ. Intenstinale Besiedlung mit und Blutstrominfektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken und Extended-spectrum beta-Laktamase-bildende Enterobakterien bei Patient*innen mit hämato-onkologischen Erkrankungen [Dissertation]. Köln: Universität zu Köln; 2015.

6. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. The Lancet. Infectious diseases. 10(9):597-602.

7. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The Lancet. Infectious diseases. 16(2):161-8.

8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 18(3):268-81.

9. (RKI) KfKuIKbRK-I (2012). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen - Empfehlung der Kommission für

Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl. 55:1311–54.

10. Cosgrove SE (2006). The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 42 Suppl 2:S82-9.

11. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, Icket C, Kalenic S, Horvatic J, Seifert H, Kaasch A, Paniara O, Argyropoulou A, Bompola M, Smyth E, Skally M, Raglio A, Dumpis U, Melbarde Kelmere A, Borg M, Xuereb D, Ghita MC, Noble M, Kolman J, Grabljevec S, Turner D, Lansbury L, Grundmann H (2011). Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 66(2):398-407.

12. Courvalin P (2006). Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 42 Suppl 1:S25-34.

13. O'Driscoll T, Crank CW (2015). Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. Infection and drug resistance. 8:217-30.

14. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, Anastassiou ED, Petinaki E, Marangos M, Filos KS, Spiliopoulou I (2014). Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. Infection. 42(6):1013-22.

15. Institute CCLaS (2017). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. .

16. de Niederhausern S, Bondi M, Messi P, Iseppi R, Sabia C, Manicardi G, Anacarso I (2011). Vancomycin-resistance transferability from VanA enterococci to Staphylococcus aureus. Current microbiology. 62(5):1363-7.

17. Wan TW, Hung WC, Tsai JC, Lin YT, Lee H, Hsueh PR, Lee TF, Teng LJ (2016). Novel Structure of Enterococcus faecium-Originated ermB-Positive Tn1546-Like Element in Staphylococcus aureus. Antimicrobial agents and chemotherapy. 60(10):6108-14.

18. Simjee S, White DG, McDermott PF, Wagner DD, Zervos MJ, Donabedian SM, English LL, Hayes JR, Walker RD (2002). Characterization of Tn1546 in Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Isolated from Canine urinary Tract

Infections: Evidence of Gene Exchange between Human and Animal Enterococci. J Clin Microbiol. 40(12):4659-65.

19. Balmer P. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in einem Universitätsklinikum (1998-2005) unter besonderer Beobachtung von Verteilung, Infektion und Letalität. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2012.

20. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE (2000). The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 46(1):146-8.

21. Dutta GN, Devriese LA (1982). Susceptibility of fecal streptococci of poultry origin to nine growth-promoting agents. Applied and environmental microbiology. 44(4):832-7.

22. Devriese LA, Ieven M, Goossens H, Vandamme P, Pot B, Hommez J, Haesebrouck F (1996). Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. Antimicrobial agents and chemotherapy. 40(10):2285-7.

23. Dahms C, Hubner NO, Wilke F, Kramer A (2014). Mini-review: Epidemiology and zoonotic potential of multiresistant bacteria and Clostridium difficile in livestock and food. GMS hygiene and infection control. 9(3):Doc21.

24. Lee WG, Park IJ, Jin HY, Park MH (2010). Relapse and reacquisition of rectal colonization by vancomycin-resistant Enterococcus faecium after decolonization. Epidemiology and infection. 138(10):1449-53.

25. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD (2007). Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003-2004). International journal of antimicrobial agents. 30(2):143-9.

26. Sader HS, Moet GJ, Jones RN (2009). Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. Journal of chemotherapy (Florence, Italy). 21(6):611-20.

27. Control ECfDPa. Antimicrobial resistance surveillance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015. In: Control ECfDPa. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.

28. Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016. In: Control ECfDPa. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.

29. Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. In: Control ECfDPa. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018.

30. Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS (2018). Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. Antimicrobial resistance and infection control. 7:54.

31. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN (2016). Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). Antimicrobial agents and chemotherapy. 60(4):2273-80.

32. Flamm RK, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN (2013). Linezolid surveillance results for the United States: LEADER surveillance program 2011. Antimicrobial agents and chemotherapy. 57(2):1077-81.

33. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN (2009). Linezolid surveillance program results for 2008 (LEADER Program for 2008). Diagnostic microbiology and infectious disease. 65(4):392-403.

