

AUS DER ABTEILUNG
FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFECTIOLOGIE
PROF. DR. WULF SCHNEIDER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Differenzierung nosokomialer bakterieller Krankheitserreger
auf der Subspezies-Ebene mittels FTIR-Spektroskopie.
Analyse möglicher Transmissionen Vancomycin-resistenter
Enterokokken am Universitätsklinikum Regensburg
in den Jahren 2016-2017.*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lucas Rüffer

2022

AUS DER ABTEILUNG
FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFECTIOLOGIE
PROF. DR. WULF SCHNEIDER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Differenzierung nosokomialer bakterieller Krankheitserreger
auf der Subspezies-Ebene mittels FTIR-Spektroskopie.
Analyse möglicher Transmissionen Vancomycin-resistenter
Enterokokken am Universitätsklinikum Regensburg
in den Jahren 2016-2017.*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lucas Rüffer

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wulf Schneider
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Glück
Tag der mündlichen Prüfung:	07.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Medizinische Bedeutung der Enterokokken	7
1.1.1	Entstehung des Genus	7
1.1.2	Natürliches Vorkommen	8
1.1.3	Krankheitsbilder	8
1.1.4	Eigenschaften	8
1.1.5	Unterschiede zwischen <i>E. faecium</i> und <i>E. faecalis</i>	9
1.2	Glykopeptid- und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	10
1.2.1	Historische Entwicklung	10
1.2.2	Genetische Grundlage der Glykopeptid-Resistenz	11
1.2.3	Entstehung krankenhaushadaptierter Linien	12
1.2.4	Risikofaktoren für Infektion und Kolonisation	12
1.2.5	Klinische Relevanz	13
1.2.6	Therapie und Prophylaxe	14
1.3	Typisierungsverfahren	15
1.3.1	Puls-Feld-Gelelektrophorese (PFGE)	15
1.3.2	Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST)	15
1.3.3	Gesamtgenomsequenzierung (<i>whole genome sequencing</i> , WGS)	16
1.3.4	Fourier-Transformation-Infrarot-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie)	16
1.4	Fragestellung der Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Auswertung der Patientendaten	19
2.1.1	Art des VRE-Nachweises	19
2.1.2	Unterscheidung von Fällen und Patienten	19
2.1.3	Ermittlung potenzieller Übertragungsereignisse	19
2.2	Probenmaterial	20
2.2.1	Stammsammlung	20
2.2.2	Stammkollektiv für den Vergleich der getesteten Anzuchtmedien	20
2.2.3	Stammkollektiv für die Validierung	20
2.2.4	Stammkollektiv für die epidemiologische Analyse	21
2.2.5	Gramnegative Kontrollstämme für die Teststandards	21
2.3	Anzuchtmedien	21
2.4	IR-Biotyper und Zubehör	21
2.4.1	IR-Biotyper-Kit	21
2.4.2	Mikrotiterplatten	21
2.4.3	IR-Biotyper	22
2.5	Allgemeiner Arbeitsablauf	22
2.5.1	Bakterielle Probenkultivierung	22
2.5.2	Aufbereitung der Teststandards	22
2.5.3	Präparation der Probensuspensionen	22
2.5.4	Vorbereitung der Messplatten	23

2.6	Validierung.....	23
2.6.1	Vergleich der Anzuchtmedien	23
2.6.2	Vergleich zu anderen Typisierungsverfahren	23
2.6.3	Alternative Probenvorbereitung	24
2.7	Messungen für die epidemiologische Analyse	24
2.8	Methodik der Spektren-Auswertung	25
2.8.1	Definition der FTIR-Cluster	25
2.8.2	Grundlagen der Auswertung	25
2.8.3	Aussortierung von gestreuten Spektren	26
2.8.4	Festlegung der FTIR-Cluster.....	26
2.9	Erhebung der Patientendaten	30
2.10	Statistische Methodik	30
2.11	Ethikvotum	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Beschreibung der analysierten VRE-Isolate	31
3.1.1	Sortierung der Isolate.....	31
3.1.2	Genotyp der Glykopeptidresistenz der VRE-Isolate	31
3.1.3	Analyse der Herkunft der VRE-Isolate	33
3.1.4	Verteilung der Entnahmematerialien	34
3.2	Beschreibung des Patientenkollektives	35
3.2.1	Alter und Geschlecht.....	35
3.2.2	Probenentnahmen	35
3.2.3	Krankenhausaufenthalte	40
3.2.4	Krankenhaustage	41
3.2.5	FTIR-Cluster	42
3.3	Methodenetablierung	43
3.3.1	Vergleich verschiedener Anzuchtmedien	43
3.3.2	Vergleich der Suspensionsröhrchen	48
3.3.3	Ergebnisse Testläufe	49
3.3.4	IR-Biotyper im Vergleich zu anderen Typisierungsmethoden	59
3.4	Potenzielle Übertragungsereignisse am UKR.....	69
3.5	Auswertung für die einzelnen Stationen am UKR	70
3.5.1	Station 92.....	70
3.5.3	Station 20.....	76
3.5.4	Station 21.....	82
3.5.5	Station 90.....	87
3.5.6	Station 93.....	92
3.5.7	Station 15.....	97
3.5.8	Station 14.....	100
3.5.9	Station 97.....	103
3.5.10	Station 56.....	108
3.5.12	Station 48.....	111
3.5.13	Station 17	113
3.5.14	Station 57	115

3.5.15 Stationen 14, 15 und 92	117
3.5.16 Stationen 20, 21 und 93	123
3.5.17 Übersicht über die verbleibenden Stationen	129
3.6 Übersicht über die einzelnen FTIR-Cluster	142
3.6.1 FTIR-Cluster 10	142
3.6.2 FTIR-Cluster 12	147
3.6.3 FTIR-Cluster 20	151
3.6.4 FTIR-Cluster 9	156
3.6.5 FTIR-Cluster 65	160
3.6.6 FTIR-Cluster 230.....	164
3.6.7 FTIR-Cluster 66	167
3.6.8 FTIR-Cluster 166.....	169
3.6.9 FTIR-Cluster 70	171
3.6.10 FTIR-Cluster 114.....	173
3.6.11 FTIR-Cluster 188.....	174
3.6.12 FTIR-Cluster 93.....	175
4 Diskussion.....	177
4.1 FTIR-Spektroskopie als Typisierungsverfahren	177
4.1.1 Auswahl des geeigneten Anzuchtmediums.....	177
4.1.2 Einfluss der Suspensionsröhrchen und Teststandards	180
4.1.3 Aussortieren von Fehlmessungen.....	181
4.1.4 Vergleich mit anderen Verfahren	184
4.2 VRE am UKR im Untersuchungszeitraum	188
4.2.1 VRE-positive Patienten	188
4.2.2 Nachweise der VRE-Isolate	190
4.2.3 Verteilung der Nachweise auf die FTIR-Cluster und Stationen	196
4.3 Fazit	200
4.3.1 FTIR-Spektroskopie als Typisierungsmethode	200
4.3.2 Epidemiologische Analyse zwischen April 2016 und März 2017	201
5 Zusammenfassung	203
6 Abbildungsverzeichnis.....	207
7 Tabellenverzeichnis.....	213
8 Literaturverzeichnis.....	217
9 Danksagung	235
10 Lebenslauf.....	236

1 Einleitung

Seit der Entdeckung der antibiotischen Wirkung des Penicillins im Jahr 1929 durch Alexander Fleming [1] sind Antibiotika im klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Auch Infektionen mit Enterokokken können mit verschiedenen Wirkstoffen aus der Gruppe der Antibiotika therapiert werden [2]. Eine Entwicklung, die in diesem Zusammenhang Sorge bereitet, ist das zunehmende Auftreten von Resistenzen, vor allem bei den an das Krankenhausmilieu angepassten Stämmen [3]. Besondere Relevanz besitzen Infektionen mit sogenannten Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), welche nicht mehr auf das Reserveantibiotikum Vancomycin und eventuell Teicoplanin ansprechen und daher schwierig zu therapieren sind [2, 4–7]. Aus diesem Grund spielt die Prävention von VRE-Übertragungen im klinischen Alltag eine entscheidende Rolle. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit zum einen die Aufenthaltsdaten von VRE-positiven Patienten¹ eines Untersuchungsjahres zusammengetragen und zum anderen ein neues Typisierungsverfahren erprobt, um potenzielle Übertragungsereignisse nachzuweisen und Infektionsketten besser verstehen zu können, um darauf gegebenenfalls neue Präventionsstrategien abzuleiten.

1.1 Medizinische Bedeutung der Enterokokken

1.1.1 Entstehung des Genus

Die erste genaue Beschreibung von Enterokokken erfolgte im Jahr 1899 durch MacCallum und Hastings. Diese hatten von den Klappen eines an einer Endokarditis verstorbenen Patienten ein rundes, widerstandsfähiges, grampositives Bakterium isoliert, dem sie den Namen *Micrococcus zymogenes* gaben [8]. Hierbei handelte es sich wohl um einen *Enterococcus (E.) faecalis* [9]. Andrewes und Horder waren 1906 ebenfalls in der Lage, ein derartiges Bakterium zu isolieren, das sie als *Streptococcus faecalis* bezeichneten [10]. Sherman veröffentlichte dann 1937 eine Unterteilung der Streptokokken in vier Gruppen, wovon eine die Gruppe *Enterococcus* darstellte, die sich besonders deutlich von den anderen abhob [11]. Der Begriff *Enterococcus* war bereits Anfang des Jahrhunderts von den beiden Franzosen Thiercelin und Jouhaud verwendet worden [12, 13]. 1984 erfolgte dann die Übertra-

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

1 Einleitung

gung der grampositiven, fakultativ anaeroben Enterokokken in ein eigenes Genus durch Schleifer und Kilpper-Bälz [14].

1.1.2 Natürliches Vorkommen

Enterokokken sind Teil des physiologischen Darmmikrobioms des Menschen [15]. Auch im Gastrointestinaltrakt verschiedener anderer Säugetiere und von Insekten sowie in Lebensmitteln tierischen Ursprungs sind sie zu finden [15–17], letzteres nicht zuletzt auch aufgrund ihres Einsatzes in der Lebensmittelindustrie [18]. Aufgrund ihres Vorkommens in menschlichen Fäkalien und ihrer hohen Tenazität wird der Nachweis von Enterokokken unter anderem auch für die Bewertung der Wasserqualität in Hinblick auf fäkale Kontamination herangezogen [19].

1.1.3 Krankheitsbilder

Dem Genus *Enterococcus* lassen sich mittlerweile insgesamt mehr als 30 Spezies zuordnen [20]. Die meisten davon sind im klinischen Alltag jedoch eher selten zu finden, medizinisch relevant sind vor allem *E. faecium* und *E. faecalis* [9, 21, 22]. Häufige Krankheitsbilder, die durch diese beiden Erreger ausgelöst werden, sind Infektionen der Harnwege, der Weichteile und solche im intraabdominellen Bereich [2, 21, 23]. Diese können auch den Ausgangspunkt einer Bakteriämie darstellen [2, 24]. Endokarditiden als Folge einer solchen Septikämie sind ein möglicher Hinweis auf *E. faecalis* als verursachenden Erreger [25, 26].

1.1.4 Eigenschaften

Um zu verstehen, warum Kommensalen des Gastrointestinaltraktes sowohl behandelnde Ärzte als auch Krankenhaushygieniker vor große Herausforderungen stellen können, ist es wichtig, sich die Eigenschaften dieser beiden Spezies genauer anzusehen. Das Enterokokken-Genom zeichnet sich durch eine hohe Rekombinationsbereitschaft und die Fähigkeit aus, eine Vielzahl mobiler genetischer Elemente aufnehmen zu können [27–29]. Bis zu einem Viertel des Genoms kann aus mobilen Elementen bestehen [5]. Diese haben die Anpassung an das komplexe Milieu der Krankenhausumgebung ermöglicht und anhand der Ausprägung und Art der übertragbaren genetischen Vektoren lassen sich so auch krankenhaussassoziierte von den in der Normalbevölkerung verbreiteten Linien deutlich unterscheiden [29, 30]. Unter anderem auch Gene für Virulenzfaktoren, die eine erhöhte Pathogenität vermitteln, werden über Plasmide zwischen Enterokokken ausgetauscht. Ein

1 Einleitung

Beispiel hierfür ist das *enterococcal surface protein* (esp), welches die Adhärenz an extrazellulärer Matrix sowie die Biofilmbildung vermittelt und damit eine wichtige Rolle in der Pathogenese von durch Enterokokken ausgelösten Harnwegsinfekten spielt [31–33]. Diesem Faktor wird eine wichtige Rolle in der Entwicklung eines kommensalen Stammes zum nosokomialen Pathogen zugeschrieben [34, 35].

Dazu kommt noch die extreme Tenazität der Organismen. So können Enterokokken bei Temperaturen zwischen zehn und über 45 °C und bis zu vier Monate auf unbelebten Oberflächen überleben [5, 36].

1.1.5 Unterschiede zwischen *E. faecium* und *E. faecalis*

Trotz der bisherigen gemeinsamen Betrachtung ist es nicht nur für die weiteren Kapitel dieser Arbeit wichtig, sich die Unterschiede zwischen den Spezies *E. faecium* und *E. faecalis* zu vergegenwärtigen. Bereits in der Populationsstruktur wird hier die Verschiedenheit deutlich. Während sich bei *E. faecium* krankenhausedaptierte Linien entwickelt haben, die zum Teil weltweit verbreitet sind, ist die *E. faecalis*-Population in sich homogener und setzt sich aus nebeneinander existierenden Typen zusammen, von denen keiner klar dominiert [37]. Hier lässt sich auch kein Unterschied zwischen Krankenhauserregern und solchen in der Normalbevölkerung finden [28, 38]. *E. faecium* dagegen hat klar abzugrenzende Krankenhauslinien hervorgebracht (Clonal Complex 17) [39, 40]. Stämme dieser Spezies haben zudem ein deutlich breiteres Spektrum an Antibiotikaresistenzen erworben [3, 23]. Deutlich wird der Unterschied in der medizinischen Bedeutung an den aktuellen Surveillance-Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken am Robert Koch-Institut (RKI). So waren von allen Enterokokken, die von 2017 bis 2018 eingesandt wurden, knapp 95 % *E. faecium* und nur 4-5 % *E. faecalis* [22]. Auch in den Vorjahren war die Verteilung ähnlich [6]. Hieraus lässt sich die deutlich größere klinische Relevanz von *E. faecium* ableiten. Diese Daten unterliegen natürlich einem gewissen Bias, da vor allem Isolate eingeschickt werden, bei denen der Verdacht auf eine Antibiotikaresistenz gegeben war.

1.2 Glykopeptid- und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

1.2.1 Historische Entwicklung

Auch wenn Enterokokken mit Resistenzmechanismen gegenüber Glykopeptid-Antibiotika eindeutig ein Problem darstellen, das erst innerhalb der letzten 50 Jahre apparent geworden ist [41], ist der Resistenzmechanismus und seine genetische Grundlage dennoch weitaus älter. So wurden die genetischen Bausteine, die die Unempfindlichkeit gegenüber dem Antibiotikum Vancomycin vermitteln, auch bei Erdkeimen nachgewiesen [42]. Aus derartigen Funden lässt sich ableiten, dass die Resistenzen schon seit Jahrtausenden vorhanden und letztendlich über Gentransfer zu den Enterokokken gekommen sind. Der Einsatz moderner Antibiotika führte schließlich zur Selektion entsprechender resistenter Stämme [43]. Zum ersten Mal beschrieben wurden Resistenzen gegen Vancomycin bei Enterokokken im Jahr 1988 in Frankreich und London und ein Jahr später in den USA [44–46]. Seitdem haben sie sich zunehmend weltweit ausgebreitet. Das Vorkommen von VRE ist in den USA und Europa jedoch verschieden. Während in den Vereinigten Staaten VRE fast ausschließlich in Krankenhäusern zu finden sind, dafür hier jedoch in höherem Maße, ist anfangs in Europa auch ein Reservoir in Tieren und der Normalbevölkerung festzustellen [21]. Dies lässt sich auf unterschiedliche Einsatzbereiche von Glykopeptid-Antibiotika zurückführen. In Amerika kommt Vancomycin in großen Mengen vor allem in Krankenhäusern wegen der hohen Anzahl an MRSA-Fällen zum Einsatz [47], in Europa zählt es dagegen zu den seltener eingesetzten Reserveantibiotika. Allerdings wurde in Europa das verwandte Avoparcin als Wachstumsverstärker in der Tiermast verabreicht. Dessen Verwendung wurde erst 1997 von der Europäischen Kommission verboten [48], eine durchaus kontrovers diskutierte Entscheidung. Das Verbot wurde aufgrund des fehlenden direkten Beweises eines Zusammenhangs zwischen dem Einsatz in der Tiermast und dem Auftreten von Resistenzen im Krankenhaus von einigen Wissenschaftlern kritisiert [49–51]. Dennoch ist mittlerweile zumindest nachgewiesen, dass VRE nach Aufnahme über die Nahrung den menschlichen Gastrointestinaltrakt besiedeln können [52–54]. Zudem ist die VRE-Last auf Fleisch und in der Darmmikrobiota gesunder Personen seit dem Verbot drastisch zurückgegangen [55, 56], was durchaus als Hinweis

1 Einleitung

verstanden werden kann, dass der Einsatz von Avoparcin als Wachstumsverstärker eine Mitverantwortung für die Verbreitung von Glykopeptid-Resistenzen trägt.

Laut dem deutschen Surveillance-Programm SARI (*Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units*), waren im Jahr 2001 nur einzelne VRE-Infektionen auf deutschen Intensivstationen zu beobachten, ein Anstieg wurde dann ab 2007 beobachtet, begleitet durch erhöhte Verbrauchszahlen an Glykopeptiden [57]. Auch das KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) zeigte für den Zeitraum von 2007 bis 2016 einen kontinuierlichen Anstieg der VRE-Anteile an allen nosokomialen Infektionen durch Enterokokken [58]. Das ARS-Programm (*antibiotic-resistance-surveillance*) des Robert Koch-Institutes verzeichnete für das Jahr 2017 bei jeder achten Enterokokken-Infektion die Beteiligung eines Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VREf) [6]. Ein Anstieg der absoluten Zahlen liegt darin begründet, dass insgesamt seit 2012 die Anzahl an *E. faecium*-Isolaten um die Hälfte gestiegen ist [6]. Insgesamt lässt sich zudem ein leichtes Süd-Nord-Gefälle beobachten [59]. Deutschland liegt mit der Resistenzrate von 12,1 % etwas über dem europäischen Durchschnitt von 11,8 %. In Europa haben VRE, je nach Land, einen Anteil von null bis fast 50 Prozent an allen invasiven *E. faecium*-Isolaten [60].

1.2.2 Genetische Grundlage der Glykopeptid-Resistenz

Das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin wirkt durch Bindung an ein Zwischenprodukt in der Peptidoglykan-Bildung und verhindert so die Vernetzung in der Zellwandsynthese [61]. Es gibt verschiedene sog. *van*-Gene, die eine Resistenz gegen diesen Mechanismus vermitteln. Die häufigsten und für *E. faecium* in Deutschland am relevantesten sind *vanA* und *vanB* [7]. Diese führen über eine alternative Bildung eines Peptidoglykan-Vorläufers dazu, dass dessen Aminosäuren-Kette nicht auf D-Ala-D-Ala, sondern auf D-Ala-D-Lac endet und somit die Affinität von Vancomycin für diese Zielstruktur zum Teil drastisch abnimmt [62]. Die Übertragung auf andere Enterokokken findet mithilfe von Transposons statt [63, 64]. Auf diesen mobilen Elementen können zusätzlich auch andere Resistenzmechanismen, wie beispielsweise ein Gen für ein alternatives Penicillin-bindendes-Protein, enthalten sein [65]. Interessanterweise war um die Jahrtausendwende in Europa der *vanA*-Resistenztyp dominant [21]. In Amerika dagegen besaßen mehr *E. faecium* das *vanB*-Gen, vermutlich aufgrund der durch das *vanA*-Gen vermittelten Resistenz gegen Teicoplanin, das in Amerika nicht zum Einsatz kam [66]. In den letzten Jahren

1 Einleitung

hat sich die Verteilung jedoch auch hier in Deutschland verändert [23]. 2016 waren zum ersten Mal mehr VRE mit dem *vanB*- als solche mit dem *vanA*-Gen an das nationale Referenzzentrum geschickt worden [6]. 2018 waren fast 70 Prozent der Einsendungen *vanB*-positiv [22].

1.2.3 Entstehung krankenhausedaptierter Linien

Mittlerweile lassen sich weltweit distinkte Linien von *E. faecium* beobachten, die sich an das Krankenhausmilieu angepasst haben [67, 68]. Diese unterscheiden sich von Isolaten, die in Reservoirs außerhalb von Kliniken zu finden sind, wie im Gastrointestinaltrakt von nicht hospitalisierten Menschen oder Tieren [69]. Die Überlegenheit in der besonderen Krankenhausumgebung liegt in einer Hypermotabilität und der größeren Bereitschaft mobile Elemente aufzunehmen [30, 70]. Zum Teil fehlen den Krankenhausstämmen Zellmechanismen, die das eigene Erbgut vor fremder DNS schützen [71]. Demensprechend sind diese Enterokokken häufiger mit Virulenzfaktoren, wie dem oben angesprochenen *esp* ausgestattet [34]. Es besteht der Verdacht, dass die Krankenhaus-adaptierten Linien mit dem Virulenzfaktor *esp* schon länger bestehen und erst durch die Akquirierung von Antibiotikaresistenzen auffällig geworden sind [21, 72]. Die Aufnahme der Resistenzen durch die virulenten Stämme könnte hier entweder von VRE oder anderen Bakterien im Gastrointestinaltrakt erfolgt sein [73–75].

1.2.4 Risikofaktoren für Infektion und Kolonisation

Wie schon Arias und Murray 2012 vermuteten, sind die Ursachen für den Wandel eines kommensalen zu einem pathogenen Erreger nicht nur, wie bisher suggeriert, beim Bakterium zu suchen, sondern auch durch das betroffene Patientenkollektiv mitbedingt [5]. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Akquisition eines VRE assoziiert sind. So steigt das Risiko mit der Dauer des Klinikaufenthaltes, der Anzahl an Patientenverlegungen innerhalb des Krankenhauses und mit der Länge des postoperativen Aufenthaltes auf einer Intensivstation [76–78]. Auch die Notwendigkeit einer Hämodialyse und die Ernährung über eine Magensonde erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine VRE-Kolonisation [76, 79]. All diese Faktoren sind Hinweise für eine erhöhte Schwere der Grunderkrankungen der Patienten. Unabhängig davon hat ein Patient auch dann ein erhöhtes Risiko mit einem VRE kolonisiert zu werden, wenn er das Zimmer mit einem VRE-positiven Patienten teilt, der vorher das Zimmer belegende Patient VRE-positiv

1 Einleitung

war oder wenn er vom gleichen Personal gepflegt wird wie ein VRE-positiver Patient [78, 80, 81]. Nicht zuletzt hat aber auch der Antibiotikaeinsatz einen wichtigen Einfluss darauf, ob eine Kolonisation stattfindet. Zum einen selektiert die Verabreichung von Glykopeptiden unter den Enterokokken diejenigen heraus, welche ein Resistenzgen besitzen. Unter oraler Therapie mit Glykopeptiden kommt es im Darm zu einer schnellen Zunahme der VRE- und Abnahme der VSE-Population [82, 83]. In der Folge sind auch Infektionen mit den resistenten Erregern häufiger zu beobachten [84]. Auf der anderen Seite findet vor allem durch Antibiotika mit breitem Wirkspektrum eine Selektion von Enterokokken allgemein statt, wie zum Beispiel durch Cephalosporine oder Fluorochinolone, die nicht ausreichend gegen dieses Genus wirken [85, 86]. Es kommt zu einer Dezimierung konkurrierender Mikroben und einer Hemmung des Darmimmunsystems [87]. Gerade für Therapeutika, die gegen Anaerobier wirksam sind, konnte gezeigt werden, dass ihr Einsatz eine Kolonisierung des Gastrointestinaltraktes mit VRE begünstigen oder verlängern kann [88, 89].

1.2.5 Klinische Relevanz

Die Dringlichkeit der VRE-Thematik zeigt sich nicht zuletzt daran, dass eine Infektion mit VRE im Vergleich zu einer VSE-Infektion mit längeren und mehr Krankenhausaufenthalten, einer erhöhten Mortalität und höheren Kosten verbunden ist [90–92]. Dies konnte auch für Blutstrominfektionen nachgewiesen werden [93, 94]. 2017 wurden Vancomycin-resistente *E. faecium* deshalb von der WHO als Antibiotika-resistente Bakterien mit „hoher Priorität“ eingestuft [4]. Wie oben bereits erwähnt, werden zunehmend Resistenzen auch gegen weitere Reserveantibiotika verzeichnet [7]. Eine zusätzliche Befürchtung ist, dass die Vancomycin-Resistenz durch Stämme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), ebenfalls ein multiresistenter Problemkeim, aufgenommen werden könnte. Das Szenario eines endemischen Auftretens solcher Stämme ist bisher zwar noch nicht eingetreten, aber es sind doch einige Fälle beschrieben worden, bei denen die Übertragung einer Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken auf MRSA zu beobachten war [95–97].

1.2.6 Therapie und Prophylaxe

Die medikamentöse Therapie von VRE kann sich äußerst schwierig gestalten und beruht vor allem auf dem Einsatz von Reserveantibiotika. Nicht vergessen werden sollten aber auch die nicht-medikamentösen Therapiebestandteile. Eine konsequente Fokussanierung sowie gegebenenfalls die Entfernung von Fremdkörpern und eine entsprechende Wundversorgung mit Debridement und Drainage sind essentiell für den Erfolg der Behandlung [2]. Grundsätzlich können Infektionen durch Enterokokken bei entsprechender Empfindlichkeit mit Ampicillin behandelt werden [98]. Bei *E. faecalis* liegt die Resistenzrate bei unter zwei Prozent [85]. Allerdings waren von den *E. faecium*-Stämmen mit Vancomycin-Resistenz, die 2016 an das nationale Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken am RKI geschickt wurden, kein einziges mehr Ampicillin-sensibel [6]. In diesen Fällen muss auf ein Reserveantibiotikum zurückgegriffen werden. In Frage kommen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin. Tigecyclin sollte mangels ausreichender Wirksamkeit bei Bakteriämie nur bei Bauchrauminfektionen angewendet werden [98]. Bei systemischen Infektionen sollte entweder Linezolid oder Daptomycin zum Einsatz kommen, wobei für keine der beiden Substanzen eine klare Überlegenheit belegt ist [98]. Allerdings werden mittlerweile regelmäßig und mit steigender Tendenz Resistenzen auch gegen diese beiden Antibiotika gemeldet [6, 7, 22]. Anhand der hier beschriebenen Schwierigkeit der Therapie wird deutlich, welche wichtige Rolle der Prävention von Infektion und Ausbreitung zukommt. Geht es um konkrete Maßnahmen, ist es jedoch schwierig, aussagekräftige Literatur zu finden, die durch adäquate Evidenz gestützt ist [98]. Als Richtlinie kann dennoch die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) gesehen werden, die als Maßnahmen unter anderem Screening, Isolation, Schulung von Personal sowie Reinigungs- und Desinfektionsprogramme aufführt [99]. Zudem ist natürlich die weiter oben angesprochene Auswahl einer sinnvollen antibiotischen Therapie, möglichst unter Erhaltung der natürlichen Darmmikrobiota anzustreben [100]. Hierbei kann auch ein Antibiotic-Stewardship-Programm helfen [99].

1.3 Typisierungsverfahren

Für die richtige Herangehensweise an ein Ausbruchsgeschehen ist eine adäquate Typisierung der VRE-Stämme essenziell. Nur durch eine ausreichend genaue Bestimmung der Verwandtschaft verschiedener Isolate lässt sich klären, ob tatsächlich ein Ausbruch stattfindet oder eine zufällige Häufung sporadischer Nachweise vorliegt. Auch die Erkennung möglicher Übertragungswege und die Evaluation der eingesetzten Präventionsmaßnahmen erfordert den Einsatz geeigneter Typisierungsmethoden. In den folgenden Abschnitten werden zuerst die momentan gängigsten Verfahren zur Typisierung von VRE im Rahmen von Ausbruchsgeschehen erläutert. Im Anschluss wird genauer auf die Fourier-Transformation-Infrarot-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie) eingegangen, deren Einsatz im Zentrum dieser Dissertation stand.

1.3.1 Puls-Feld-Gelelektrophorese (PFGE)

Bei der PFGE handelt es sich um ein Verfahren der Makro-Restriktionsanalyse. Hierbei wird die DNS durch Restriktionsenzyme gespalten und dann auf ein Agarosegel aufgetragen. Durch Anlegen einer Spannung erfolgt eine Auftrennung der unterschiedlich großen chromosomalen DNS-Fragmente, die sich an verschiedenen Positionen im Gel widerspiegelt [101]. Aufgrund der einfachen Auswertung und geringer Kosten war dieses Verfahren lange als Goldstandard zur Typisierung lokal begrenzter Ausbruchsgeschehen anzusehen [102–104]. Die Schwächen des Verfahrens liegen in der zeit- und arbeitsaufwändigen Herstellung und Auswertung der Gele [103]. Zudem ist die subjektive Auswertung fehleranfällig und erfordert erfahrenes Personal [103, 104]. Ein weiterer großer Nachteil ist, dass sich PFGE-Daten schwer zwischen Laboren vergleichen lassen [103].

1.3.2 Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST)

Als MLST wird ein Verfahren bezeichnet, bei dem anstelle des gesamten Genoms nur eine kleine Anzahl von Gensequenzen sogenannter *housekeeping*-Gene verglichen werden. Dabei handelt es sich um für den jeweiligen Organismus essenzielle Stellen im Genom, die jedoch in verschiedenen Varianten (Allelen) auftreten können. Anhand der individuellen Kombination der Allel-Varianten der verschiedenen Gen-Loci lassen sich Stämme bestimmten Sequenztypen (ST) zuordnen [105]. Für die Einordnung der *E. faecium*-Isolate in das Schema werden

1 Einleitung

sieben *housekeeping*-Gene bestimmt [68]. Im Gegensatz zur PFGE-Analyse lassen sich MLST-Typen dank einer kuratierten Online-Datenbank international zwischen Laboren vergleichen [28, 105]. Von allen hier beschriebenen Techniken bietet die MLST aber die geringste Auflösung, der Rückschluss auf das ganze Genom aufgrund von nur sieben Genen ist zudem aufgrund der ständigen Rekombination im Erbgut der Bakterien fehleranfällig [28, 106, 107].

1.3.3 Gesamtgenomsequenzierung (*whole genome sequencing, WGS*)

Die detaillierteste Variante, verschiedene Stämme zu vergleichen ist eine Analyse des gesamten Genoms. Hiermit lässt sich von allen momentan zur Verfügung stehenden Verfahren die größte Auflösung erreichen [108]. Die mit dieser Methode gewonnenen Daten lassen sich zwischen verschiedenen Laboren ohne Informationsverlust austauschen [104]. Zudem können Teile des gewonnenen Datensatzes auch für andere Zwecke, wie die Identifikation von Resistenzgenen und Virulenzfaktoren, verwendet werden [104]. Ein mögliches Problem stellt die rasche Veränderung des Enterokokken-Genoms dar, sodass ein Stamm im Zeitraum zwischen zwei Abnahmen schon so viele genetische Veränderungen angesammelt haben kann, dass er nicht mehr als identisch erkannt wird [104]. Das für diese Arbeit verwendete Verfahren wird als *core genome multi locus sequence typing* (cgMLST) bezeichnet, wobei im Fall von *E. faecium* über 1423 Genloci sequenziert und typisiert werden, die als Kerngenom identifiziert werden konnten [109].

1.3.4 Fourier-Transformation-Infrarot-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie)

Die Möglichkeit, mittels der Infrarot-Spektroskopie Bakterien zu unterscheiden, wurde zwischen 1988 und 1991 erstmals beschrieben [110, 111]. Bei dieser Methode werden mittels Infrarot-Strahlung die kovalenten Bindungen zwischen verschiedenen Molekülen zum Vibrieren gebracht. Diese Vibrationen können dann detektiert und einzelnen Bestandteilen des jeweiligen Bakteriums zugeordnet werden. Die unterschiedlichen Substanzen, aus denen die Organismen aufgebaut sind, also zum Beispiel Polysaccharide, Lipide, Proteine oder Phospholipide, erzeugen ein Signal in spezifischen Wellenlängen [112]. Damit handelt es sich um ein Typisierungsverfahren, dass auf phänotypischen Merkmalen basiert [113]. Anhand der so entstehenden Spektren lassen sich verschiedenen Spezies bis auf Subspezies-Unter-

1 Einleitung

schiede differenzieren [114]. Der große Vorteil dieser Methode liegt in der unkomplizierten Durchführung der Untersuchung. Da das zu typisierende Bakterium als Suspension analysiert wird, ist das Verfahren äußerst schnell und kann einfach angewendet werden [115]. Zudem wird keine große Menge an Reagenzien benötigt und die Kosten sind gering [112]. Zwar ist der Einsatz der FTIR-Spektroskopie schon für einige Krankenhaus-relevante Erreger erprobt worden, die Verwendung zur Typisierung von (Vancomycin-resistenten) *E. faecium* wurde jedoch bislang noch nicht vollständig etabliert [114, 116, 117].

1.4 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit zwei verschiedenen Themen. In einem ersten Schritt gilt es, die methodische Frage zu beantworten, ob die FTIR-Spektroskopie als Typisierungsmethode für VRE in Frage kommt. Zu klären ist dabei auch, ob sich die vom Hersteller vorgegebenen Arbeitsabläufe auf Enterokokken anwenden lassen, welche Anzuchtmedien die besten Anzuchtergebnisse für eine Messung bieten und ob sich die Kosten ohne Qualitätsverlust durch Verzicht auf vom Hersteller bezogenes Material weiter verringern lassen. Im Anschluss daran soll geklärt werden, ob und wie weit die Ergebnisse der FTIR-Spektroskopie kongruent mit anderen bisher verwendeten Typisierungsverfahren sind und wie der Cut-off-Wert bestimmt werden muss, um eine Clustereinteilung vornehmen zu können.

In einem zweiten Schritt, nach der Clusterbestimmung, erfolgte die Auswertung der Aufenthaltsdaten aller Patienten, bei denen am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) im Zeitraum vom April 2016 bis zum März 2017 zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen wurde. Die in der Stammsammlung des Instituts eingefrorenen VRE, die aus den Erstnachweisen isoliert werden konnten, wurden dann mithilfe der FTIR-Spektroskopie typisiert. Durch Verknüpfung der epidemiologischen Daten und der FTIR-Cluster soll dann eine grafische Darstellung erfolgen, die es ermöglicht, potenzielle Übertragungsereignisse zwischen Patienten mit Isolaten des gleichen FTIR-Clusters darzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Auswertung der Patientendaten

2.1.1 Art des VRE-Nachweises

Für die Auswertung wurden die VRE-Nachweise in drei Kategorien eingeteilt. Erfolgte der Nachweis innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme, so gilt der jeweilige VRE als mitgebracht. Erfolgt er danach, so gilt er als nosokomial [118]. Zudem werden noch solche positiven Proben abgegrenzt, die aufgrund eines Screenings entdeckt worden sind. Systematische Eingangsscreenings wurden nur auf den hämatologisch-onkologischen Stationen 20 und 21 durchgeführt sowie zeitweise auf der Station 93, analog zu den Kriterien für MRSA-Risikofaktoren [119].

2.1.2 Unterscheidung von Fällen und Patienten

Für eine feinere Aufschlüsselung und Variablenzuordnung wurde im Rahmen dieser Arbeit zwischen den Kategorien *Fall* und *Patient* unterschieden. Ein Fall ist der Aufenthalt eines Patienten ohne Unterbrechung auf einer Station. Dieser entspricht nicht einem Krankenhausaufenthalt, welcher durch Patientenverlegungen im Haus aus verschiedenen Fällen bestehen kann. Die Summe aller ihm zugeordneten Fälle ergeben die Gesamtzeit, die ein Patient im Untersuchungszeitraum im Krankenhaus verbracht hat.

2.1.3 Ermittlung potenzieller Übertragungsereignisse

Für die Ermittlung möglicher Übertragungsereignisse wurden verschiedene Kriterien angesetzt. Der Patient, bei dem die Kolonisierung stattgefunden hatte, musste seinen positiven Nachweis auf der untersuchten Station erhalten haben. Der Nachweis musste zudem als nosokomial eingestuft, also frühestens am dritten Tag des Krankenhausaufenthaltes erbracht worden sein [118]. Zudem müssen die Isolate vom IR-Biotyper in das gleiche FTIR-Cluster eingeordnet worden und die Patienten zur gleichen Zeit auf der Station anwesend gewesen sein. Hier wurde lediglich ein Abstand der Aufenthalte von 24 Stunden toleriert. Für eine zusätzliche Betrachtung wurde dieses Zeitfenster auf 14 Tage erweitert.

2.2 Probenmaterial

2.2.1 Stammsammlung

Für die Auswahl der zu analysierenden VRE-Isolate diente die Stammsammlung des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) und der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie als Grundlage. In der Stammsammlung wurden alle in der mikrobiologischen Diagnostik des UKR als VRE bestimmten Isolate als Reinkulturen bei -80 °C mithilfe von Kryo-Röhrchen mit Glasperlen eingefroren. Für das VRE-Screening erfolgte der Nachweis mithilfe eines mit Vancomycin angereicherten chromogenen Anzuchtmediums [120]. An diesen Schritt schloss sich eine weitere Bestimmung der genauen Spezies mittels MALDI-TOF-Analyse an [121]. Die Identifikation der *vanA*- und *vanB*-Operone erfolgte mithilfe einer Real-Time-PCR. Die im Rahmen eines VRE-Screening mittels PCR identifizierten Isolate wurden in der Regel noch zusätzlich durch eine Resistenzbestimmung mithilfe eines Bouillon-Mikrodilutionsverfahrens bestätigt [122]. Die MALDI-TOF-Analyse und die Identifikation der *van*-Operone mittels PCR wurden für alle isolierten VRE-Isolate dieser Studie vor dem erneuten Einfrieren als Reinkultur noch einmal wiederholt.

Je nach Fragestellung wurden für dieses Projekt verschiedene Kollektive an Proben aus den Sammlungen ausgewählt und aufgetaut. Lediglich die Vergleichsproben der Teststandards kamen nicht aus der Stammsammlung, sondern aus der Routinediagnostik.

2.2.2 Stammkollektiv für den Vergleich der getesteten Anzuchtmedien

Für den Vergleich der verschiedenen Anzuchtmedien war der Ursprung der Bakterienisolate unwichtig, daher wurden hier die ersten zwölf VRE-Enterokokken-Stämme verwendet, die die mikrobiologische Diagnostik des UKR im Mai 2017 als VRE bestimmt hatte.

2.2.3 Stammkollektiv für die Validierung

Für die Validierung der FTIR-Methode wurden 30 VRE-Isolate aus Blutkulturen verwendet, da für diese Stämme aufgrund eines anderen Projektes bereits Daten anderer Typisierungsverfahren (PFGE, MLST, cgMLST) zum Vergleich vorhanden waren.

2.2.4 Stammkollektiv für die epidemiologische Analyse

Als Zeitraum für die epidemiologische Auswertung der Clustertypen und Patientenbewegungsdaten wurde der April 2016 bis März 2017 angesetzt. Eingeschlossen wurden alle VRE-Isolate, die dem erstmaligen Nachweis eines VRE bei einem Patienten in dieser Zeitspanne entsprachen. Daraus ergaben sich insgesamt 202 VRE-Isolate, von denen lediglich 183 eingefroren vorlagen.

2.2.5 Gramnegative Kontrollstämme für die Teststandards

Zusätzlich wurden noch zwei zufällig ausgewählte Isolate, je ein *Escherichia coli* und ein *Enterobacter cloacae* aus der Routineanalyse der Abteilung für Mikrobiologische Diagnostik in Ergänzung zu den vom Hersteller gelieferten Teststandards eingesetzt. Diese Stämme entstammten damit als einzige Proben nicht der Stammsammlung.

2.3 Anzuchtmedien

Für die Anzucht der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten VRE-Isolate kamen drei verschiedene Kulturmedien zum Einsatz: Der als Fertignährboden bezogene Columbia-Agar mit 5 % Schafblut (Oxoid, Wesel) sowie Müller-Hinton-2-Agar (Biomérieux, Marcy-l'Étoile) und Hirn-Herz-Agar (Merck, Darmstadt). Die beiden letztgenannten wurden in der institutseigenen Nährbodenküche hergestellt.

2.4 IR-Biotyper und Zubehör

2.4.1 IR-Biotyper-Kit

Die 1,5 ml-Suspensionsröhrchen mit Metallzylindern zum Ansetzen der Messproben und die IRTS (*Infra Red Test Standard*) zum Validieren der einzelnen Messdurchläufe wurden aus dem IR-Biotyper Kit (Bruker Daltonics GmbH, Bremen) entnommen.

2.4.2 Mikrotiterplatten

Als Träger für die Proben dienten die vom Gerätehersteller gefertigten Mikrotiterplatten aus Silizium (Bruker Daltonics GmbH, Bremen).

2.4.3 IR-Biotyper

Die Infrarot-spektroskopischen Messungen wurden mithilfe des Bruker FTIR Spektrometers IR Biotyper (Bruker Daltonics GmbH, Bremen) durchgeführt. Bei der zugehörigen Software handelte es sich um die Version 1.5.0.90.

2.5 Allgemeiner Arbeitsablauf

2.5.1 Bakterielle Probenkultivierung

Nach Entnahme aus dem -80 °C-Gefrierschrank wurde aus den Kryoröhrchen mit den entsprechenden Proben jeweils eine Perle mit anhaftendem Bakterienmaterial entnommen und damit eine Columbia-Schafblut-Agarplatte inokuliert. Diese wurde dann entweder für drei Tage bei Raumtemperatur oder für einen Tag im Brutschrank bei 37 °C inkubiert.

Im nächsten Schritt wurde jeweils eine Kolonie mithilfe einer sterilen Einmalöse von der Columbia-Agarplatte entnommen und rasterförmig und deckend auf einer weiteren Platte ausgestrichen. Je nach Versuch kamen hier verschiedene feste Anzuchtmedien zum Einsatz (siehe unten). An diesen Schritt schloss sich eine 24-stündige Inkubationszeit bei 37 °C im Brutschrank an.

2.5.2 Aufbereitung der Teststandards

Die beiden Röhrchen mit den Teststandards IRTS 1 und 2 wurden entsprechend den Herstellerangaben aufbereitet [123]. Nach kurzem Zentrifugieren erfolgte die Zugabe von 90 µl sterilen Wassers und anschließend ein kurzes Mischen mithilfe eines Schüttelgerätes. An eine Einwirkzeit von 15 Minuten schlossen sich die Zugabe von 90 µl reinen Ethanol und ein erneutes Schütteln an. Vor jeder Verwendung wurde die Suspension erneut geschüttelt.

2.5.3 Präparation der Probensuspensionen

Die Aufbereitung der Proben richtete sich ebenfalls nach den Herstellerangaben [123]. Im ersten Schritt erfolgte die Beschriftung und Präparation der im Kit gelieferten Suspensionsröhrchen. Hierzu wurden in jedes Röhrchen 50 µl 70 %iges Ethanol einpipettiert. Mithilfe einer Einmalöse wurde nun von den inkubierten VRE-Platten eine gehäufte Öse an Bakterien entnommen, in das Ethanol eingerührt und das

Röhrchen geschüttelt. Als nächstes wurden 50 µl Wasser zugegeben und das Röhrchen erneut geschüttelt.

2.5.4 Vorbereitung der Messplatten

Die Messungen der Isolate im IR-Biotyper fanden mithilfe einer Silizium-Mikrotiterplatte (Bruker Daltonics GmbH, Bremen) statt. Je 15 µl der unter 2.4.3 beschriebenen Suspensionslösung wurden pro Messpunkt benötigt und jede Probe auf vier Messpunkte pipettiert. Nach Pipettieren von je 12 µl des IRTS 1 und IRTS 2 auf je zwei weitere Messpunkte wurde die gesamte Platte zum Trocknen bei 37 °C in einen Brutschrank gestellt. Sobald die Suspensionen auf allen Messpunkten getrocknet waren, konnte die Messung im Gerät beginnen.