34. Cakirlar FK, Samasti M, Baris I, Kavakli H, Karakullukcu A, Sirekbasan S, Bagdatli Y (2014). The epidemiological and molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci isolated from rectal swab samples of hospitalized patients in Turkey. Clinical laboratory. 60(11):1807-12.

35. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O (2008). Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 12(2):171-5.

36. Emaneini M, Hosseinkhani F, Jabalameli F, Nasiri MJ, Dadashi M, Pouriran R, Beigverdi R (2016). Prevalence of vancomycin-resistant Enterococcus in Iran: a systematic review and meta-analysis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 35(9):1387-92.

37. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Tori K, Flokas ME, Mylonakis E (2017). Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection Among Patients With Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open forum infectious diseases. 4(1):ofw246.

38. Sader HS, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN (2016). Tigecycline antimicrobial activity tested against clinical bacteria from Latin

American medical centres: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011-2014). International journal of antimicrobial agents. 48(2):144-50.

39. Vila J (2015). Multidrug-Resistant Bacteria Without Borders: Role of International Trips in the Spread of Multidrug-Resistant Bacteria. Journal of travel medicine. 22(5):289-91.

40. Bergen P (2014). Basiswissen Krankenhaushygiene - Hygienegrundlagen für Gesundheitsberufe. Vol 4th. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft.

41. Hayden MK (2000). Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 31(4):1058-65.

42. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y (2002). Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. Antimicrobial agents and chemotherapy. 46(6):1619-28.

43. Zirakzadeh A, Patel R (2006). Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. Mayo Clinic Proceedings. 81(4):529-36.

44. Sim BL, McBryde E, Street AC, Marshall C (2013). Multiple site surveillance cultures as a predictor of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Infection control and hospital epidemiology. 34(8):818-24.

45. Falagas ME, Karageorgopoulos DE (2009). Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. The Journal of hospital infection. 73(4):345-54.

46. Webb BJ, Healy R, Majers J, Burr Z, Gazdik M, Lopansri B, Hoda D, Petersen FB, Ford C (2017). Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant Enterococcus in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 64(12):1753-9.

47. Stevens MP, Edmond MB (2005). Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 41(8):1134-42.

48. Wang JS, Muzevich K, Edmond MB, Bearman G, Stevens MP (2014). Central nervous system infections due to vancomycin-resistant enterococci: case series and review of the literature. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 25:26-31.

49. Vehreschild M, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fatkenheuer G (2018). Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? Infection.

50. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA (2005). Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible

enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 41(3):327-33.

51. Salgado CD (2008). The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. American journal of infection control. 36(10):S175.e5-8.

52. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U (2013). Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. Deutsches Arzteblatt international. 110(43):725-31.

53. Johnstone J, Chen C, Rosella L, Adomako K, Policarpio ME, Lam F, Prematunge C, Garber G (2018). Patient- and hospital-level predictors of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bacteremia in Ontario, Canada. American journal of infection control. 46(11):1266-71.

54. Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, Watson K, Spelman D, Kennon J, Harrington G, Cheng AC (2012). Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. Antimicrobial resistance and infection control. 1(1):31.

55. Mc KJ, Kunz DF, Moser SA, Vangala S, Tseng CH, Shapiro M, Miller LG (2016). Patient-level analysis of incident vancomycin-resistant enterococci colonization and antibiotic days of therapy. Epidemiology and infection. 144(8):1748-55.

56. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Rice LB, Mylonakis E (2015). Vancomycin-resistant enterococci colonization among dialysis patients: a meta-analysis of prevalence, risk factors, and significance. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 65(1):88-97.

57. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snydman DR, Zervos MJ, Linden PK, Wagener MM, Schmitt B, Muder RR (2001). Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. Annals of internal medicine. 135(7):484-92.

58. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA (2007). Vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. European journal of haematology. 79(3):226-33.

59. DiazGranados CA, Jernigan JA (2005). Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. The Journal of infectious diseases. 191(4):588-95.

60. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, Mackin ML, Kauffman CA (2006). Vancomycin-resistant enterococcal colonization and

infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 42(2):195-203.

61. Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, Kim WJ (2009). Vancomycin-resistant Enterococcus colonization before admission to the intensive care unit: a clinico-epidemiologic analysis. American journal of infection control. 37(9):734-40.

62. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, Pantelaki M, Siafakas N, Zerva L, Giamarellou H (2008). Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 14(1):14-21.

63. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R (1996). Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. The Journal of infectious diseases. 173(5):1129-36.

64. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. (2001). The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. Annals of internal medicine. 135(3):175-83.

65. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, Raad I (2007). Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia in cancer patients. Infection control and hospital epidemiology. 28(9):1054-9.

66. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fatkenheuer G, Wisplinghoff H, Seifert H, Vehreschild MJ (2012). Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. Infection. 40(6):613-9.

67. Patel R (2003). Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 51 Suppl 3:iii13-21.

68. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA (2006). Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus faecalis bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. American journal of infection control. 34(7):447-51.

69. Stroud L, Edwards J, Danzing L, Culver D, Gaynes R (1996). Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. Infection control and hospital epidemiology. 17(9):576-80.

70. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Kwon JC, Kim SH, Choi JK, Park SH, Park YJ, Choi JH, Yoo JH (2013). Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. BMC infectious diseases. 13:504.

71. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ (1999). Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. Infection control and hospital epidemiology. 20(5):318-23.

72. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, Gastmeier P, Leistner R (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. Antimicrobial resistance and infection control. 7:133.

73. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B (2013). Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Deutsches Arzteblatt international. 110(38):627-33.

74. Orsi GB, Ciorba V (2013). Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita. 25(6):485-92.

75. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, Furuno JP (2011). Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci, and clostridium difficile acquisition. Infection control and hospital epidemiology. 32(5):481-9.

76. Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC infectious diseases. 6:130.

77. Nesher L, Rolston KV (2014). The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection. 42(1):5-13.

78. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In: SERVICES USDOHAH. Vol 5.0: National Institutes of Health - National Cancer Institute; 2017.

79. Lyman GH (2003). Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. Oncology (Williston Park, N.Y.). 17(11 Suppl 11):8-13.

80. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E (2010). Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with

VRE. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 19(2):231-7.

81. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stutzer H, Salzberger B, Fatkenheuer G, Seifert H (2003). Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. Infection control and hospital epidemiology. 24(12):905-11.

82. Wardill HR, Bowen JM, Gibson RJ (2012). Chemotherapy-induced gut toxicity: are alterations to intestinal tight junctions pivotal? Cancer chemotherapy and pharmacology. 70(5):627-35.

83. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M, Salwender H, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Weber T, Ostermann H (2014). Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Annals of hematology. 93(7):1083-95.

84. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, Perencevich EN, Roghmann MC, Strauss SM, Netzer G, Harris AD (2008). Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. Infection control and hospital epidemiology. 29(7):583-9.

85. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV (2000). Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet (London, England). 356(9238):1307-12.

86. Capretti MG, Sandri F, Tridapalli E, Galletti S, Petracci E, Faldella G (2008). Impact of a standardized hand hygiene program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. American journal of infection control. 36(6):430-5.

87. Ling ML, How KB (2012). Impact of a hospital-wide hand hygiene promotion strategy on healthcare-associated infections. Antimicrobial resistance and infection control. 1(1):13.

88. Grabsch EA, Mahony AA, Cameron DR, Martin RD, Heland M, Davey P, Petty M, Xie S, Grayson ML (2012). Significant reduction in vancomycin-resistant enterococcus colonization and bacteraemia after introduction of a bleach-based cleaning-disinfection programme. The Journal of hospital infection. 82(4):234-42.

89. Lai KK, Fontecchio S, Melvin Z, Baker SP (2006). Impact of alcohol-based, waterless hand antiseptic on the incidence of infection and colonization with

methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci. Infection control and hospital epidemiology. 27(10):1018-24.

90. Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner NO, Simon A (2016). Krankenhaus- und Praxishygiene. Vol 3. München: Elsevier.

91. Kampf G, Loffler H, Gastmeier P (2009). Hand hygiene for the prevention of nosocomial infections. Deutsches Arzteblatt international. 106(40):649-55.

92. Biehl LM, Bertz H, Bogner J, Dobermann UH, Kessel J, Kramer C, Lemmen S, von Lilienfeld-Toal M, Peter S, Pletz MW, Rohde H, Schmiedel S, Schubert S, Ullmann AJ, Fatkenheuer G, Vehreschild M (2017). Screening and contact precautions - A survey on infection control measures for multidrug-resistant bacteria in German university hospitals. Antimicrobial resistance and infection control. 6:37.

93. Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, Newhouse R, Dembry L, Braun B, Perencevich EN, Hall KK, Morgan DJ, Shahryar SK, Price CS, Gadbaw JJ, Drees M, Kett DH, Munoz-Price LS, Jacob JT, Herwaldt LA, Sulis CA, Yokoe DS, Maragakis L, Lissauer ME, Zervos MJ, Warren DK, Carver RL, Anderson DJ, Calfee DP, Bowling JE, Safdar N (2013). Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. Jama. 310(15):1571-80.

94. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, Walker ME, Sinkowitz-Cochran RL, Jernigan JA, Samore M, Wallace D, Goldmann DA (2011). Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. The New England journal of medicine. 364(15):1407-18.

95. Bryce E, Grant J, Scharf S, Dempster L, Lau TT, Laing F, Shajari S, Forrester L (2015). Horizontal infection prevention measures and a risk-managed approach to vancomycin-resistant enterococci: An evaluation. American journal of infection control. 43(11):1238-43.

96. (2018). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 61(10):1310-61.

97. (2009). Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF: S1 Leitlinie - Maßnahmen beim Auftreten multiresistenter Erreger (MRE). Hyg Med. 34(7):287-92.

98. Lemmen SW, Lewalter K (2018). Antibiotic stewardship and horizontal infection control are more effective than screening, isolation and eradication. Infection. 46(5):581-90.

99. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, Carmeli Y, Tacconelli E (2014). Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a

systematic review and meta-analysis. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 69(5):1185-92.

100. Abad C, Fearday A, Safdar N (2010). Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. The Journal of hospital infection. 76(2):97-102.

101. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN (2009). Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. American journal of infection control. 37(2):85-93.

102. Saint S, Higgins LA, Nallamothu BK, Chenoweth C (2003). Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. American journal of infection control. 31(6):354-6.

103. Morgan DJ, Pineles L, Shardell M, Graham MM, Mohammadi S, Forrest GN, Reisinger HS, Schweizer ML, Perencevich EN (2013). The effect of contact precautions on healthcare worker activity in acute care hospitals. Infection control and hospital epidemiology. 34(1):69-73.

104. Croft LD, Liquori M, Ladd J, Day H, Pineles L, Lamos E, Arnold R, Mehrotra P, Fink JC, Langenberg P, Simoni-Wastila L, Perencevich E, Harris AD, Morgan DJ (2015). The Effect of Contact Precautions on Frequency of Hospital Adverse Events. Infection control and hospital epidemiology. 36(11):1268-74.

105. Wassenberg MW, Severs D, Bonten MJ (2010). Psychological impact of short-term isolation measures in hospitalised patients. The Journal of hospital infection. 75(2):124-7.

106. Mehrotra P, Croft L, Day HR, Perencevich EN, Pineles L, Harris AD, Weingart SN, Morgan DJ (2013). Effects of contact precautions on patient perception of care and satisfaction: a prospective cohort study. Infection control and hospital epidemiology. 34(10):1087-93.

107. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E (2018). Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. Antimicrobial resistance and infection control. 7:1.

108. McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY, Huang SS, Miller LG (2015). Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers. Infection control and hospital epidemiology. 36(1):2-13.

109. Robotham JV, Deeny SR, Fuller C, Hopkins S, Cookson B, Stone S (2016). Cost-effectiveness of national mandatory screening of all admissions to English National Health Service hospitals for meticillin-resistant Staphylococcus aureus: a mathematical modelling study. The Lancet. Infectious diseases. 16(3):348-56.

110. Nelson RE, Samore MH, Smith KJ, Harbarth S, Rubin MA (2010). Cost-effectiveness of adding decolonization to a surveillance strategy of screening and isolation for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 16(12):1740-6.

111. Mutters NT, Gunther F, Frank U, Mischnik A (2016). Costs and possible benefits of a two-tier infection control management strategy consisting of active screening for multidrug-resistant organisms and tailored control measures. The Journal of hospital infection. 93(2):191-6.

112. Spence MR, Dammel T, Courser S (2012). Contact precautions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization: costly and unnecessary? American journal of infection control. 40(6):535-8.

113. Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, D'Agata EM (2004). Preventing the influx of vancomycin-resistant enterococci into health care institutions, by use of a simple validated prediction rule. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 39(7):964-70.

114. Drees M, Snydman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, Cronin M, Nasraway SA, Golan Y (2008). Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 46(5):678-85.