2.6 Validierung

Der oben dargestellte Arbeitsablauf wurde in allen Versuchen angewendet. Je nach Aufbau, Fragestellung und Probenzahl wurden jedoch einzelne Punkte in den verschiedenen Versuchsreihen modifiziert. Dies ist im Folgenden noch einmal detailliert dargestellt.

2.6.1 Vergleich der Anzuchtmedien

Das Vorgehen folgte bei diesem Versuch dem oben beschriebenen Ablauf. Um überprüfen zu können, welches Anzuchtmedium die besten Wachstumsbedingungen für die spätere Messung bietet, wurden verschiedene Anzuchtmedien für die 24-stündige Anzucht vor dem Auftragen der Bakterien auf die Messplatte verwendet. Das Anzuchtmedium ist entscheidend für den Stoffwechselzustand der Bakterien vor der Messung und beeinflusst dadurch die Analyseergebnisse. Jede der elf Proben wurde fünfmal auf Columbia-Agar mit Schafblut, fünfmal auf Hirn-Herz-Agar und sechsmal auf Müller-Hinton-2-Agar ausgestrichen und die daraus resultierenden Suspensionen dann jeweils auf vier Messpunkte verteilt. Die Messungen fanden unter verschiedenen Zusammensetzungen in insgesamt acht Durchläufen statt.

2.6.2 Vergleich zu anderen Typisierungsverfahren

Um die Zuverlässigkeit der FTIR-Spektrometrie zu überprüfen und einen Vergleich zu anderen Typisierungsverfahren herstellen zu können, wurden 30 Proben mit bekannter PFGE-, MLST- und cgMLST-Auswertung wiederholt gemessen. Hierfür

2 Material und Methoden

wurde entsprechend dem oben beschriebenen allgemeinen Arbeitsablauf vorgegangen. Als Agar für die 24-stündige Inkubationszeit wurde, entsprechend den Ergebnissen des Vergleichs der Anzuchtmedien, Müller-Hinton-2-Agar verwendet. Es wurden zehn Messdurchläufe angesetzt, bei denen jede Probe mit je drei Messpunkten vertreten war.

2.6.3 Alternative Probenvorbereitung

Der IR-Biotyper stellt eine, was Messverfahren und Aufwand betrifft, einfach durchzuführende Typisierungsmethode dar. Um das Gerät möglichst kostengünstig zu betreiben, wurde die Möglichkeit getestet, ohne die vom Hersteller bezogenen Kits zu arbeiten.

Dazu wurden zum einen die oben genannten 30 Proben aus Blutkulturen erneut gemessen. In diesem Durchlauf erfolgte das Einrühren jedoch nicht in den Suspensionsröhrchen des Herstellers, welche Metallzylinder zur besseren Lösung der Probe enthalten, sondern in herkömmlichen 1,5 ml-Suspensionsröhrchen (Eppendorf, Hamburg) gemäß dem oben beschriebenen Protokoll. Jede VRE-Probe wurde hierbei zweimal angezüchtet und eingerührt und dann jeweils auf drei Messpunkte pipettiert und gemessen.

Zum anderen wurden gesondert in drei Messdurchläufen die vom Hersteller bezogenen Teststandards ersetzt. Mithilfe des MALDI-TOF waren der IRTS 1 als *Escherichia coli*-Stamm und der IRTS 2 als *Enterobacter cloacae*-Stamm identifiziert worden. Für die drei Durchgänge wurden jeweils die 30 VRE-Isolate aus Blutkulturproben und die beiden zufällig aus der Diagnostik ausgewählten Teststandardorganismen in gleicher Weise, entsprechend dem oben angegebenen Protokoll, erst auf Blutagar und dann auf Müller-Hinton-2-Agar angezüchtet und dann in Suspensionsröhrchen des Herstellers eingerührt. Je Platte, die einem Durchgang entsprach, wurden die Blutkultur-Isolate auf drei und die Teststandards auf zwei Messpunkte aufgetragen und die Proben gemessen.

2.7 Messungen für die epidemiologische Analyse

Für die Analyse der epidemiologischen Zusammenhänge und den Nachweis mutmaßlicher Übertragungsereignisse von VRE-Isolaten wurden die 183 VRE-Proben aus dem Zeitraum zwischen April 2016 und einschließlich März 2017 wie oben be-

schrieben aufbereitet und gemessen. Analog zur Validierung wurde auch hier Müller-Hinton-2-Agar für die 24-stündige Inkubation verwendet. Die Proben wurden in sechs Messreihen unterteilt und jede dieser Untergruppen zweimal, mit je drei Messpunkten pro Probe gemessen. Zusätzlich wurden so lange Nachmessungen in unterschiedlicher Zusammensetzung durchgeführt bis von jeder Einzelprobe vier gültige Messpunkte gewonnen werden konnten. Bei Proben mit uneindeutigen Ergebnissen wurden weitere Nachmessungen durchgeführt.

2.8 Methodik der Spektren-Auswertung

2.8.1 Definition der FTIR-Cluster

Um Infektionsketten nachzuverfolgen und Ausbruchsgeschehen nachzuweisen, muss festgestellt werden können, ob es sich bei VRE-Isolaten verschiedener Patienten um gleiche Bakterienstämme handelte. Dafür wurden alle VRE-Isolate in Gruppen, sogenannte Cluster, zusammengefasst. Dies war nötig, da die FTIR-Spektroskopie zwar die Ähnlichkeit der Isolate misst, jedoch keine Aussage über die genetische Verwandtschaft trifft. Ein Cluster fasst somit verschiedene Isolate zusammen, deren Messergebnisse sich so wenig unterscheiden, dass sie als dem gleichen Stamm zugehörig betrachtet werden können. Entsprechend wurde davon ausgegangen, dass ein potenzielles Übertragungsereignis zwischen zwei Patienten nur vorgelegen haben kann, wenn bei beiden ein VRE-Isolat des gleichen FTIR-Clusters nachgewiesen wurde. Patienten mit VRE-Isolaten aus verschiedenen FTIR-Clustern müssen diese unabhängig voneinander akquiriert haben.

2.8.2 Grundlagen der Auswertung

Durch den Vergleich der gemessenen Spektren der VRE-Proben ließen sich Dendrogramme erstellen, welche zweidimensional die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen den Isolaten darstellten. Hierfür wurde die Einstellung *euklidean average linkage* verwendet [123]. Anhand dieser Dendrogramme ließen sich die Proben in verschieden große Cluster einteilen. Die Trennschärfe ließ sich durch Festlegung des Cut-off-Wertes variieren. Dieser legt fest, welcher Wert des Dendrogrammes für die FTIR-Clustereinteilung berücksichtigt wurde. Je größer der Wert, desto weniger FTIR-Cluster mit jeweils mehr enthaltenen Isolaten. Je kleiner der Wert, desto feiner die Unterscheidung, also mehr und kleinere FTIR-Cluster. Mit der Höhe

des Cut-off-Wertes stieg also die Spezifität und sank die Sensitivität für die Erkennung von Ähnlichkeiten zwischen den Proben.

2.8.3 Aussortierung von gestreuten Spektren

Immer wieder wurden einzelne Messpunkte einer Probe in ein anderes FTIR-Cluster eingeordnet als die restlichen Messpunkte. Hierbei musste die Plausibilität der einzelnen Messpunkte hinterfragt werden. War die Messung plausibel, so musste die FTIR-Clustereinteilung gegebenenfalls manuell angepasst werden. War sie es nicht, so wurde der Messpunkt aus dem Vergleich entfernt, da es sich wahrscheinlich um eine Fehlmessung handelte.

Die tragende Rolle nahm hier die Bestimmung des Cut-off-Wertes ein, der festlegte, an welcher Stelle im Dendrogramm die Zuordnung zu den FTIR-Clustern festgesetzt wurde. Je höher der Wert, desto größer und ungenauer die FTIR-Cluster. Je niedriger, umso kleiner und schärfer. Vom Hersteller wurde ein Wert zwischen 0,15 und 0,2 empfohlen. Zur Auswertung wurde der Regler zuerst auf die 0,2 verschoben. Alle Messpunkte, die sich bei diesem Wert nicht ihrem FTIR-Cluster zuordneten, galten als unplausibel und wurden entfernt. Bei unklarer Verteilung eines FTIR-Clusters wurden zusätzliche Messpunkte nachgemessen, um Klarheit zu schaffen. Im nächsten Schritt wurde der Regler in Richtung der 0,15 bewegt. Dies geschah so lange, bis sich erneut Messpunkte einer Probe in verschiedenen FTIR-Clustern befanden, ein Zeichen, dass die Auflösung zu scharf war und der Regler angepasst werden musste.

2.8.4 Festlegung der FTIR-Cluster

Die Festlegung der FTIR-Cluster im Falle der epidemiologischen Untersuchung ließ die Software an ihre Grenzen stoßen. Da von jeder Probe mindestens vier Messpunkte vorhanden waren, von vielen aufgrund von Messungen wegen uneindeutig gestreuter Einzelproben noch deutlich mehr, konnte die Software nicht alle Messpunkte auf einmal verarbeiten. Dieses Problem wurde umgangen, indem von jeder Probe nur eine begrenzte Anzahl an Messpunkten in die Auswertung miteinbezogen wurde. Da sich Messpunkte, die im gleichen Messlauf gemessen wurden, am stärksten ähnelten, wurde jeweils nur ein Messpunkt einer Probe je Messlauf ausgewählt. Auf diese Art und Weise wurden die Proben FTIR-Clustern zugeteilt. In einer Wiederholung dieser Vorgehensweise, mit jeweils anderen Messpunkten je Messlauf, wurden die Proben ebenso FTIR-Clustern zugeteilt, die sich leicht von

2 Material und Methoden

denen des ersten Durchgangs unterschieden. In der Gegenüberstellung in Abbildung 1 ist dieser Unterschied anhand der verschieden großen und verschieden geformten Dendrogramme verdeutlicht. Durch Vergleich der beiden Zuteilungen konnte nun festgestellt werden, bei welchen FTIR-Clustern es zu wechselnden Zusammensetzungen gekommen war, also welche Isolate, je nach Messpunkt, zu verschiedenen FTIR-Clustern tendierten.

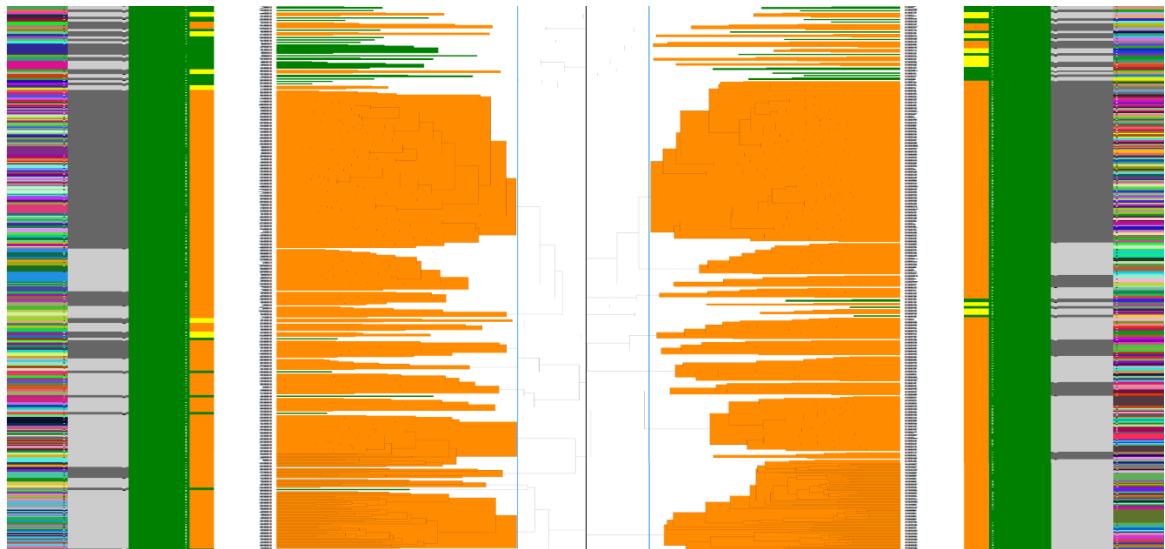


Abbildung 1: Gegenüberstellung der FTIR-Cluster mit verschiedenen ausgewählten Messpunkten.

Die Abbildung ist stark verkleinert. Ganz links durch die bunten Linien dargestellt sind die Messpunkte des ersten Projektes zu erkennen, die einzelnen Messpunkte eines Isolates sind mit der gleichen Farbe markiert. Die Spalte mit den grauen Linien zeigt die verschiedenen FTIR-Cluster, die grüne Spalte zeigt durch ihre Farbe, dass alle Messpunkte der jeweiligen Proben einem FTIR-Cluster zugeteilt werden konnten. Die nächste Spalte zeigt wie viele Isolate in einem FTIR-Cluster vorhanden sind, bei grün ist es nur eines, bei gelb zwei und bei orange mehr. Am weitesten Richtung Mitte ist das Dendrogramm zu sehen, in der jeweiligen Farbe der zuletzt beschriebenen Spalte. Die blaue Linie stellt den Cut-off-Wert dar. Auf der rechten Seite ist, durch den schwarzen Strich in der Mitte geteilt, gespiegelt die gleiche Darstellung für das zweite angelegte Projekt zu sehen.

In zwei weiteren Vergleichsprojekten konnten nun die fraglichen Kohorten in kleineren Gruppen mit allen verfügbaren Messpunkten verglichen und die Proben so eindeutig einem FTIR-Cluster zugewiesen werden. Diese sind in den Abbildungen 2 und 3 zu sehen. Vorher bereits eindeutig zugeordnete Isolate wurden nicht erneut miteinbezogen. Die Benennung der FTIR-Cluster erfolgte jeweils nach einem enthaltenen Isolat.

2 Material und Methoden

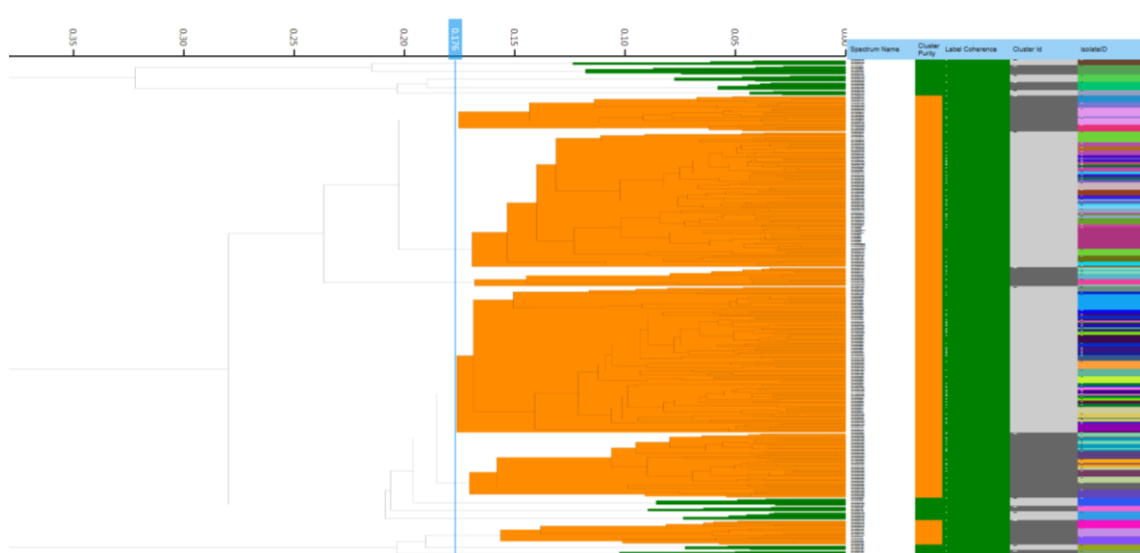


Abbildung 2: Erster Teil der genauen FTIR-Clusterbestimmung.

Auf der rechten Seite sind, dargestellt durch die bunten Balken, die einzelnen Isolate aufgelistet. Alle Messpunkte eines Isolates haben die gleiche Farbe. In der nächsten Spalte sind mit verschiedenen Grautönen die FTIR-Cluster voneinander abgegrenzt. Die grüne Spalte zeigt an, dass jedes Isolat mit allen Messpunkten in nur einem FTIR-Cluster zu finden ist. Die letzte Spalte zeigt die Größe der FTIR-Cluster, ein grünes enthält nur Messungen eines, ein oranges von drei oder mehr Isolaten. Ebenfalls in dieser Farbmarkierung sind daneben die Dendrogramme eingefärbt. Die blaue Linie markiert den Cut-off-Wert, der hier bei 0,176 liegt.

2 Material und Methoden

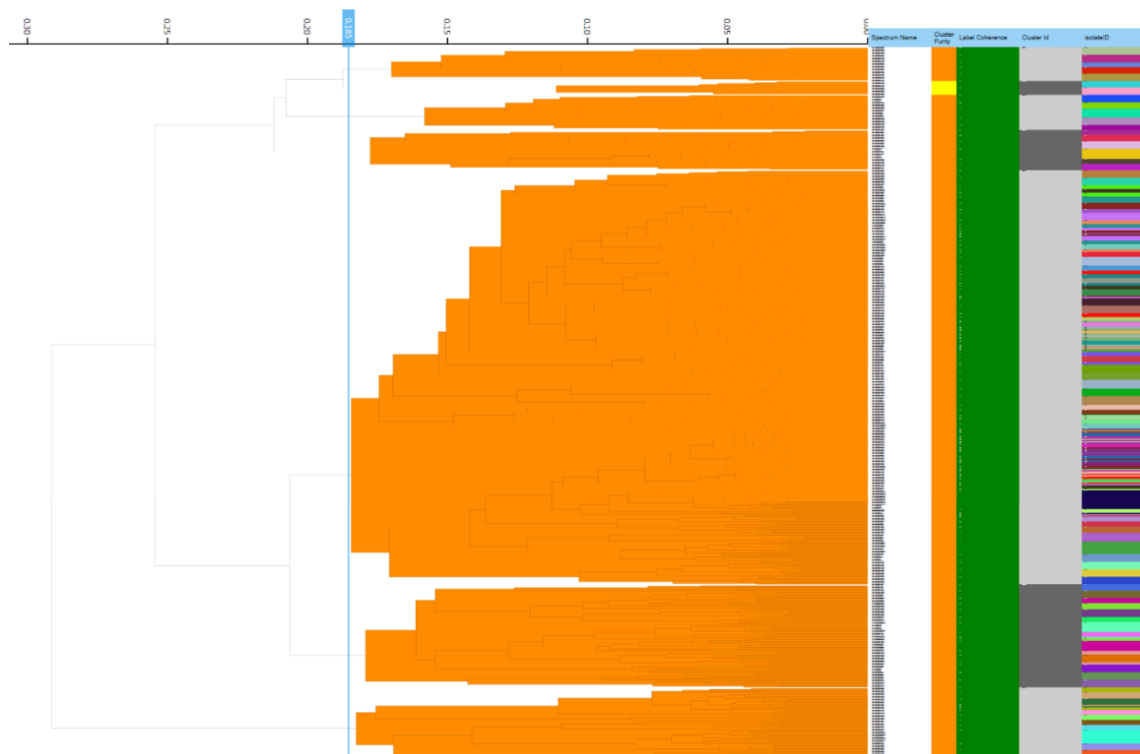


Abbildung 3: Zweiter Teil der genauen FTIR-Clusterbestimmung

Auf der rechten Seite sind, dargestellt durch die bunten Balken, die einzelnen Isolate aufgelistet. Alle Messpunkte eines Isolates haben die gleiche Farbe. In der nächsten Spalte sind mit verschiedenen Grautönen die FTIR-Cluster voneinander abgegrenzt. Die grüne Spalte zeigt an, dass jedes Isolat mit allen Messpunkten in nur einem FTIR-Cluster zu finden ist. Die letzte Spalte zeigt die Größe der FTIR-Cluster, ein grünes enthält nur Messungen eines, ein oranges von drei oder mehr Isolaten. Ebenfalls in dieser Farbmarkierung sind daneben die Dendrogramme eingefärbt. Die blaue Linie markiert den Cut-off-Wert, der hier bei 0,185 liegt.

2.9 Erhebung der Patientendaten

Für die Zusammenstellung der nötigen Daten der Patienten wurden das Computersystem der Diagnostik der medizinischen Mikrobiologie, Nexus Swisslab (Nexus Swisslab GmbH, Berlin), und das Kliniknetzwerkprogramm SAP (SAP SE, Walldorf) verwendet. Mit den hieraus gewonnenen Daten wurde eine Tabelle in Microsoft Office Excel generiert. Die Pseudonymisierung wurde dadurch gewährleistet, dass jeder Probe zum einen eine Befundnummer in der Diagnostik zugewiesen worden war, die in jedem Jahr nur einmal vergeben wird und zum anderen eine Stammnummer, mit der die Probe in der Stammsammlung eingefroren wurde. Letztere wurde als anonymisierter Platzhalter für den Namen des Patienten verwendet.

2.10 Statistische Methodik

Zur Bestimmung der Diskriminationsfähigkeit des Verfahrens wurde der *Simpson's diversity index* (SDI) bestimmt [124, 125]. Um die Konkordanz zwischen den verschiedenen Typisierungsverfahren zu bewerten, wurde auf den adjustierten Rand-Index und den adjustierten Wallace-Koeffizienten zurückgegriffen [126, 127]. Die entsprechende Analyse der Daten erfolgte mithilfe der o. g. Verfahren auf der Website www.comparingpartitions.info.

2.11 Ethikvotum

Gemäß der Entscheidung der Ethikkommission an der Universität Regensburg vom 25.04.2018 unter dem Aktenzeichen 18-989-104 lagen gegen die Durchführung dieses Forschungsvorhabens keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken vor. Der Antrag erfolgte unter Angabe des Arbeitstitels „Molekulare Epidemiologie von nosokomialen Krankheitserregern“.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der analysierten VRE-Isolate

3.1.1 Sortierung der Isolate

Nicht alle initial eingeschlossenen Proben wurden für diese Arbeit verwendet. Von allen 200 weggefrorenen Stämmen konnten vier (2,0 %) nicht gemessen werden, da sie sich nicht anzüchten ließen. Bei drei weiteren Proben (1,5 %) handelte es sich um Stämme der Spezies *E. gallinarum* und bei zwei (1,0 %) gar nicht um Enterokokken. Die übrigen Proben waren allesamt *E. faecium*. Elf Proben (5,5 %) waren nachweislich Vancomycin-sensible *E. faecium*, zwei ließen sich mithilfe der FTIR-Spektroskopie nicht messen (1,0 %) und weitere zwei (1,0 %) ergaben kein eindeutiges Spektrum. Für die folgenden Betrachtungen sind daher lediglich die 176 (88,0 %) Vancomycin-resistenten *E. faecium* eingeschlossen, welche sich mit der FTIR-Spektroskopie typisieren ließen. In Abbildung 4 lässt sich die oben beschriebene Verteilung nachvollziehen.

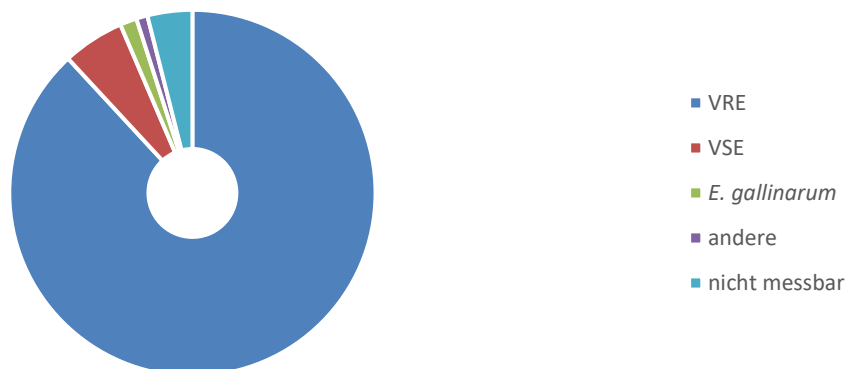


Abbildung 4: Spezieszuordnung der Proben

Dargestellt sind die Anteile, die die verschiedenen Enterokokken Spezies und nicht messbaren Proben an der Gesamtzahl aller aus den Erstabnahmen isolierten Proben einnehmen. Die Abkürzung VRE steht für Vancomycin-resistente *E. faecium*, VSE für Vancomycin-sensible *E. faecium*.

3.1.2 Genotyp der Glykopeptidresistenz der VRE-Isolate

Als Grundlage der Grafiken und Vergleiche im Rahmen dieser Arbeit wird auf eine zusätzliche Bestimmung der *van*-Gene zu den bereits im Rahmen der klinischen Diagnostik erhobenen Befunden zurückgegriffen. Dies ist in der Tatsache begründet, dass diese im Zweifelsfall wiederholt und durch zusätzliche Untersuchungen

3 Ergebnisse

bestätigt wurden. Es zeigte sich, dass dabei mit 111 die meisten Stämme das *vanA*-Gen besaßen (63,1 %).

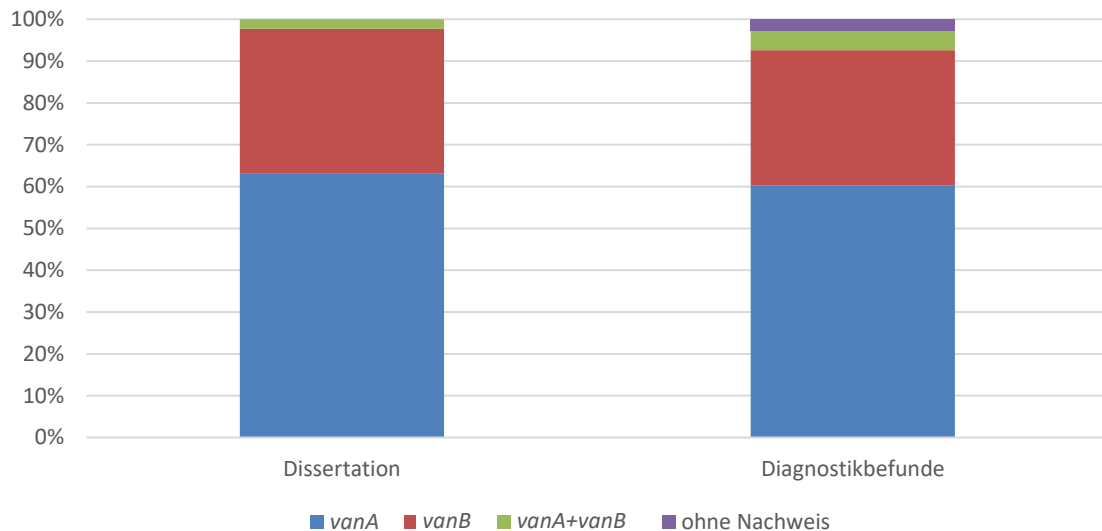


Abbildung 5: Verteilung der *van*-Gene

Rechts sind die Ergebnisse der *van*-Genbestimmung durch das klinisch-diagnostische Labor der medizinischen Mikrobiologie dargestellt. Der linke Balken entspricht der erneuten Bestimmung im Rahmen dieser Dissertation.

Bei 61 (34,7 %) ließ sich das *vanB*-Gen nachweisen und nur ein kleiner Teil (2,3 %) besaß beide Gene. Dies wird an der oben zu sehenden Grafik (Abb. 5) veranschaulicht. Die Bestimmungen der *van*-Zugehörigkeit in der Diagnostik und im Rahmen dieser Arbeit führten zu geringfügig verschiedenen Ergebnissen. So ergab die Bestimmung in der klinischen Diagnostik nur bei 106 Isolaten das Gen des Typs *vanA* (60,2 %) und bei 57 *vanB* (32,4 %), dafür ergaben sich jedoch acht Bestimmungen, bei denen beide nachzuweisen waren (4,6 %). Zudem war in der Diagnostik bei fünf Proben (2,8 %) kein Nachweis eines *van*-Gens möglich.

In Abbildung 6 ist dargestellt, dass der Unterschied in der Bestimmung fast ausschließlich durch den nicht übereinstimmenden Nachweis eines zweiten *van*-Genes bedingt war. So wurde bei Stämmen, die in der Diagnostik als *vanA*- oder *vanB*-positiv bestimmt wurden, im Rahmen dieser Arbeit bei einer abweichenden Bestimmung stets nur ein zusätzliches Gen nachgewiesen, aber nicht alleinig das zuvor nicht nachgewiesene Gen. Oder der umgekehrte Fall trat ein und es konnte bei zuvor zwei Genen nur eines der zuvor bestimmten erkannt werden. Da in diesem Kollektiv schon alle Proben aussortiert wurden, für die weder die Diagnostik noch

3 Ergebnisse

die erneute Bestimmung im Rahmen dieser Arbeit ein *van*-Gen nachweisen konnten, ergab sich das dargestellte Bild, bei dem sich alle Proben ohne Befund in der Diagnostik durch die Bestimmung im Rahmen dieser Arbeit eindeutig einordnen ließen.

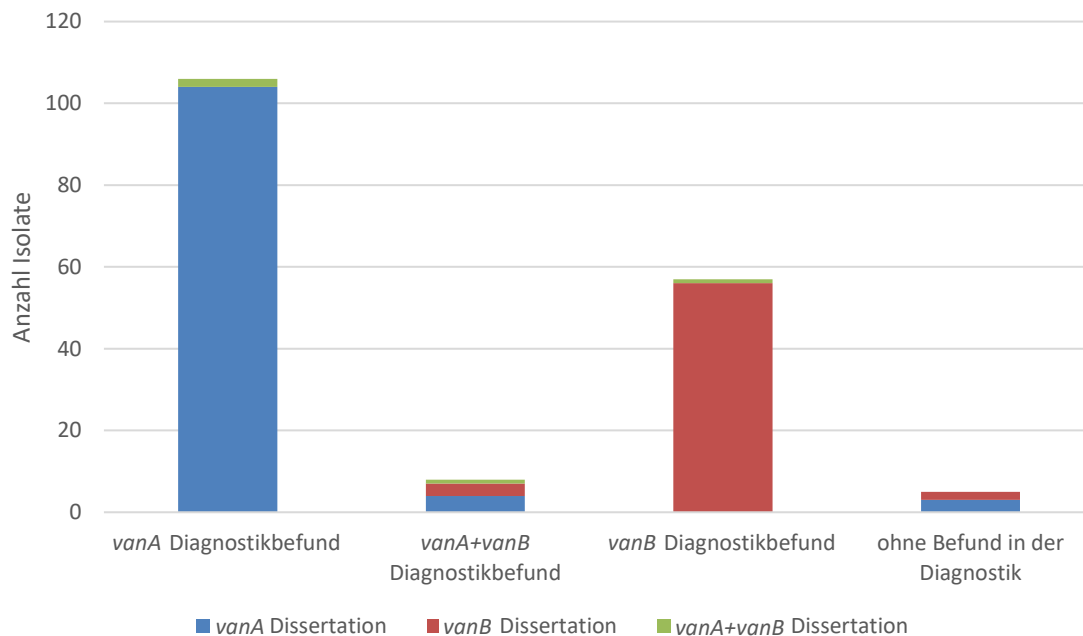


Abbildung 6: Unterschiede in der *van*-Gen Bestimmung.

Als Balken dargestellt sind die Isolate, bei denen in der Diagnostik ein bestimmtes *van*-Gen oder beide Gene nachgewiesen wurden. Farblich markiert ist der Anteil dieser Isolate, für die sich bei der erneuten Analyse im Rahmen dieser Dissertation ein anderer *van*-Genotyp ergab.

3.1.3 Analyse der Herkunft der VRE-Isolate

In der folgenden Abbildung (Abb. 7) ist dargestellt, wie viele der VRE-Nachweise als nosokomial und wie viele als mitgebracht eingeordnet wurden. Nachweise im Rahmen einer Screening-Maßnahme sind gesondert aufgeführt. Mit 87 war fast die Hälfte der Nachweise nosokomial (49,4 %). 49 (27,8 %) wurden als mitgebracht erfasst und 31 (17,6 %) wurden aufgrund einer Screening-Maßnahme erbracht. Bei neun Fällen (5,1 %) ließ sich nicht ermitteln, ob die VRE im Krankenhaus oder schon vorher akquiriert worden waren.

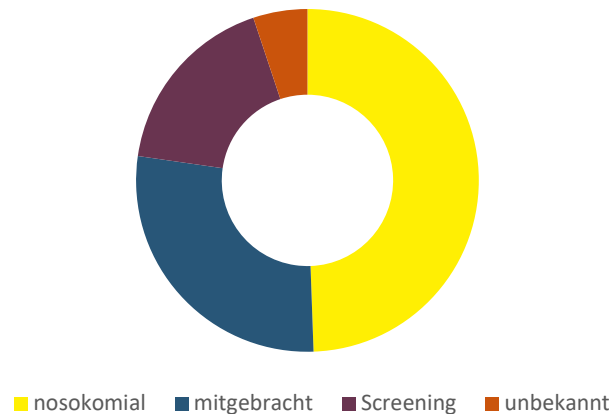


Abbildung 7: Ursprung der VRE

Je ein Abschnitt des Kreises stellt die Menge der nosokomialen, der mitgebrachten und der aufgrund eines Screenings erfolgten Nachweise dar. Der rote Keil markiert die Nachweise, bei denen die Umstände nicht bekannt sind.

3.1.4 Verteilung der Entnahmematerialien

In Tabelle 3 ist aufgeführt, wie viele der Proben aus welchem Entnahmematerial isoliert wurden. Der mit Abstand größte Teil, 125 Nachweise (71,0 %), stammten von Perianal- oder Rektalabstrichen. Die restliche Menge verteilte sich auf viele verschiedene Materialien mit jeweils recht geringer Anzahl einzelner Probenarten. So waren die nächsthäufigsten Materialien, aus denen die VRE isoliert wurden, Drainagesekrete und Urin, mit jeweils nur 5,1 %. Die restliche Verteilung ist in der folgenden Übersicht aufgeführt. Unter *Sonstige* wurden alle Probenmaterialien zusammengefasst, die nur einmal im Untersuchungszeitraum vorkamen oder nicht eindeutig beschriftet waren. Auf welchen Stationen Besiedlungen welchen Materials am häufigsten nachgewiesen wurden, ist in einem späteren Kapitel dargestellt.

3 Ergebnisse

Entnahmematerial	Anzahl Isolate	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	125	(71,0)
Drainagesekret	9	(5,1)
Urin	9	(5,1)
Wundabstrich	7	(4,0)
Blutkultur	5	(2,8)
Gallenflüssigkeit	4	(2,3)
Abszessabstrich	2	(1,1)
Intraoperativer Abstrich	2	(1,1)
Sonstige	13	(7,4)
Summe	176	(100)

Tabelle 1: Entnahmematerialien.

Den links aufgelisteten Entnahmematerialien sind jeweils rechts die absolute und relative Anzahl der daraus isolierten VRE gegenübergestellt.

3.2 Beschreibung des Patientenkollektives

3.2.1 Alter und Geschlecht

Wie in Abbildung 8 veranschaulicht wird, waren 112 der 176 Patienten männlich (63,6 %) und 64 weiblich (36,4 %).

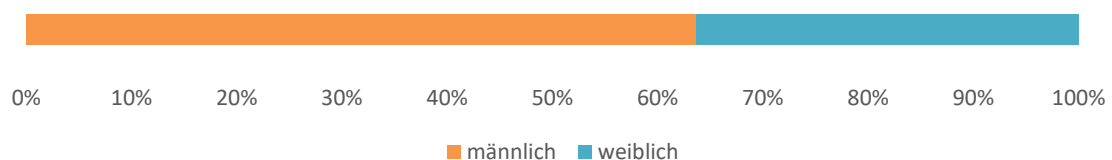


Abbildung 8: Geschlechterverteilung.

Der orangene Teil des Balkens stellt die Menge männlicher, der blaue die Menge weiblicher Patienten dar.

Der Altersdurchschnitt lag bei 61,15 Jahren (SD = 14,93), wobei der jüngste Patient acht und der älteste 90 Jahre alt war.

3.2.2 Probenentnahmen

In Abbildung 9 lässt sich die monatliche Verteilung der VRE-Erstnachweise über das Jahr hinweg betrachten. Im August 2016 wurden mit 23 Proben (13,1 %) die meisten Stämme isoliert, im September 2016 mit neun (5,1 %) die wenigsten. Im

3 Ergebnisse

Januar wurde bei zehn Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (5,7 %), im November bei elf (6,3 %) und in den Monaten Oktober, Dezember und März bei jeweils 13 (7,4 %). Im Februar erfolgten 14 (8,0 %), im Mai 15 (8,5 %), im Juli 16 (9,1 %) und im Juni 18 VRE-Erstnachweise (10,2 %). Die zweithöchste Menge an Nachweisen wurde mit 21 im April erreicht (11,9 %). Die Kurve verläuft in Wellen, nach jedem Anstieg im Vergleich zum Vormonat erfolgte immer wieder ein Rückgang und nach jedem Rückgang ein Anstieg. Zudem war zwischen August und September ein Wendepunkt zu finden, da die Werte davor allesamt über und die Werte danach unter dem Gesamtdurchschnitt des Untersuchungszeitraumes von 14,67 Nachweisen (SD = 4,07) lagen. Es wird außerdem deutlich, dass der Rückgang vor allem durch eine Abnahme von *vanA*-positiven Isolaten erfolgte, während die Tendenz der *vanB*-positiven eher konstant blieb.

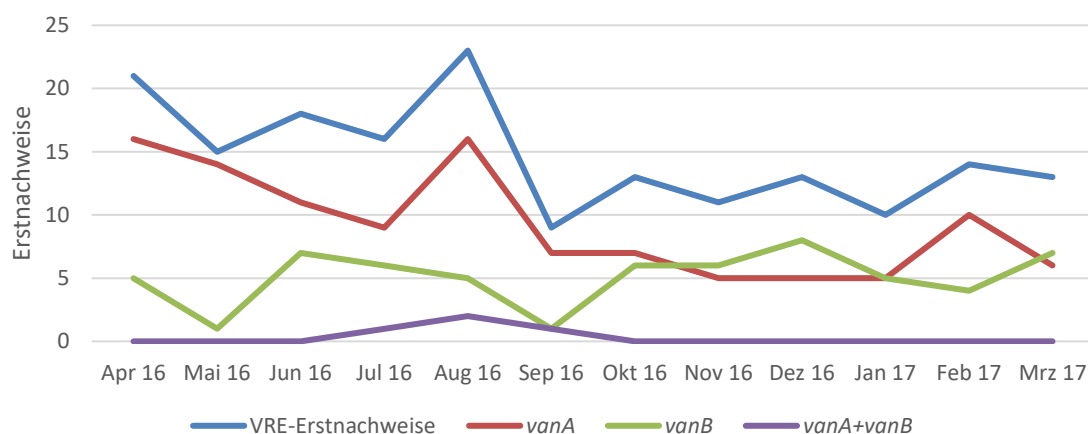


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise pro Monat.

Aufgetragen sind unten die jeweiligen Monate. Im Graphen angetragen ist die Summe der Nachweise und die jeweiligen Anteile, die auf Isolate mit den Resistenzgenen *vanA*, *vanB* oder beiden entfielen.

In der untenstehenden Abbildung (Abb. 10) ist dargestellt, wie viele Probenentnahmen insgesamt bei den Patienten stattfanden. Der VRE-Erstnachweis ist hier mit inbegriffen. Bei 97 Patienten (55,1 %) wurde nur einmal im Zeitraum der Betrachtung eine Abnahme durchgeführt. Bei 42 (23,9 %) fanden zwei Entnahmen statt. Nur 8,0 % der Patienten erhielten drei, 9,1 % vier Entnahmen. Bei nur fünf Patienten (2,8 %) wurden fünf Proben entnommen und bei den zwei verbleibenden (je 1,1 %) sieben und acht Proben.

3 Ergebnisse

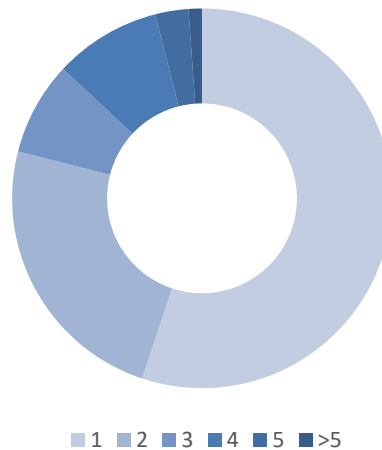


Abbildung 10: Anzahl Abnahmen je Patient.

Farbig dargestellt sind in der Grafik die Anteile der Patienten, die eine bestimmte Anzahl an VRE-positiven Abnahmen im Untersuchungszeitraum hatten. Je dunkler der Keil, desto mehr Abnahmen.

In Abbildung 11 ist zu sehen, auf welcher der Stationen der erste VRE-Nachweis stattfand. Jede fünfte Abnahme, die erstmalig zu einem positiven Ergebnis bezüglich der Vancomycin-Resistenz führte, wurde auf der Station 92 durchgeführt (21,0 %). Danach kamen an zweiter und dritter Stelle die Stationen 20 und 21 mit 24 (13,6 %) und 21 (11,9 %) Abnahmen. Auf Station 90 fanden 15 (8,5 %), auf Station 93 14 (8,0 %), auf Station 97 13 (7,4 %), auf Station 56 acht (4,6 %) und auf Station 17 sieben (4,0 %) Abnahmen statt. Auf den Stationen 14, 48 und 57 wurde jeweils bei vier Patienten (2,3 %) und auf den Stationen 10, 15, 19 und 60 jeweils bei drei Patienten (1,7 %) zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen. Die Station 47 war für zwei Nachweise verantwortlich (1,1 %). Auf den verbleibenden Stationen 55, 58, 59, 61, 82, 84 und 91 kam es im Verlauf des Untersuchungszeitraums jeweils nur zu einem VRE-Nachweis (0,6 %). Bei vier Patienten (2,3 %) erfolgte der erste Nachweis eines VRE bei einem ambulanten Termin oder Aufenthalt in der Tagesklinik. Da diese Patienten später im Laufe des Untersuchungszeitraumes auch stationär im UKR aufgenommen wurden, sind sie hier ebenfalls erfasst worden. Im Mittel fanden auf jeder Station 5,38 VRE-Erstnachweise statt ($SD = 8,40$), wobei nicht nur die in der Abbildung aufgeführten, sondern alle in Tabelle 2 genannten Stationen berücksichtigt wurden, auch solche ohne VRE-Erstnachweise.

3 Ergebnisse

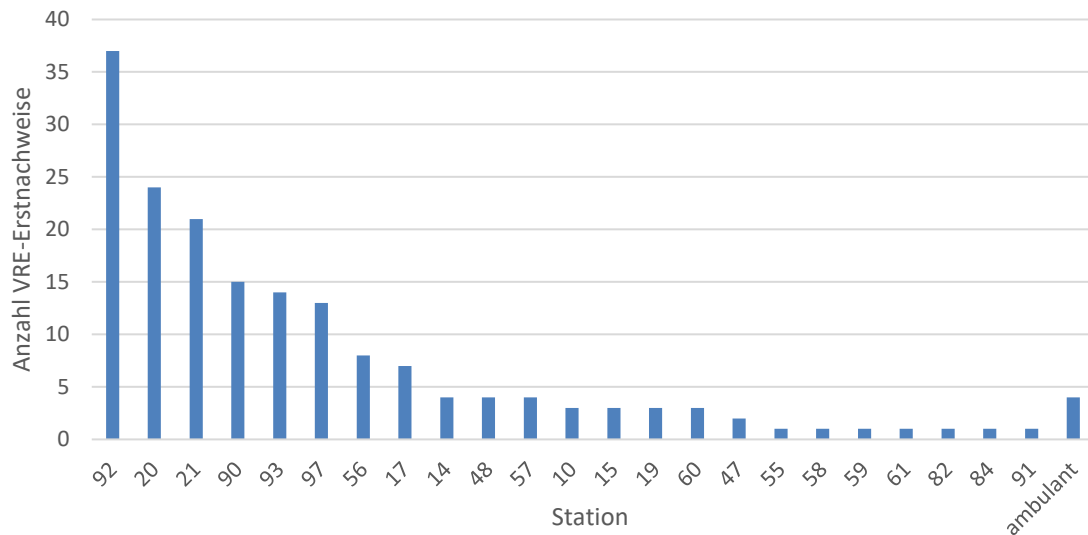


Abbildung 11: Anzahl der VRE-Erstnachweise nach Stationen.