115. Drees M, Snydman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, Cronin M, Nasraway SA, Golan Y (2008). Antibiotic exposure and room contamination among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. Infection control and hospital epidemiology. 29(8):709-15.

116. World Health Organization: Summary of the WHO approach to hand hygiene improvement. https://www.who.int/gpsc/resources/summary_of_who_approach_HH_march07.pdf?ua=1. Zuletzt abgerufen am 2021-02-28.

117. Mellmann A, Bletz S, Böking T, Kipp F, Becker K, Schultes A, Prior K, Harmsen D (2016). Real-Time Genome Sequencing of Resistant Bacteria Provides Precision Infection Control in an Institutional Setting. J Clin Microbiol. 54(12):2874-81.

118. Fine JP, Gray RJ (1999). A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. Journal of the American Statistical Association. 94(446):496-509.

119. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW (2002). High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal

colonization with vancomycin-resistant enterococci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 34(2):167-72.

120. Scheithauer S, Haefner H, Schwanz T, Schulze-Steinen H, Schiefer J, Koch A, Engels A, Lemmen SW (2009). Compliance with hand hygiene on surgical, medical, and neurologic intensive care units: direct observation versus calculated disinfectant usage. American journal of infection control. 37(10):835-41.

121. Scheithauer S, Oberrohrmann A, Haefner H, Kopp R, Schurholz T, Schwanz T, Engels A, Lemmen SW (2010). Compliance with hand hygiene in patients with meticillin-resistant Staphylococcus aureus and extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria. The Journal of hospital infection. 76(4):320-3.

122. (DGHO) DGfHuO (2018). STELLUNGNAHME zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) "Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen". https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/krinko/stellungnahme-zu-krinko-vre-20180509.pdf. Zuletzt abgerufen am 27.12.2019, 2019.

123. Dubberke ER, Hollands JM, Georgantopoulos P, Augustin K, DiPersio JF, Mundy LM, Khoury HJ (2006). Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? Bone marrow transplantation. 38(12):813-9.

124. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, Chang FY (2004). Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.). 10(2):177-83.

125. Papanicolaou GA, Ustun C, Young JH, Chen M, Kim S, Ahn KW, Komanduri K, Lindemans C, Auletta JJ, Riches ML (2019). Bloodstream infection (BSI) due to Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) is associated with increased mortality after hematopoietic cell transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome: A multicenter, retrospective cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.

126. Lemieux C, Gardam M, Evans G, John M, Suh KN, vanWalraven C, Vicencio E, Coulby C, Roth V, Hota S (2017). Longitudinal Multicenter Analysis of Outcomes After Cessation of Control Measures for Vancomycin-Resistant Enterococci. Infection control and hospital epidemiology. 38(1):24-30.

127. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM (2000). Association between resistance to vancomycin and death in cases of Enterococcus faecium bacteremia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 30(3):466-72.

128. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP (1996). Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 23(6):1234-9.

129. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, Garber G (2016). VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Infection control and hospital epidemiology. 37(1):26-35.

130. Mainous MR, Lipsett PA, O'Brien M (1997). Enterococcal bacteremia in the surgical intensive care unit. Does vancomycin resistance affect mortality? The Johns Hopkins SICU Study Group. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). 132(1):76-81.

131. Jackson SS, Thom KA, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, Calfee DP, Harris AD (2018). Patient contact is the main risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus contamination of healthcare workers' gloves and gowns in the intensive care unit. Infection control and hospital epidemiology. 39(9):1063-7.

132. Edmond MB, Masroor N, Stevens MP, Ober J, Bearman G (2015). The Impact of Discontinuing Contact Precautions for VRE and MRSA on Device-Associated Infections. Infection control and hospital epidemiology. 36(8):978-80.

133. de Been M, Pinholt M, Top J, Bletz S, Mellmann A, van Schaik W, Brouwer E, Rogers M, Kraat Y, Bonten M, Corander J, Westh H, Harmsen D, Willems RJ (2015). Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for High- Resolution Typing of Enterococcus faecium. J Clin Microbiol. 53(12):3788-97.

134. Hayakawa K, Marchaim D, Palla M, Gudur UM, Pulluru H, Bathina P, Alshabani K, Govindavarjhulla A, Mallad A, Abbadi DR, Chowdary D, Kakarlapudi H, Guddati H, Das M, Kannekanti N, Vemuri P, Doddamani R, Mundra VR, Guddeti RR, Policherla R, Bai S, Lohithaswa S, Shashidharan SP, Chidurala S, Diviti S, Sukayogula K, Joseph M, Pogue JM, Lephart PR, Martin ET, Rybak MJ, Kaye KS (2013). Epidemiology of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis: a case-case-control study. Antimicrobial agents and chemotherapy. 57(1):49-55.

135. Gorrie C, Higgs C, Carter G, Stinear TP, Howden B (2019). Genomics of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Microbial genomics. 5(7).

136. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs GW (2019). Antimicrobial-resistant CC17 Enterococcus faecium: The past, the present and the future. Journal of global antimicrobial resistance. 16:36-47.

137. Brodrick HJ, Raven KE, Harrison EM, Blane B, Reuter S, Török ME, Parkhill J, Peacock SJ (2016). Whole-genome sequencing reveals transmission of

vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a healthcare network. Genome medicine. 8(1):4.

138. Abdelbary MHH, Senn L, Greub G, Chaillou G, Moulin E, Blanc DS (2019). Whole-genome sequencing revealed independent emergence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium causing sequential outbreaks over 3 years in a tertiary care hospital. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 38(6):1163-70.

139. Lytsy B, Engstrand L, Gustafsson A, Kaden R (2017). Time to review the gold standard for genotyping vancomycin-resistant enterococci in epidemiology: Comparing whole-genome sequencing with PFGE and MLST in three suspected outbreaks in Sweden during 2013-2015. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 54:74-80.

140. Liese J, Schule L, Oberhettinger P, Tschorner L, Nguyen T, Dorfel D, Vogel W, Marschal M, Autenrieth I, Willmann M, Peter S (2019). Expansion of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium in an Academic Tertiary Hospital in Southwest Germany: a Large-Scale Whole-Genome-Based Outbreak Investigation. Antimicrobial agents and chemotherapy. 63(5).

141. Pinholt M, Bayliss SC, Gumpert H, Worning P, Jensen VVS, Pedersen M, Feil EJ, Westh H (2019). WGS of 1058 Enterococcus faecium from Copenhagen, Denmark, reveals rapid clonal expansion of vancomycin-resistant clone ST80 combined with widespread dissemination of a vanA-containing plasmid and acquisition of a heterogeneous accessory genome. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 74(7):1776-85.

142. Schurch AC, Arredondo-Alonso S, Willems RJL, Goering RV (2018). Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene-based approaches. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 24(4):350-4.

143. Mahony AA, Buultjens AH, Ballard SA, Grabsch EA, Xie S, Seemann T, Stuart RL, Kotsanas D, Cheng A, Heffernan H, Roberts SA, Coombs GW, Bak N, Ferguson JK, Carter GC, Howden BP, Stinear TP, Johnson PDR (2018). Vancomycin-resistant Enterococcus faecium sequence type 796 - rapid international dissemination of a new epidemic clone. Antimicrobial resistance and infection control. 7:44.

144. (CDC) CfDCaP. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Morbidity and Mortality weekly Report: CDC; 1995.

145. Vuichard-Gysin DS, M.; Troillet, N.; Senn, L.; Marschall J.; Blanc, D.; Buetti N.; Egli, A.; Eyer, M.; Kuster, S.; Kronenberg, A.; Balmelli, C.; Nartey, L.; Masserey Spicher, V.; Gardiol, C.; Widmer, A.F.; Harbarth, S. Temporäre Experten Empfehlungen für Gesundheitseinrichtungen zur Eindämmung der Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in der Schweiz - Empfehlungen des Nationalen Zentrums für Infektionsprävention, der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene 2018.

146. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ (2018). Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. American journal of infection control. 46(3):333-40.

147. Bardossy AC, Alsafadi MY, Starr P, Chami E, Pietsch J, Moreno D, Johnson L, Alangaden G, Zervos M, Reyes K (2017). Evaluation of contact precautions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus. American journal of infection control. 45(12):1369-71.

148. Almyroudis NG, Osawa R, Samonis G, Wetzler M, Wang ES, McCarthy PL, Segal BH (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. Infection control and hospital epidemiology. 37(4):398-403.

149. Martin EM, Bryant B, Grogan TR, Rubin ZA, Russell DL, Elashoff D, Uslan DZ (2018). Noninfectious Hospital Adverse Events Decline After Elimination of Contact Precautions for MRSA and VRE. Infection control and hospital epidemiology. 39(7):788-96.