Horizontal sind die Stationen aufgetragen, vertikal die Anzahl der VRE-Erstnachweise, die zum erstmaligen Nachweis eines VRE im Untersuchungszeitraum bei einem Patienten führten. Geordnet sind die Stationen nach der Häufigkeit der Nachweise, die ambulant entstandenen Nachweise sind am Ende zusammengefasst.

3 Ergebnisse

Die Zuordnung der Stationen zur entsprechenden Klinik ist in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Klinik	Stationen
Innere I (Gastroenterologie)	10, 14, 15, 92
Innere II (Kardiologie, Pulmologie)	18, 19, 93
Innere III (Hämatologie und Onkologie)	20, 21
Nephrologie	17
Pulmologie/Herz- und Thoraxchirurgie	46
Chirurgie	56, 57, 90
Unfallchirurgie	54, 55
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	47
Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie	11, 58, 61, 97
Neurochirurgie	59
Neurochirurgie/Anästhesiologie	91
Augenheilkunde/Chirurgie	48
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	51, 52
Dermatologie	52, 53
Kinder- und Jugendmedizin	82, 84
Strahlentherapie	12
Nuklearmedizin	13
Sammelstation	60

Tabelle 2: Übersicht über die Stationen und die zuständigen Abteilungen.

Dargestellt sind links die Fachabteilungen und rechts die Stationen, die in deren Zuständigkeit fallen. Die Nephrologie wird, aufgrund der Einordnung als Risikobereich, getrennt von der restlichen Klinik der Inneren II, der sie eigentlich angehört, betrachtet. Bei Station 48 handelt es sich um eine gemischte Station der Chirurgie und Augenheilkunde, die Station 91 wird von den Abteilungen für Neurochirurgie und Anästhesiologie gemeinsam betreut. Bei der Station 21 handelt es sich um die Station für Knochenmarkstransplantierte und die Stationen 90, 91, 92, 93 und 97 sind Intensivstationen.

3.2.3 Krankenhausaufenthalte

Die VRE-positiven Patienten hielten sich im Untersuchungszeitraum im Durchschnitt 2,43 Mal im UKR auf (SD = 1,62). Während eines Krankenhausaufenthaltes wechselten die Patienten zum Teil mehrfach die Station. Im Mittel ergaben sich für den Untersuchungszeitraum 4,95 Stationsaufenthalte (SD = 3,43) für jeden Patienten. Von diesen Aufenthalten galten die Patienten im Schnitt bei 2,74 Stationsaufenthalten (SD = 2,02) als VRE-positiv. Im Zeitraum 365 Tage vor der jeweiligen Abnahme der ersten VRE-positiven Probe waren die Patienten im Mittel 2,23 Mal im Krankenhaus (SD = 1,72). 64 Patienten waren im Untersuchungszeitraum einmal (36,4 %), 50 zweimal (28,4 %), 27 dreimal (15,3 %) und 12 viermal im Krankenhaus (6,8 %). Fünfmal waren elf (6,3 %), sechsmal sechs (3,4 %) und siebenmal fünf Patienten stationär (2,8 %). Ein einziger Patient kam im betrachteten Jahr auf acht Aufenthalte (0,6 %). Im Zeitraum 365 Tage vor dem ersten VRE-Nachweis bei ihnen waren 85 der Patienten einmal im UKR (48,3 %), 45 zweimal (25,6 %), 15 dreimal (8,5 %) und fünf viermal (2,8 %). Fünf Aufenthalte ergaben sich für elf Patienten (6,3 %), sechs für zehn (5,7 %), sieben für drei (1,7 %) und acht für zwei (1,1 %). In Abbildung 12 ist die Anzahl der Aufenthalte für den Untersuchungszeitraum und das Vorjahr im Vergleich zu sehen. Vor allem die Gruppe der Patienten, die nur einmal im Krankenhaus war, ist im rechten Balken größer. Zu beachten ist hier, dass sich die beiden Zeiträume, je nach Datum des VRE-Erstnachweises, mehr oder weniger überschneiden. Interessant ist auch, dass mehr als zwei Drittel der Patienten im Untersuchungszeitraum zweimal oder weniger im Krankenhaus waren (64,8 %). Gleiches gilt für den Zeitraum vor dem VRE-Erstnachweis (73,9 %).

3 Ergebnisse

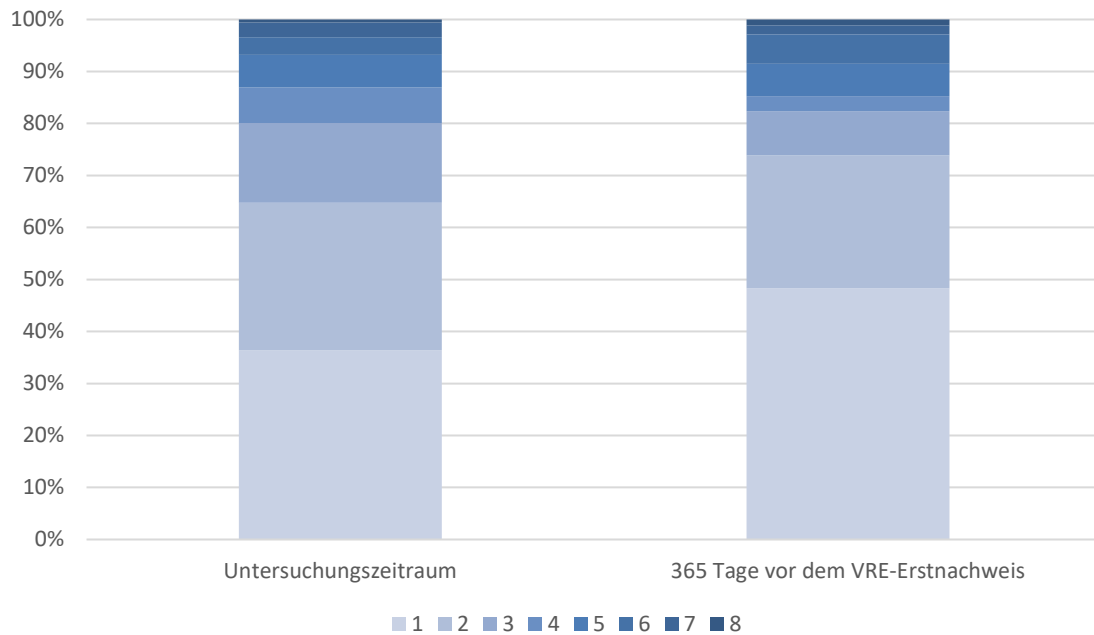


Abbildung 12: Anzahl der Aufenthalte je VRE-Patient.

Der linke Balken zeigt, wie viele der VRE-Patienten im Untersuchungszeitraum wie viele Krankenhausaufenthalte im UKR hatten. Der rechte zeigt die gleichen Daten für den Zeitraum jeweils 365 Tage vor dem ersten VRE-Nachweis des jeweiligen Patienten.

3.2.4 Krankenhaustage

Bezüglich der Anzahl an Tagen, die die Patienten im Krankenhaus waren, wurden drei verschiedene Variablen erhoben. Die Zeit, die sie insgesamt im Untersuchungszeitraum im UKR verbrachten, und der Teil dieser Zeit, der nach dem positiven Nachweis eines VRE lag, in dem sie also als VRE-positiv anzusehen waren. Zusätzlich wurde noch erhoben, wie viele Tage die Patienten vor dem ersten VRE-Nachweis im Krankenhaus verbracht hatten. Je nach Abnahmedatum überschneidet sich dieser Zeitraum mehr oder weniger mit dem Untersuchungszeitraum. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei den betrachteten Patienten 58,62 Tage (SD = 44,09), davon 31,71 Tage (SD = 32,63) VRE-positiv. Im Jahr vor der jeweiligen Abnahme des ersten positiven Befundes, der zum Einschluss in das Kollektiv dieser Untersuchung führte, waren im Durchschnitt 42,86 Tage (SD = 44,25) im stationären Umfeld verbracht worden.

3.2.5 FTIR-Cluster

Durch die FTIR-Messung wurde jedem Patienten anhand des zuerst bei ihm isolierten VRE-Stammes ein FTIR-Cluster zugeteilt. Es ergaben sich 39 FTIR-Cluster, welche jeweils nach einem enthaltenen Isolat benannt wurden. In Abbildung 13 sind die 20 FTIR-Cluster dargestellt, die sich aus mehr als einem Isolat zusammensetzen. Mit 49 Isolaten (27,8 %) ließen sich die meisten Proben dem FTIR-Cluster 10 zuordnen. 17 Isolate (9,7 %) wurden in das FTIR-Cluster 12, 16 in das FTIR-Cluster 20 (9,1 %) und 13 in das FTIR-Cluster 9 eingeteilt (7,4 %). Im FTIR-Cluster 65 konnten zehn (5,7 %), im FTIR-Cluster 230 acht (4,6 %), im FTIR-Cluster 66 sechs (3,4 %) und in den FTIR-Clustern 70 und 166 jeweils fünf Isolate (2,8 %) zusammengefasst werden. Das FTIR-Cluster 138 wurde durch vier Isolate (2,3 %) gebildet. Die FTIR-Cluster 14, 16, 93 und 115 setzen sich aus jeweils drei (1,7 %) und die FTIR-Cluster 8, 87, 114, 177, 188 und 326 aus jeweils zwei Isolaten zusammen (1,1 %). Nicht aufgeführt in der Abbildung sind die FTIR-Cluster 2, 3, 6, 30, 45, 53, 74, 99, 101, 102, 132, 144, 150, 160, 185, 202, 270, 332 und 432, diese FTIR-Cluster bestanden jeweils nur aus einem Isolat (0,6 %).

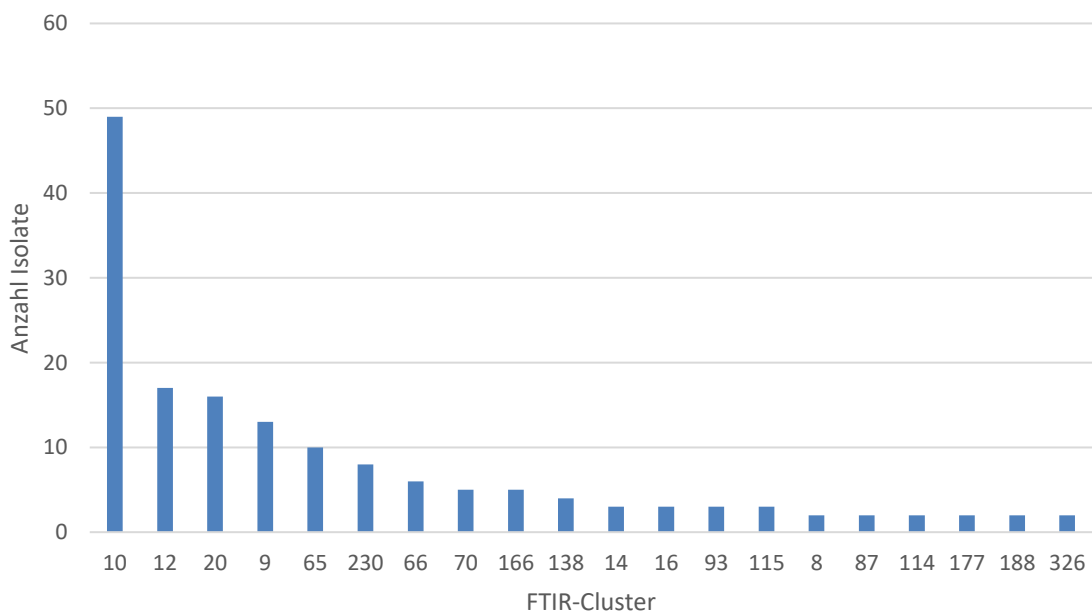


Abbildung 13: Verteilung der VRE-Isolate auf die FTIR-Cluster.

Dargestellt sind alle FTIR-Cluster, die sich aus mindestens zwei Isolaten zusammensetzen. Geordnet sind sie nach der Häufigkeit.

3.3 Methodenetablierung

3.3.1 Vergleich verschiedener Anzuchtmedien

In der untenstehenden Tabelle sind die Ergebnisse aufgeführt, die durch die Verwendung der verschiedenen Nährböden für die Anzucht der gleichen Stämme bei der Messung erzielt werden konnten. Es zeigt sich, dass die Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut zur geringsten Menge valider Messungen führte (60,9 %). Nach Anzucht auf Müller-Hinton-2-Agar waren knapp über drei Viertel (76,9 %) und nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar fast 85 Prozent (84,6 %) der Messungen valide. Für die Auswertung als FTIR-Cluster mussten solche Proben entfernt werden, die sich deutlich abseits der restlichen Messpunkte des gleichen Stammes in ein FTIR-Cluster einordnen, da es sich hierbei um mutmaßliche Fehlmessungen handelte. Wurden die Proben auf Columbia-Agar mit Schafblut gezogen, waren 7,3 % der Proben nicht verwertbar, bei Anzucht auf Müller-Hinton-Agar 1,9 % und bei Verwendung von Hirn-Herz-Agar 5,5 %. Für eine Auswertung standen am Ende also nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut 118 Messpunkte (53,6 %), nach Anzucht auf Müller-Hinton Agar 198 Messpunkte (75,0 %) und nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar 174 Messpunkte (79,1 %) zur Verfügung.

	Messpunkte gesamt	Valide Messungen	(%)	Versprengte Messpunkte	(%)
Columbia-Agar mit Schafblut	220	134	(60,9)	16	(7,3)
Müller-Hinton Agar	264	203	(76,9)	5	(1,9)
Hirn-Herz Agar	220	186	(84,6)	12	(5,5)

Tabelle 3: Sortierung der Messpunkte zum Anzuchtmedienvergleich.

Dargestellt sind für die drei Arten von Anzuchtmedien, wie viele Messpunkte insgesamt gemessen wurden, wie viele den Qualitätstest des Messgerätes bestanden und wie viele letztendlich als Fehlmessungen aussortiert werden mussten. Die Prozentangaben in den Klammern beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl aller gemessener Punkte.

Mithilfe des Chi-Quadrat-Testes ließ sich testen, inwiefern es sich dabei um signifikante Unterschiede handelte. Die Anzahl der vom Gerät als valide erkannten Messpunkte war sowohl nach Anzucht der Proben auf Columbia-Agar mit Schafblut als auch nach der Anzucht auf Müller-Hinton Agar signifikant geringer als nach Anzucht auf Hirn-Herz Agar ($p < 0,05$). Nach Entfernung der versprengten Messpunkte er-

3 Ergebnisse

hielt man die effektiv für die FTIR-Clusterung zur Verfügung stehenden Messpunkte. Auch nach Abzug der versprengten Punkte blieben signifikant weniger Messpunkte nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut im Vergleich mit den anderen beiden Anzuchtmedien übrig ($p < 0,05$). Nach Entfernung der versprengten Messpunkte war der Unterschied in der Anzahl verwertbarer Messungen nach Anzucht auf Müller-Hinton Agar und Hirn-Herz Agar nicht mehr signifikant ($p = 0,14$).

Zwei Stämme konnten nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar keinem eindeutigen FTIR-Cluster zugeordnet werden, sondern verteilten sich, auch nach Entfernung gestreuter Einzelmesspunkte, auf zwei Mischcluster. Wie in den Abbildungen 14 bis 16 dargestellt ist, in denen jeweils die FTIR-Clusterbildung vor und nach Entfernung der gestreuten Einzelmesspunkte gegenübergestellt wurde, trat dieses Problem bei den auf den anderen Anzuchtmedien ausgestrichenen Proben nicht auf.

3 Ergebnisse

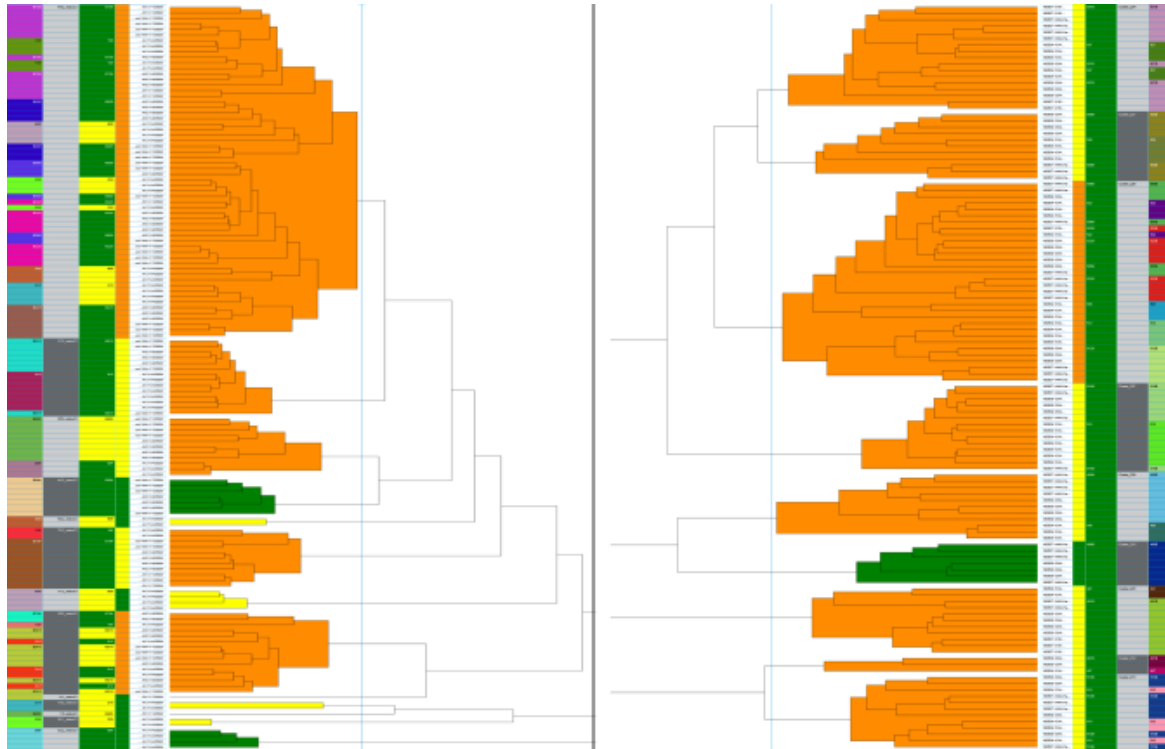


Abbildung 14: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut.

Ganz links durch die bunten Linien dargestellt sind die Messpunkte des ersten Projektes, bei dem noch keine verstreuten Messpunkte entfernt worden waren. Die einzelnen Messpunkte eines Isolates sind mit der gleichen Farbe markiert. Die Spalte mit den grauen Linien zeigt die verschiedenen FTIR-Cluster, die nächste Spalte zeigt durch ihre Farbe an, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte der jeweiligen Proben verteilt haben. Ein grünes Kästchen stellt den angestrebten Zustand dar, dass sich alle Messpunkte in einem FTIR-Cluster befinden. Gelb bedeutet, dass die Messpunkte auf zwei, orange dass sie auf drei oder mehr FTIR-Cluster verteilt sind. Die nächste Spalte zeigt, wie viele Isolate in einem FTIR-Cluster vorhanden sind, bei grün ist es nur eines, bei gelb zwei und bei orange mehr. Am weitesten Richtung Mitte ist das Dendrogramm zu sehen, in der jeweiligen Farbe der zuletzt beschriebenen Spalte. Die blaue Linie stellt den Cut-off-Wert dar. Auf der rechten Seite ist, durch den schwarzen Strich in der Mitte geteilt, gespiegelt die gleiche Darstellung für das zweite angelegte Projekt zu sehen, bei dem die verstreuten Messpunkte entfernt wurden und sich so alle Messungen zu einem Isolat jeweils in einem Cluster befanden.

3 Ergebnisse

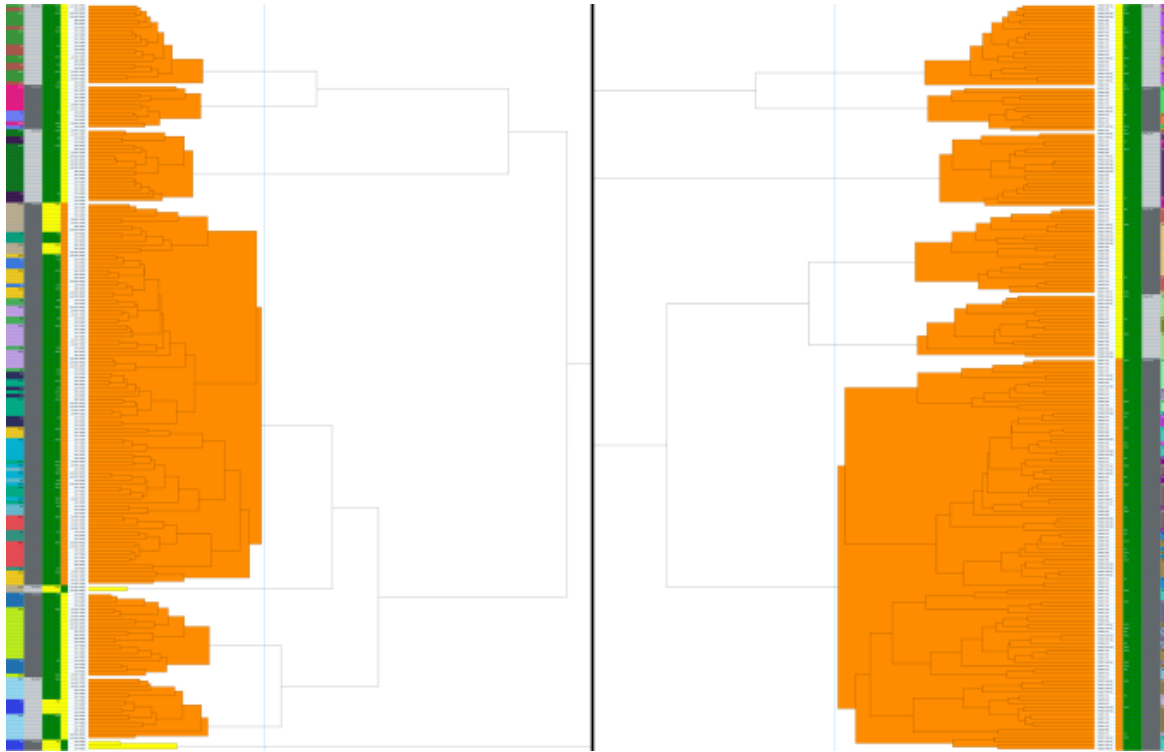


Abbildung 15: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Müller-Hinton-Agar.

Ganz links durch die bunten Linien dargestellt sind die Messpunkte des ersten Projektes, bei dem noch keine verstreuten Messpunkte entfernt worden waren. Die einzelnen Messpunkte eines Isolates sind mit der gleichen Farbe markiert. Die Spalte mit den grauen Linien zeigt die verschiedenen FTIR-Cluster, die nächste Spalte zeigt durch ihre Farbe an, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte der jeweiligen Proben verteilt haben. Ein grünes Kästchen stellt den angestrebten Zustand dar, dass sich alle Messpunkte in einem FTIR-Cluster befinden. Gelb bedeutet, dass die Messpunkte auf zwei, orange dass sie auf drei oder mehr FTIR-Cluster verteilt sind. Die nächste Spalte zeigt, wie viele Isolate in einem FTIR-Cluster vorhanden sind, bei grün ist es nur eines, bei gelb zwei und bei orange mehr. Am weitesten Richtung Mitte ist das Dendrogramm zu sehen, in der jeweiligen Farbe der zuletzt beschriebenen Spalte. Die blaue Linie stellt den Cut-off-Wert dar. Auf der rechten Seite ist, durch den schwarzen Strich in der Mitte geteilt, gespiegelt die gleiche Darstellung für das zweite angelegte Projekt zu sehen, bei dem die verstreuten Messpunkte entfernt wurden und sich alle Messungen zu einem Isolat jeweils in einem Cluster befanden.

3 Ergebnisse

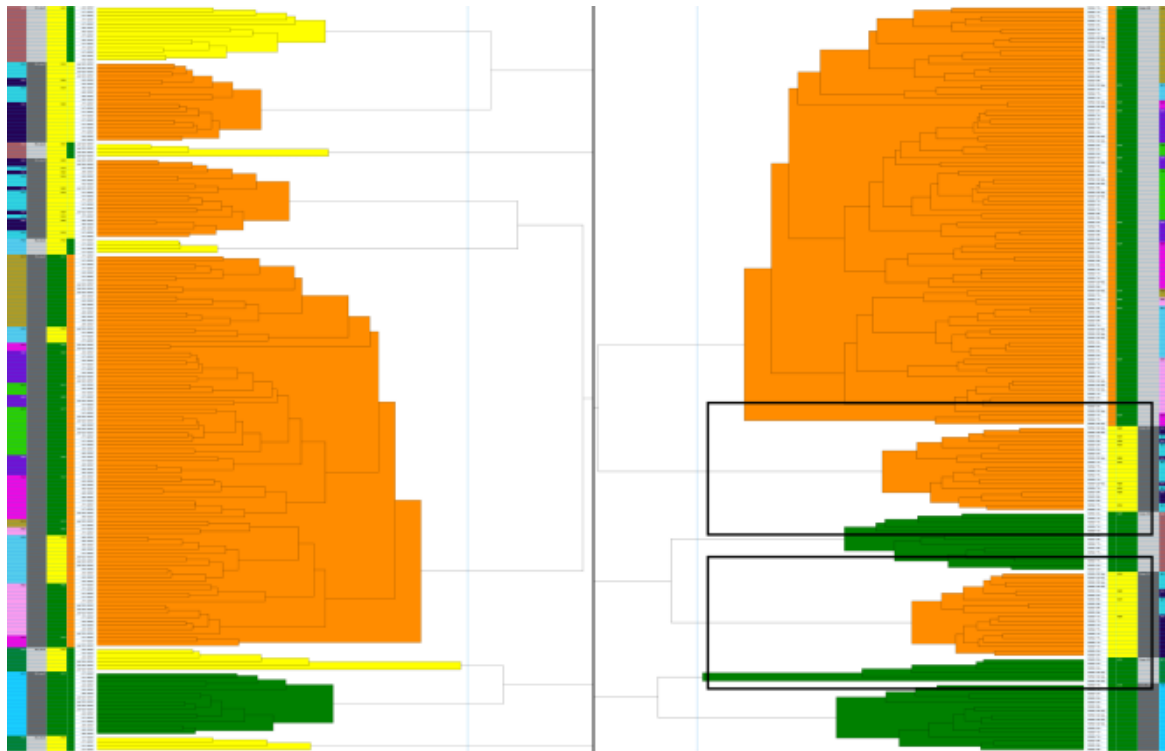


Abbildung 16: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar.

Ganz links durch die bunten Linien dargestellt sind die Messpunkte des ersten Projektes, bei dem noch keine verstreuten Messpunkte entfernt worden waren. Die einzelnen Messpunkte eines Isolates sind mit der gleichen Farbe markiert. Die Spalte mit den grauen Linien zeigt die verschiedenen FTIR-Cluster, die nächste Spalte zeigt durch ihre Farbe an, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte der jeweiligen Proben verteilt wurden. Ein grünes Kästchen stellt den angestrebten Zustand dar, dass sich alle Messpunkte in einem FTIR-Cluster befinden. Gelb bedeutet, dass die Messpunkte auf zwei, orange dass sie auf drei oder mehr FTIR-Cluster verteilt sind. Die nächste Spalte zeigt, wie viele Isolate in einem FTIR-Cluster vorhanden sind, bei grün ist es nur eines, bei gelb zwei und bei orange mehr. Am weitesten Richtung Mitte ist das Dendrogramm zu sehen, in der jeweiligen Farbe der zuletzt beschriebenen Spalte. Die blaue Linie stellt den Cut-off-Wert dar. Auf der rechten Seite ist, durch den schwarzen Strich in der Mitte geteilt, gespiegelt die gleiche Darstellung für das zweite angelegte Projekt zu sehen, bei dem die verstreuten Messpunkte entfernt wurden. Rechts sind zwei FTIR-Cluster mit Kästen markiert, die beide Messpunkte zweier Isolate enthalten, die sich, trotz der Entfernung der verstreuten Messpunkte, nicht eindeutig in ein FTIR-Cluster zusammenführen ließen.

3.3.2 Vergleich der Suspensionsröhrchen

Über den Hersteller lassen sich spezielle Kits beziehen, die neben den Teststandards auch besondere Suspensionsröhrchen enthalten. Diese enthalten zusätzlich zwei bis vier kleine Metallzylinder im Inneren. Der Zweck dieser Zugabe liegt in einer besseren Suspension der Probe in Wasser und Ethanol. Trotz Verwendung von Röhrchen ohne die entsprechenden Metallkörper war jedoch eine Suspension möglich, wie Tabelle 4 veranschaulicht. Auch bei Verwendung frischer Stämme von *Enterobacter cloacae* und *Escherichia coli* anstelle der beiden mitgelieferten Teststandards war eine erfolgreiche Validierung des Gerätes möglich. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hier nur im Vergleich der verschiedenen Suspensionsröhrchen ($p < 0,05$), nicht jedoch im Vergleich der Teststandards ($p = 0,43$).

	Suspensionsröhrchen des Herstellers	Herkömmliche Eppendorf Cups	Teststandards des Herstellers	<i>Enterobacter.</i> <i>cloacae</i> und <i>Escherichia coli</i>
Messpunkte gesamt	900	180	12	40
Messpunkte ungültig	206	10	3	9
Relativ	22,9 %	5,6 %	25,0 %	22,5 %

Tabelle 4: Vergleich verschiedener Suspensionsröhrchen und Teststandards.

Während die Feststellung, dass sich auch herkömmliche Suspensionsröhrchen ohne Qualitätseinbußen verwenden ließen, keinen weiteren Einfluss auf die folgenden Untersuchungen hatte, stellte die Bestimmung des am besten geeigneten Anzuchtmediums die Grundlage für alle weiteren Messungen dar. Im folgenden Abschnitt wird die darauf aufbauende Bestimmung von 30 Testisolaten beschrieben.

3.3.3 Ergebnisse Testläufe

Für die Testläufe wurden die 30 typisierten Proben in zehn Messdurchläufen mit je drei Messpunkten je Probe gemessen. Für die Auswertung wurden nur die vom Gerät als valide erkannten Messungen verwendet. Im Schnitt ließen sich so für jede Probe 23,13 valide Messpunkte verwenden (77,1 %, SD = 3,79). In Tabelle 5 ist für die einzelnen Isolate die Menge an validen Messpunkten aufgelistet.

Nr.	Isolat	N valide	(%)	Nr.	Isolat	N valide	(%)
1	3091	21	(70,0)	16	5844	18	(60,0)
2	3357	26	(86,7)	17	5925	19	(63,3)
3	3442	23	(76,7)	18	5940	26	(86,7)
4	3576	22	(73,3)	19	6496	22	(73,3)
5	3758	15	(50,0)	20	6927	21	(70,0)
6	3805	21	(70,0)	21	7712	22	(73,3)
7	3954	20	(66,7)	22	7903	27	(90,0)
8	3967	23	(76,7)	23	7956	21	(70,0)
9	3986	23	(76,7)	24	8133	30	(100,0)
10	4337	29	(96,7)	25	8274	21	(70,0)
11	4433	26	(86,7)	26	9106	27	(90,0)
12	4707	19	(63,3)	27	9700	20	(66,7)
13	4762	29	(96,7)	28	9895	21	(70,0)
14	5028	26	(86,7)	29	10272	28	(93,3)
15	5405	19	(63,3)	30	10432	29	(96,7)

Tabelle 5: Gültige Messpunkte der Testisolate.

Die Isolate sind von 1 bis 30 durchnummeriert und zudem mit ihrer Identifikationsnummer versehen. Angegeben ist jeweils die absolute und relative Anzahl der Messpunkte, die gemessen werden konnten.

Zudem mussten die verbliebenen Messpunkte noch um unplausible Messungen bereinigt werden, die sich in der Auswertung von der Gesamtheit der restlichen Messpunkte des Isolates deutlich entfernt hatten. In den Abbildungen 17 bis 19 sind exemplarisch die FTIR-Cluster für die Isolate 4433, 4707 und 4337 dargestellt. Der Cut-off-Wert wurde bei oder unter 0,2, beziehungsweise so niedrig wie möglich gesetzt, ohne die Isolate in mehrere FTIR-Cluster zu spalten. Die Abbildungen zeigen beispielhaft drei Fälle, die sich hierbei ergaben. Beim Isolat 4433 lagen die Spektren der verschiedenen Messpunkte so nah beieinander, dass sich sogar beim Unterschreiten des vom Hersteller empfohlenen unteren Schwellenwertes von 0,15 für

3 Ergebnisse

den Cut-off-Wert die Isolate in einem FTIR-Cluster befanden. Damit wurden alle Messpunkte als plausibel angesehen und für die weiteren Beobachtungen verwendet. In Abbildung 18 ist bei den Messpunkten des Isolates 4707 ein deutlicher Ausreißer zu sehen. Der Cut-off-Wert lag an der oberen Grenze des empfohlenen Bereiches, bei 0,2. Trotzdem ließ sich ein einzelner Messpunkt nicht mit dem FTIR-Cluster in Einklang bringen, das durch die übrigen Proben gebildet wurde. Die Skala zeigt, dass der Cut-off-Wert weit nach links hätte verschoben werden müssen, um dies zu erreichen. Dieser Messpunkt ist daher unplausibel und wurde für die weiteren Betrachtungen nicht berücksichtigt. Abbildung 19, in der das Dendrogramm für das Isolat 4337 dargestellt ist, zeigt einen ähnlichen Fall. Auch hier wurde der Cut-off-Wert an die obere Schwelle des vorgegebenen Bereiches gerückt. Dennoch ergab sich hier ein zweites FTIR-Cluster mit vier Messpunkten. Drei davon waren im gleichen Messlauf gemessen worden. Auch hier wäre eine deutliche Verschiebung des Cut-off-Wertes notwendig gewesen, um ein einheitliches FTIR-Cluster zu erzeugen. Daher wurden die vier Ausreißer-Messpunkte als unplausibel eingestuft und für die weiteren Betrachtungen außer Acht gelassen.

3 Ergebnisse

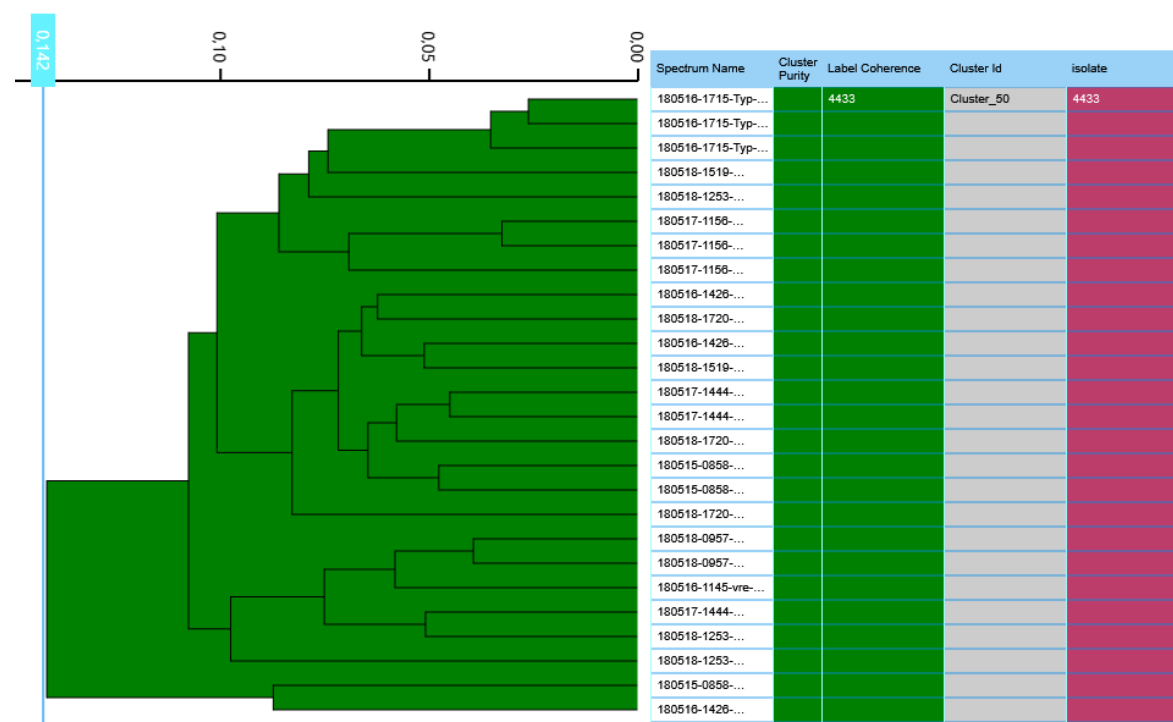


Abbildung 17: Dendrogramm aller Messpunkte des Testisolates 4433.
Die Spalte ganz rechts zeigt nur die Nummer des Isolates an, die daneben die des FTIR-Clusters. Die breite grüne Spalte zeigt mit ihrer Farbe, dass alle Messpunkte dieses Isolates hier in ein FTIR-Cluster eingeordnet wurden, diese Spalte bestimmt auch die Farbe des Dendrogrammes. Die schmale Spalte zeigt, dass das FTIR-Cluster aus nur einem Isolat besteht. Links schließen sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

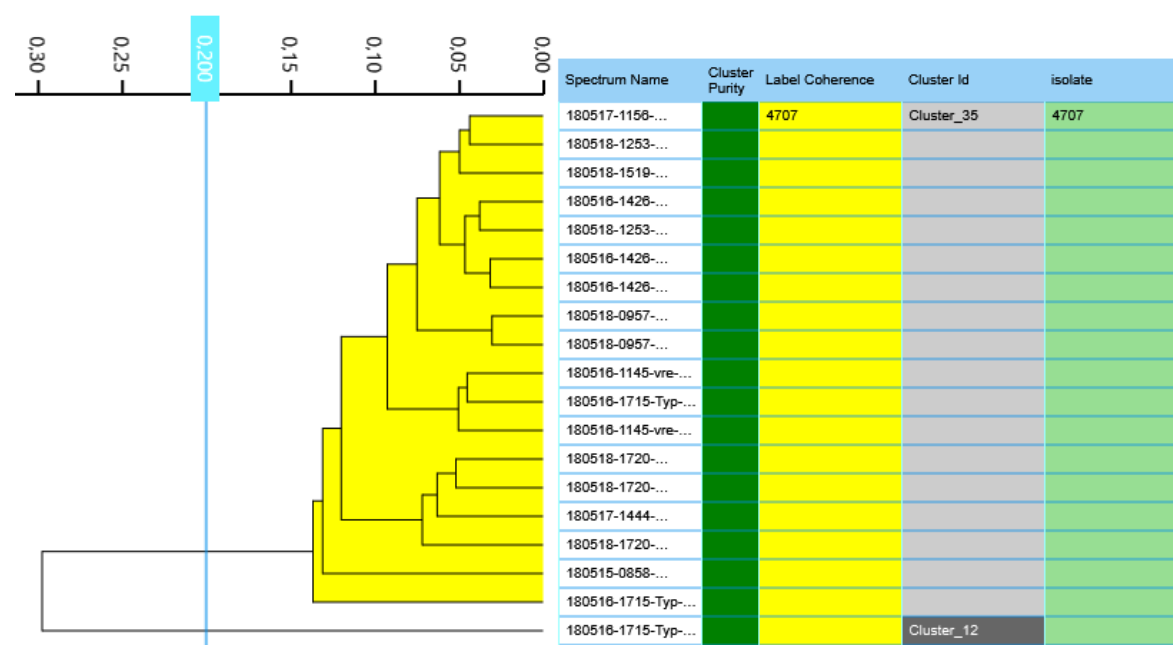


Abbildung 18: Dendrogramm aller Messpunkte des Testisolates 4707.
Die Spalte ganz rechts zeigt nur die Nummer des Isolates an, die daneben die des FTIR-Clusters. Die breite gelbe Spalte zeigt mit ihrer Farbe, dass sich die Messpunkte dieses Isolates hier auf zwei FTIR-Cluster verteilt haben, diese Spalte bestimmt auch die Farbe des Dendrogrammes. Die schmale Spalte zeigt, dass die FTIR-Cluster jeweils aus nur einem Isolat bestehen. Links schließen sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

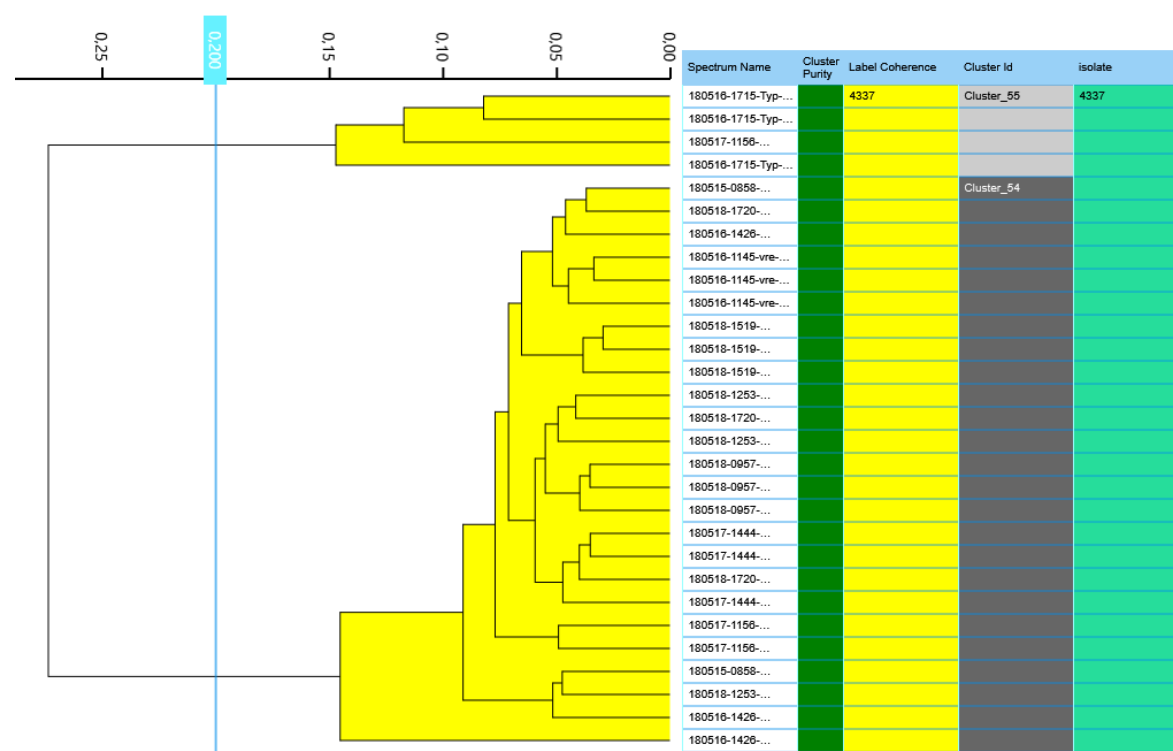


Abbildung 19: Dendrogramm aller Messpunkte des Isolates 4337.
Die Spalte ganz rechts zeigt nur die Nummer des Isolates an, die daneben die des FTIR-Clusters. Die breite gelbe Spalte zeigt mit ihrer Farbe, dass sich die Messpunkte dieses Isolates hier auf zwei FTIR-Cluster verteilt haben, diese Spalte bestimmt auch die Farbe des Dendrogrammes. Die schmale Spalte zeigt, dass die FTIR-Cluster jeweils aus nur einem Isolat bestehen. Links schließen sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

In Abbildung 20 ist ein Ausschnitt des Dendrogrammes zu sehen, welches sich durch Betrachtung aller Messpunkte der 30 Testisolate ergab. Hier sind die unplausiblen Punkte, die durch die oben beschriebene Betrachtung der einzelnen Isolate erkannt worden waren, bereits entfernt worden. Es zeigt sich, dass sich einzelne Messpunkte durch den Vergleich mit anderen Isolaten wieder von den übrigen Punkten des Isolates entfernt haben. Dies ist in der Abbildung mithilfe der grün-gelben Spalte visualisiert. Die gelbe Farbe zeigt an, dass sich die Messpunkte des Isolates auf zwei verschiedene FTIR-Cluster aufgeteilt haben. Auch durch Verschiebung des Cut-off-Wertes ließen diese sich nicht in ein FTIR-Cluster bringen, es entstand eine weitere Gruppe unplausibler Messpunkte.

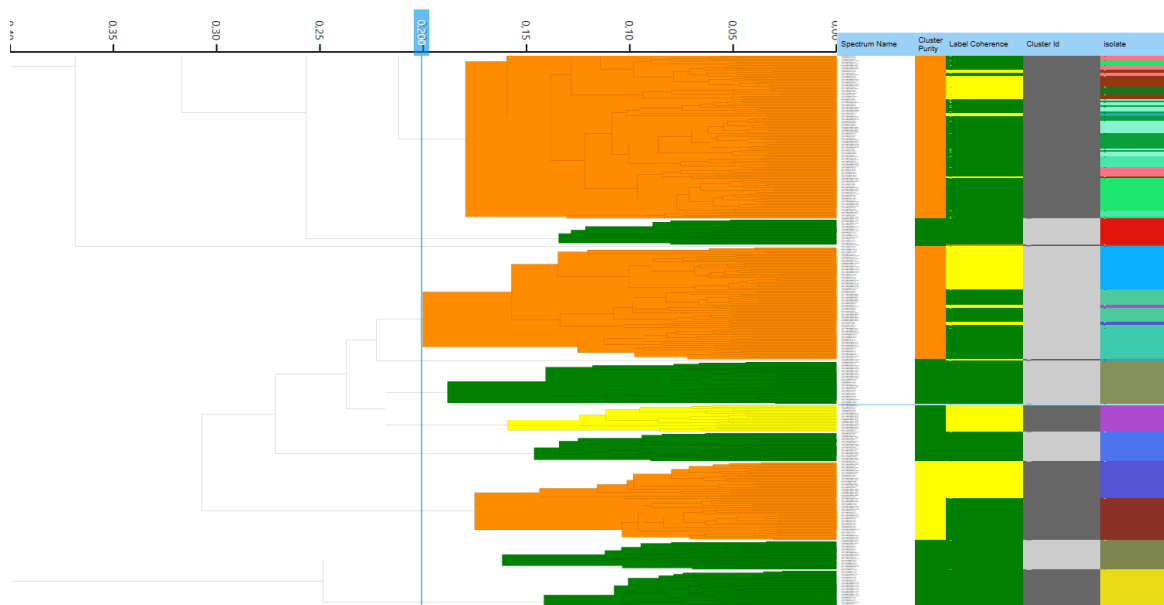


Abbildung 20: Ausschnitt des Dendrogrammes bei gemeinsamer Betrachtung aller Testisolate.

Die Spalte ganz rechts zeigt die Nummer der Isolate an, die daneben die der FTIR-Cluster. Die nächste Spalte zeigt mit ihrer Farbe, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte des entsprechenden Isolates verteilt haben. Bei einem grünen Feld war dies eins, bei einem gelben zwei. Die schmale Spalte zeigt die Anzahl der Isolate, die das entsprechende FTIR-Cluster bilden. Grün bedeutet eins, gelb zwei und orange mehr als zwei. Links schließt sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

In Tabelle 6 ist aufgeführt, wie viele Messpunkte insgesamt für jedes der 30 Testisolate aussortiert werden mussten. Im Mittel gab es für jedes Testisolat 1,40 versprengte Messpunkte (SD = 1,43).

Nr.	Isolat	N valide	N Splitter	(%)	Nr.	Isolat	N valide	N Splitter	(%)
1	3091	21	1	(4,7)	16	5844	18	0	(0)
2	3357	26	2	(7,7)	17	5925	19	0	(0)
3	3442	23	6	(26,1)	18	5940	26	1	(3,9)
4	3576	22	3	(13,6)	19	6496	22	0	(0)
5	3758	15	2	(13,3)	20	6927	21	1	(4,8)
6	3805	21	0	(0)	21	7712	22	1	(4,6)
7	3954	20	2	(10,0)	22	7903	27	0	(0)
8	3967	23	0	(0)	23	7956	21	1	(4,8)
9	3986	23	4	(17,4)	24	8133	30	3	(10,0)
10	4337	29	4	(13,8)	25	8274	21	1	(4,8)
11	4433	26	0	(0)	26	9106	27	0	(0)
12	4707	19	2	(10,5)	27	9700	20	2	(10,0)
13	4762	29	1	(3,5)	28	9895	21	2	(9,5)
14	5028	26	1	(3,9)	29	10272	28	1	(3,6)
15	5405	19	0	(0)	30	10432	29	1	(3,5)

Tabelle 6: Anzahl verstreuter Messpunkte je Testisolat.

Die Isolate sind von 1 bis 30 durchnummeriert und zudem mit ihrer Identifikationsnummer versehen. Angegeben ist zudem die Anzahl valider Messpunkte. Den Isolaten ist die absolute Anzahl an unplausiblen Messpunkten und deren Anteil an den validen Punkten zugeordnet.

3 Ergebnisse

In Abbildung 21 ist das Dendrogramm abgebildet, welches sich nach Entfernung der verstreuten Messpunkte aus dem Vergleich der Testisolate ergab. Hier wurde der Cut-off-Wert mit 0,15 an die untere Grenze des empfohlenen Bereiches gerückt. Verschiedene Isolate waren hier noch durch Messpunkte in mehreren FTIR-Clustern vertreten.

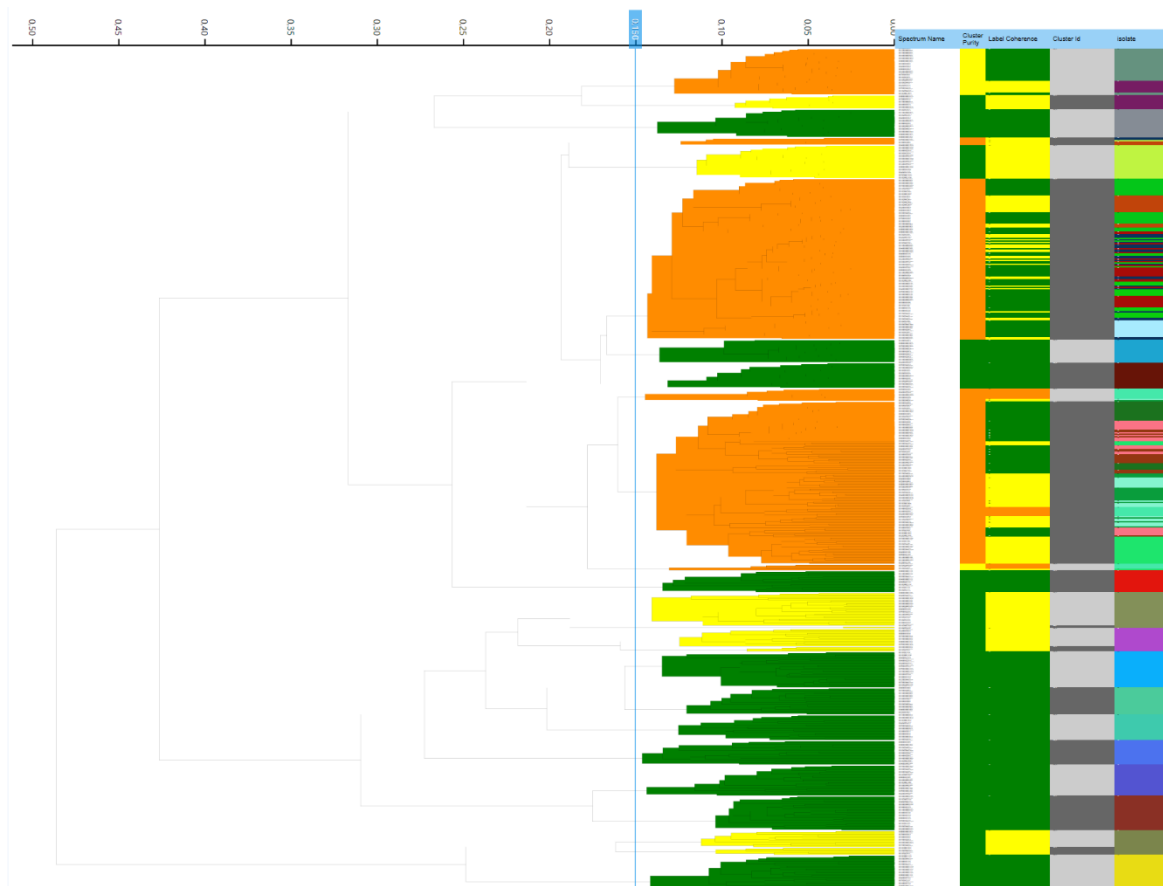


Abbildung 21: FTIR-Clusterbildung der Testisolate bei einem Cut-off-Wert von 0,15.

Die Spalte ganz rechts zeigt die Nummer der Isolate an, die daneben die der FTIR-Cluster. Die nächste Spalte zeigt mit ihrer Farbe, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte des entsprechenden Isolates verteilt haben. Bei einem grünen Feld sind dies eines, bei einem gelben zwei, bei einem orangenen mehr als zwei. Die schmale Spalte zeigt die Anzahl der Isolate, die das entsprechende FTIR-Cluster bilden. Grün bedeutet wieder eins, gelb zwei und Orange mehr als zwei. Links schließen sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

Abbildung 22 zeigt das gleiche Dendrogramm nach Verschiebung des Cut-off-Reglers. Dieser wurde hier auf 0,194 gesetzt. Er lag damit weiterhin im vorgegebenen Bereich zwischen 0,15 und 0,2. Die dritte Spalte von rechts ist durchgehend grün, es liegen also die Messpunkte keines Isolates in zwei verschiedenen FTIR-Clustern. Der Cut-off-Wert liegt nahe an der oberen Grenze des Akzeptanzbereiches, er stellt den niedrigsten möglichen Wert dar, bei dem das größte FTIR-Cluster sich nicht in zwei Untercluster teilte und Messpunkte desselben Isolates in den beiden entstehenden FTIR-Clustern getrennt wurden.

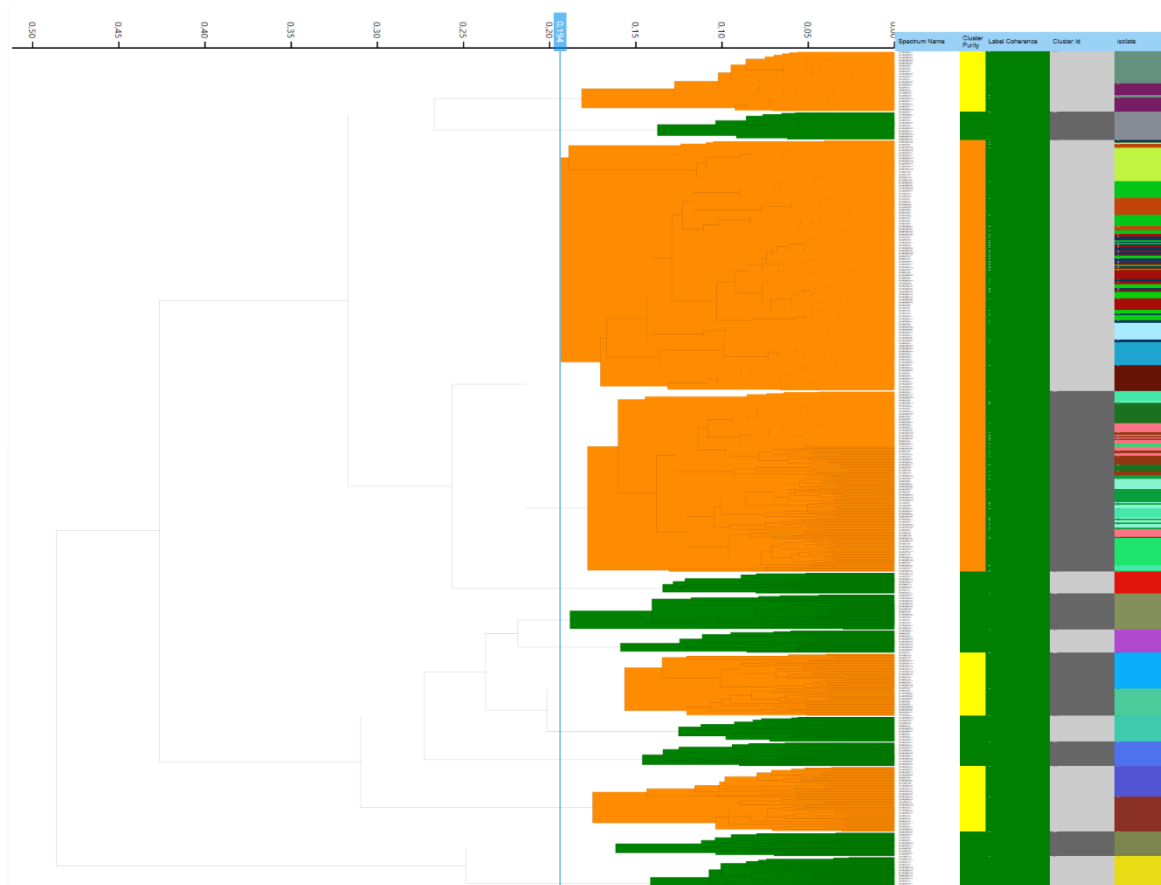


Abbildung 22: FTIR-Clusterbildung der Testisolate bei einem Cut-off-Wert von 0,194.

Die Spalte ganz rechts zeigt die Nummer der Isolate an, die daneben die der FTIR-Cluster. Die nächste Spalte zeigt mit ihrer Farbe, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Messpunkte des entsprechenden Isolates verteilt haben. Bei einem grünen Feld sind dies eines, bei einem gelben zwei, bei einem orangenen mehr als zwei. Die schmale Spalte zeigt die Anzahl der Isolate, die das entsprechende FTIR-Cluster bilden. Grün bedeutet wieder eins, gelb zwei und orange mehr als zwei. Links schließen sich die Kennung des Messpunktes und schließlich das Dendrogramm an, welches die Nähe der Verwandtschaft beschreibt. Die hellblaue Linie gibt den Cut-off-Wert an, also die Grenze, bis zu der Isolate als ein FTIR-Cluster betrachtet werden.

3 Ergebnisse

Es lässt sich festhalten, dass die Heterogenität der Einzelmessungen zwischen den Isolaten stark variierte und bei einer gemeinsamen Betrachtung der Messungen aller VRE die Zuordnung zusätzlich erschwert war. Messungen, die durch die Software vorher klar dem FTIR-Cluster des entsprechenden Isolates zugeordnet werden konnten, waren im Vergleich mit mehr Messungen anderer VRE nicht mehr spezifisch genug. Aufgrund des Spielraumes bei der Festlegung des Cut-off-Wertes konnte eine weitere Ausdünnung der Messungen verhindert werden. Im folgenden Abschnitt werden die hier dargestellten Ergebnisse der FTIR-Typisierung mit Bestimmungen durch andere Verfahren verglichen.

3.3.4 IR-Biotyper im Vergleich zu anderen Typisierungsmethoden

Zum Vergleich der verschiedenen Typisierungsverfahren wurden der *Simpson's diversity index* (SDI) [125], der adjustierte Rand-Index (AR) [127] und der adjustierte Wallace-Koeffizient (AW) [126] bestimmt. In Tabelle 7 ist der SDI für alle vier Verfahren angegeben.

Typisierungsverfahren	SDI	KI (95 %)
FTIR	0,862	(0,778-0,946)
PFGE	0,857	(0,788-0,927)
MLST	0,913	(0,868-0,957)
WGS	0,933	(0,882-0,984)

Tabelle 7: *Simpson's diversity Index*

Angegeben ist der jeweilige Diversitätsindex nach Simpson mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall.

Mithilfe einer WGS-Analyse wurde mit 0,933 der höchste SDI erreicht. Durch die Typisierung mittels MLST ergab sich ein SDI von 0,913, bei der Typisierung mittels FTIR ein Wert von 0,862 und bei der Clustereinteilung unter Verwendung von PFGE ein Wert von 0,857. Die Werte für den adjustierten Rand-Index können der Tabelle 8 entnommen werden.

Typisierungsverfahren	Adjustierter Rand-Index			
	FTIR	PFGE	MLST	WGS
FTIR	-	-	-	-
PFGE	0,066	-	-	-
MLST	0,086	0,260	-	-
WGS	0,123	0,287	0,855	-

Tabelle 8: Adjustierter Rand-Index

Angegeben ist der jeweilige adjustierte Rand-Index.

3 Ergebnisse

Da für den adjustierten Wallace-Koeffizient von einer Clusterung ausgegangen wird, und dann die Kongruenz zur zweiten Clusterung geprüft wird, kann er für jede Paarung der Typisierungsverfahren in beide Richtungen bestimmt werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 dargestellt.

Typisierungsverfahren	Adjustierter Wallace-Koeffizient			
	FTIR	PFGE	MLST	WGS
FTIR	-	0,067 (0,000-0,271)	0,069 (0,000-0,224)	0,089 (0,000-0,241)
PFGE	0,065 (0,000-0,248)	-	0,205 (0,000-0,419)	0,205 (0,000-0,428)
MLST	0,115 (0,000-0,317)	0,356 (0,184-0,527)	-	0,746 (0,629-0,864)
WGS	0,200 (0,000-0,413)	0,477 (0,321-0,633)	1,000 (1,000-1,000)	-

Tabelle 9: Adjustierter Wallace-Koeffizient

Angegeben ist der jeweilige adjustierte Wallace-Koeffizient sowie in Klammern das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall.

3 Ergebnisse

Puls-Feld-Gelelektrophorese (PFGE)

In Abbildung 23 ist das Ergebnis der PFGE abgebildet. Insgesamt führte die Bestimmung zu sieben PFGE-Clustern, in denen sich mindestens zwei Isolate zusammenfanden. Zwei Isolate lagen außerhalb dieser PFGE-Cluster.

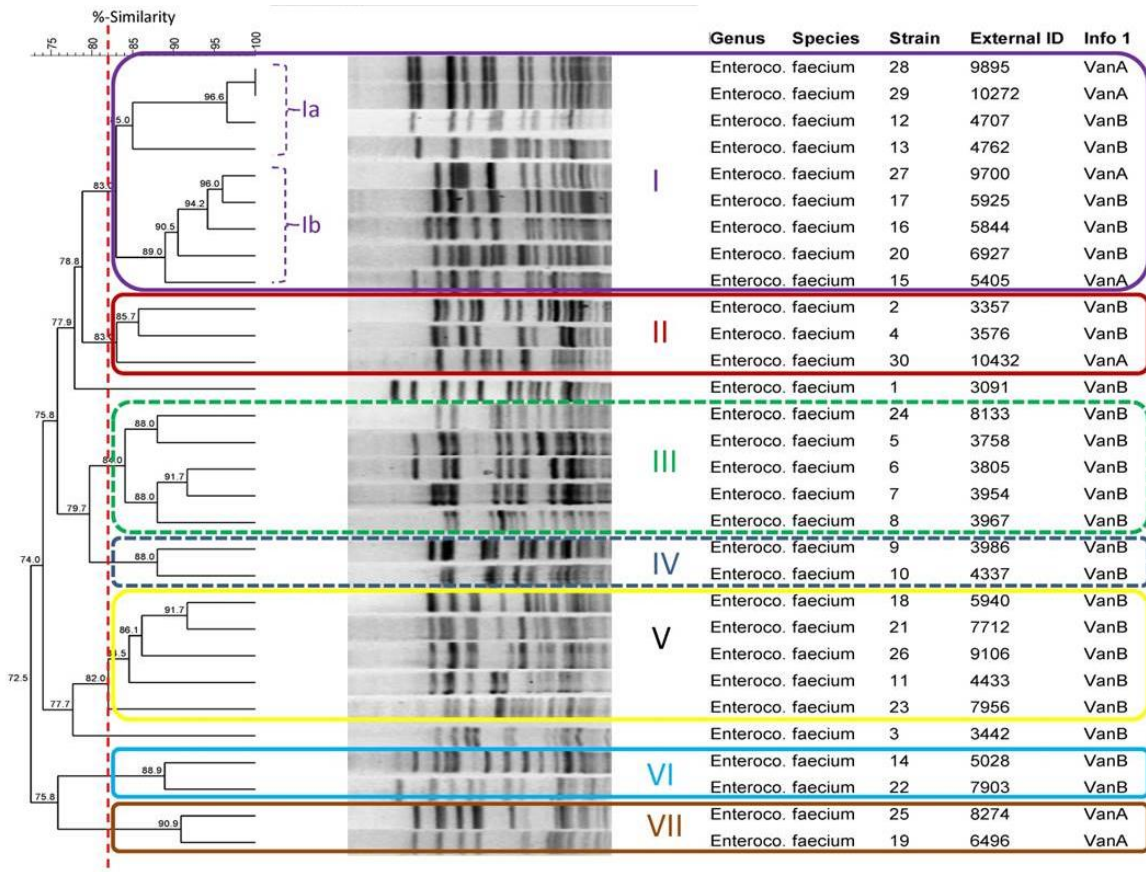


Abbildung 23: PFGE-Cluster für die 30 Testisolat.
Jedem Isolat wurde eine Zeile zugeordnet. Links ist das Dendrogramm zu sehen, der Cut-off liegt bei 82 % Ähnlichkeit. Daneben ist eine Abbildung des Gels eingefügt. Die letzten vier Spalten beinhalten die Informationen zur Spezies, der Nummer und Identifikationsnummer sowie dem van-Status des Isolates. Die PFGE-Cluster, die sich ergaben, sind farbig umrandet.

In Abbildung 24 ist erneut das bereits aus dem vorigen Kapitel bekannte Dendrogramm abgebildet, welches sich bei gemeinsamer Betrachtung aller sortierten Messpunkte der 30 Testisolat anhand der FTIR-Spektroskopie ergab. Ferner ist in dieser Darstellung jedoch eine weitere Spalte ergänzt, in der für die Isolate das jeweilige PFGE-Cluster angegeben ist. Die Spalte, die darstellt, in wie vielen Clustern ein Isolat vertreten ist, bezieht sich hier nicht auf die FTIR-, sondern auf die PFGE-Cluster. Bei zwei Isolaten ist diese Spalte grün gefärbt, da hier die PFGE-Clusterbildung mit dem vorgegebenen FTIR-Cluster übereinstimmte. Die übrigen PFGE-

3 Ergebnisse

Cluster sind oft weit verstreut, was durch die orangene Farbe deutlich wird. Betrachtet man die Linien links des Dendrogrammes, so wird deutlich, dass sich viele PFGE-Cluster, wie zum Beispiel das dunkelrote, nur durch weites Verschieben des Cut-offs nach links auch in einem FTIR-Cluster hätten zusammenbringen lassen, was zu einer Reduktion der Anzahl der FTIR-Cluster auf ein bis zwei geführt hätte.

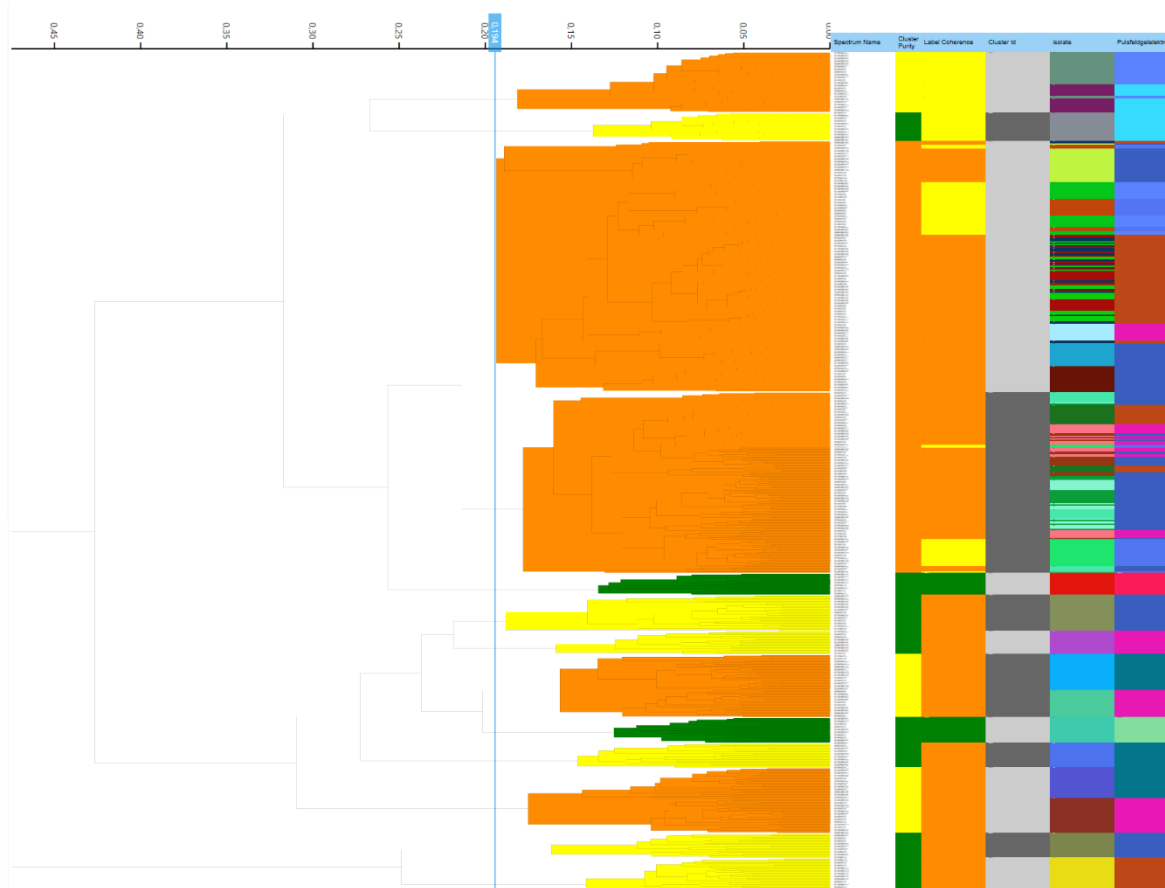


Abbildung 24: FTIR- Cluster im Vergleich zur PFGE.

Jedem Messpunkt wurde eine Zeile zugewiesen. Geordnet sind die Messpunkte nach den FTIR-Clustern. Die erste Spalte von rechts zeigt farblich das jeweilige PFGE-Cluster, die zweite das FTIR-Cluster. In der dritten sind die FTIR-Cluster beschriftet. Die vierte Spalte zeigt anhand der Farben die Clusterkohärenz der PFGE-Cluster: Grün bedeutet, dass das Isolat in einem, gelb in zwei und orange in mehr als zwei Clustern vertreten ist. Die letzte bunte Spalte zeigt, wie viele Isolate das entsprechende FTIR-Cluster bilden, die Farbcodierung entspricht der der Kohärenzspalte. In der weißen Spalte sind die Messpunkte benannt. Ganz links schließt sich das Dendrogramm an, dass sich durch die FTIR-Spektroskopie bei einem Cut-off-Wert von 0,194 ergab.

Multi-locus sequence typing (MLST)

Das Ergebnis der MLST-Bestimmung für die Testisolate ist in Abbildung 25 dargestellt. Dem Sequenztyp (ST) 192 konnten sechs Isolate zugeteilt werden (20,0 %), dem ST 117 fünf (16,7 %) und dem ST 203 vier (13,3 %). Bei jeweils drei Isolaten fanden sich die Genloci der ST 17 und 80 (10,0 %) und bei zwei die des ST 78 (6,7 %). Den ST 18, 125, 186, 208, 262, 780 und 926 konnte jeweils nur ein Isolat zugeordnet werden (3,33 %).

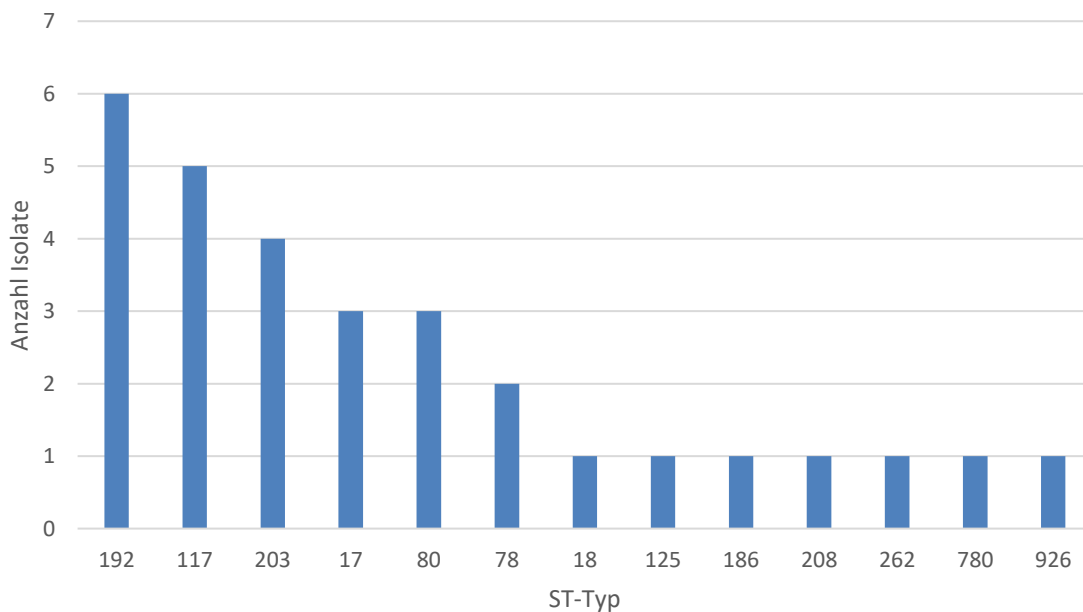


Abbildung 25: Verteilung der Testisolate auf die ST-Typen.

Horizontal ist der jeweilige ST-Typ und vertikal dazu die entsprechende Anzahl an diesem Typ zugeordneten Isolaten aufgeführt.

Der Vergleich der Sequenztypen mit den durch die FTIR-Spektroskopie erstellten Clustern ist in Abbildung 26, analog zum Kapitel über die PFGE dargestellt. Die zweite Spalte von links zeigt auch hier farblich codiert an, auf wie viele FTIR-Cluster sich die Isolate eines ST-Typs verteilen. Bei sieben Isolaten sind die Felder dieser Spalte grün gefärbt, die Isolate dieses ST-Typs waren also in nur einem FTIR-Cluster zu finden. Tatsächlich stimmte in drei dieser Fälle die Clustereinteilung zwischen der MLST und der FTIR-Spektroskopie überein, jeweils Isolate, die ein eigenes FTIR-Cluster bildeten beziehungsweise als einzige Probe einem Sequenztyp angehörten. Bei den übrigen vier Fällen handelt es sich um Isolate, die jeweils einziger Vertreter eines Sequenztyps waren, sich jedoch mit anderen Stämmen in einem

3 Ergebnisse

FTIR-Cluster befanden. Die grüne Farbe der Spalte bedeutet zwar, dass die Isolate des entsprechenden Sequenztyps nicht auf verschiedene FTIR-Cluster verteilt waren, aber nicht zwingend, dass die FTIR-Cluster auch mit der Einteilung in Sequenztypen übereinstimmen. Eine gelbe Färbung in dieser Spalte zeigt, dass die Isolate dieses Sequenztyps auf zwei FTIR-Cluster verteilt waren, eine orangene Färbung eine Verteilung auf drei oder mehr der Cluster. Bei Betrachtung der Linien des Dendrogrammes links des Cut-off-Wertes wird deutlich, dass dieser sehr weit hätte verschoben werden müssen, um beispielsweise die Isolate des hellgrünen Sequenztyps in ein gemeinsames FTIR-Cluster zu bringen. Dadurch wären wieder ein oder zwei riesige FTIR-Cluster entstanden.

3 Ergebnisse

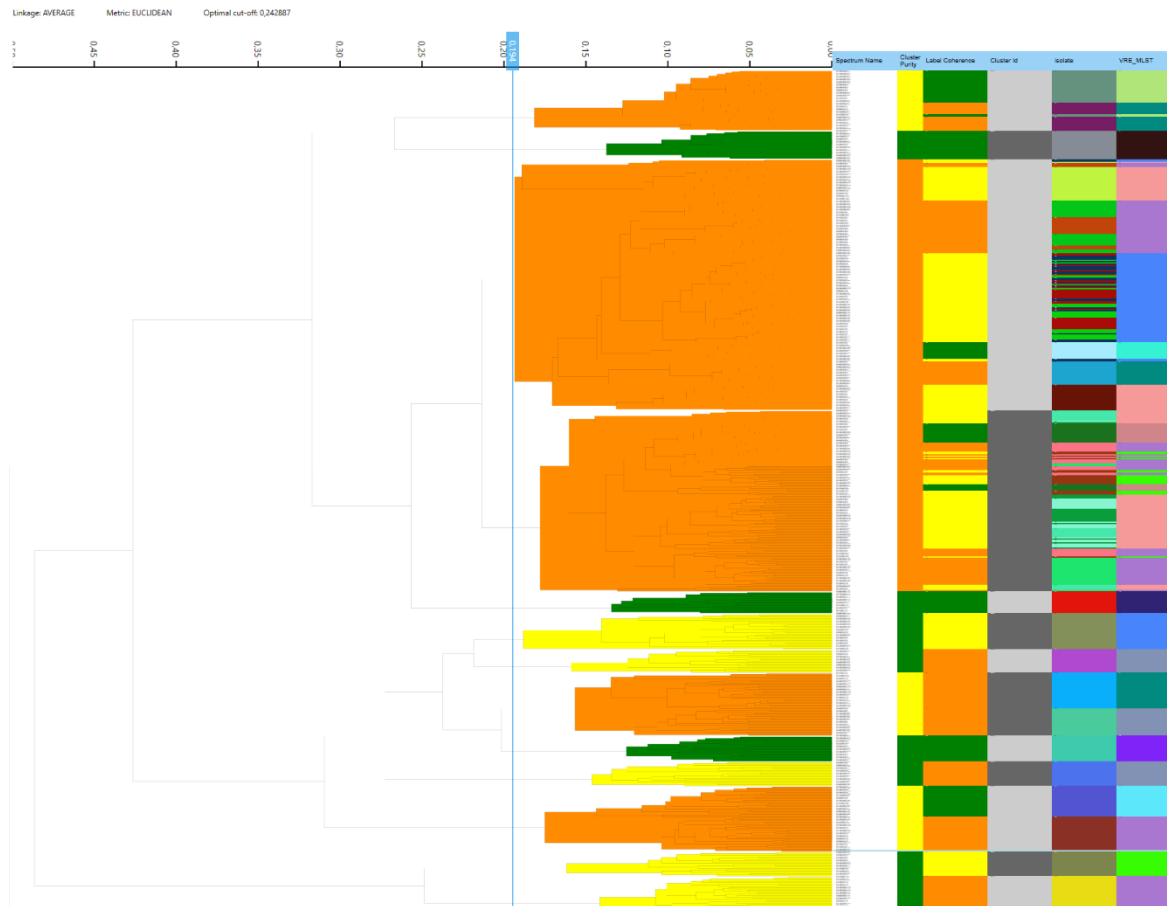


Abbildung 26: FTIR-Spektroskopie im Vergleich zum MLST.

Jedem Messpunkt ist eine Zeile zugewiesen. Geordnet sind die Messpunkte nach den FTIR-Clustern. Die erste Spalte von rechts zeigt farblich das jeweilige MLST-Cluster, die zweite das Isolat und in der dritten sind die FTIR-Cluster beschriftet. Die vierte Spalte zeigt anhand der Farben die Clusterkohärenz der MLST-Cluster: Grün bedeutet, dass die Isolate des ST-Typs in einem, gelb in zwei und orange in mehr als zwei FTIR-Clustern vertreten sind. Die letzte bunte Spalte zeigt, wie viele Isolate das entsprechende FTIR-Cluster bilden, die Farbcodierung entspricht der der Kohärenzspalte. In der weißen Spalte sind die Messpunkte benannt. Ganz links schließt sich das Dendrogramm an, dass sich durch die FTIR-Spektroskopie bei einem Cut-off-Wert von 0,194 ergab.

3 Ergebnisse

Whole genome sequencing (WGS)

In Abbildung 27 lassen sich die Verwandtschaftsbeziehungen, wie sie sich aus der Analyse der Gesamtgenomdaten ergaben, nachvollziehen. Vier Gruppen an Proben, deren Nähe untereinander den Verdacht auf Verwandtschaft nahelegten, wurden in der Grafik mit einem Viereck markiert und nummeriert. Im ersten so entstandenen WGS-Cluster wurden zwei, im zweiten sechs, im dritten drei und im vierten fünf Isolate zusammengefasst.

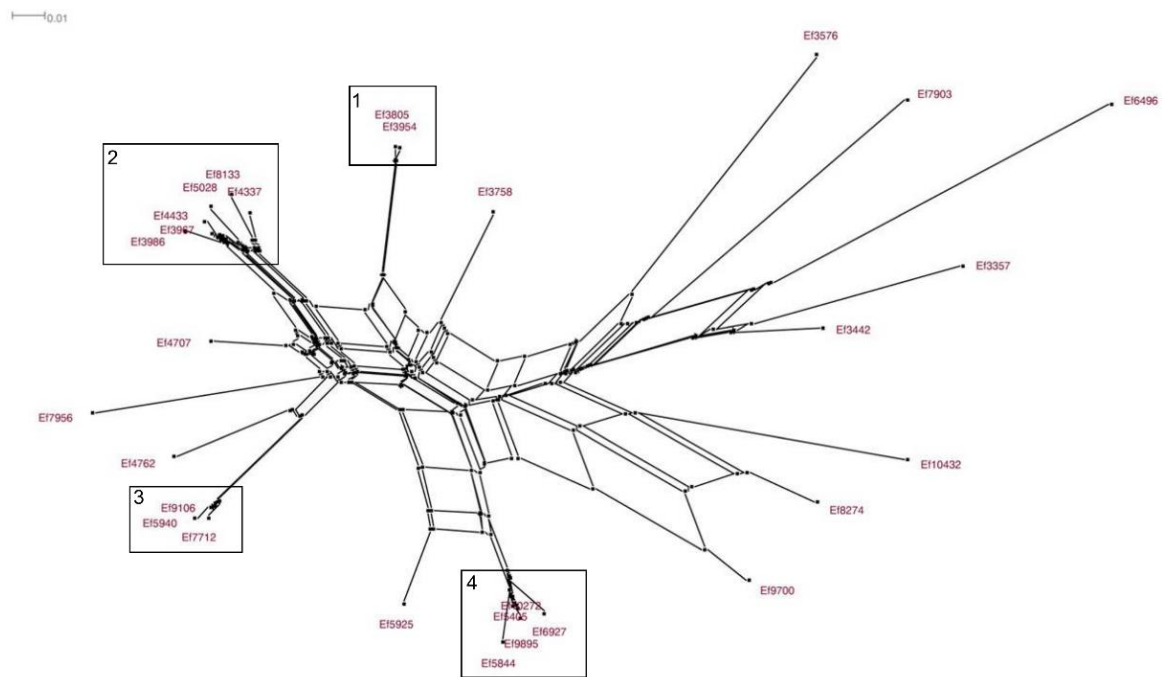


Abbildung 27: Darstellung der Ergebnisse der WGS-Bestimmung der Teststämme.

Die beschrifteten Punkte stellen die Isolate dar, je weiter entfernt voneinander, desto verschiedener das Genom, je näher beieinander desto ähnlicher. Mit Kästchen umrandet sind die WGS-Cluster, die sich hier ergaben. Das Isolat 3091 konnte nicht mit dargestellt werden.

Der Vergleich mit den FTIR-Clustern ist in Abbildung 28 zu sehen. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurden hier in der ersten Spalte von rechts alle Felder der Isolate gelöscht, die in keine der vier Gruppen einzuordnen waren. Übrig blieben die dunkelroten Felder, die das WGS-Cluster 1 markieren, die hellroten Felder, die das WGS-Cluster 2 markieren, die grauen Felder, die das WGS-Cluster 3 markieren und die grünen Felder, die zeigen, welche Isolate zum WGS-Cluster 4 gehören. Die vierte Spalte zeigt mit ihrer Farbe auf, auf wie viele FTIR-Cluster sich ein Cluster, das auf Basis des WGS erstellt wurde, verteilt. Die Felder, die zu den

3 Ergebnisse

Isolaten gehören, die in keines der vier durch WGS bestimmten Cluster fielen, sind allesamt grün. Dies lag nicht an einer Übereinstimmung der Zuteilung mit der der FTIR-Spektroskopie, sondern daran, dass die WGS-Cluster jeweils nur ein Isolat enthalten und die FTIR-Cluster bereits so sortiert wurden, dass sich die Messpunkte einer Probe nicht auf mehrere Cluster verteilen. Die Isolate, die dem grün markierten WGS-Cluster 4 angehören, wurden über insgesamt vier FTIR-Cluster verteilt, was zu einer orangenen Färbung der Felder in der vierten Spalte führte. Bei den WGS-Clustern 1 und 2 sind die Felder hier gelb, da sich die zugehörigen Isolate auf zwei FTIR-Cluster verteilten. Das WGS-Cluster 3 ist nur in einem FTIR-Cluster vertreten und die vierte Spalte hier entsprechend grün. Das Dendrogramm zeigt zudem, dass die in der FTIR-Spektroskopie ermittelte Verwandtschaft so nah war, dass diese drei Isolate auch bei einem Cut-off-Wert unter 0,15 im gleichen FTIR-Cluster geblieben wären.

3 Ergebnisse

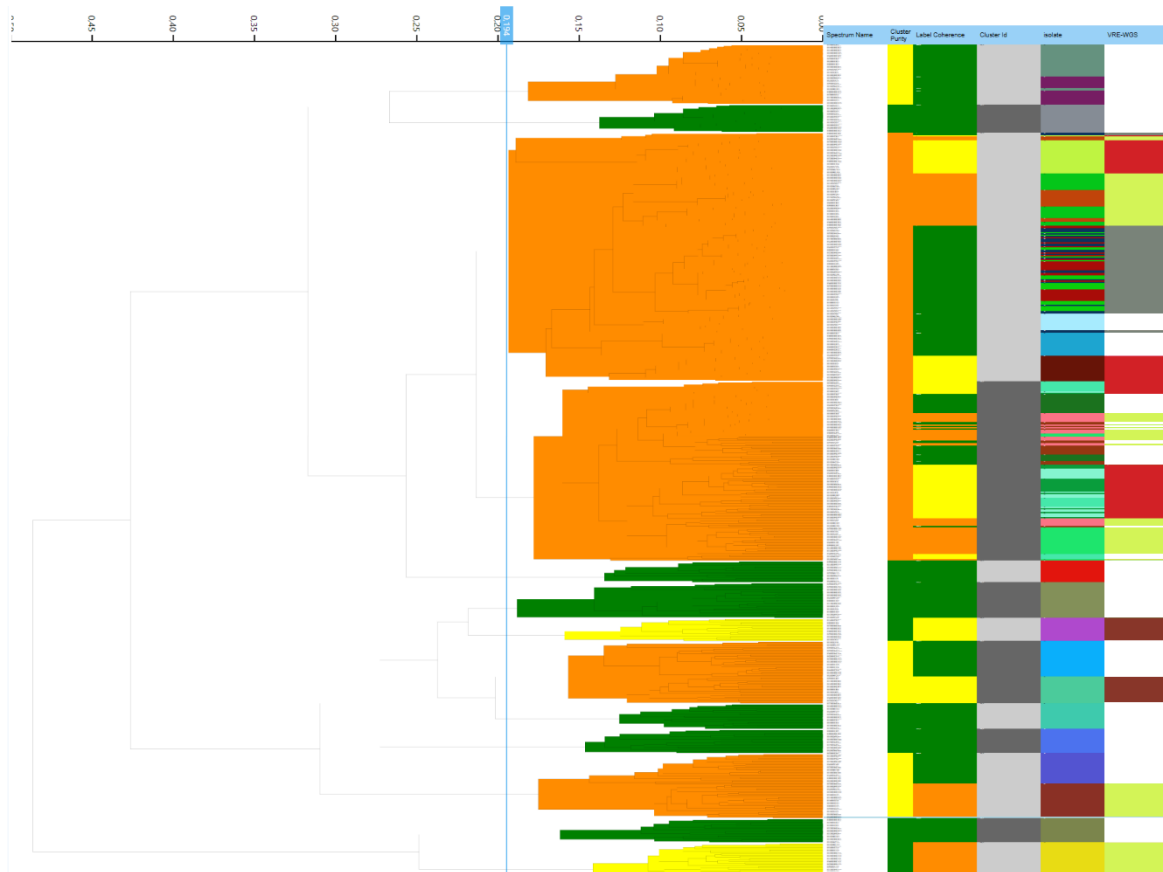


Abbildung 28: FTIR-Spektroskopie im Vergleich zum WGS.