150. Martin EM, Russell D, Rubin Z, Humphries R, Grogan TR, Elashoff D, Uslan DZ (2016). Elimination of Routine Contact Precautions for Endemic Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Vancomycin-Resistant Enterococcus: A Retrospective Quasi-Experimental Study. Infection control and hospital epidemiology. 37(11):1323-30.

151. Bearman G, Abbas S, Masroor N, Sanogo K, Vanhoozer G, Cooper K, Doll M, Stevens MP, Edmond MB (2018). Impact of Discontinuing Contact Precautions for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Vancomycin-Resistant

Enterococcus: An Interrupted Time Series Analysis. Infection control and hospital epidemiology. 39(6):676-82.

152. Gandra S, Barysauskas CM, Mack DA, Barton B, Finberg R, Ellison RT, 3rd (2014). Impact of contact precautions on falls, pressure ulcers and transmission of MRSA and VRE in hospitalized patients. The Journal of hospital infection. 88(3):170-6.

153. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, Ara-Somohano C, Misset B, Timsit JF (2013). Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. Intensive care medicine. 39(12):2153-60.

154. Dhar S, Marchaim D, Tansek R, Chopra T, Yousuf A, Bhargava A, Martin ET, Talbot TR, Johnson LE, Hingwe A, Zuckerman JM, Bono BR, Shuman EK, Poblete J, Tran M, Kulhanek G, Thyagarajan R, Nagappan V, Herzke C, Perl TM, Kaye KS (2014). Contact precautions: more is not necessarily better. Infection control and hospital epidemiology. 35(3):213-21.

155. Semret M, Dyachenko A, Ramman-Haddad L, Belzile E, McCusker J (2016). Cleaning the grey zones of hospitals: A prospective, crossover, interventional study. American journal of infection control. 44(12):1582-8.

156. Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB (2018). No-Touch Disinfection Methods to Decrease Multidrug-Resistant Organism Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Infection control and hospital epidemiology. 39(1):20-31.

157. Kreidl P, Mayr A, Hinterberger G, Berktold M, Knabl L, Fuchs S, Posch W, Eschertzhuber S, Obwegeser A, Lass-Florl C, Orth-Holler D (2018). Outbreak report: a nosocomial outbreak of vancomycin resistant enterococci in a solid organ transplant unit. Antimicrobial resistance and infection control. 7:86.

158. Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, Klooster JEV, de Jong BAW, van Hannen EJ, Tersmette M (2018). Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a non-endemic hospital setting. The Journal of hospital infection. 100(4):e216-e25.

159. Mitchell BG, Hall L, White N, Barnett AG, Halton K, Paterson DL, Riley TV, Gardner A, Page K, Farrington A, Gericke CA, Graves N (2019). An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): a multicentre, randomised trial. The Lancet. Infectious diseases. 19(4):410-8.

160. Morgan DJ, Murthy R, Munoz-Price LS, Barnden M, Camins BC, Johnston BL, Rubin Z, Sullivan KV, Shane AL, Dellinger EP, Rupp ME, Bearman G (2015). Reconsidering contact precautions for endemic methicillin-resistant

Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus. Infection control and hospital epidemiology. 36(10):1163-72.

161. Salzberger B, Lemmen S. Stellungnahme der DGI: ISO-ADE - Horizontale vs. vertikale Präventions-Strategien zum Stopp der Ausbreitung von Grampositiven multiressitenten Erregern in deutschen Krankenhäusern: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.; 2020.

162. Honsa ES, Cooper VS, Mhaissen MN, Frank M, Shaker J, Iverson A, Rubnitz J, Hayden RT, Lee RE, Rock CO, Tuomanen EI, Wolf J, Rosch JW (2017). RelA Mutant Enterococcus faecium with Multiantibiotic Tolerance Arising in an Immunocompromised Host. mBio. 8(1).

163. Pidot SJ, Gao W, Buultjens AH, Monk IR, Guerillot R, Carter GP, Lee JYH, Lam MMC, Grayson ML, Ballard SA, Mahony AA, Grabsch EA, Kotsanas D, Korman TM, Coombs GW, Robinson JO, Goncalves da Silva A, Seemann T, Howden BP, Johnson PDR, Stinear TP (2018). Increasing tolerance of hospital Enterococcus faecium to handwash alcohols. Science translational medicine. 10(452).

164. Kampf G (2016). Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? The Journal of hospital infection. 94(3):213-27.

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Originalarbeiten

Lena M. Biehl, Paul G. Higgins, Jannik Stemler, Meyke Gilles, Silke Peter, Daniela Dörfel, Wichard Vogel, Winfried Kern, Hanna Gölz, Hartmut Bertz, Holger Rohde, Eva-Maria Klupp, Philippe Schafhausen, Jon Salmanton-García, Melanie Stecher, Julia Wille, Blasius Liss, Kyriaki Xanthopoulou, Janine Zweigner, Harald Seifert, Maria J.G.T. Vehreschild: Impact of single-room contact precautions on in-hospital acquisition and transmission of vancomycin-resistant enterococci: a prospective multicentre cohort-study in haematological and oncological wards, Germany, 01-12/2016, *under review after first revision*

Kongressbeiträge

Biehl LM, Impact of single room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of VRE, Oral presentation at the 18th Scientific Retreat of the Department 1 for Internal Medicine, 02.03.2018

Biehl LM, Higgins PG, Stemler J, Gillis M, Peter S, Dörfel D, Vogel W, Kern WV, Gölz H, Bertz H, Rohde H, Klupp EK, Schafhausen P, Salmanton-García J, Ertel J, Zweigner J, Seifert H, Vehreschild MJGT, Impact of single room contact precautions on hospital- acquisition and transmission of vancomycin-resistant enterococci in a high-risk setting: preliminary results from the CONTROL study - Oral #O0177 in 28th ECCMID, Madrid; 2018.

Biehl LM, Higgins PG, Stemler J, Gillis J, Peter M, Dörfel S, Vogel W, Kern WV, Gölz H, Bertz H, Rohde H, Klupp EM, Schafhausen P, Salmanton-García J, Ertel J, Zweigner J, Seifert H, Vehreschild MJGT; FV 73 – Einfluss von Einzelzimmerkontaktisolierung auf nosokomiale Kolonisierung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken in einem Hochrisiko-Bereich – vorläufige Ergebnisse der CONTROL Studie, Symposium Sy59, Oral presentation; Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin; Köln, 23.06.2018.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht mit abgedruckt

10. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil an Vancomycin-Resistenz bei E. faecium aus invasiv gewonnenen Isolaten in Europa, 2017. EARS-Net Jahresbericht 2017 – mit freundlicher Genehmigung von EARS-Net

Abbildung 2: Studiendesign

Abbildung 3: Verwandtschaft der VRE Isolate bei VRE BSI Patient*innen und zugehörigem VRE Surveillance Isolat via cgMLST. Kreise stellen einen individuellen Patient*innen mit VRE BSI dar, Zahlen zwischen Kreisen die Alleldifferenz.

Abbildung 4: Verwandtschaftsbaum aller VREf Isolat von individuellen Patient*innen aller Standorte

Abbildung 5: Antibiotika Verbrauch definiert als daily doses/100 Patient*innentage

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antimikrobielle Wirkstoffe und Resistenzen (modifiziert nach Liss BJ, 2015)

Tabelle 2: Charakteristika der Glykopeptid-Resistenzgene, modifiziert nach O'Driscoll 2015, Balmer 2012, Courvalin 2006)

Tabelle 3: Wirts- und Patientenfremde Faktoren für Kolonisierung mit VRE (modifiziert nach Balmer P, 2012)

Tabelle 4: Patient*innencharakteristika

Tabelle 5: Beschreibung der Antibiotika Exposition und Aufenthaltsdauer bis VRE Nachweis

Tabelle 6: Charakteristika der 17 Patient*innen mit VRE BSI und attribuierter Mortalität

Tabelle 7: Endpunkte bzgl. Kolonisierung und BSI mit VRE und Patient-zu-Patient Übertragung

Tabelle 8: Verteilung der *van* Gene und Verteilung der Sequenztypen aus cgMLST (n=505)

Tabelle 9: Identifizierte VRE Isolate Paare und Cluster mit enger Verwandtschaft - Detailansicht

Tabelle 10: Multi-site cluster mit enger Verwandtschaft der VRE Isolate – Detailansicht

Tabelle 11: Risikofaktoren für einen nosokomialen Erwerb von VRE Kolonisierung oder BSI