Jedem Messpunkt wurde eine Zeile zugewiesen. Geordnet sind die Messpunkte nach den FTIR-Clustern. Die erste Spalte von rechts zeigt farblich die Gruppe, der das Isolat durch das WGS zugewiesen werden konnte. Der Übersichtlichkeit halber ist dieser Bereich bei den Isolaten, die zu keiner der vier Gruppen gehören gelöscht. Die zweite Spalte zeigt das Isolat an und in der dritten sind die FTIR-Cluster beschriftet. Die vierte Spalte zeigt anhand der Farben die Clusterkohärenz der WGS-Cluster mit den FTIR-Clustern: Grün bedeutet, dass das WGS-Cluster in einem, gelb in zwei und orange in mehr als zwei FTIR-Clustern vertreten ist. Die letzte bunte Spalte zeigt, wie viele Isolate das entsprechende FTIR-Cluster bilden, die Farbcodierung entspricht der der Kohärenzspalte. In der weißen Spalte sind die Messpunkte benannt. Ganz links schließt sich das Dendrogramm an, dass sich durch die FTIR-Spektroskopie bei einem Cut-off-Wert von 0,194 ergab.

Dieses Kapitel zeigt das Auflösungsvermögen und die Korrelation der verschiedenen Typisierungsverfahren zueinander. Die mittels des SDI ermittelten Unterschiede in der Diskriminationsfähigkeit sind bei Betrachtung der Konfidenzintervalle nicht signifikant unterschiedlich und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Bezüglich der Korrelation zwischen den Verfahren konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der FTIR-Spektroskopie mit keinem der anderen Verfahren korrelieren und so eine komplett andere Clustereinteilung entsteht.

Die Auswertung der einzelnen Stationen im Klinikum, auch unter Berücksichtigung dieser neuen FTIR-Cluster, erfolgt in den folgenden Kapiteln.

3.4 Potenzielle Übertragungsereignisse am UKR

Eines der wichtigsten Ziele der vorliegenden Arbeit war die Nachverfolgung, wann und wo es zu Transmissionen von VRE zwischen Patienten gekommen ist. Die grafische Darstellung der Patientenaufenthalte ermöglichte das einfache Ablesen der potenziellen Übertragungsereignisse direkt aus den nach Stationen sortierten Grafiken. Bei einer strikt nach Stationen getrennten Betrachtung konnten so 18 Transmissionen im Untersuchungszeitraum ermittelt werden. Zwischen den Stationen 14, 15 und 92 sowie den Stationen 20, 21 und 93 fanden jeweils viele Verlegungen statt, da es sich hierbei in beiden Fällen um zwei Normalstationen und die fachlich zugehörige Intensivstation handelte. Aus diesem Grund wurden die drei zusammengehörigen Stationen jeweils noch einmal gemeinsam betrachtet, wodurch fünf weitere mögliche Übertragungsereignisse sichtbar wurden.

Gesondert ausgewertet wurde zudem die Möglichkeit, dass eine Übertragung auch durch die Kontamination der Umgebung stattgefunden haben könnte. Wurde dies in der Darstellung mit einer Erweiterung des Übertragungszeitraumes um 14 Tage berücksichtigt, so ergaben sich bei der einzelnen Betrachtung der Stationen drei zusätzliche mögliche Übertragungsereignisse und noch ein zusätzliches durch die gemeinsame Betrachtung der Stationen 14, 15 und 92.

Die genaue Aufschlüsselung der Transmissionen sowie die grafischen Auswertungen sind im nächsten Kapitel aufgeführt.

3.5 Auswertung für die einzelnen Stationen am UKR

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit den verschiedenen Stationen im Einzelnen. Hierbei wurde auf zwei verschiedene Untergruppen eingegangen. Zum einen die Patienten, deren VRE-Erstnachweis auf dieser Station stattgefunden hatte. Hier lag der Fokus auf der Herkunft und den Eigenschaften des VRE. Zum anderen die Patienten mit positivem VRE-Nachweis im Untersuchungsjahr, die sich auf der entsprechenden Station aufgehalten hatten. Hier ging es vor allem um epidemiologische Daten wie Aufenthaltsdauer oder VRE-Last einer bestimmten Station. Es wurden nur Stationen mit relevanter Menge an VRE-positiven Patiententagen genauer betrachtet. Für die Stationen 14, 15 und 92 sowie die Stationen 20, 21 und 93 erfolgte zusätzlich eine gemeinsame Auswertung, da zwischen diesen Stationen jeweils häufig Patientenverlegungen stattgefunden hatten.

3.5.1 Station 92

Die Station 92 ist die Intensivstation der Abteilung für Gastroenterologie. Mit 37 VRE-Erstnachweisen war es die Station mit den meisten VRE-Erstnachweisen im Untersuchungsjahr (21,0 % aller VRE-Erstnachweise am UKR). Bei 22 der Isolate (59,5 %) konnte das *vanA*-Resistenzgen nachgewiesen werden, bei 14 (37,8 %) das *vanB*-Gen und bei einem Isolat (2,7 %) wurden beide detektiert. Dies ist in Abbildung 29 nachvollziehbar.

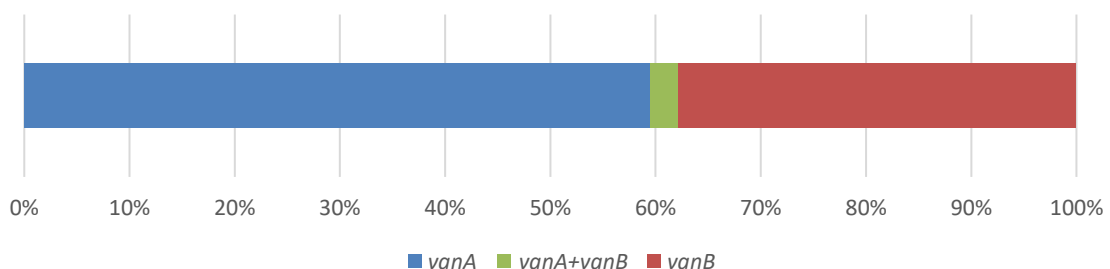


Abbildung 29: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 92.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes und der grüne Balken in der Mitte veranschaulicht die Isolate, bei denen beide Gene gefunden werden konnten.

Ebenfalls erhoben wurde, wann in Bezug auf die Aufnahme die Abnahme stattfand. Dies ermöglichte eine Abschätzung des Kolonisationsursprungs. Bei einem Nach-

3 Ergebnisse

weis innerhalb der ersten 48 Stunden galt der VRE als mitgebracht, danach als im Krankenhaus erworben, also nosokomial. Nachweise aufgrund eines Screenings innerhalb der ersten 48 Stunden wurden gesondert von den anderen mitgebrachten VRE zusammengefasst. Die entsprechende Verteilung ist in Abbildung 30 dargestellt. 15 Fälle auf der Station 92 wurden als nosokomial definiert (40,5 %), bei einem Fall (2,7 %) waren die Umstände unbekannt, zehn VRE-Erstnachweise (27,0 %) fanden im Rahmen eines Screenings statt und 11 (29,7 %) wiesen einen mitgebrachten VRE auf.

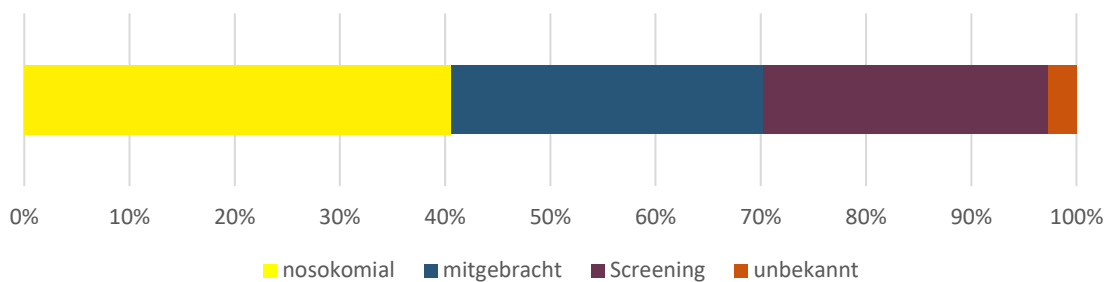


Abbildung 30: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 92.

Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings zu Beginn des Aufenthaltes und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

In Abbildung 31 ist der zeitliche Verlauf der VRE-Erstnachweise dargestellt. Sechs Nachweise (16,2 %) und damit die meisten, fanden im Juli statt, die wenigsten, mit jeweils einem (2,7 %) im September und Oktober. Im April, Mai, Dezember und Januar gab es jeweils drei (8,1 %), im Juni und Februar vier (10,8 %) und im August fünf VRE-Erstnachweise (13,5 %). Im März wurde nur bei zwei Patienten erstmals ein VRE nachgewiesen (5,41 %). Im Mittel geschah dies in jedem Monat bei 3,08 Patienten (SD = 1,44).

3 Ergebnisse

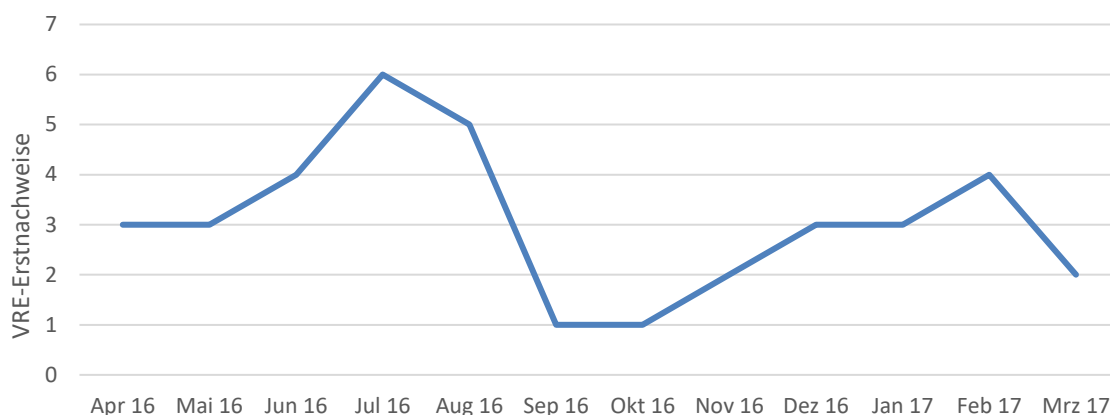


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 92.

Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Das dominierende FTIR-Cluster der von dieser Station stammenden Isolate war das FTIR-Cluster 10 mit zehn Isolaten (27,0 %). Die Übersicht über die restlichen FTIR-Cluster ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Cluster	10	12	166	9	20	138	6	14	16
Anzahl	10	5	4	3	2	2	1	1	1
(%)	(27,0)	(13,5)	(10,8)	(8,1)	(5,4)	(5,4)	(2,7)	(2,7)	(2,7)

Cluster	65	93	115	132	160	230	326	432	Summe
Anzahl	1	1	1	1	1	1	1	1	37
(%)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(2,7)	(100)

Tabelle 10: FTIR-Cluster der auf der Station 92 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 37 Erstnachweisen in Prozent.

In Tabelle 11 sind die Probenmaterialien aufgeführt, aus denen die VRE-Stämme isoliert werden konnten. Mit Abstand am häufigsten erfolgte der Nachweis aus einem Perianal-/Rektalabstrich, die Häufigkeiten der anderen Materialien sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

3 Ergebnisse

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	31	(83,8)
Urin	2	(5,4)
Blutkultur	1	(2,7)
Sonstige	3	(8,1)
Summe	37	(100)

Tabelle 11: Entnahmematerialien auf der Station 92.

In Tabelle 12 sind alle Patienten des untersuchten Kollektivs beschrieben, die sich innerhalb des Untersuchungszeitraums auf der Station 92 aufhielten, unabhängig von der Station, auf der der erste VRE-Nachweis der Patienten stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	48	28	90	-	63,65	14,16
Fälle je Patient	48	1	5	83	1,73	1,03
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	48	1	7	108	2,25	1,68
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	48	0	171	1750	36,46	38,44
VRE-Tage	48	0	80	454	9,46	14,28
Stationstage	48	0	115	725	15,10	19,62

Tabelle 12: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 92 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Gruppe an Patienten war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel waren auf der Station am Tag 1,24 VRE-positive Patienten (SD = 1,03), wobei sich im Untersuchungszeitraum maximal vier gleichzeitig auf der Station befanden. Insgesamt, also nicht beschränkt auf die Patienten dieser Untersuchung, kam die Station 92 im Untersuchungszeitraum auf 4289 Patiententage. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 105,85 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen.

In Abbildung 32 sind die Stationsaufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg aufgezeichnet. Auf diese Weise ließen sich drei mögliche Übertragungsereignisse bei den FTIR-Clustern 10, 12 und 9 feststellen. Außer beim FTIR-Cluster 12 waren zum Zeitpunkt des möglichen Übertragungsereignisses vom betrachteten FTIR-Cluster nur die beiden beteiligten Patienten auf der Station VRE-positiv.

3 Ergebnisse

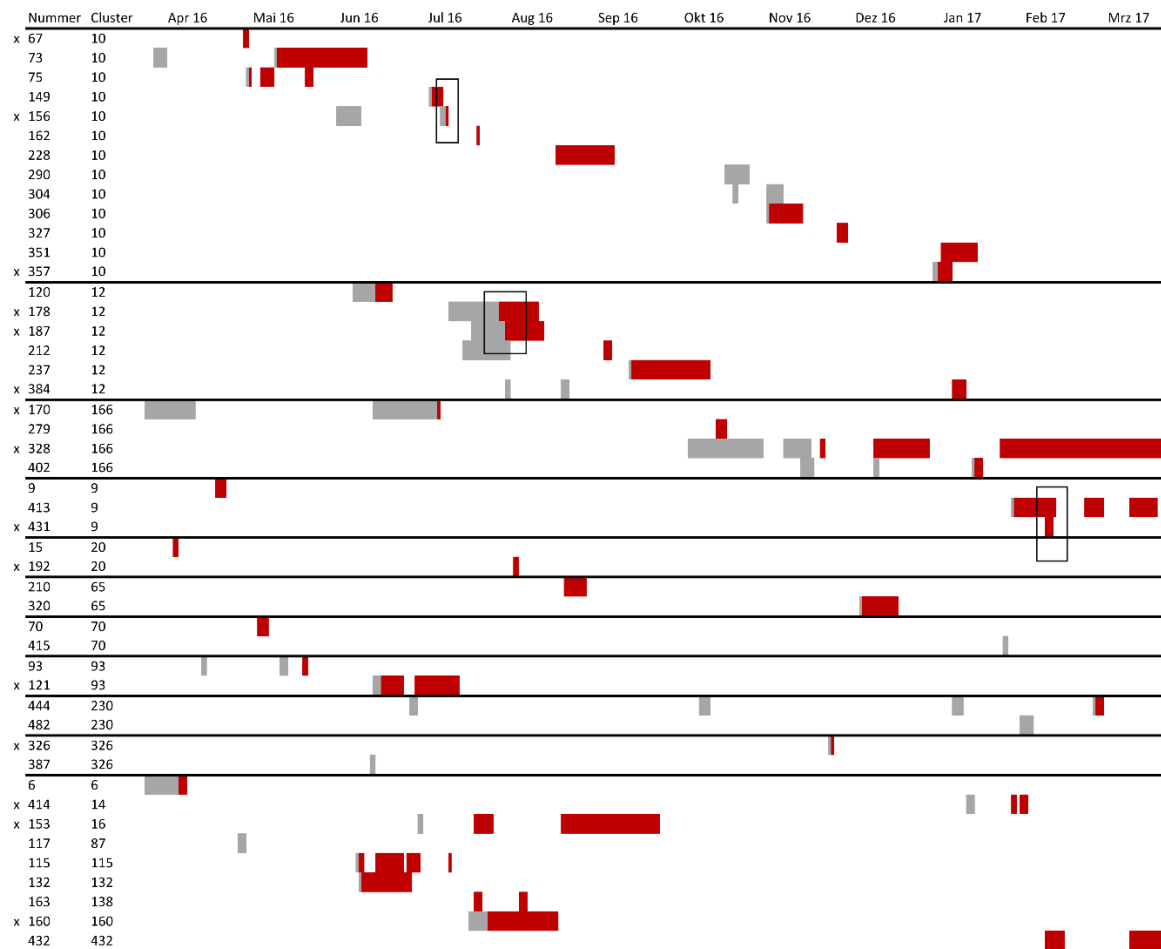


Abbildung 32: Jahresübersicht der Aufenthalte auf der Station 92.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 92 stattgefunden hatte. Dies waren die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses dargestellt hatten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des VRE-Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE desselben FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

In Abbildung 33 floss noch die Überlegung ein, dass der VRE eines Patienten auch nach dessen Verlassen der Station noch über die kontaminierte Umgebung hätte übertragen werden können. Hier ist daher noch ein Zeitfenster von 14 Tagen mit dargestellt, in dem die Übertragung hätte stattfinden können, nachdem der Patient die Station bereits verlassen hatte. Im Fall der Station 92 ergaben sich hierdurch jedoch keine zusätzlichen möglichen Übertragungsereignisse.

3 Ergebnisse

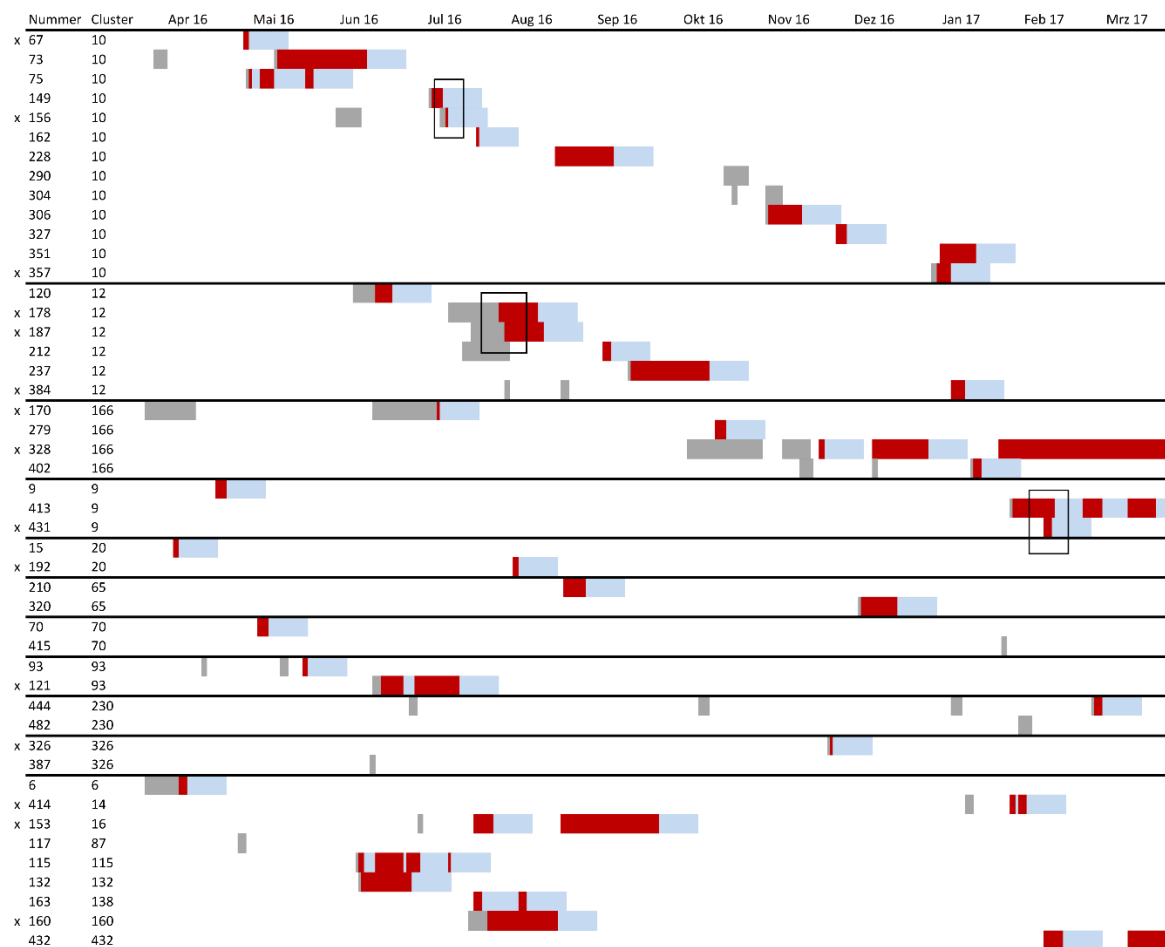


Abbildung 33: Jahresübersicht der Aufenthalte auf der Station 92 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem ist nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die potenzielle Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung hätte verursachen können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 92 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses hätten darstellen können. War während des Aufenthaltes des VRE-Erstnachweises oder 14 Tage davor ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters ebenfalls auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

3.5.3 Station 20

Die Station 20 ist eine onkologische Normalstation. 24 VRE-Erstnachweise (13,6 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum stammten von dieser Station. Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 34 dargestellt. Bei zwölf Isolaten wurde das *vanA*-Gen nachgewiesen (50,0 %), bei zehn das *vanB*-Gen (41,7 %) und bei zwei Proben wurden beide Gene detektiert (8,3 %).

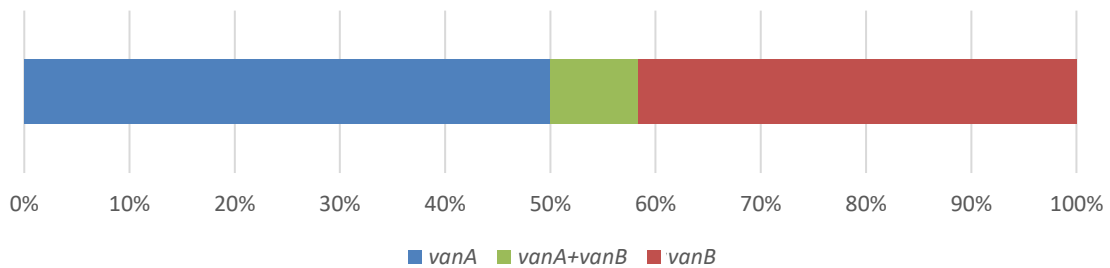


Abbildung 34: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 20.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes und der grüne Balken in der Mitte veranschaulicht die Isolate, bei denen beide Gene gefunden werden konnten.

In Abbildung 35 ist die Art des Nachweises dargestellt. Acht Nachweise (33,3 %) erfolgten im Rahmen eines Screenings, neun wurden als mitgebracht eingeordnet (37,5 %). Bei sechs handelte es sich um nosokomiale VRE (25,0 %). Bei einem Nachweis ließ sich im Nachhinein die genaue Zuordnung nicht mehr ermitteln (4,2 %).

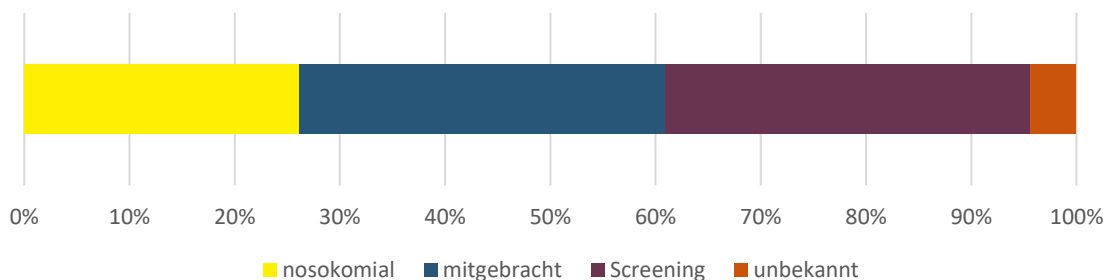


Abbildung 35: Einteilung der Nachweise auf der Station 20.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings zu Beginn des Aufenthaltes erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

3 Ergebnisse

In Abbildung 36 ist der zeitliche Verlauf der Menge an VRE-Erstnachweise über das Jahr hinweg visualisiert. Im Mittel wurde im Monat bei 2,0 Patienten zum ersten Mal eine VRE-Kolonisation nachgewiesen ($SD = 1,91$). In Mai, September und November fanden keine VRE-Erstnachweise statt, mit sechs die meisten im August (25,0 %). Im Oktober sowie von Januar bis März wurde je ein Erstnachweis im Monat durchgeführt (4,2 %). In Juni, Juli und Dezember je drei (12,5 %) und im April fünf (20,8 %).

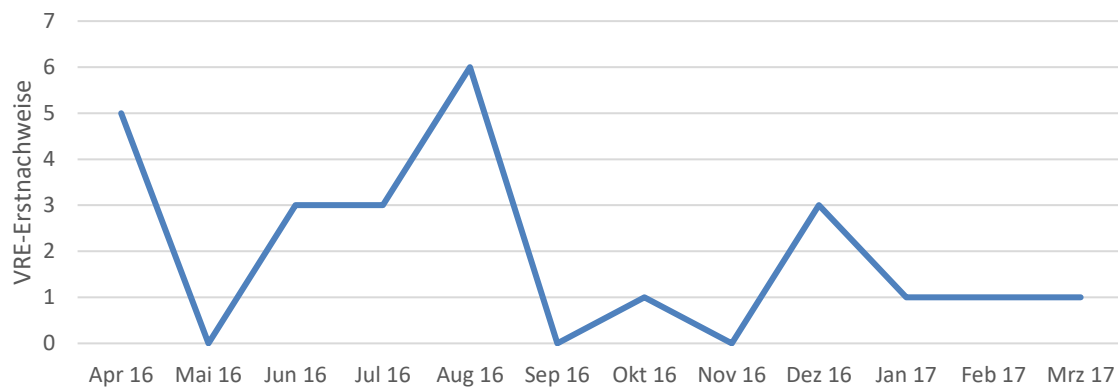


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 20.

Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

3 Ergebnisse

Welchen FTIR-Clustern die Isolate zugeordnet werden konnten, ist in Tabelle 13 aufgeführt. Auch hier war das FTIR-Cluster 10 am häufigsten vertreten (37,5 %). Die Probenzahlen der restlichen FTIR-Cluster sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Cluster	10	9	65	2	8	12	45	66	70
Anzahl	9	2	2	1	1	1	1	1	1
(%)	(37,5)	(8,3)	(8,3)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(4,2)

Cluster	101	102	115	185	188	Summe
Anzahl	1	1	1	1	1	24
(%)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(4,2)	(100)

Tabelle 13: FTIR-Cluster der auf der Station 20 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 24 Erstnachweisen in Prozent.

In Tabelle 14 sind die Probenmaterialien aufgeführt, aus denen die VRE-Stämme isoliert werden konnten.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	19	(79,17)
Urin	4	(16,67)
Sonstige	1	(4,17)
Summe	24	(100)

Tabelle 14: Abnahmematerialien auf der Station 20.

3 Ergebnisse

In Tabelle 15 wird eine Übersicht aller Patienten des untersuchten Kollektivs gegeben, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 20 aufhielten, unabhängig davon, auf welcher Station der VRE-Erstnachweis stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	42	22	84	-	63,36	14,01
Fälle je Patient	42	1	7	87	2,07	1,52
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	42	1	8	114	2,71	2,11
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	42	0	143	1761	41,93	40,02
VRE-Tage	42	0	76	664	15,81	16,46
Stationstage	42	2	133	1175	27,98	30,04

Tabelle 15: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 20 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 20 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 8648 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 76,78 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 1,82 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 1,07). In den Abbildungen 37 und 38 sind die Aufenthalte der Patienten im zeitlichen Verlauf über das Jahr hinweg aufgetragen. Aus der Abbildung 37 werden vier mögliche Übertragungsereignisse deutlich. Für zwei davon waren VRE des FTIR-Clusters 10 verantwortlich, welches fast über das gesamte Jahr auf der Station präsent war. Nach dieser Abbildung schien der Patient mit der Nummer 67 auch auf dieser Station von VRE-negativ zu -positiv gewechselt zu haben. Er wurde jedoch nicht mit einem Kreuz markiert, da der VRE-Erstnachweis auf der Station 92 stattgefunden hatte. Dementsprechend ergab sich hier auch kein weiteres mögliches Übertragungsereignis. Je eine weitere Übertragung kam mutmaßlich bei den FTIR-Clustern 65 und 9 vor, wobei mit VRE des FTIR-Clusters 65 besiedelte Patienten nur in einem kurzen Zeitraum auf der Station anwesend waren. Die Prävalenz von VRE des FTIR-Clusters 9 auf der Station bestand vor allem in den letzten vier Monaten des Untersuchungsjahres, hier dafür aber durchgehend.

3 Ergebnisse

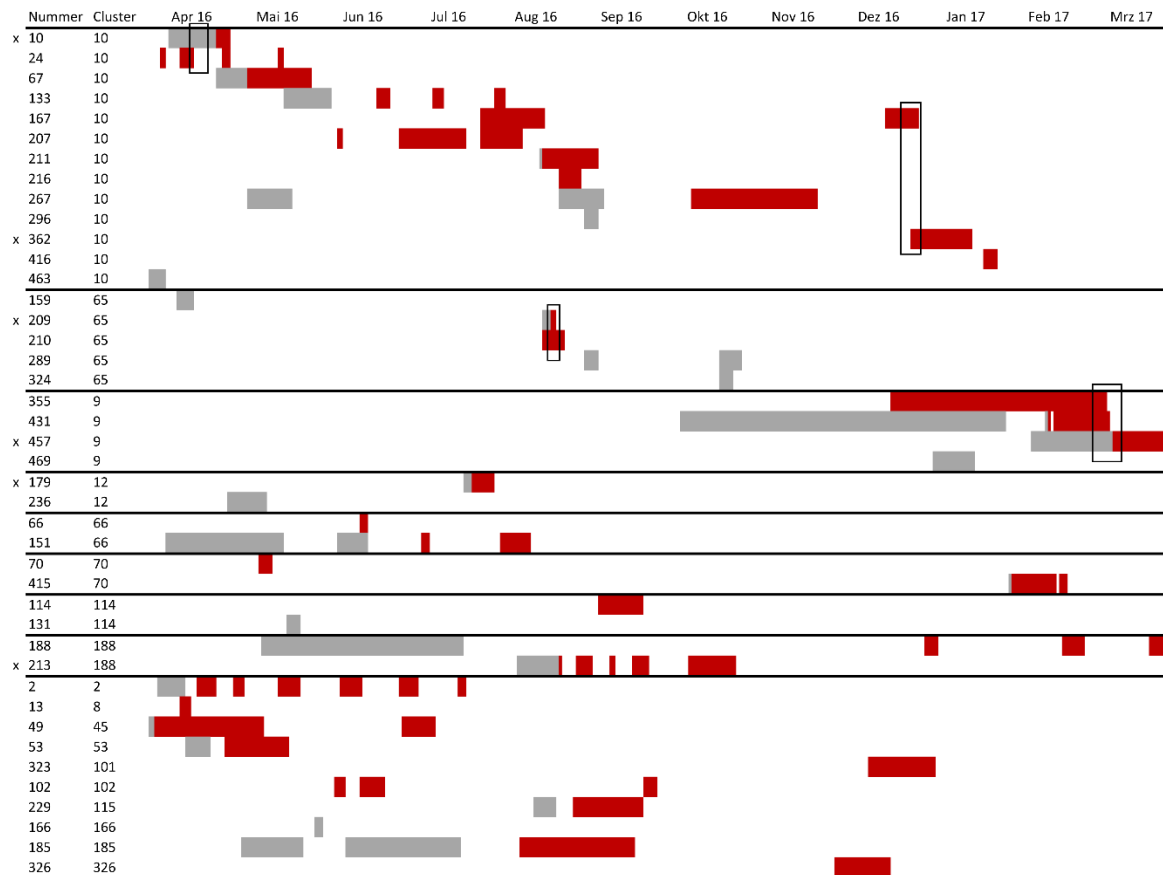


Abbildung 37: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 20.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der VRE-Erstnachweis auf Station 20 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

Durch die zusätzliche Annahme, dass eine Kontamination der Umgebung auch noch 14 Tage nach Verlassen der Station durch einen besiedelten Patienten bestand, ergab sich, wie in Abbildung 38 erkennbar ist, kein zusätzliches potenzielles Übertragungsereignis.

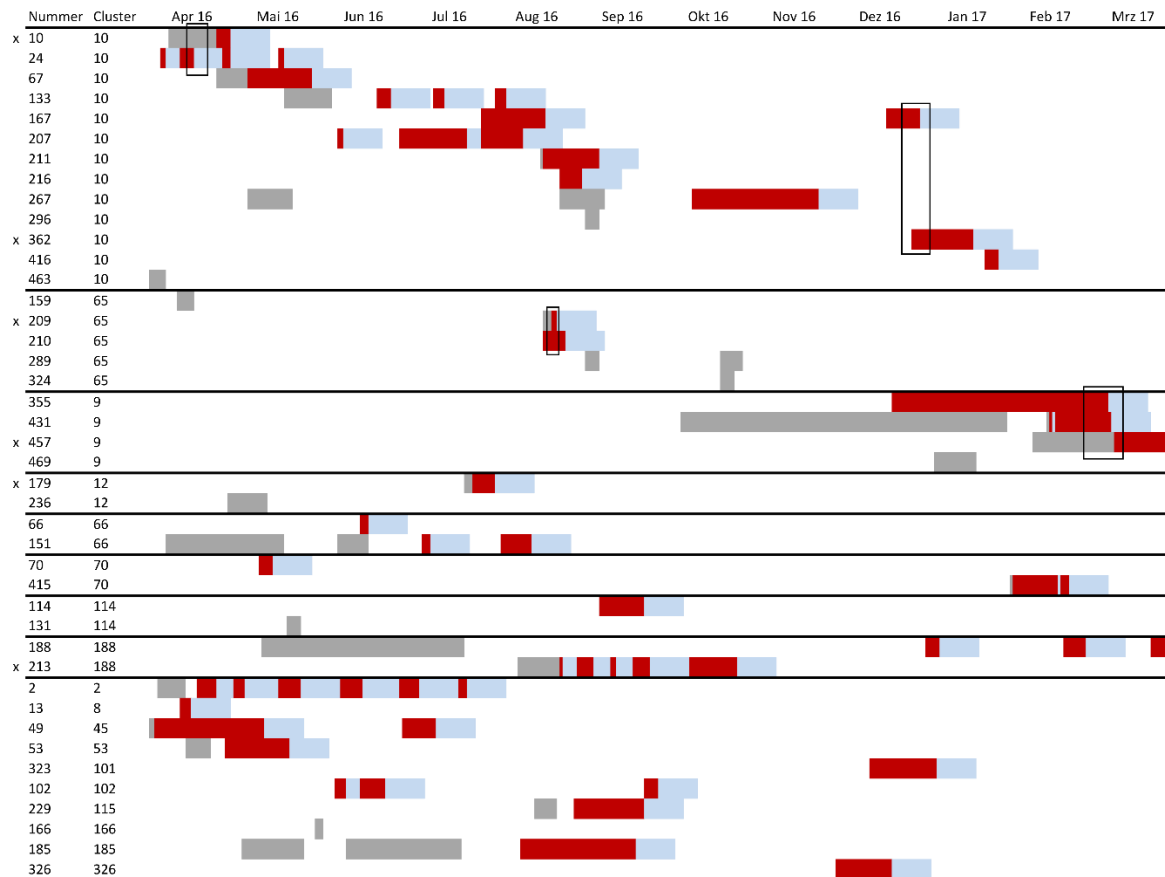


Abbildung 38: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 20 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein x markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 20 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes des Erstnachweises oder 14 Tage davor ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde.

3.5.4 Station 21

Bei der Station 21 handelt es sich um die Station für Knochenmarktransplantationen der Abteilung für Hämatologie und Onkologie. 21 VRE-Erstnachweise (11,9 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum stammten von dieser Station. Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 39 dargestellt. Bei 14 der 21 Isolate konnte das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (66,7 %), bei sieben das *vanB*-Gen (33,3 %) und bei keiner Probe wurden beide Gene detektiert.

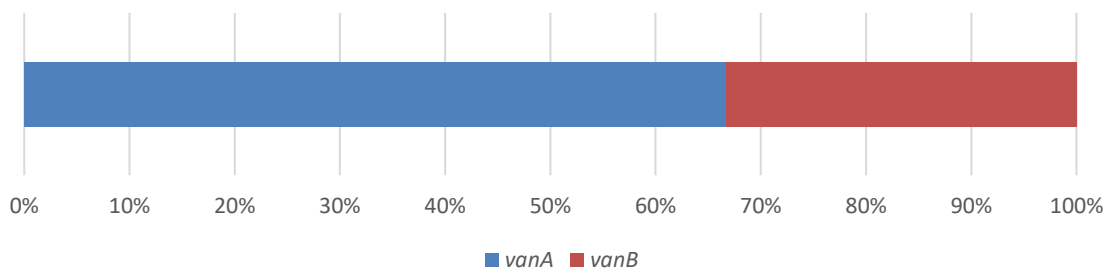


Abbildung 39: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 21.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar und der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes.

In Abbildung 40 ist dargestellt, wie die Nachweise eingeteilt wurden. Bei 15 der Isolate handelte es sich um eine nosokomiale Kolonisation (71,4 %), drei Proben wurden im Rahmen eines Screenings abgenommen (14,3 %), bei zweien handelte es sich um einen mitgebrachten VRE (9,5 %) und bei einer Probe waren die Umstände nicht zu klären (4,8 %).

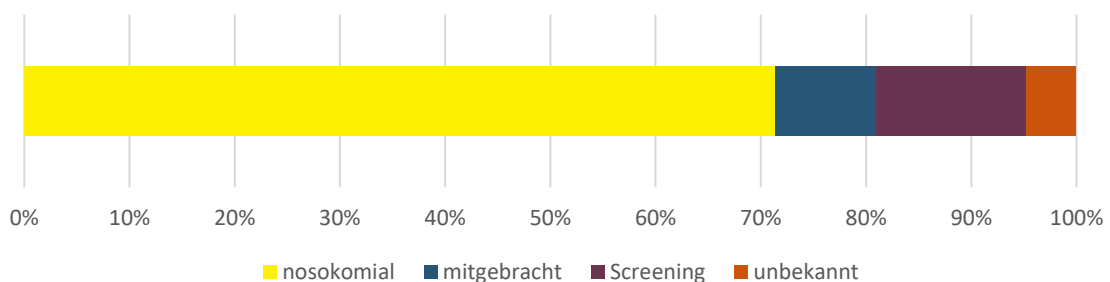


Abbildung 40: Einteilung der VRE-Nachweise auf der Station 21.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings zu Beginn des Aufenthaltes erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

3 Ergebnisse

In Abbildung 41 ist die Menge der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Die meisten Nachweise gab es mit jeweils vier im Mai und im November (19,1 %), von Dezember bis Januar wurden auf der Station keine Erstnachweise abgenommen. In den Monaten April, Juli, September und März wurde jeweils bei einem Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (4,8 %), im Februar bei zwei (9,5 %) und im August bei drei Patienten (14,3 %). Im Mittel fanden so im Monat 1,75 Erstnachweise statt (SD = 1,30).

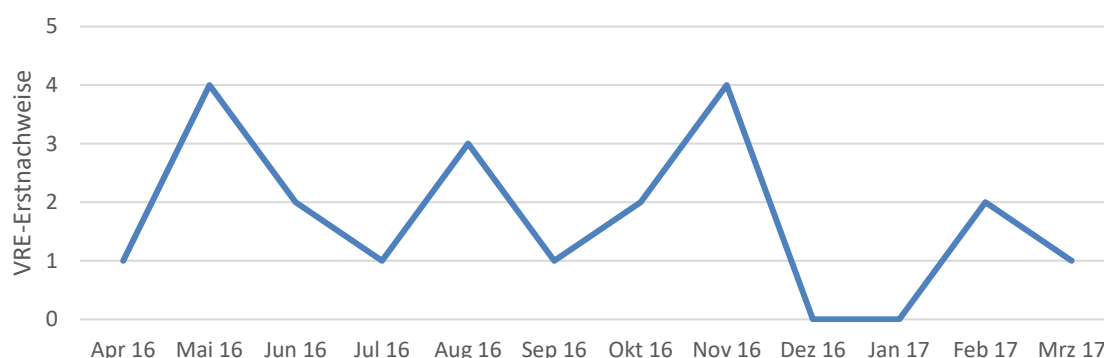


Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 21.

Dargestellt ist der Verlauf der Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der VRE-Erstnachweise aufgetragen.

Welchen FTIR-Clustern die Isolate zugeordnet werden konnten, ist in Tabelle 16 abgebildet. Die einzigen FTIR-Cluster, denen mehrere Isolate zugeordnet werden konnten, waren das FTIR-Cluster 65 mit fünf (23,8 %), das FTIR-Cluster 10 mit vier (19,1 %) und das FTIR-Cluster 114 mit zwei Proben (9,5 %). Für die restlichen FTIR-Cluster gab es jeweils nur einen Nachweis auf der Station.

Cluster	65	10	114	9	12	16	20	66	70
Anzahl	5	4	2	1	1	1	1	1	1
(%)	(23,8)	(19,1)	(9,5)	(4,8)	(4,8)	(4,8)	(4,8)	(4,8)	(4,8)
Cluster	93	188	202	230	Summe				
Anzahl	1	1	1	1	21				
(%)	(4,8)	(4,8)	(4,8)	(4,8)	(100)				

Tabelle 16: FTIR-Cluster der auf der Station 21 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 21 Erstnachweisen in Prozent.

3 Ergebnisse

Alle 21 VRE-Erstnachweise auf Station 21 basierten auf Perianal-/Rektalabstrichen, es kam kein anderes Entnahmematerial vor.

Die bisherigen Ergebnisse bezogen sich allesamt auf die VRE-Erstnachweise auf der Station. Die weiteren Betrachtungen befassten sich mit allen Patienten des untersuchten Kollektivs mit Aufenthalt auf der Station im Untersuchungszeitraum, also auch solchen, deren erster VRE-Nachweis auf einer anderen Station erfolgt war. In Tabelle 17 ist diese Patientengruppe beschrieben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	30	21	83	-	56,23	11,77
Fälle je Patient	30	1	5	72	2,4	1,16
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	30	1	7	78	2,6	1,98
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	30	0	292	1667	55,57	60,69
VRE-Tage	30	0	127	1139	37,97	35,92
Stationstage	30	3	157	1643	54,77	44,18

Tabelle 17: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 21 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 21 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 7442 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 153,05 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 3,12 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 1,61).

In Abbildung 33 sind die Aufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg abgebildet. Eingezeichnet sind die sechs möglichen Übertragungsereignisse. Fast über das ganze Jahr hinweg waren Patienten mit einem Isolat des FTIR-Clusters 65 auf der Station anzutreffen. Im November kam es hier zu drei potenziellen Übertragungen. Deren Ursprung lag entweder für mehrere Übertragungen bei einem lange auf der Station verweilenden Patienten, oder sie erfolgten kaskadenartig von einem zum nächsten. Bei Patienten mit Isolaten des FTIR-Cluster 3 kam es zu zwei möglichen Übertragungsereignissen zwischen Oktober und November. Ein weiteres vermeintliches Übertragungsereignis war zwischen zwei Patienten mit VRE des FTIR-Clusters 114 im Juni zu beobachten.

3 Ergebnisse

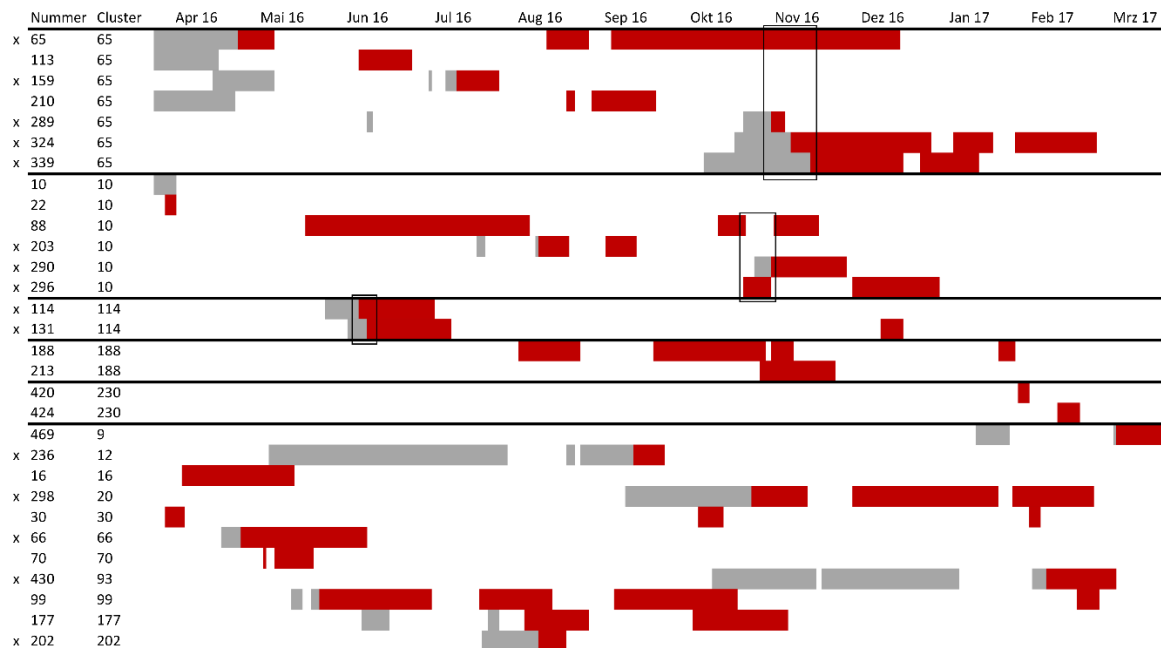


Abbildung 42: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 21.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstdurchbruch auf Station 21 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstdurchbruchs, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

In Abbildung 34 wurde noch berücksichtigt, dass eine Übertragung, zum Beispiel über die kontaminierte Umgebung, auch noch vorkommen konnte, wenn ein Patient bereits die Station verlassen hatte. Durch eine um 14 Tage verlängerte Übertragungszeit ergaben sich hier noch zwei weitere mögliche Übertragungsereignisse, die mit blauen Kästchen markiert sind. Zum einen im Juli durch VRE des FTIR-Clusters 65 und zum anderen im August durch Isolate des FTIR-Clusters 10.

3 Ergebnisse

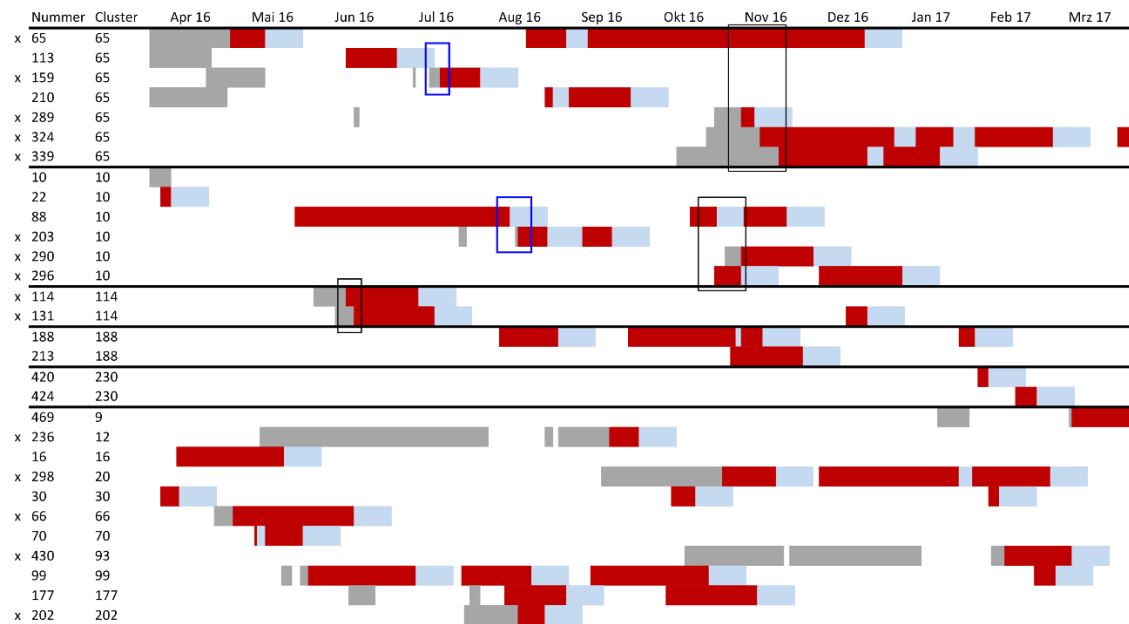


Abbildung 43: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 21 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstdiagnose auf der Station 21 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3 Ergebnisse

3.5.5 Station 90

Bei der Station 90 handelt es sich um eine chirurgische Intensivstation. Die drei Teilbereiche 90A, 90B und 90C wurden gemeinsam ausgewertet. 15 VRE-Erstnachweise (8,5 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum stammten von dieser Station. Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 44 dargestellt. Bei 8 der 15 Isolate konnte das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (53,3 %), bei sieben das *vanB*-Gen (46,7 %) und bei keiner Probe wurden beide detektiert.

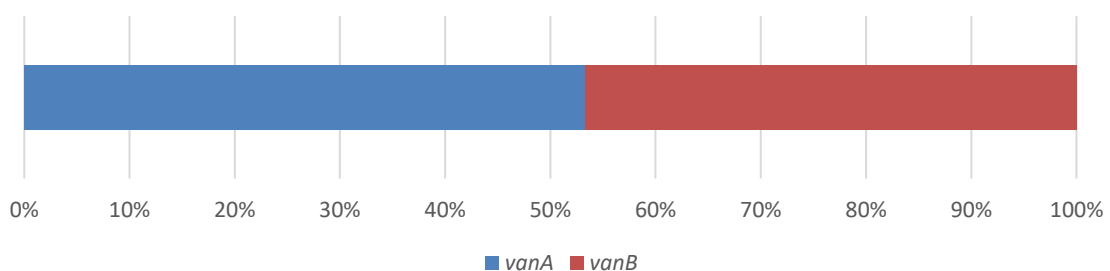


Abbildung 44: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 90.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar und der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes.

In Abbildung 45 ist dargestellt, wie die Nachweise eingeordnet wurden. Elf Nachweise wurden als nosokomial eingeteilt (73,3 %), drei als mitgebracht (20,0 %) und einer als unbekannten Umständen entstammend (6,7 %). Kein Nachweis wurde im Rahmen eines Screenings erbracht.

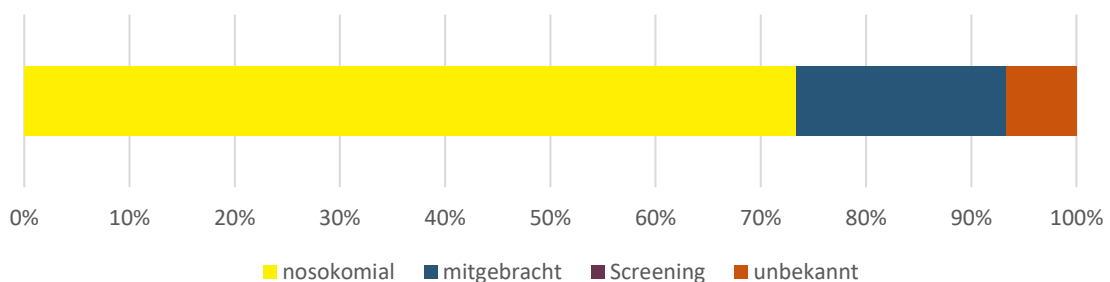


Abbildung 45: Einteilung der Nachweise auf der Station 90.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

3 Ergebnisse

In Abbildung 46 ist die Menge der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Im Mittel wurde im Monat bei 1,25 Patienten zum ersten Mal eine VRE-Kolonisation nachgewiesen (SD = 1,16). Keine VRE-Erstnachweise fanden von Mai bis Juli und im September statt, mit jeweils drei die meisten (20,0 %) im April, Dezember und März. In Oktober, November, Januar und Februar kam jeweils ein Erstnachweis (6,7 %) zustande, im August waren es zwei Erstnachweise (13,3 %).

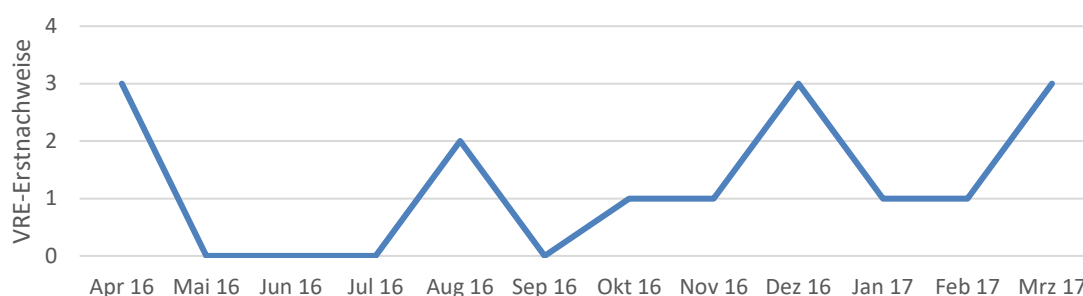


Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 90.

Dargestellt ist der Verlauf der Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Die meisten nachgewiesenen Isolate ließen sich den FTIR-Clustern 10 und 12 zuordnen, die genaue Aufstellung ist in Tabelle 18 aufgeführt.

Cluster	10	12	20	3	9	14	65	66	177
Anzahl	3	3	2	1	1	1	1	1	1
(%)	(20,0)	(20,0)	(13,3)	(6,7)	(6,7)	(6,7)	(6,7)	(6,7)	(6,7)
Cluster	230								Summe
Anzahl	1								15
(%)	(6,7)								(100)

Tabelle 18: FTIR-Cluster der auf der Station 90 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 15 Erstnachweisen in Prozent.

In Tabelle 19 sind die Entnahmematerialien, aus denen die verschiedenen Stämme isoliert wurden, aufgeführt. Auch auf dieser Station waren die meisten Proben Perianal-/Rektalabstriche.

3 Ergebnisse

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	5	(33,3)
Drainagesekret	4	(26,7)
Gallenflüssigkeit	2	(13,3)
Blutkultur	1	(6,7)
Wundabstrich	1	(6,7)
Sonstige	2	(13,3)
Summe	15	(100)

Tabelle 19: Abnahmematerialien auf der Station 90.

In Tabelle 20 ist eine Übersicht über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 90 aufhielten. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, auch solche, deren erster VRE-Nachweis auf einer anderen Station stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	34	22	86	-	59,26	15,79
Fälle je Patient	34	1	3	56	1,65	0,73
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	34	1	6	68	2	1,35
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	34	0	105	1445	42,5	26,02
VRE-Tage	34	0	74	387	11,38	15,15
Stationstage	34	1	106	762	22,41	23,36

Tabelle 20: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 90 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 90 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 7465 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 51,84 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 1,06 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 1,09).

In den Abbildungen 47 und 48 sind die Aufenthalte der Patienten im zeitlichen Verlauf über das Jahr hinweg aufgetragen. Es ließ sich bei beiden Darstellungen nur ein mögliches Übertragungsereignis am Ende des Beobachtungszeitraumes für Isolate des FTIR-Clusters 10 nachweisen. Auch durch die Berücksichtigung eines möglichen Fortbestandes einer Kontamination der Umgebung nach Verlassen der Sta-

3 Ergebnisse

tion durch den besiedelten Patienten, wie es in Abbildung 48 dargestellt ist, führte zu keinem zusätzlichen potenziellen Übertragungsereignis.

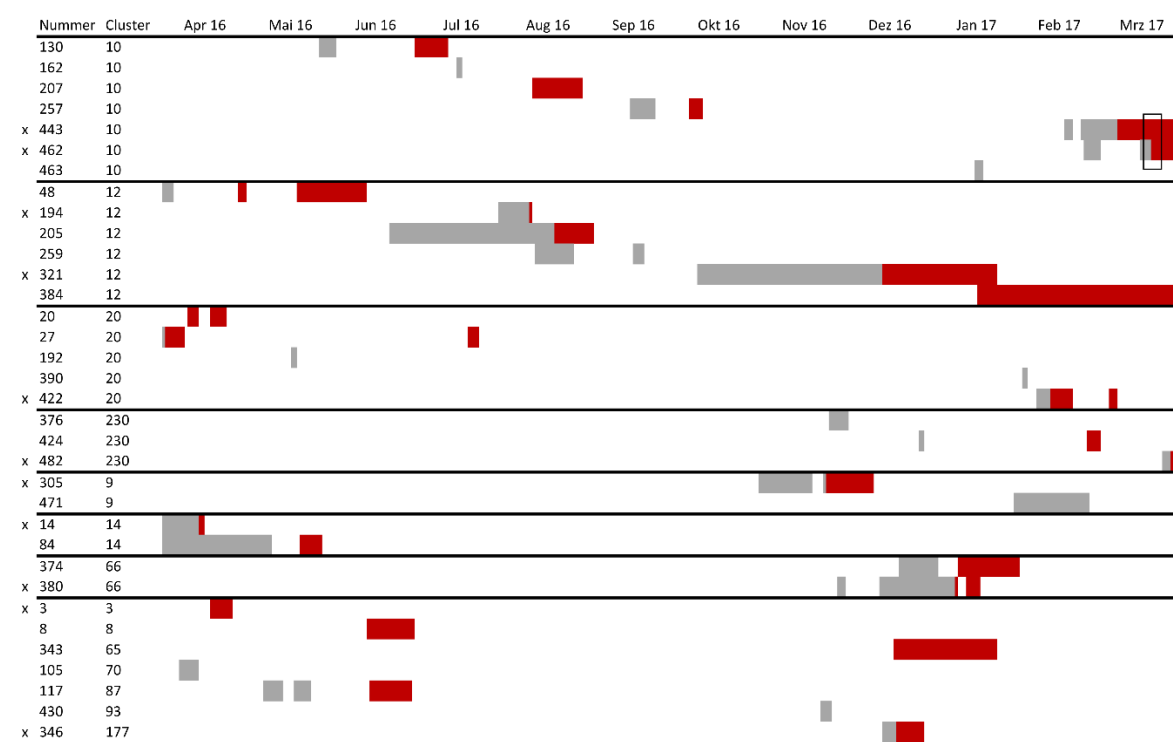


Abbildung 47: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 90. Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 90 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

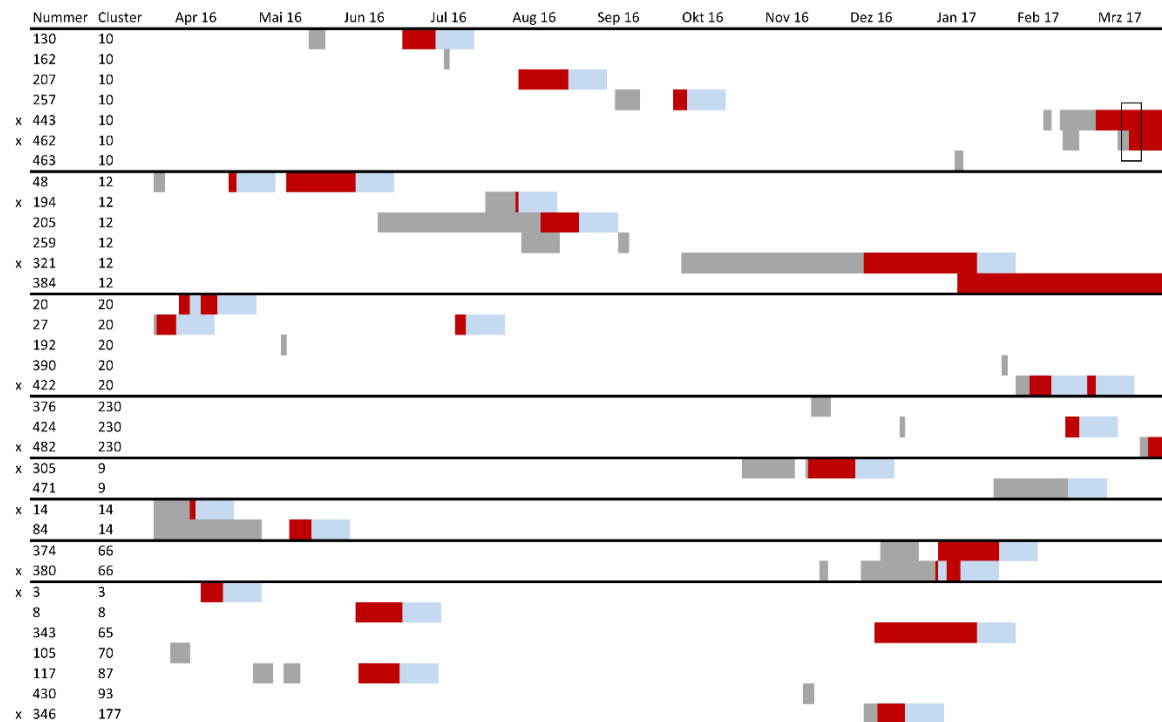


Abbildung 48: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 90 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 90 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.6 Station 93

Bei der Station 93 handelt es sich um eine internistische Intensivstation. 14 VRE-Erstnachweise (7,95 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum stammten von dieser Station. Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 49 dargestellt. Bei zehn Isolaten wurde das *vanA*-Gen nachgewiesen (71,4 %), bei vier das *vanB*-Gen (28,6 %) und bei keiner Probe wurden beide Gene detektiert.

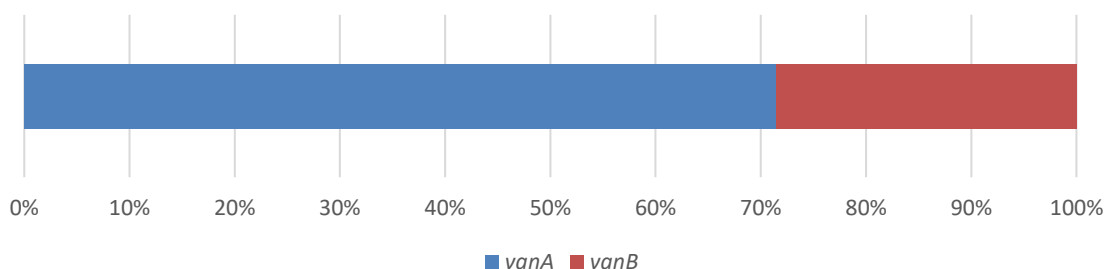


Abbildung 49: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 93.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Gens dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Gens.

In Abbildung 50 ist abgebildet, wie die Nachweise eingeordnet wurden. Sechs Nachweise (42,9 %) erfolgten im Rahmen eines Screenings, fünf wurden als nosokomial eingeordnet (35,7 %). Bei zweien handelte es sich um mitgebrachte VRE (14,3 %). Bei einem Nachweis ließ sich im Nachhinein die genaue Zuordnung nicht mehr ermitteln (7,1 %).

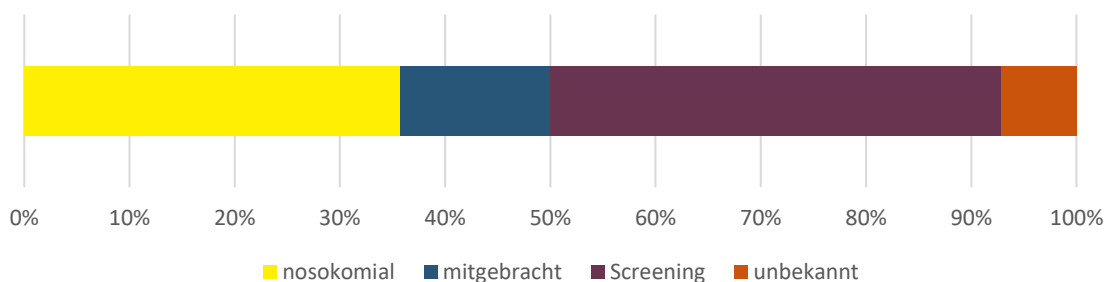


Abbildung 50: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 93.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

3 Ergebnisse

Abbildung 51 zeichnet den zeitlichen Verlauf der Menge an VRE-Erstnachweisen über das Jahr hinweg nach. Im Mittel wurde im Monat bei 1,17 Patienten zum ersten Mal eine VRE-Kolonisation nachgewiesen (SD = 1,07). Mit jeweils drei die meisten Erstnachweise fanden in Mai und Juni statt (21,4 %). Im Juli, September, Oktober und Februar erhielten auf dieser Station gar keine Patienten einen ersten VRE-Nachweis. Von November bis Januar gab es je Monat einen Nachweis (7,1 %) und im April und August zwei (14,3 %).

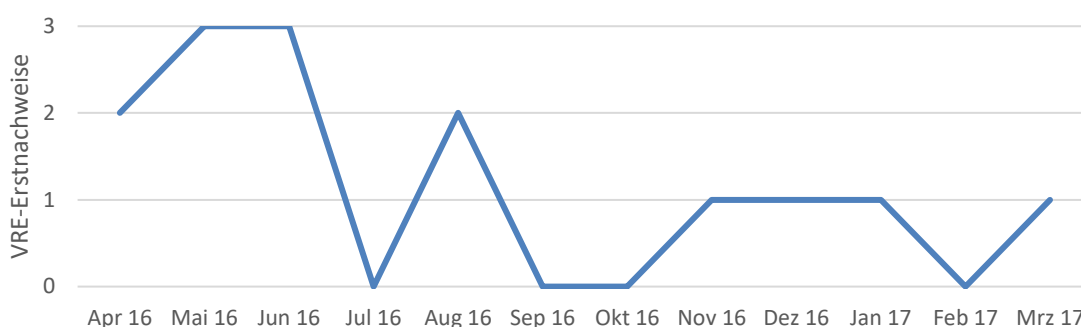


Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 93.

Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Welchen FTIR-Clustern die Isolate zugeordnet werden konnten, ist in Tabelle 21 aufgeführt.

Cluster	10	20	53	65	66	99	144	230	332	Summe
Anzahl	5	2	1	1	1	1	1	1	1	14
(%)	(35,7)	(14,3)	(7,1)	(7,1)	(7,1)	(7,1)	(7,1)	(7,1)	(7,1)	(100)

Tabelle 21: FTIR-Cluster der auf der Station 93 entnommenen VRE-Erstnachweise.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 14 Erstnachweisen in Prozent.

3 Ergebnisse

In Tabelle 22 sind die Probenmaterialien aufgeführt, aus denen die VRE-Stämme isoliert werden konnten.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	11	(78,6)
Blutkultur	1	(7,1)
Sonstige	2	(14,3)
Summe	14	(100)

Tabelle 22: Abnahmematerialien auf Station 93.

In Tabelle 23 wird eine Übersicht über alle Patienten des untersuchten Kollektivs gegeben, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 93 aufhielten, unabhängig davon, auf welcher Station der VRE-Erstnachweis stattfand.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	35	21	80	-	60,29	12,29
Fälle je Patient	35	1	2	39	1,11	0,32
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	35	1	7	72	2,06	1,53
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	35	0	292	1897	54,2	64,09
VRE-Tage	35	0	46	254	7,26	11,75
Stationstage	35	0	130	626	17,89	27,20

Tabelle 23: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 93 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 93 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 5047 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 50,33 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 0,70 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,87).

In den Abbildungen 52 und 53 sind die Aufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg dargestellt. Unabhängig von der Berücksichtigung der Kontamination der Umgebung ließ sich nur ein mögliches Übertragungsereignis bei Isolaten des FTIR-Clusters 10 im März feststellen.

3 Ergebnisse

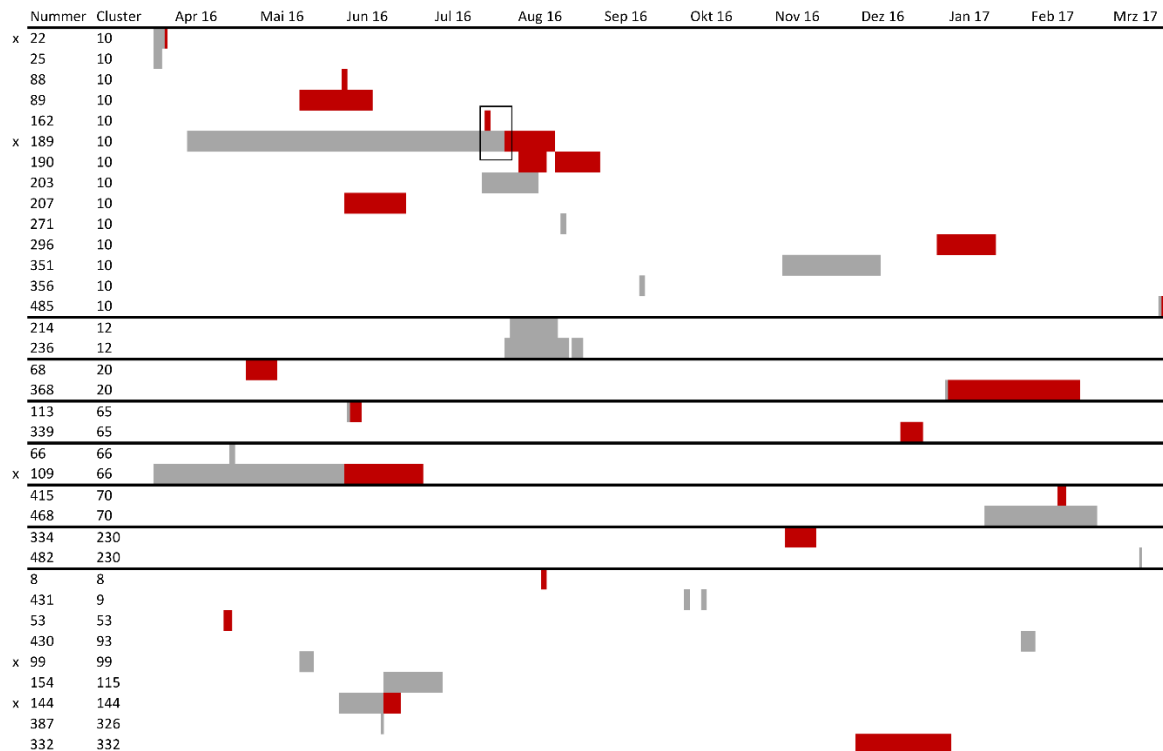


Abbildung 52: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 93.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 93 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

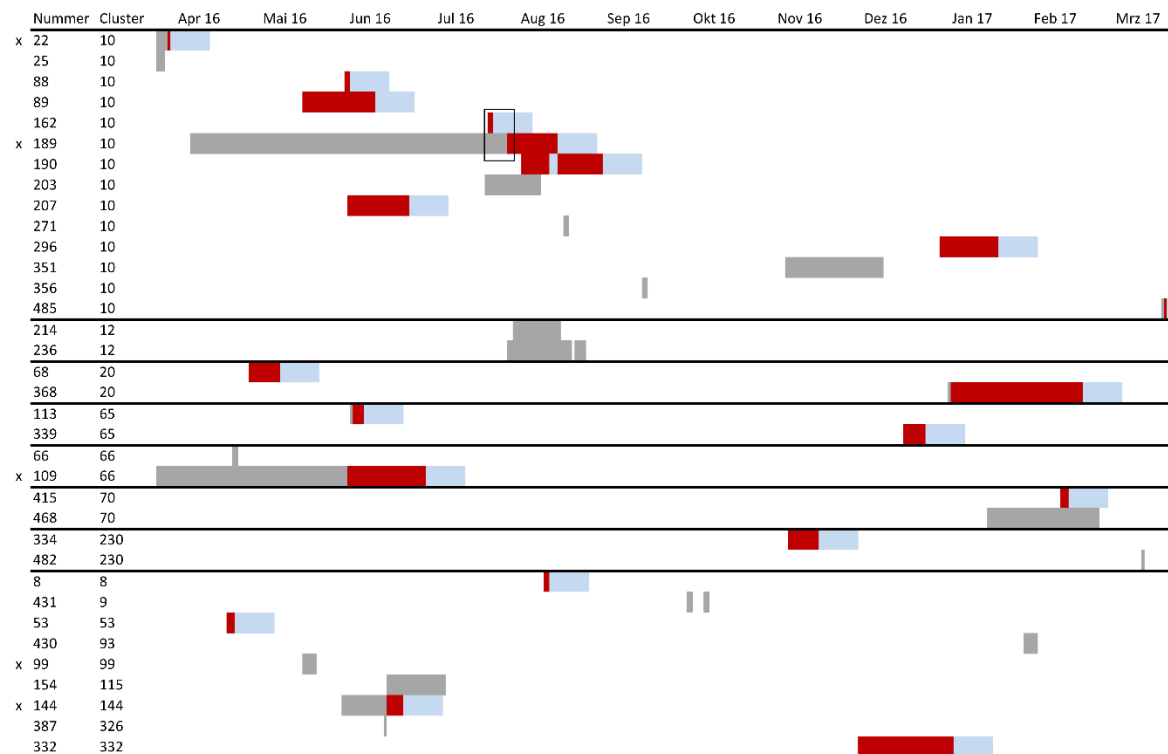


Abbildung 53: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 93 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 93 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.7 Station 15

Bei der Station 15 handelt es sich um eine gastroenterologische Normalstation. Von dieser Station stammten drei VRE-Erstnachweise im Untersuchungszeitraum (1,7 % aller VRE-Erstnachweise am UKR). Daher wurden die Variablen bezüglich dieser kleinen Gruppe an Isolaten nicht an dieser Stelle, sondern weiter unten in einer Übersicht mit anderen Stationen dargestellt.

In Tabelle 24 ist eine Übersicht über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 15 aufhielten. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, auch solche, deren erster VRE-Nachweis auf einer anderen Station stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	34	28	86	-	62,15	14,48
Fälle je Patient	34	1	7	66	1,94	1,46
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	34	1	7	98	2,88	1,92
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	34	0	171	1397	41,09	36,54
VRE-Tage	34	0	47	233	6,85	9,63
Stationstage	34	0	91	507	14,91	18,70

Tabelle 24: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 15 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 15 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 9231 Patiententage auf, wodurch sich eine Inzidenzdichte von 25,24 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen ergab. Im Mittel waren pro Tag 0,64 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,87).

In den Abbildungen 54 und 55 sind die Patientenaufenthalte über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes dargestellt. In keiner der beiden Abbildungen ließ sich ein Übertragungsereignis feststellen. Das einzelne „x“ auf der linken Seite lässt rückschließen, dass nur ein Patient den VRE Erstnachweis eines nosokomialen VRE auf dieser Station erhalten hatte, also definitionsgemäß auch nur dieser Patient hätte kolonisiert werden können. Kein FTIR-Cluster war über das ganze Jahr präsent, es fanden sich dennoch Zeiträume mit hoher VRE-Last, diese jedoch immer mit Isolaten verschiedener FTIR-Cluster.

3 Ergebnisse

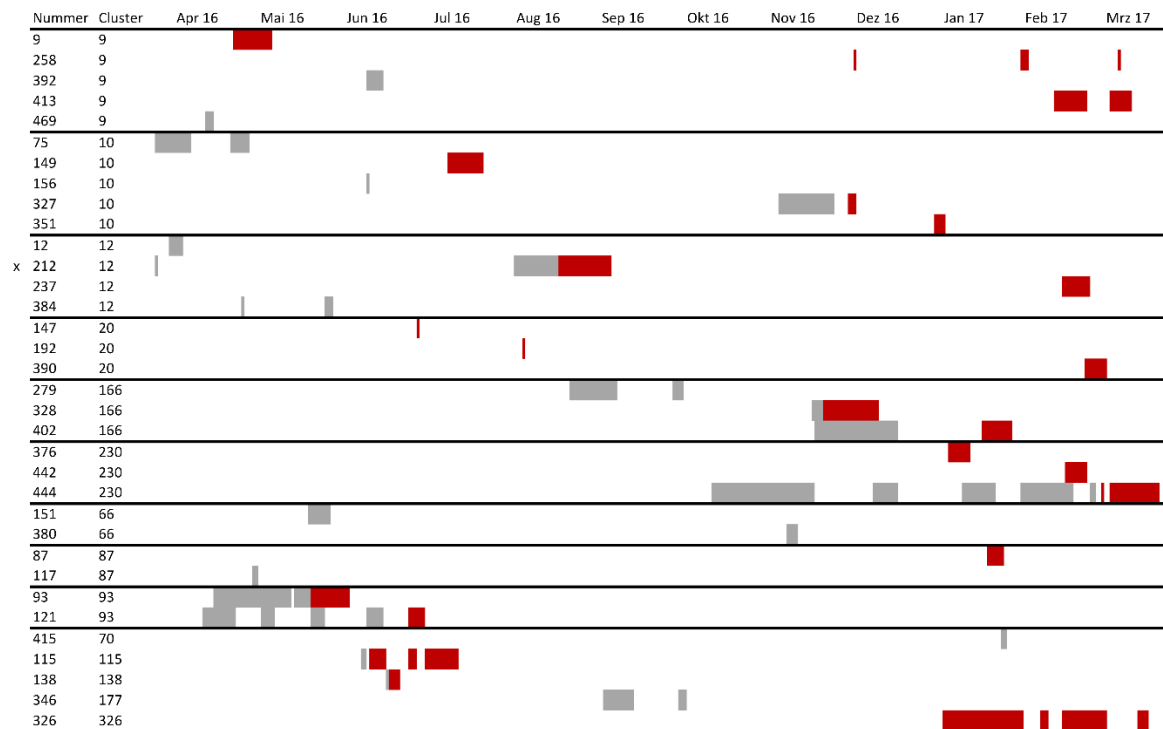


Abbildung 54: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 15.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 15 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

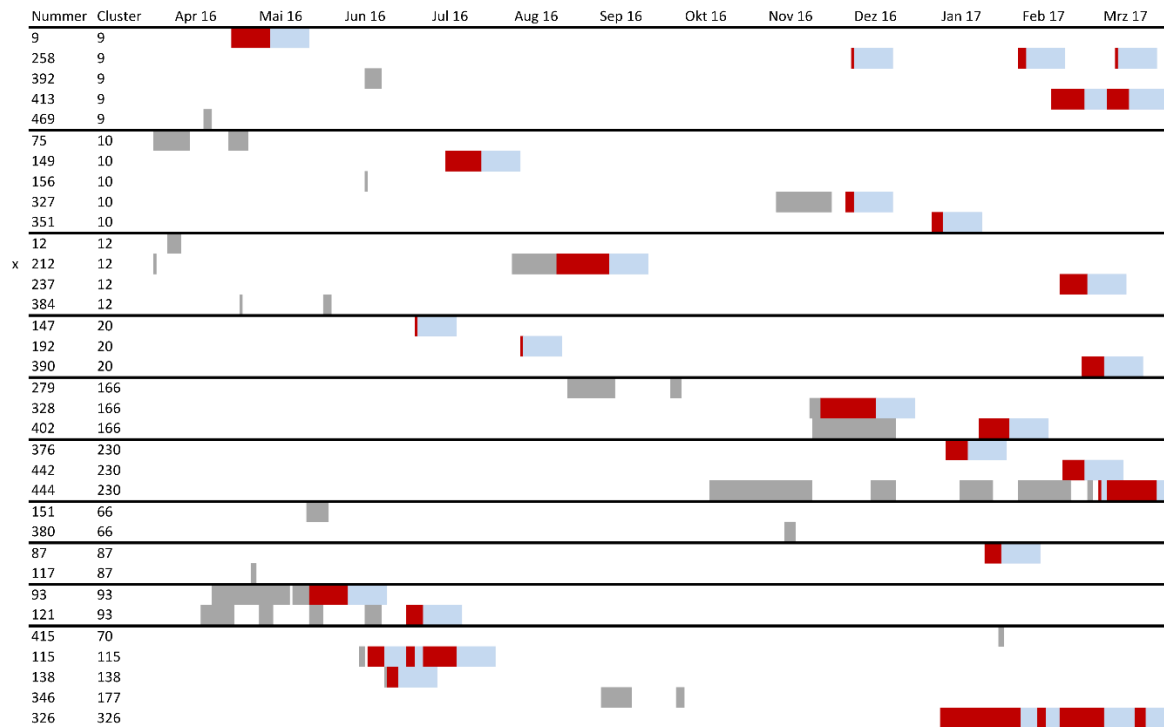


Abbildung 55: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 15 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem ist nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 15 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.8 Station 14

Bei der Station 14 handelt es sich ebenfalls um eine gastroenterologische Normalstation. Vier VRE-Erstnachweise im Untersuchungszeitraum hatten ihren Ursprung auf dieser Station (2,27 % aller VRE-Erstnachweise am UKR). Daher sind auch hier die Variablen bezüglich dieser kleinen Gruppe an Isolaten erst weiter unten in einer Übersicht mit anderen Stationen gemeinsam dargestellt.

In Tabelle 25 ist eine Übersicht über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 14 aufhielten. Hierbei wurden auch die Patienten berücksichtigt, deren erster VRE Nachweis auf einer anderen Station stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	31	28	90	-	61,48	15,01
Fälle je Patient	31	1	6	70	2,26	1,37
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	31	1	7	85	2,74	1,94
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	31	0	171	1184	38,19	33,90
VRE-Tage	31	0	50	309	9,97	11,41
Stationstage	31	0	58	612	19,74	15,81

Tabelle 25: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 14 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 14 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 9001 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 34,33 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 0,85 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,97).

In Abbildung 56 sind die Aufenthalte der Patienten über den Verlauf des Jahres hinweg grafisch dargestellt. Der mit einem „x“ gekennzeichnete Patient Nummer 376 wäre als einziger als Empfänger einer VRE Übertragung in Frage gekommen. Der einzige andere VRE-positive Patient desselben FTIR-Clusters kam aber erst über zwei Monate später auf die Station, sodass auch bei einer Berücksichtigung der 14 Tage Umgebungskontamination kein Übertragungsereignis möglich war, wie auch aus Abbildung 57 deutlich wird.

3 Ergebnisse

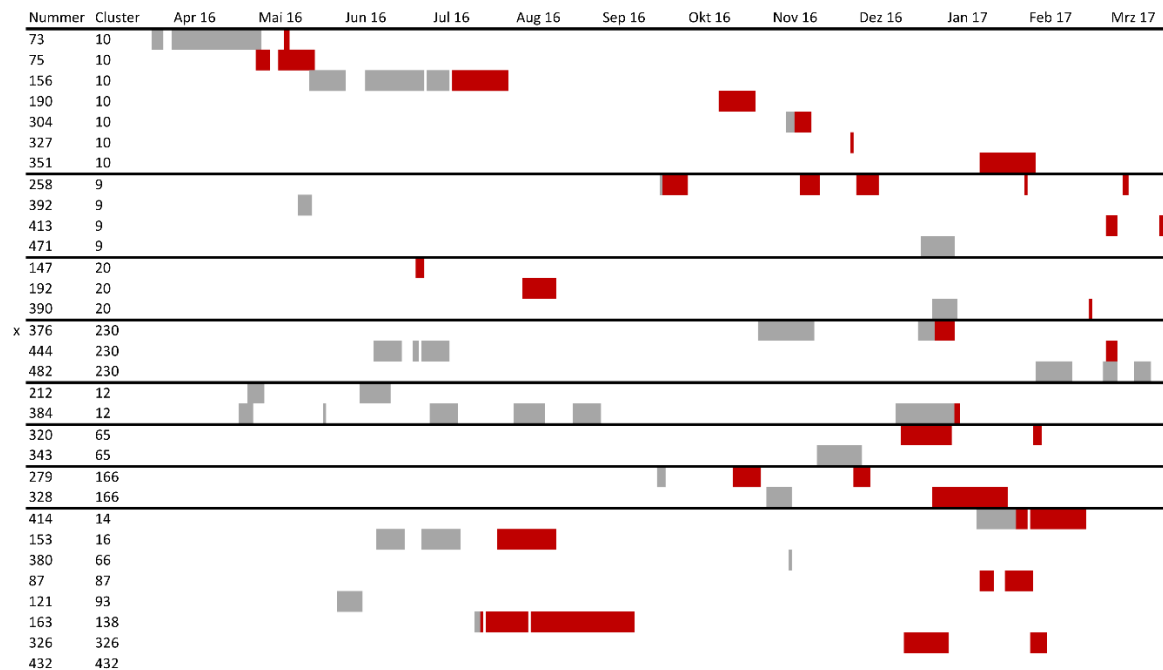


Abbildung 56: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 14.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 14 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

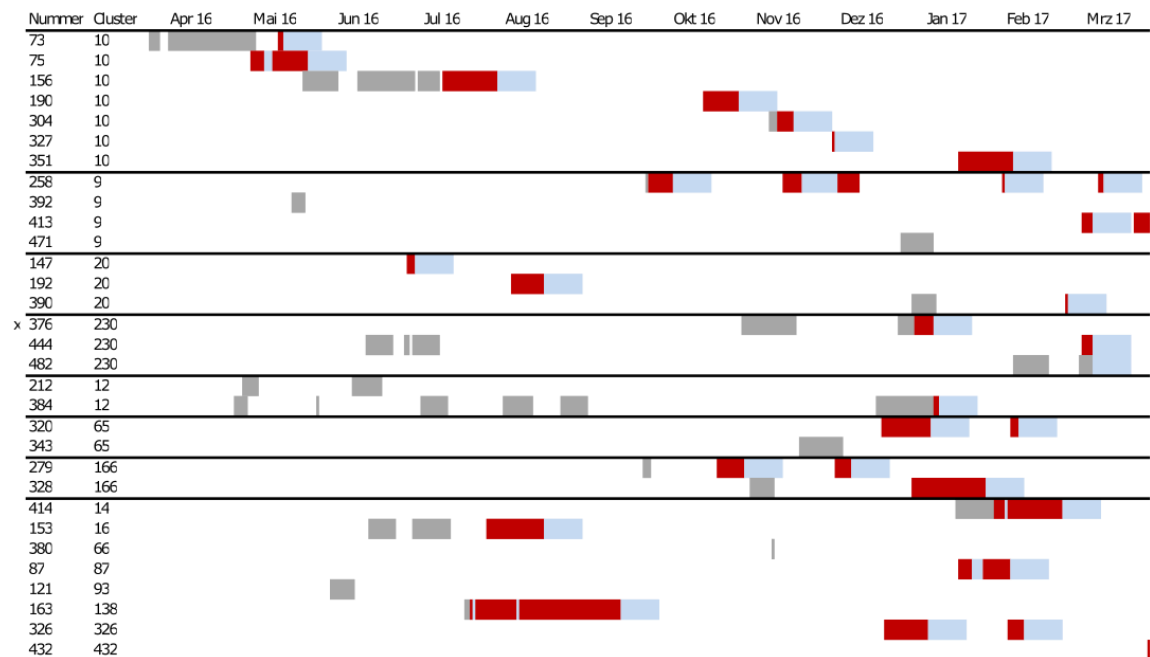


Abbildung 57: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 14 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des Erstdnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem ist nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen hätte können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstdnachweis auf der Station 14 stattgefunden hatte. Dies ist der einzige Patient, der potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellen kann.

3.5.9 Station 97

Bei der Station 97 handelt es sich um eine chirurgische Intensivstation der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie. 13 VRE-Erstnachweise (7,4 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum entstammten dieser Station. Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 58 dargestellt. Bei sieben der 13 Isolate konnte das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (53,9 %), bei sechs das *vanB*-Gen (46,2 %) und bei keiner Probe wurden beide detektiert.

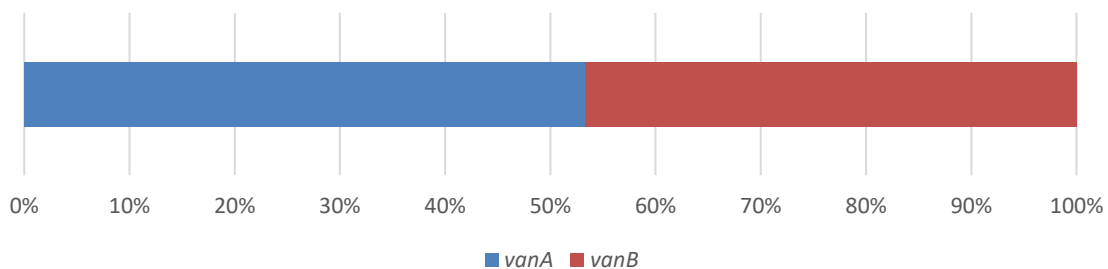


Abbildung 58: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 97.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar und der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes.

In Abbildung 59 ist abgebildet, wie die Isolate eingeordnet wurden. Sieben Nachweise wurden als nosokomial eingeteilt (53,9 %), zwei als mitgebracht (15,4 %) und einer als unbekannten Umständen entstammend (7,7 %). Drei Nachweise wurden im Rahmen eines Screenings erbracht (23,1 %).

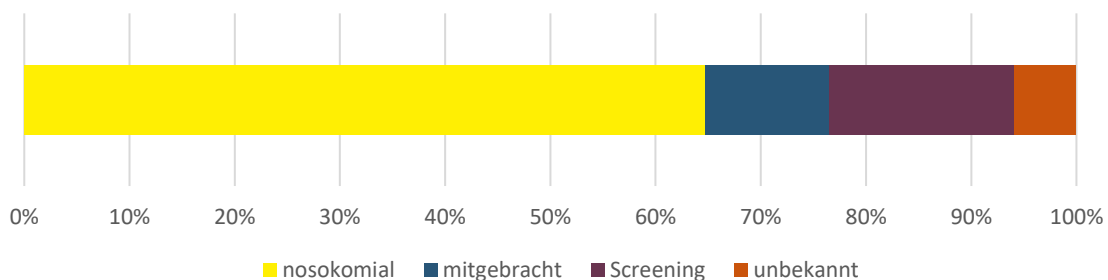


Abbildung 59: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 97.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

In Abbildung 60 ist die Menge der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Im Mittel wurde im Monat bei 1,08 Patien-

3 Ergebnisse

ten zum ersten Mal eine VRE-Kolonisation nachgewiesen ($SD = 0,86$). Keine Nachweise fanden im April, Juli und Februar statt, mit drei die meisten (23,1 %) im Oktober. Im Mai, Juni, September, November, Dezember und Januar kam jeweils ein Erstnachweis (7,7 %), im August und im März kamen zwei Erstnachweise zustande (15,4 %).

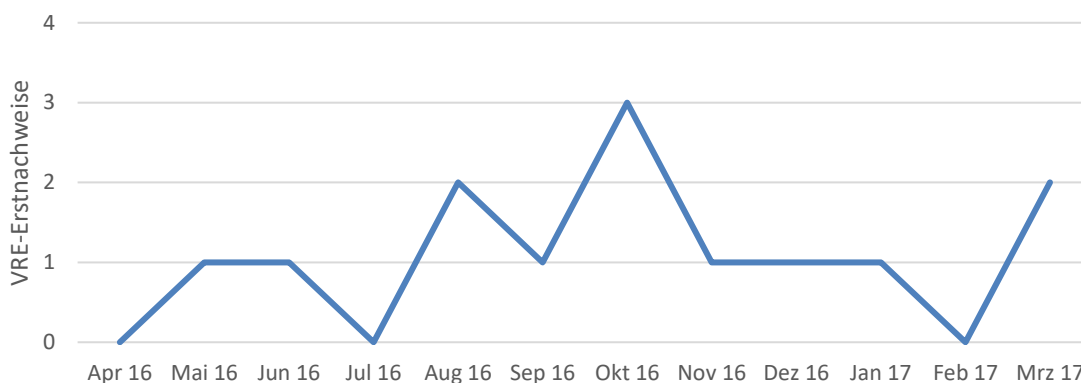


Abbildung 60: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 97.

Dargestellt ist der Verlauf der Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Die meisten nachgewiesenen Isolate ließen sich den FTIR-Clustern 10 und 20 zuordnen, die genaue Aufstellung ist in Tabelle 26 dargestellt.

Cluster	10	20	12	9	16	66	Summe
Anzahl	5	4	1	1	1	1	13
(%)	(38,5)	(30,8)	(7,7)	(7,7)	(7,7)	(7,7)	(100)

Tabelle 26: FTIR-Cluster der auf der Station 97 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 24 Erstnachweisen in Prozent.

In Tabelle 27 sind die Entnahmematerialien, aus denen die verschiedenen Stämme isoliert wurden, aufgeführt. Auch hier waren die meisten Proben Perianal-/Rektalabstriche.

3 Ergebnisse

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	10	(76,9)
Wundabstrich	3	(23,1)
Summe	13	(100)

Tabelle 27: Abnahmematerialien auf der Station 97.

In Tabelle 28 ist eine Übersicht über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 97 aufhielten, unabhängig von der Station des ersten VRE-Nachweises.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	24	39	87	-	64,33	11,89
Fälle je Patient	24	1	6	43	1,79	1,41
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	24	1	5	40	1,67	1,17
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	24	0	175	1184	49,33	52,27
VRE-Tage	24	0	46	151	6,29	10,23
Stationstage	24	0	123	560	23,33	29,50

Tabelle 28: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 97 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 97 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 4960 Patiententage auf. Dies ergab eine Inzidenzdichte von 30,44 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 0,41 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,72).

In den Abbildungen 60 und 61 sind die Aufenthalte der Patienten dargestellt. Vor allem in der Mitte des Untersuchungsjahres gab es viele Aufenthalte, besonders auch von Patienten, bei denen ein Isolat des FTIR-Clusters 20 nachgewiesen werden konnte. Zwischen zwei Patienten mit Nachweis eines Isolates dieses FTIR-Clusters kam es auch zu einem möglichen Übertragungsereignis im August. In der Abbildung 62 ließ sich zusätzlich ein weiteres, mutmaßlich über die Kontamination der Umgebung ausgelöstes Übertragungsereignis in diesem FTIR-Cluster finden, welches durch ein blaues Kästchen markiert ist.

3 Ergebnisse

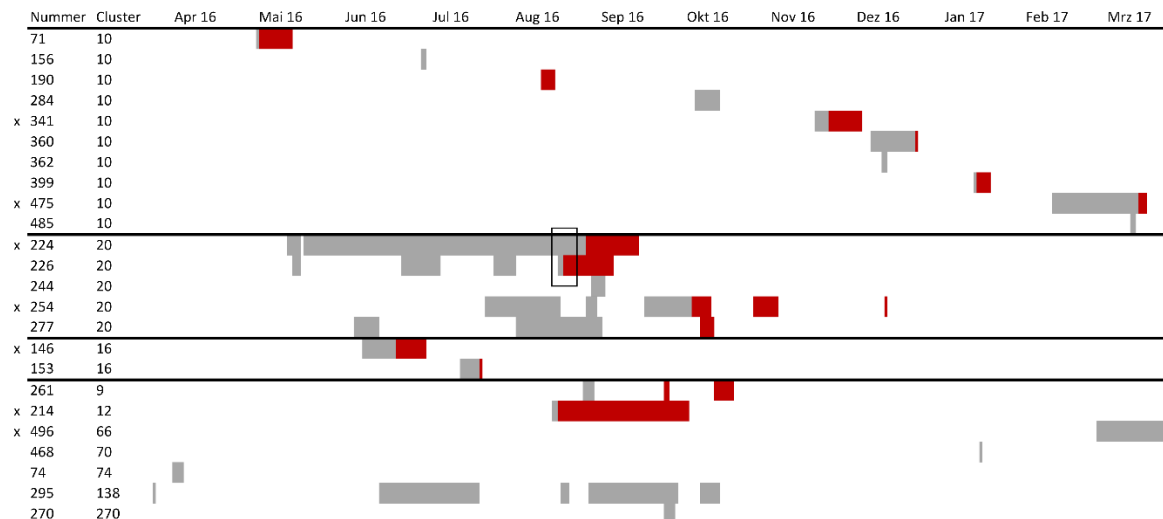


Abbildung 61: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 97.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 97 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

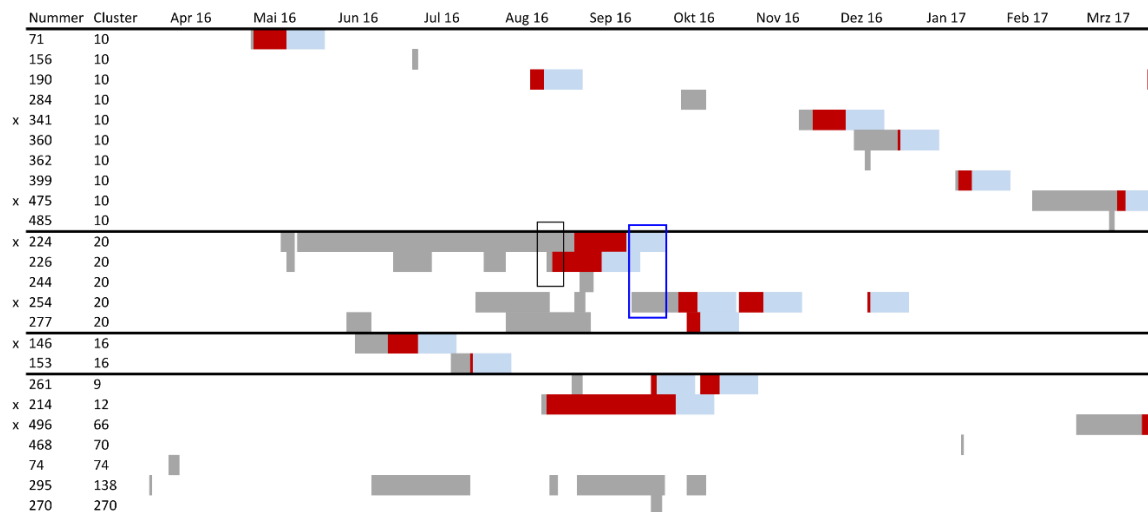


Abbildung 62: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 97 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung verursachen konnte. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 97 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Das Übertragungsereignis, das sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergab, ist mit einem blauen Kästchen markiert.

3.5.10 Station 56

Station 56 ist eine chirurgische Normalstation. Da im Untersuchungszeitraum nur acht VRE-Erstnachweise auf dieser Station stattfanden (4,6 % aller VRE-Erstnachweise am UKR), werden die Variablen bezüglich dieser Gruppe an Isolaten erst weiter unten in einer Übersicht mit anderen Stationen gemeinsam aufgeführt.

In Tabelle 29 ist ein Überblick über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 14 aufhielten. Hierbei wurden alle Patienten berücksichtigt, auch solche, deren erster VRE-Nachweis nicht auf der Station 56 stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	21	28	79	-	58,86	15,21
Fälle je Patient	21	1	5	40	1,9	1,41
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	21	1	5	44	2,1	1,3
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	21	2	175	1123	53,48	45,35
VRE-Tage	21	0	132	276	13,14	29,01
Stationstage	21	1	132	454	21,62	30,79

Tabelle 29: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 56 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 56 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 7452 Patiententage auf. Daraus ergibt sich eine Inzidenzdichte von 37,04 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 0,76 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,64).

In Abbildung 63 sind die Aufenthalte der Patienten über den Beobachtungszeitraum hinweg zu sehen. Es ergab sich ein mögliches Übertragungsereignis durch Isolate des FTIR-Clusters 230. Bemerkenswert ist, dass sich ein Patient mit einem VRE des FTIR-Clusters 20 intermittierend über einen Zeitraum von fast sechs Monaten auf der Station befand, sich jedoch kein weiterer Patient mit einem zum gleichen FTIR-Cluster gehörenden Isolat auf dieser Station finden ließ. Wie in Abbildung 64 zu dargestellt ist, ergaben sich keine weiteren Übertragungsereignisse, auch wenn von einer möglichen Kontamination der Umgebung für 14 Tage ausgegangen wurde.

3 Ergebnisse

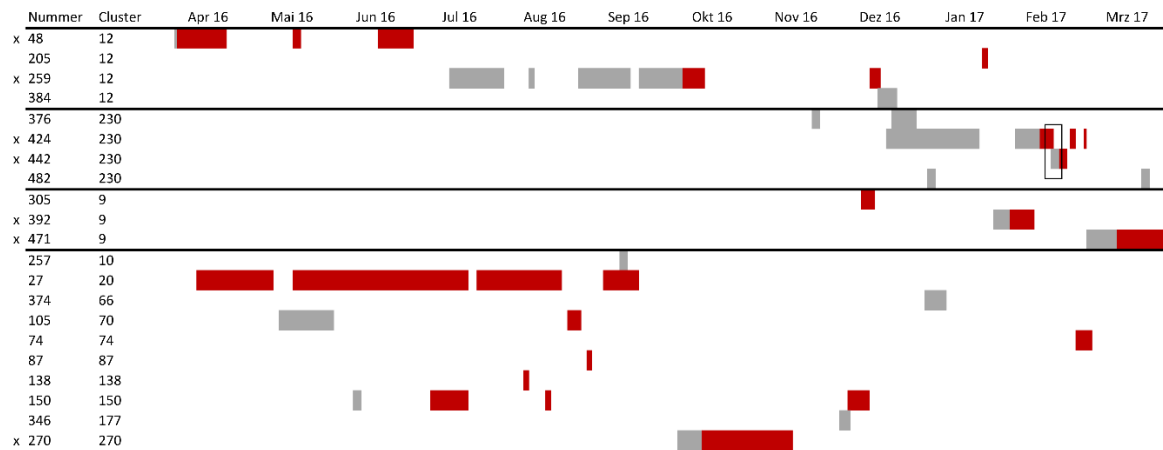


Abbildung 63: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 56.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 56 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

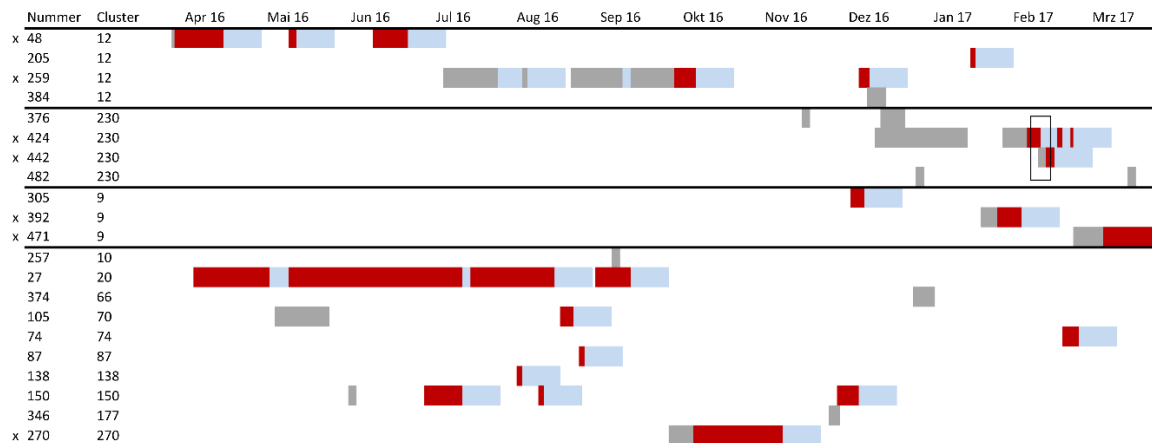


Abbildung 64: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 56 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung hätte verursachen können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der Station 56 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.12 Station 48

Auf der Station 48 werden Patienten der Abteilungen für Chirurgie und Augenheilkunde betreut. Im Untersuchungszeitraum gab es nur vier Patienten (2,3 %), bei denen hier zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen wurde, daher werden die Variablen bezüglich dieser Gruppe an Isolaten erst weiter unten in einer Übersicht mit anderen Stationen gemeinsam gezeigt.

In Tabelle 30 ist ein Überblick über alle Patienten des untersuchten Kollektivs zu sehen, die sich im Untersuchungszeitraum auf der Station 48 aufhielten. Hierbei wurden auch solche Patienten berücksichtigt, deren erster VRE Nachweis auf einer anderen Station stattgefunden hatte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	20	28	80	-	60,80	13,78
Fälle je Patient	20	1	5	40	2,00	1,17
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	20	1	6	48	2,40	1,47
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	20	10	140	1195	59,75	37,03
VRE-Tage	20	0	49	156	7,80	13,04
Stationstage	20	0	106	393	19,65	25,75

Tabelle 30: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 48 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 48 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 7921 Patiententage auf. Daraus ergab sich eine Inzidenzdichte von 19,69 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 0,43 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,54).

In Abbildung 65 sind die Aufenthalte der Patienten dargestellt. Auf dieser Station ließ sich kein Übertragungsereignis feststellen. Der einzige Patient mit einem nosokomialen Nachweis von der Station 48 war der Patient mit der Nummer 374. Da der einzige andere Patient mit einem Isolat desselben FTIR-Clusters nach seinem Nachweis gar keine Zeit auf dieser Station verbrachte, lässt sich auch ohne eine weitere grafische Darstellung der Nachweis einer möglichen Übertragung mit Berücksichtigung der Umgebungskontamination ausschließen.

3 Ergebnisse

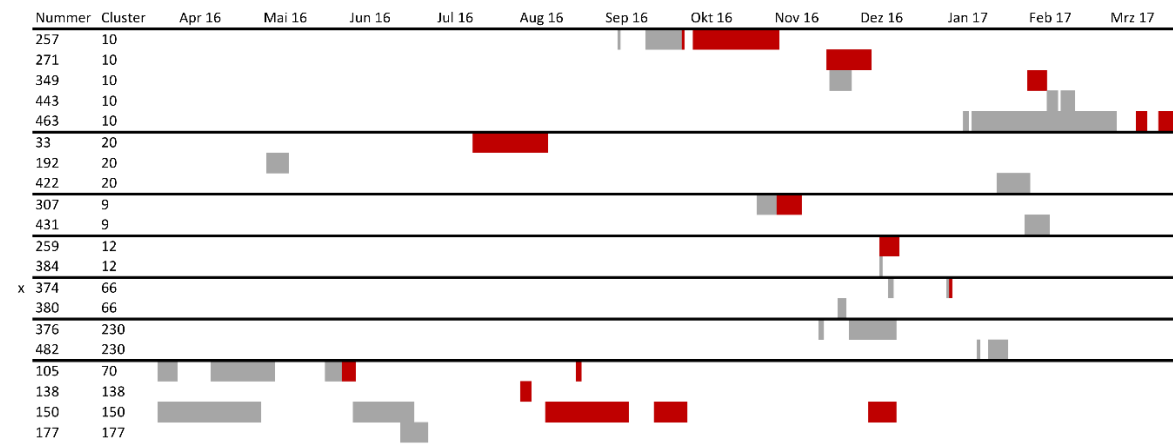


Abbildung 65: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 48.
Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 48 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3.5.13 Station 17

Bei der Station 17 handelt es sich um eine nephrologische Normalstation. Sieben Patienten erhielten auf dieser Station ihren VRE-Erstnachweis (4,0 % aller VRE-Erstnachweise am UKR), die Variablen bezüglich dieser Gruppe an Isolaten werden weiter unten in einer Übersicht mit anderen Stationen gemeinsam gezeigt.

In Tabelle 31 ist ein Überblick über alle Patienten des untersuchten Kollektivs mit Aufenthalt auf der Station aufgeführt, unabhängig davon, von welcher Station ihr VRE-Erstnachweis stammte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	17	21	87	-	63,06	17,39
Fälle je Patient	17	1	4	31	1,82	1,07
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	17	1	6	37	2,18	1,38
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	17	0	140	570	33,53	35,18
VRE-Tage	17	0	111	366	21,53	26,69
Stationstage	17	3	111	675	39,71	37,07

Tabelle 31: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 17 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 17 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 8486 Patiententage auf. Daraus ergab sich eine Inzidenzdichte von 43,12 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 1,00 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 1,02).

In Abbildung 66 sind die Aufenthalte der Patienten dargestellt. In den letzten Monaten waren gleich mehrere Patienten mit einem Isolat des FTIR-Clusters 10 auf der Station, sodass sich hier ein mögliches Übertragungsereignis ergab, bei dem drei verschiedene Patienten als Überträger in Frage kamen. Bei den Isolaten der anderen FTIR-Cluster waren keine Übertragungsereignisse festzustellen. Auch bei Berücksichtigung von einer Umgebungskontamination von 14 Tagen konnten keine weiteren Übertragungsereignisse festgestellt werden (Abb. 67).

3 Ergebnisse

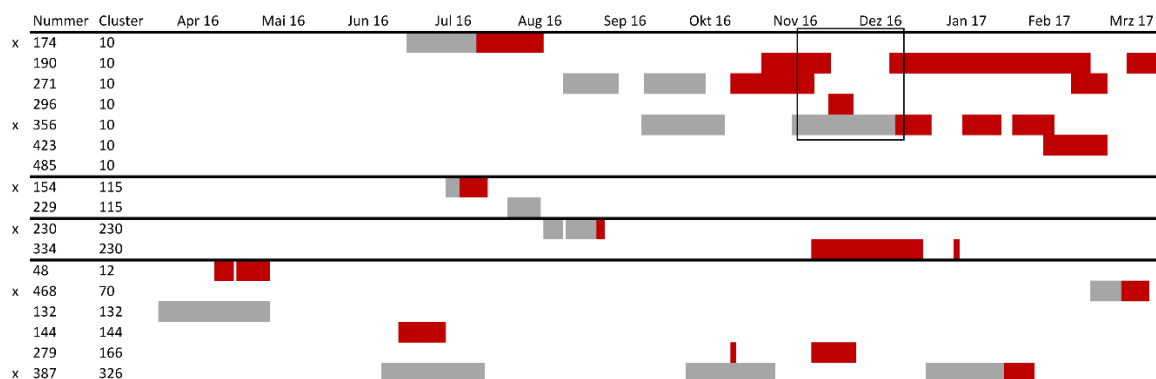


Abbildung 66: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 17.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstdnachweis auf Station 17 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstdnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

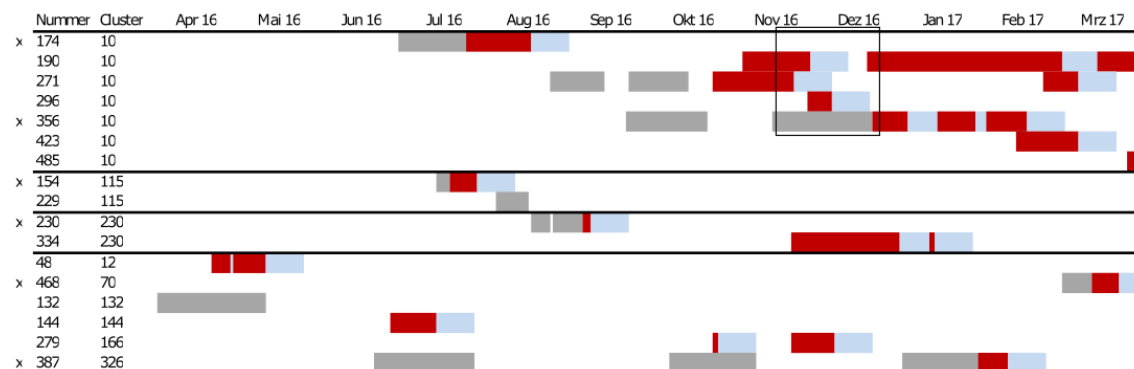


Abbildung 67: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 17 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungscontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungscontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung hätte verursachen können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstdnachweis auf der Station 17 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.14 Station 57

Die Station 57 ist eine chirurgische Normalstation. Auf dieser Station wurde bei vier Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (2,3 % aller VRE-Erstnachweise am UKR). Auch diese Gruppe an Patienten wird erst weiter unten in einer Übersicht mit mehreren Stationen näher beschrieben.

In Tabelle 32 ist ein Überblick über alle Patienten des Untersuchungszeitraumes zu sehen, unabhängig davon, von welcher Station ihre VRE-Erstnachweise stammten.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	18	46	80	-	63,11	11,09
Fälle je Patient	18	1	5	38	2,11	1,37
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	18	1	7	50	2,78	1,93
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	18	10	171	1020	56,67	41,58
VRE-Tage	18	0	124	493	27,39	35,60
Stationstage	18	1	124	661	36,72	36,13

Tabelle 32: Patienten mit Aufenthalten auf der Station 57 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Station 57 wies im Untersuchungszeitraum insgesamt 7531 Patiententage auf. Daraus ergibt sich eine Inzidenzdichte von 65,46 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. Im Mittel waren pro Tag 1,35 Patienten mit positivem VRE-Nachweis auf der Station (SD = 0,89).

In Abbildung 68 sind die Aufenthalte der Patienten grafisch dargestellt. Es gibt kein mögliches Übertragungsereignis. Die einzigen Patienten mit dem Nachweis eines nosokomialen VRE auf dieser Station waren jeweils die ersten Patienten, bei denen ein VRE des jeweiligen FTIR-Clusters auf der Station nachgewiesen wurde. Dementsprechend ist keine zusätzliche grafische Darstellung notwendig, da auch durch Berücksichtigung der Umgebungskontamination kein weiteres mögliches Übertragungsereignis nachgewiesen werden kann.

3 Ergebnisse

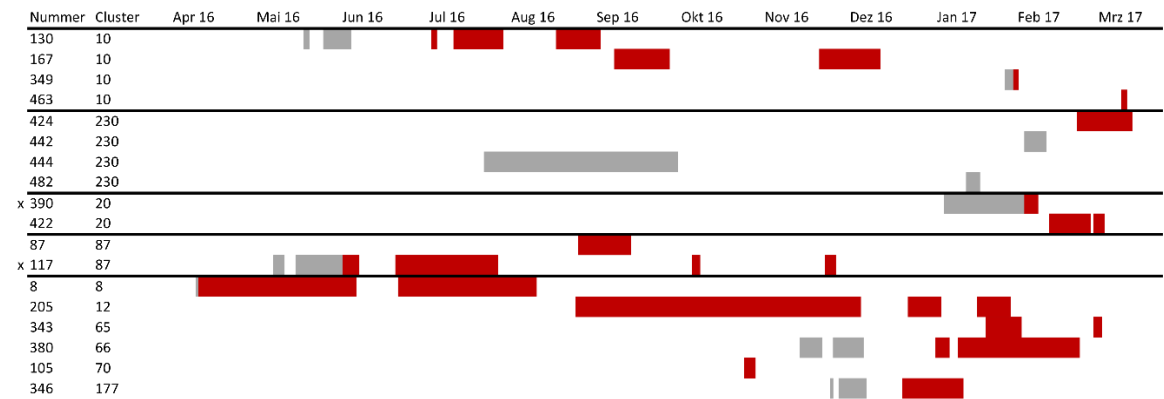


Abbildung 68: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 57.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf Station 57 stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3.5.15 Stationen 14, 15 und 92

Für diesen Abschnitt wurden die drei gastroenterologischen Stationen 14, 15 und 92 noch einmal gemeinsam ausgewertet. Zwischen diesen Stationen gab es viele Patientenverlegungen, sodass Übertragungen über die Stationsgrenzen hinweg nicht unwahrscheinlich waren. Zudem konnte es dadurch vorkommen, dass Patienten auf einer der Stationen zum ersten Mal als VRE-positiv auffielen, die Kolonisation jedoch auf einer anderen Station stattgefunden hatte. Ein solches Übertragungsereignis wäre so bei streng isolierter Betrachtung der einzelnen Stationen nicht registriert worden. Gemeinsam kamen die drei Stationen auf insgesamt 44 VRE-Erstnachweise (25,0 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) im Untersuchungszeitraum. Hiervon erfolgten 37 auf der Station 92 (84,1 %), vier auf der Station 14 (9,1 %) und drei auf der Station 15 (6,8 %). Die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten ist in Abbildung 69 dargestellt. Bei 27 der 44 Isolate konnte das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (61,4 %), bei 16 das *vanB*-Gen (36,4 %) und bei einer Probe wurden beide Gene detektiert (2,3 %).

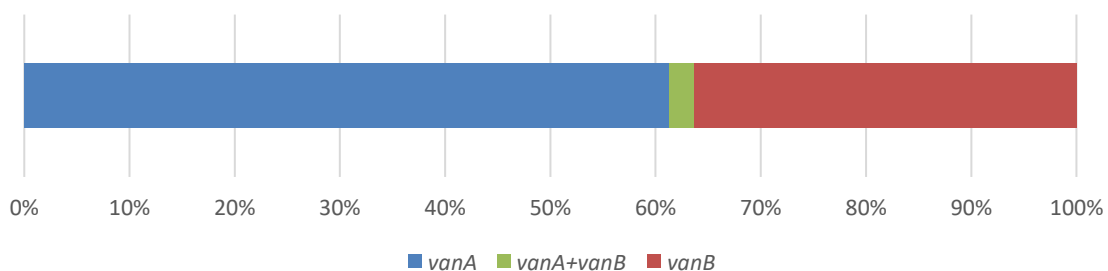


Abbildung 69: Nachgewiesene *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf den Stationen 14, 15 und 92.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolat mit Nachweis des *vanA*-Genes dar und der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes. In der Mitte ist ein kleiner Bereich für die Isolate eingefügt, die beide Gene besaßen.

In Abbildung 70 ist abgebildet, wie die Nachweise eingeteilt wurden. Bei 17 der Isolate handelte es sich um eine nosokomiale Kolonisation (38,6 %), bei 16 um mitgebrachte VRE (36,4 %), zehn Proben wurden im Rahmen eines Screenings abgenommen (22,7 %) und bei einer Probe waren die Umstände nicht zu klären (2,3 %).

3 Ergebnisse

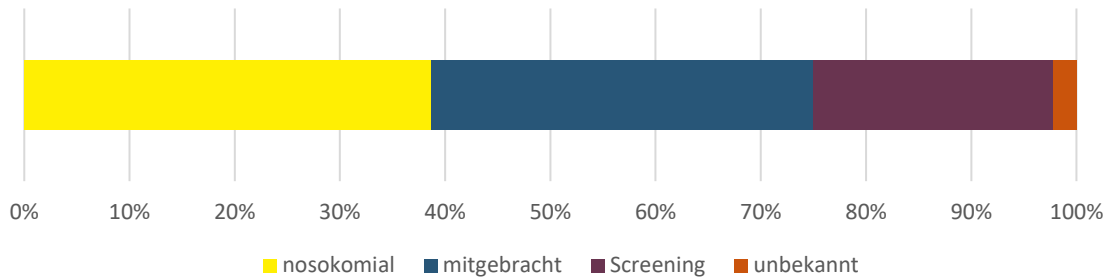


Abbildung 70: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 14, 15 und 92.

Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

In Abbildung 71 ist die Menge der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Im Juli gab es mit sieben die meisten Nachweise (15,9 %). Im Oktober mit nur einem die wenigsten (2,3 %). Der Gesamtverlauf zeigt einen Anstieg der monatlichen Nachweise von drei im April (6,8 %) auf den Höchstwert von sieben Nachweisen im Juli (15,9 %). Bis zum Oktober fielen sie dann auf den niedrigsten Wert, es fand hier nur ein einzelner Nachweis statt (2,3 %). Bis zum Januar gab es noch einmal einen kleinen Anstieg auf zwei Nachweise im Monat (4,6 %). Im Mittel wurde auf den drei Stationen jeden Monat bei 3,67 Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen ($SD = 1,65$). In der Abbildung wird auch deutlich, dass der Verlauf der Kurve vor allem durch die Station 92 bestimmt wird, da auf den anderen beiden Stationen in keinem Monat mehr als ein Nachweis stattfand.

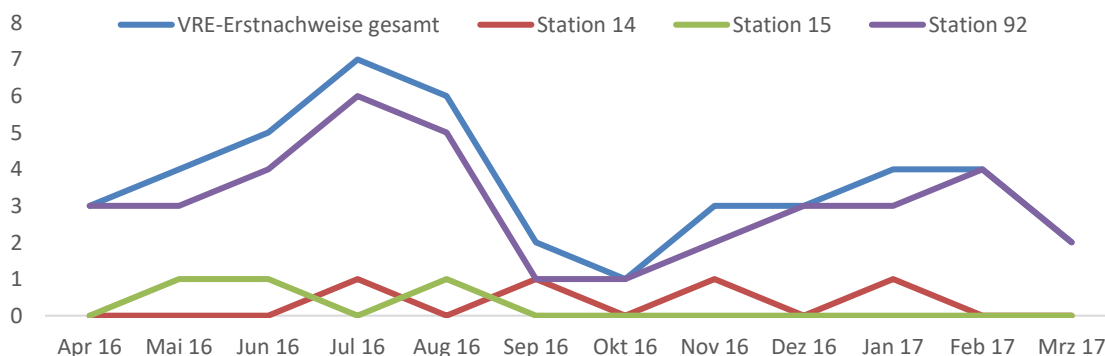


Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 14, 15 und 92.

Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal die Anzahl der Nachweise aufgetragen. Die dunkelste Kurve zeigt die Nachweise der drei Stationen zusammen. Darunter sind die Erstnachweise der drei Stationen jeweils als einzelne Kurven aufgetragen.

3 Ergebnisse

Dem FTIR-Cluster 10 konnten ein Viertel und damit die meisten der Proben zugeordnet werden. Die Verteilung der restlichen Isolate auf die FTIR-Cluster ist in Tabelle 33 zu sehen.

Cluster	10	12	9	166	20	138	93	230	6
Anzahl	11	6	4	4	3	3	2	2	1
(%)	(25,0)	(13,6)	(9,1)	(9,1)	(6,8)	(6,8)	(4,6)	(4,6)	(2,3)
Cluster	14	16	65	115	132	160	326	432	Summe
Anzahl	1	1	1	1	1	1	1	1	44
(%)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(2,3)	(100)

Tabelle 33: FTIR-Cluster der auf den Stationen 14, 15 und 92 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 44 Erstnachweisen in Prozent.

Bei insgesamt 33 der VRE-Erstnachweise auf den Stationen (75,0 %) handelte es sich um Perianal-/Rektalabstriche. Jeweils zwei Isolate (4,6 %) wurden aus Gallenflüssigkeit, Blutkulturen und Urin angezüchtet. In Tabelle 34 ist eine Übersicht zu sehen.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	33	(75,0)
Gallenflüssigkeit	2	(4,6)
Blutkulturen	2	(4,6)
Urin	2	(4,6)
Sonstige	5	(11,4)
Summe	44	(100)

Tabelle 34: Abnahmematerialien auf den Stationen 14, 15 und 92.

Die bisherigen Ergebnisse bezogen sich allesamt auf die VRE-Erstnachweise auf der Station. Die weiteren Betrachtungen befassen sich nun mit allen Patienten des untersuchten Kollektivs mit einem Aufenthalt auf einer der drei Stationen im Unter-

3 Ergebnisse

suchungszeitraum, also auch solchen, deren erster VRE-Nachweis auf einer anderen Station erfolgt war. In Tabelle 35 ist diese Patientengruppe beschrieben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	64	28	90	-	63,36	13,46
Fälle je Patient	64	1	15	219	3,42	3,05
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	64	1	7	152	2,38	1,68
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	64	0	171	2397	37,45	36,96
VRE-Tage	64	0	124	996	15,56	20,81
Stationstage	64	0	171	1844	28,81	30,77

Tabelle 35: Patienten mit Aufenthalt auf den Stationen 14, 15 und 92 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die drei Stationen wiesen zusammen im Untersuchungszeitraum 22521 Patiententage auf. Im Mittel waren auf den Stationen jeden Tag 2,73 VRE-positive Patienten (SD = 1,68). Es ergab sich daraus eine Inzidenzdichte von 44,23 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. In Abbildung 72 sind die Aufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg abgebildet. Es ergaben sich vier potenzielle Übertragungsereignisse, also eins mehr als in Summe bei den drei Stationen einzeln. Dieses war bei den Isolaten des FTIR-Clusters 166 zu finden. In Abbildung 73 ist die Kontamination der Umgebung mitberücksichtigt, hierdurch ergab sich ein weiteres mögliches Übertragungsereignis für Isolate des FTIR-Clusters 93, das mit einem blauen Kästchen markiert ist.

3 Ergebnisse

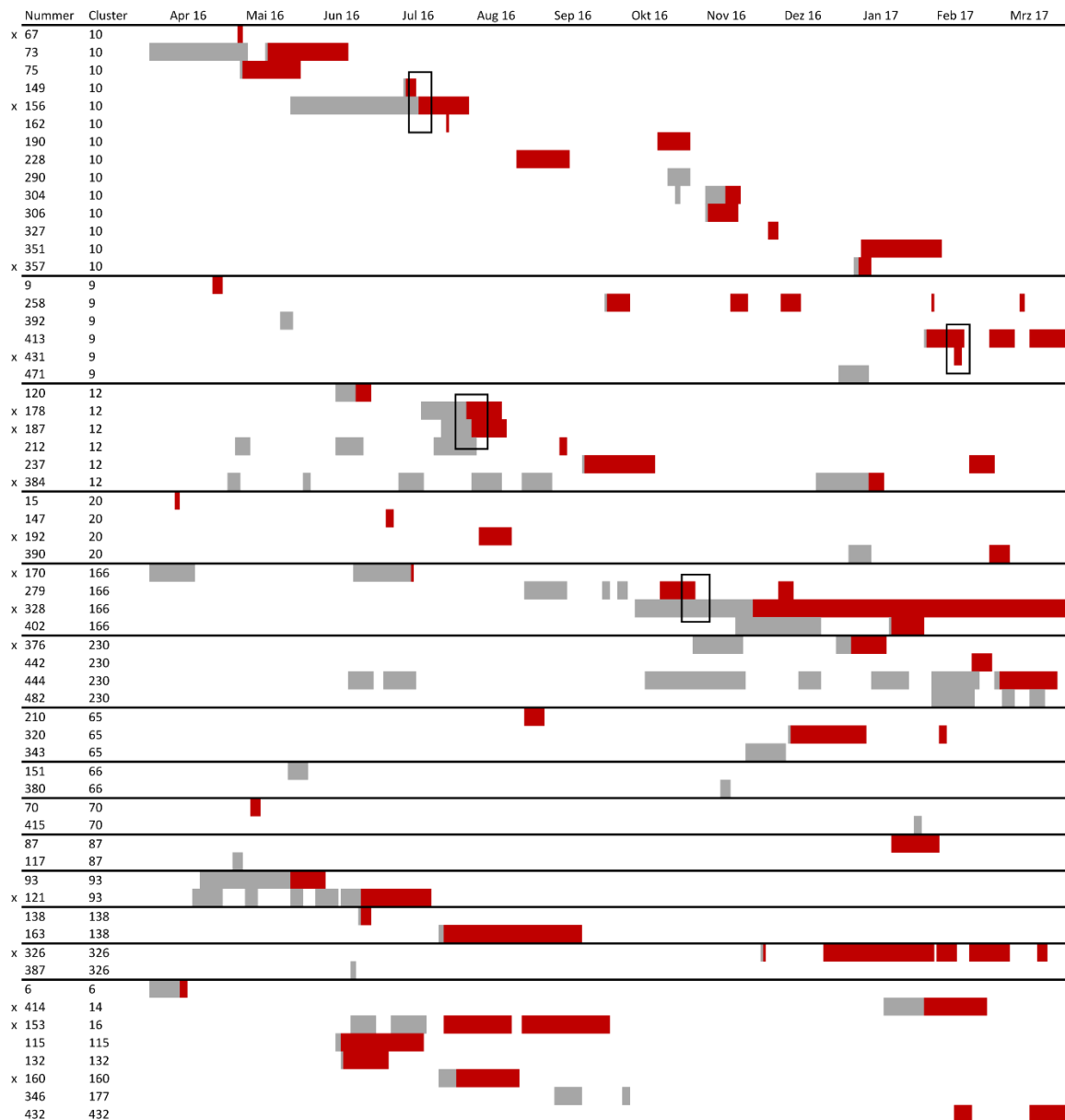


Abbildung 72: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 14, 15 und 92.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstdnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstdnachweis auf einer der drei Stationen stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstdnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

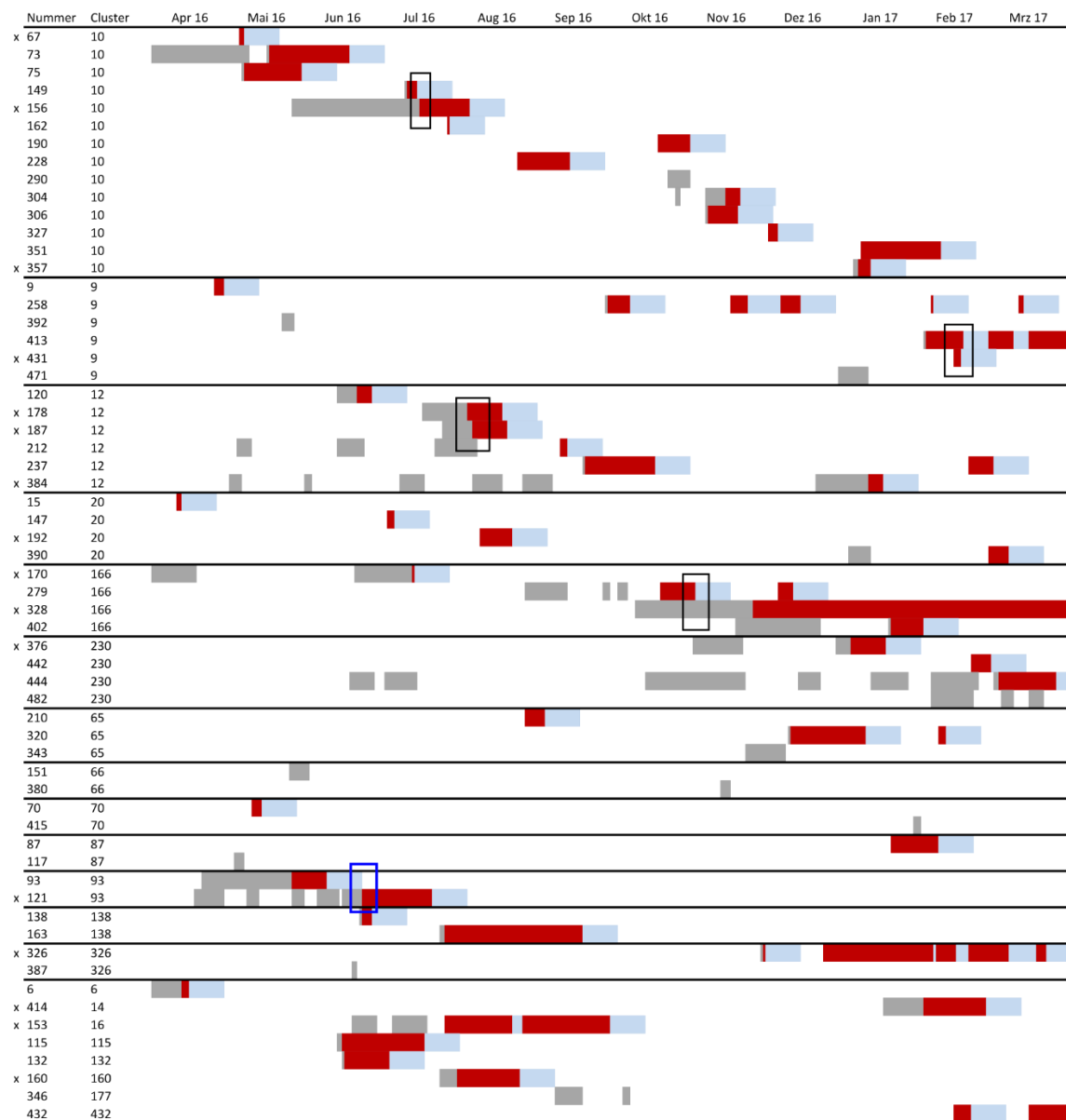


Abbildung 73: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 14, 15 und 92 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau, da der Patient hier offiziell noch VRE-frei war. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungskontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung hätte verursachen können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstnachweis auf der auf einer der drei Stationen stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.16 Stationen 20, 21 und 93

Im folgenden Kapitel werden auch die Patienten der drei Stationen 20, 21 und 93 noch einmal gemeinsam besprochen. Auch zwischen diesen Stationen gab es viele Patientenverlegungen, die eine Übertragung über Stationsgrenzen hinweg wahrscheinlich machten. Auch erhöhte es die Wahrscheinlichkeit, dass Übertragungsergebnisse übersehen wurden, weil ein Patient auf einer Station kolonisiert wurde, der Nachweis aber erst auf einer anderen erfolgte. Insgesamt fanden auf den drei Stationen 59 VRE-Erstnachweise statt (33,5 % aller VRE-Erstnachweise am UKR). 24 stammten von Station 20 (40,7 %), 21 von Station 21 (35,6 %) und 14 von Station 93 (23,7 %). In Abbildung 74 ist die Verteilung der *van*-Gene bei den Isolaten dargestellt. Bei 36 der 59 Isolate konnte das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (61,0 %), bei 21 das *vanB*-Gen (35,6 %) und bei zwei Proben wurden beide Gene detektiert (3,4 %).

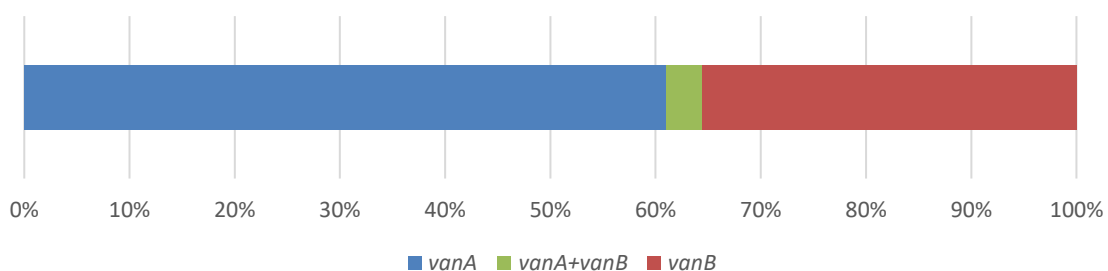


Abbildung 74: Nachgewiesenen *van*-Gene bei VRE-Erstnachweis auf den Stationen 20, 21 und 93.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar und der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes. In der Mitte ist ein kleiner Bereich für die Isolate eingefügt, die beide Gene besaßen.

In Abbildung 75 ist abgebildet, wie die Nachweise eingeteilt wurden. Bei 26 Isolaten handelte es sich um eine nosokomiale Kolonisation (44,1 %), bei 13 um mitgebrachte VRE (22,0 %), 17 Proben wurden im Rahmen eines Screenings nachgewiesen (28,8 %) und bei drei Proben waren die Umstände nicht zu klären (5,1 %).

3 Ergebnisse

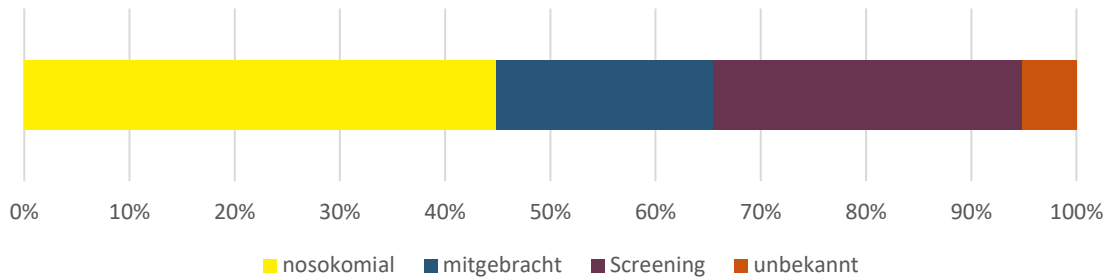


Abbildung 75: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 20, 21 und 93.
Die Balken zeigen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings erhobenen und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

In Abbildung 76 ist die Menge der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Im Mittel wurde auf den drei Stationen bei 4,92 Patienten in jedem Monat zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen ($SD = 2,84$). Mit 11 die meisten Nachweise (18,6 %) fanden im August, die wenigsten mit einem Nachweis (1,7 %) gleich im darauffolgenden Monat September statt. Im April und Juni wurde jeweils bei acht (13,6 %), im Mai bei sieben (11,9 %) und im Juli bei vier Patienten (6,8 %) zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen. Im November erfolgten fünf (8,5 %), im Dezember vier (6,8 %), im Januar zwei (3,4 %) und im Oktober, Februar und März jeweils drei VRE-Erstnachweise (5,1 %).

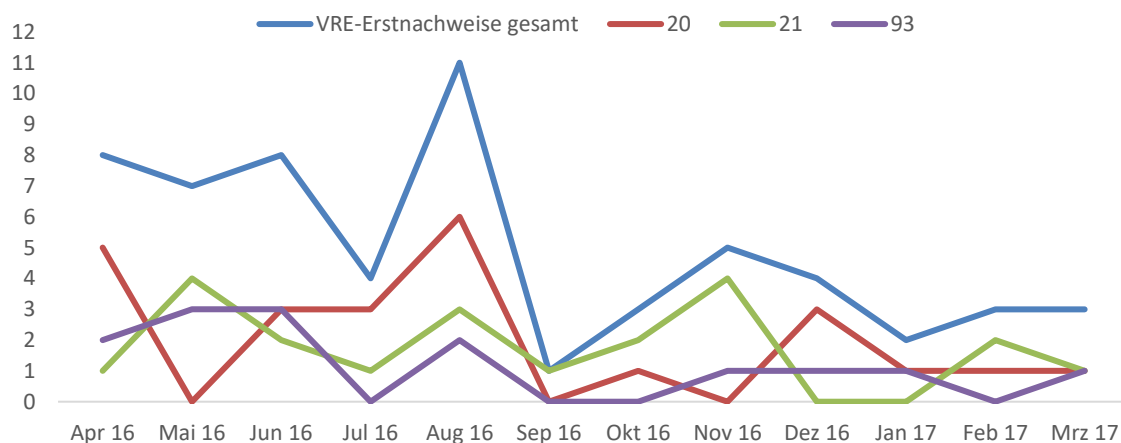


Abbildung 76: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 20, 21 und 93.
Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal die Anzahl der Nachweise aufgetragen. Die dunkelste Kurve zeigt die Nachweise der drei Stationen zusammen. Darunter sind die Erstinhalte der drei Stationen jeweils als einzelne Kurven aufgetragen.

3 Ergebnisse

Den FTIR-Clustern 10 und 65 konnten mit 18 (30,5 %), beziehungsweise acht Isolaten (13,6 %) die meisten Proben zugeordnet werden. Die genaue Zuteilung zu den restlichen FTIR-Clustern, von denen viele auf dieser Station nur ein Isolat enthielten, ist in Tabelle 36 aufgeführt.

Cluster	10	65	9	20	66	12	70	114	188
Anzahl	18	8	3	3	3	2	2	2	2
(%)	(30,5)	(13,6)	(5,1)	(5,1)	(5,1)	(3,4)	(3,4)	(3,4)	(3,4)
Cluster	230	2	8	16	45	53	93	99	101
Anzahl	2	1	1	1	1	1	1	1	1
(%)	(3,4)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)
Cluster	102	115	144	185	202	332	Summe		
Anzahl	1	1	1	1	1	1	59		
(%)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(1,7)	(100)		

Tabelle 36: FTIR-Cluster der auf den Stationen 20, 21 und 93 nachgewiesenen Isolate.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer des FTIR-Clusters, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 59 Erstnachweisen in Prozent.

Bei insgesamt 51 der VRE-Erstnachweise auf den Stationen (86,4 %) handelte es sich um Perianal-/Rektalabstriche. Vier Isolate (6,8 %) wurden aus Urin angezüchtet und eins aus einer Blutkultur (1,7 %). In Tabelle 37 ist eine Übersicht zu sehen.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	51	(86,4)
Urin	4	(6,8)
Blutkultur	1	(1,7)
Sonstige	3	(5,1)
Summe	59	(100)

Tabelle 37: Abnahmematerialien auf den Stationen 20, 21 und 93.

3 Ergebnisse

Die bisherigen Ergebnisse bezogen sich allesamt auf die VRE-Erstnachweise auf einer der drei Stationen. Die weiteren Betrachtungen befassen sich nun mit allen Patienten des untersuchten Kollektivs mit Aufenthalt auf den drei Stationen im Untersuchungszeitraum, also auch solchen, deren erster VRE-Nachweis auf einer anderen Station erfolgt war. In Tabelle 38 ist diese Patientengruppe beschrieben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	79	21	84	-	60,42	14,04
Fälle je Patient	79	1	8	198	2,51	1,78
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	79	1	8	192	2,43	1,92
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	79	0	292	3602	45,59	49,83
VRE-Tage	79	0	127	2057	26,04	28,92
Stationstage	79	0	163	3444	43,59	42,62

Tabelle 38: Patienten mit Aufenthalt auf den Stationen 20, 21 und 93 im Untersuchungszeitraum.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die drei Stationen wiesen zusammen im Untersuchungszeitraum 21137 Patiententage auf. Im Mittel waren auf den Stationen an jedem Tag 5,64 VRE-positive Patienten (SD = 2,21). Das ergibt eine Inzidenzdichte von 97,32 VRE-Tagen pro 1000 Patiententagen. In Abbildung 77 sind die Aufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg abgebildet. Es ergaben sich hier insgesamt 15 mögliche Übertragungsergebnisse und damit vier mehr, als nur die Summe der einzelnen Stationen ergeben hatte. Hierbei handelte es sich um zwei Ereignisse mit Isolaten des FTIR-Clusters 10 und jeweils eines mit solchen der FTIR-Cluster 12, 66 und 188. Wurde, wie in Abbildung 78 dargestellt, berücksichtigt, dass durch Umgebungskontamination eine Übertragung auch dann noch möglich ist, wenn ein VRE-positiver Patient bereits vor 14 Tagen die Station verlassen hat, so ergab sich ein weiteres mögliches Übertragungsergebnis für das FTIR-Cluster 65. Die Differenz zur Summe der Einzelstationen war durch diese Anpassung jedoch kleiner, da sich auch hier durch den verlängerten Übertragungszeitraum zwei weitere potenzielle Übertragungen ergaben.

3 Ergebnisse

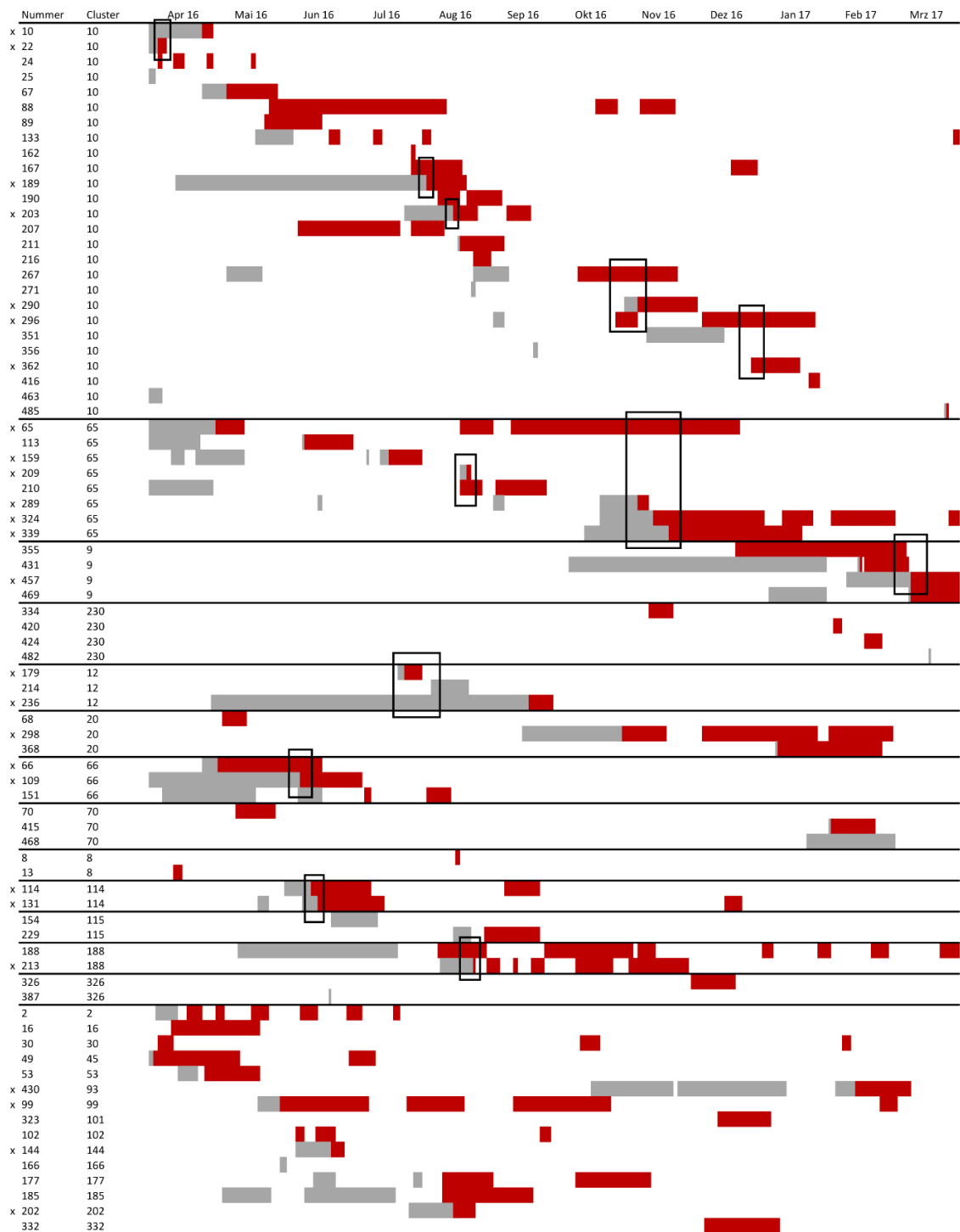


Abbildung 77: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 20, 21 und 93.

Links sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau. Ab dem Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises sind die Balken rot gefärbt. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, bei dem der Erstnachweis auf einer der drei Stationen stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes, aber vor Stattfinden des Erstnachweises, ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das durch ein schwarzes Kästchen markiert wurde.

3 Ergebnisse

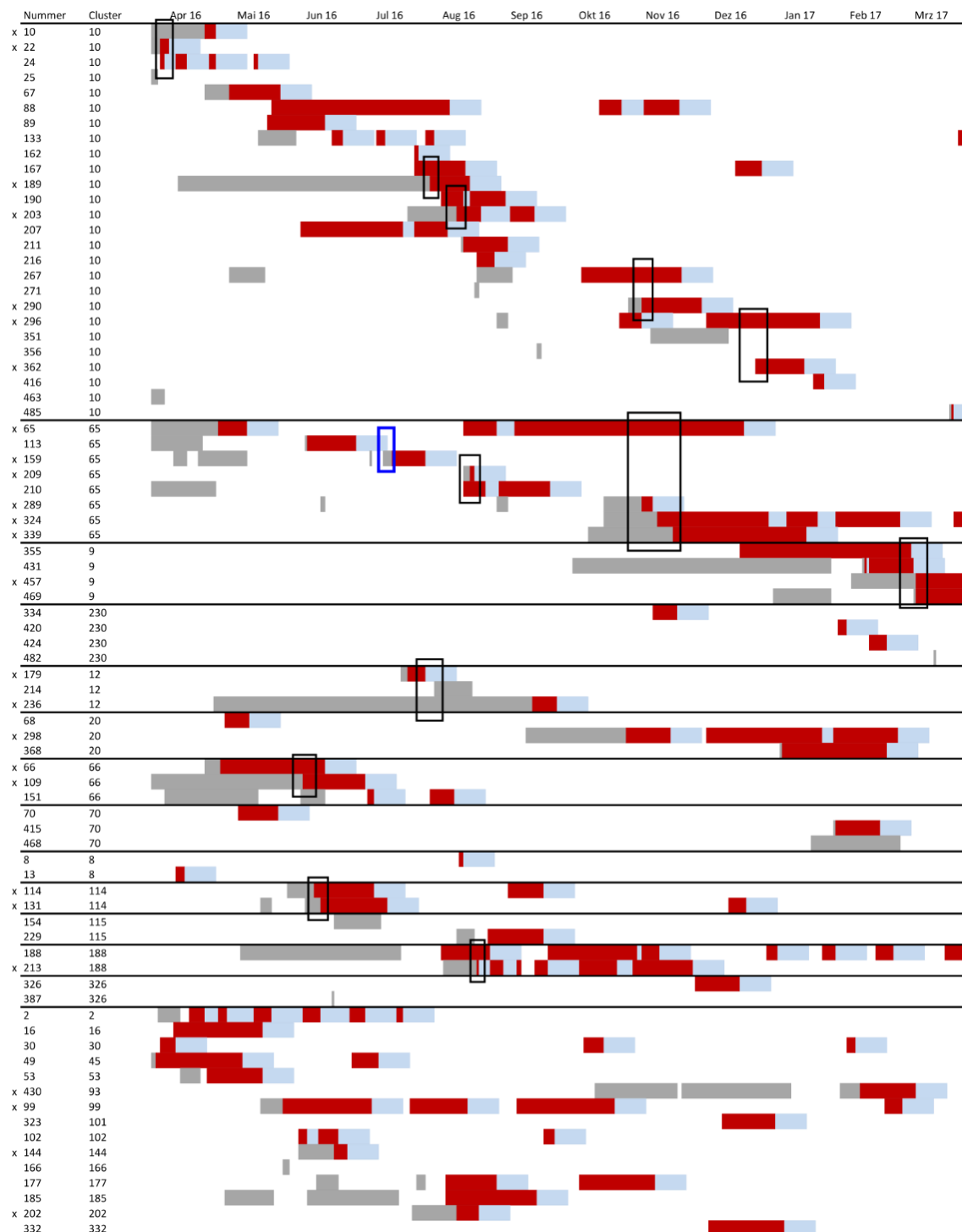


Abbildung 78: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 20, 21 und 93 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungscontamination.

inks sind die Patienten, gekennzeichnet durch ihre Nummer, nach FTIR-Clustern sortiert aufgelistet. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet, die den Zeitraum der Untersuchung von April 2016 bis März 2017 darstellt. Die Zeiträume in diesem Jahr, die der Patient auf der Station verbracht hat, sind als Balken eingezeichnet. Bis zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises sind die Balken grau. Ab dem Zeitpunkt des Erstdnachweises sind die Balken rot gefärbt. Zudem wurde nach jedem roten Balken ein 14-tägiger hellblauer Balken angefügt. Dieser stellt die Umgebungscontamination durch VRE dar, die auch eine Übertragung hätte verursachen können. Ein „x“ markiert einen Patienten mit einem nosokomialen VRE, dessen Erstdnachweis auf einer der drei Sta-

3 Ergebnisse

tionen stattgefunden hatte. Dies sind die Patienten, die potenziell den empfangenden Part eines Übertragungsereignisses darstellten. War während des Aufenthaltes ein bereits VRE-positiver Patient mit einem VRE des gleichen FTIR-Clusters zusammen mit einem solchen Patienten auf der Station, so handelte es sich um ein potenzielles Übertragungsereignis, das mit einem schwarzen Kästchen markiert wurde. Übertragungsereignisse, die sich nur unter Berücksichtigung der verlängerten Übertragungszeit von 14 Tagen ergaben, sind mit blauen Kästchen markiert.

3.5.17 Übersicht über die verbleibenden Stationen

Abschließend werden in diesem Abschnitt noch die Ergebnisse der verbleibenden Stationen zusammengefasst, bei denen die Zahlen der Patienten und VRE-Erstnachweise so klein waren, dass sich eine einzelne Betrachtung erübrigte. Eine ausführliche Aufschlüsselung dieser Stationen ist wenig sinnvoll, da sich durch die geringe Anzahl an Patienten kaum fundierte Aussagen treffen lassen. Auf den Stationen 11, 12, 18, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 70 und 81 erhielt kein Patient im Untersuchungszeitraum zum ersten Mal einen VRE-Nachweis. Daher sind diese Stationen in den ersten Abbildungen nicht dargestellt. Die vier Nachweise, die nicht im stationären Umfeld stattfanden, sind mit aufgeführt. Insgesamt fanden 52 VRE-Erstnachweise (29,6 % aller VRE-Erstnachweise am UKR) auf einer der 17 Stationen statt. In Tabelle 39 ist dargestellt, welche Resistenzgene bei den Isolaten welcher Stationen nachgewiesen werden konnten. Hier zeigt sich, dass beim überwiegenden Teil der VRE-Erstnachweise auf diesen Stationen das *vanA*-Resistenzgen zu finden war (73,1 %) und nur bei einem Viertel der Isolate das *vanB*-Gen. Lediglich bei einem VRE wurden beide Gene gefunden (1,9 %).

3 Ergebnisse

Station	N	<i>vanA</i>	(%)	<i>vanB</i>	(%)	<i>vanA+vanB</i>	(%)
10	3	1	(33,3)	2	(66,7)	0	(0)
14	4	2	(50,0)	2	(50,0)	0	(0)
15	3	3	(100)	0	(0)	0	(0)
17	7	5	(71,4)	2	(28,6)	0	(0)
19	3	2	(66,7)	1	(33,3)	0	(0)
47	2	1	(50,0)	1	(50,0)	0	(0)
48	4	3	(75,0)	1	(25,0)	0	(0)
55	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)
56	8	6	(75,0)	2	(25,0)	0	(0)
57	4	4	(100)	0	(0)	0	(0)
58	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)
59	1	0	(0)	0	(0)	1	(100)
60	3	2	(66,7)	1	(33,3)	0	(0)
61	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)
82	1	0	(0)	1	(100)	0	(0)
84	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)
91	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)
ambulant	4	4	(100)	0	(0)	0	(0)
Summe	52	38	(73,1)	13	(25,0)	1	(1,9)

Tabelle 39: Verteilung der *van*-Gene bei den Stationen mit wenigen VRE-Erstnachweisen.
 Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der die absolute und relative Anzahl der Isolate aufgelistet ist, bei denen das entsprechende Resistenzgen nachgewiesen werden konnte. Bei vier Patienten erfolgte der Erstnachweis ambulant.

3 Ergebnisse

In Tabelle 40 ist aufgetragen, wie die Nachweise bezüglich der Herkunft der VRE eingeteilt wurden. Bei 28 VRE-Erstnachweisen handelte es sich um nosokomiale VRE (53,9 %), bei 20 um mitgebrachte (38,5 %) und neben drei Nachweisen, die nicht zugeordnet werden konnten (5,8 %), wurde lediglich ein VRE im Rahmen eines Screenings nachgewiesen (1,9 %).

Station	N	Noso.	(%)	Mitg.	(%)	Scr.	(%)	Unb.	(%)
10	3	2	(66,7)	1	(33,3)	0	(0)	0	(0)
14	4	1	(25,0)	3	(75,0)	0	(0)	0	(0)
15	3	1	(33,3)	2	(66,7)	0	(0)	0	(0)
17	7	6	(85,7)	1	(14,3)	0	(0)	0	(0)
19	3	2	(66,7)	1	(33,3)	0	(0)	0	(0)
47	2	1	(50,0)	1	(50,0)	0	(0)	0	(0)
48	4	1	(25,0)	2	(50,0)	1	(25,0)	0	(0)
55	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
56	8	7	(87,5)	1	(12,5)	0	(0)	0	(0)
57	4	2	(50,0)	2	(50,0)	0	(0)	0	(0)
58	1	0	(0)	1	(100)	0	(0)	0	(0)
59	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
60	3	0	(0)	1	(33,3)	0	(0)	2	(66,7)
61	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
82	1	0	(0)	1	(100)	0	(0)	0	(0)
84	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
91	1	1	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Ambulant	4	0	(0)	3	(75,0)	0	(0)	1	(25,0)
Summe	52	28	(53,9)	20	(38,5)	1	(1,9)	3	(5,8)

Tabelle 40: Art des Nachweises bei den Stationen mit wenigen VRE-Erstnachweisen.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der die absolute und relative Anzahl der Isolate aufgelistet ist, bei denen die entsprechende Art des Nachweises vorlag. Noso. steht für nosokomial, Mitg. für mitgebracht, Scr. für im Rahmen eines Screenings nachgewiesen und Unb. für unbekannte Umstände. Bei vier Patienten erfolgte der erste Nachweis ambulant.

3 Ergebnisse

Die Betrachtung der FTIR-Cluster erfolgt in einem eigenen Kapitel, die FTIR-Clusterverteilung der Stationen mit wenigen VRE-Erstnachweisen wird daher nicht gesondert aufgeführt. Aus Tabelle 41 lassen sich die Probenmaterialien entnehmen, aus denen die Stämme isoliert wurden. Mit 28 die meisten Nachweise erfolgten aus Perianal-/Rektalabstrichen (53,9 %). Je fünf erfolgten aus Drainagesekret und sonstigem Material (9,6 %), je drei aus Wundabstrichen und Urinproben (5,8 %) und jeweils zwei aus Gallenflüssigkeit, Blutkulturen, Abszessabstrichen und intraoperativen Abstrichen (3,9 %).

Station	N	Perianal- /Rektalabstrich	Drainagesekret	Wundabstrich	Urin	Gallenflüssigkeit	Blutkultur	Abszessabstrich	Intraop. Abstrich	Sonstige
10	3	1	1	0	0	0	0	0	0	1
14	4	1	0	0	0	2	0	0	0	1
15	3	1	0	0	0	0	1	0	0	1
17	7	4	0	1	0	0	1	0	0	1
19	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
47	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
48	4	1	1	1	0	0	0	0	1	0
55	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
56	8	1	2	1	1	0	0	1	1	1
57	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
59	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
60	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
61	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
82	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
84	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
91	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ambulant	4	2	0	0	2	0	0	0	0	0
Summe	52	28	5	3	3	2	2	2	2	5
(%)	(100)	(53,9)	(9,6)	(5,8)	(5,8)	(3,9)	(3,9)	(3,9)	(3,9)	(9,6)

Tabelle 41: Abnahmematerialien bei auf den Stationen mit wenigen VRE-Erstnachweisen.
Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, der die jeweilige Anzahl an VRE-Erstnachweisen je Abnahmematerial zugeordnet ist. Unten sind je Abnahmematerial die Summe und der relative Anteil an allen 52 Nachweisen angegeben.

3 Ergebnisse

Die bisherigen Ergebnisse bezogen sich allesamt auf die VRE-Erstnachweise auf den Stationen. Die weiteren Betrachtungen befassen sich nun mit allen Patienten des untersuchten Kollektivs, die sich im Untersuchungszeitraum auf den jeweiligen Stationen aufhielten. Dies bedeutet, dass auch die Stationen, auf denen keine VRE-Erstnachweise stattgefunden hatten, wieder miteinbezogen wurden.

In Tabelle 42 ist die Altersverteilung für die Stationen aufgeführt. Der Mittelwert für das Alter der Patienten lag für die Station 15, auf der sich von den aufgeführten Stationen die meisten Patienten mit VRE-Erstnachweis aufhielten, bei 62,15 Lebensjahren ($SD = 14,48$). Auch bei den anderen Stationen dieser Übersicht, auf denen sich viele Patienten aufhielten, lag das Durchschnittsalter in einem ähnlichen Bereich. Für die Station 14 beispielsweise bei 61,48 Lebensjahren ($SD = 15,01$) und für die Station 56 bei 58,86 Lebensjahren ($SD = 15,21$).

3 Ergebnisse

Station	N	Min.	Max.	MW	SD
10	13	22	75	56,38	15,98
11	5	60	72	64,60	4,45
12	1	75	75	75,00	0
14	31	28	90	61,48	15,01
15	34	28	86	62,15	14,48
17	17	21	87	63,06	17,39
18	6	68	90	79,83	7,81
19	5	32	86	58,80	20,32
46	7	48	78	61,29	10,70
47	3	65	74	70,67	4,93
48	20	28	80	60,80	13,78
50	2	73	76	74,50	1,50
51	2	51	73	62,00	11,00
52	3	56	74	64,33	9,07
53	1	74	74	74,00	0
54	5	22	86	53,00	22,80
55	6	32	74	52,00	14,66
56	21	28	79	58,86	15,21
57	18	46	80	63,11	11,09
58	3	67	77	73,00	5,29
59	4	53	77	68,00	11,17
60	16	39	87	61,69	14,21
61	13	39	87	62,31	14,34
70	9	22	86	55,67	22,42
81	1	8	8	8,00	0
82	1	21	21	21,00	0
84	1	8	8	8,00	0
91	4	41	77	57,25	14,98

Tabelle 42: Altersverteilung für die Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Alterswert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Tabelle 43 stellt die Verteilung der Anzahl der Fälle je Patient auf den Stationen dar. Bei fast allen Stationen liegt der Mittelwert zwischen eins und zwei, lediglich für die Station 14 liegt er bei 2,26 (SD = 1,37), für die Station 57 bei 2,11 (SD = 1,37), für die Station 60 bei 2,81 (SD = 1,91) und die Station 84 bei 6 (SD = 0), wobei die Daten für letztgenannte Station auf nur einem Patienten beruhen und somit wenig

3 Ergebnisse

Aussagekraft besitzen. Auf neun der Stationen war kein Patient mit VRE-Erstnachweis im Untersuchungsjahr mit mehr als einem Fall.

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
10	13	1	3	19	1,46	0,66
11	5	1	2	8	1,60	0,55
12	1	2	2	2	2,00	0
14	31	1	6	70	2,26	1,37
15	34	1	7	66	1,94	1,46
17	17	1	4	31	1,82	1,07
18	6	1	1	6	1,00	0
19	5	1	2	6	1,20	0,45
46	7	1	4	12	1,71	1,25
47	3	1	4	6	2,00	1,73
48	20	1	5	40	2,00	1,17
50	2	1	1	2	1,00	0
51	2	1	1	2	1,00	0
52	3	1	1	3	1,00	0
53	1	1	1	1	1,00	0
54	5	1	2	6	1,20	0,45
55	6	1	2	7	1,17	0,41
56	21	1	5	40	1,90	1,41
57	18	1	5	38	2,11	1,37
58	3	1	1	3	1,00	0
59	4	1	1	4	1,00	0
60	16	1	6	45	2,81	1,91
61	13	1	4	23	1,77	1,17
70	9	1	2	12	1,33	0,50
81	1	2	2	2	2,00	0
82	1	1	1	1	1,00	0
84	1	6	6	6	6,00	0
91	4	1	1	4	1,00	0

Tabelle 43: Fälle je Patient auf den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

In Tabelle 44 ist die Aufstellung der Variablen bezüglich der Aufenthalte 365 Tage vor dem VRE-Erstnachweis zu sehen. Wie bei allen Aufstellungen in diesem Abschnitt, ist die geringe Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahlen zu beachten.

3 Ergebnisse

Werden nur die Stationen in Betracht gezogen, bei denen zumindest eine zweistellige Patientenzahl vorlag, so zeigt sich, dass der Mittelwert für die Anzahl der Aufenthalte für alle diese Stationen zwischen zwei und drei lag. Für die Stationen mit weniger Patienten liegen die Mittelwerte bedingt durch den großen Einfluss von Ausbrechern zum Teil außerhalb dieses Wertebereichs.

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
10	13	1	5	26	2,00	1,08
11	5	1	2	7	1,40	0,548
12	1	3	3	3	3,00	0
14	31	1	7	85	2,74	1,949
15	34	1	7	98	2,88	1,919
17	17	1	6	37	2,18	1,38
18	6	1	6	17	2,83	1,941
19	5	1	6	12	2,40	2,074
46	7	1	2	10	1,43	0,535
47	3	1	6	9	3,00	2,646
48	20	1	6	48	2,40	1,465
50	2	2	6	8	4,00	2
51	2	3	6	9	4,50	1,5
52	3	1	6	9	3,00	2,646
53	1	1	1	1	1,00	0
54	5	1	5	10	2,00	1,732
55	6	1	6	16	2,67	1,751
56	21	1	5	44	2,10	1,3
57	18	1	7	50	2,78	1,927
58	3	1	3	5	1,67	1,155
59	4	1	2	6	1,50	0,577
60	16	1	5	32	2,00	1,317
61	13	1	5	26	2,00	1,414
70	9	1	6	22	2,44	2,242
81	1	2	2	2	2,00	0
82	1	3	3	3	3,00	0
84	1	2	2	2	2,00	0
91	4	1	2	6	1,50	0,577

Tabelle 44: Aufenthalte 365 Tage vor dem VRE-Erstnachweis bei den Patienten der Stationen mit wenigen Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

Tabelle 45 zeigt die Stationstage der Patienten in den 365 Tagen vor dem VRE-Erstnachweis. Neben den recht unterschiedlich hohen Mittelwerten der Stationen zeigen auch die großen Standardabweichungen, dass die Zahl der Stationstage vor dem ersten VRE-positiven Nachweis von Patient zu Patient stark variierte.

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
10	13	2	105	718	55,23	29,63
11	5	12	73	167	33,40	23,20
12	1	105	105	105	105,00	0
14	31	0	171	1184	38,19	33,90
15	34	0	171	1397	41,09	36,54
17	17	0	140	570	33,53	35,18
18	6	0	140	250	41,67	49,92
19	5	14	40	137	27,40	12,84
46	7	1	67	218	31,14	27,18
47	3	5	53	101	33,67	25,33
48	20	10	140	1195	59,75	37,03
50	2	13	53	66	33,00	20,00
51	2	53	99	152	76,00	23,00
52	3	3	35	66	22,00	16,82
53	1	28	28	28	28,00	0
54	5	10	57	147	29,40	21,65
55	6	19	84	336	56,00	24,08
56	21	2	175	1123	53,48	45,35
57	18	10	171	1020	56,67	41,58
58	3	2	105	117	39,00	57,30
59	4	6	20	49	12,25	5,91
60	16	9	175	1060	66,25	56,91
61	13	3	175	730	56,15	60,83
70	9	0	175	342	38,00	55,33
81	1	77	77	77	77,00	0
82	1	62	62	62	62,00	0
84	1	77	77	77	77,00	0
91	4	6	28	69	17,25	10,87

Tabelle 45: Stationstage 365 Tage vor dem VRE-Erstnachweis bei den Patienten der Stationen mit wenig Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

In Tabelle 46 sind die VRE-Tage der Patienten aufgelistet. Auch bei der Anzahl der Tage, die die Patienten nach dem ersten Nachweis eines VRE auf der entsprechenden Station verbrachten, zeigen die Mittelwerte und die Standardabweichungen eine breite Streuung.

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
10	13	0	16	37	2,85	4,60
11	5	0	0	0	0	0
12	1	25	25	25	25,00	0
14	31	0	50	309	9,97	11,42
15	34	0	47	233	6,85	9,63
17	17	0	111	366	21,53	26,69
18	6	0	1	1	0,17	0,41
19	5	0	18	32	6,40	7,37
46	7	0	27	78	11,14	11,55
47	3	0	13	21	7,00	6,56
48	20	0	49	156	7,80	13,04
50	2	6	8	14	7,00	1,00
51	2	0	2	2	1,00	1,00
52	3	0	2	2	0,67	1,16
53	1	0	0	0	0	0
54	5	0	6	14	2,80	2,78
55	6	0	58	70	11,67	23,11
56	21	0	132	276	13,14	29,01
57	18	0	124	493	27,39	35,60
58	3	0	1	1	0,33	0,58
59	4	0	5	6	1,50	2,38
60	16	0	56	195	12,19	19,87
61	13	0	12	26	2,00	3,51
70	9	0	2	4	0,44	0,73
81	1	0	0	0	0	0
82	1	0	0	0	0	0
84	1	43	43	43	43,00	0
91	4	0	25	26	6,50	12,34

Tabelle 46: VRE-positive Stationstage der Patienten von den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

In Tabelle 47 ist die jeweilige Gesamtzahl an Stationstagen der Patienten aufgelistet. Wie auch schon in den beiden letzten Übersichten zeigen sich auch hier sehr verschiedene Mittelwerte, für die Stationen mit zweistelligen Patientenzahlen liegen die Werte zwischen 5,69 (SD = 6,73) und 39,71 (SD = 37,07), auch hier mit hohen Standardabweichungen.

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
10	13	1	27	74	5,69	6,73
11	5	7	15	50	10,00	3,00
12	1	33	33	33	33,00	0
14	31	0	58	612	19,74	15,81
15	34	0	91	507	14,91	18,70
17	17	3	111	675	39,71	37,07
18	6	1	42	80	13,33	16,60
19	5	2	19	45	9,00	7,11
46	7	0	35	118	16,86	13,01
47	3	5	17	35	11,67	6,11
48	20	0	106	393	19,65	25,75
50	2	6	8	14	7,00	1,00
51	2	2	3	5	2,50	0,50
52	3	2	7	11	3,67	2,89
53	1	3	3	3	3,00	0
54	5	0	22	38	7,60	8,50
55	6	1	63	92	15,33	23,94
56	21	1	132	454	21,62	30,79
57	18	1	124	661	36,72	36,13
58	3	0	14	15	5,00	7,81
59	4	1	11	23	5,75	4,11
60	16	1	84	485	30,31	31,71
61	13	1	26	96	7,38	7,60
70	9	1	2	11	1,22	0,44
81	1	25	25	25	25,00	0
82	1	4	4	4	4,00	0
84	1	94	94	94	94,00	0
91	4	1	25	46	11,50	9,98

Tabelle 47: Stationstage der Patienten von den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufgehalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Patienten (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

In Tabelle 48 ist die tägliche VRE-Last im Untersuchungszeitraum zu sehen. Da die Station 10 nicht im gesamten Zeitraum existierte, ist sie hier nicht mit aufgeführt. Während sich auf einigen Stationen bis zu vier VRE-positive Patienten gleichzeitig befanden, gab es auch vier Stationen, auf denen im gesamten Untersuchungszeitraum kein VRE-positiver Patient lag. Diese Stationen sind mit aufgeführt, weil sich Patienten dort aufgehalten hatten, bevor sie auf einer anderen Station ihren VRE-Erstnachweis erhielten. Mit 1,35 die höchste Inzidenzdichte hatte Station 57 (SD = 0,89).

3 Ergebnisse

Station	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
11	365	0	0	0	0	0
12	365	0	1	33	0,09	0,29
14	365	0	4	309	0,85	0,97
15	365	0	4	233	0,64	0,87
17	365	0	3	366	1	1,02
18	365	0	1	1	0	0,05
19	365	0	1	32	0,09	0,28
46	365	0	2	78	0,21	0,48
47	365	0	1	21	0,06	0,23
48	365	0	2	156	0,43	0,54
50	365	0	1	14	0,04	0,19
51	365	0	1	2	0,01	0,07
52	365	0	1	2	0,01	0,07
53	365	0	0	0	0	0
54	365	0	1	14	0,04	0,19
55	365	0	1	70	0,19	0,39
56	365	0	2	276	0,76	0,64
57	365	0	3	493	1,35	0,89
58	365	0	1	1	0,003	0,05
59	365	0	1	6	0,02	0,13
60	365	0	4	195	0,53	0,72
61	365	0	1	26	0,07	0,26
70	365	0	1	4	0,01	0,10
81	365	0	0	0	0	0
82	365	0	0	0	0	0
84	365	0	1	43	0,12	0,32
91	365	0	1	26	0,07	0,26

Tabelle 48: Tägliche VRE-Last der Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.

Jeder Station ist eine Zeile zugeordnet, in der neben der Anzahl an Tagen (N) jeweils der niedrigste (Min.) und höchste Wert (Max.) bezüglich der Variablen im Kollektiv angegeben sind. Zudem aufgeführt sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3.6 Übersicht über die einzelnen FTIR-Cluster

In den folgenden Kapiteln wird separat auf die einzelnen FTIR-Cluster eingegangen. Berücksichtigt wurden hier nur solche FTIR-Cluster, die eine relevante Anzahl Einzelisolate aufwiesen oder bei denen es zu einem möglichen Übertragungsereignis auf einer Station kam.

3.6.1 FTIR-Cluster 10

Das FTIR-Cluster 10 ist die größte Gruppierung, die sich durch die FTIR-Spektroskopie ermitteln ließ. Insgesamt 49 Isolate ließen sich hier zusammenfassen (27,8 % aller 176 Isolate). Bei 20 der Isolate (40,8 %) konnte das *vanA*-Resistenzgen nachgewiesen werden, bei 28 (57,1 %) das *vanB*-Gen und bei einem Isolat (2,0 %) wurden beide gefunden. Dies ist in Abbildung 79 nachvollziehbar.

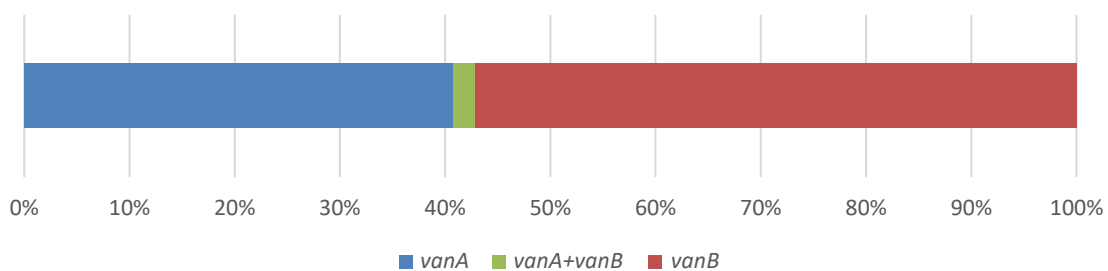


Abbildung 79: Nachgewiesene *van*-Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 10.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes und der Balken in der Mitte veranschaulicht die Isolate, bei denen beide Gene gefunden werden konnten.

In Abbildung 80 ist die Einordnung der Isolate dargestellt. Als nosokomial wurden 20 Fälle (40,8 %) aufgenommen, 15 VRE-Erstnachweise wiesen einen mitgebrachten VRE nach (30,6 %), elf fanden im Rahmen eines Screenings statt (22,5 %). Bei drei Fällen (6,1 %) waren die Umstände unbekannt.

3 Ergebnisse

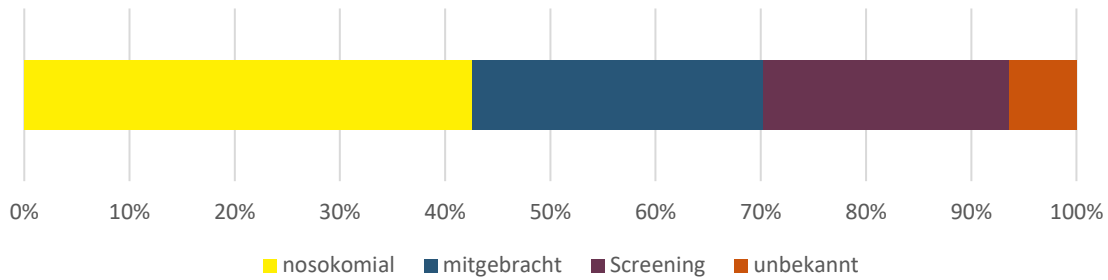


Abbildung 80: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 10.

Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

In Abbildung 81 ist der zeitliche Verlauf der VRE-Erstnachweise zu sehen. Im ganzen Untersuchungszeitraum gab es keinen Monat, in dem nicht ein neues Isolat des FTIR-Clusters nachgewiesen wurde. Mit sechs die meisten Nachweise (12,2 %) erfolgten in den Monaten Mai und August. Im September fand nur ein Nachweis statt (2,0 %). Im Juli, Oktober, Dezember und März wurde bei je fünf Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (10,2 %), im April und November bei vier (8,2 %), im Juni und Januar bei drei (6,1 %) und im Februar bei zwei Patienten (4,1 %). Im Mittel fanden jeden Monat 4,1 Nachweise statt (SD = 1,50).

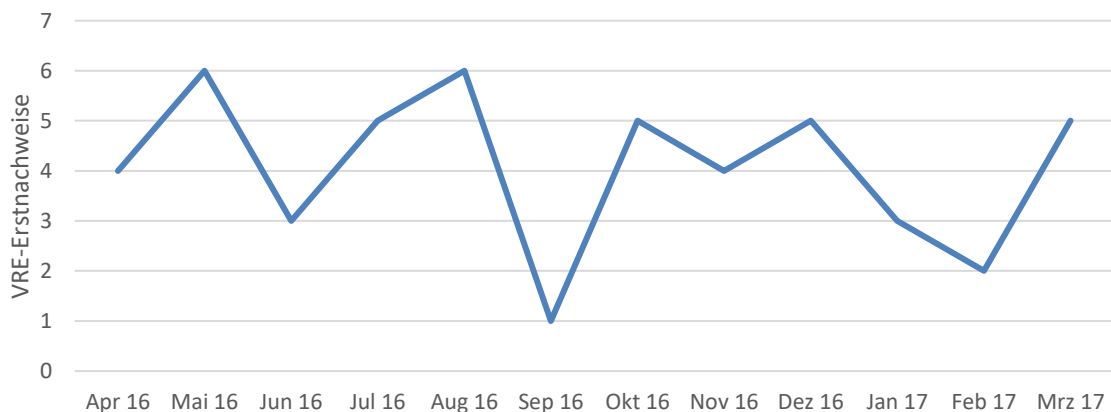


Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 10.

Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

In Tabelle 49 ist aufgeführt, von welchen Stationen wie viele der VRE-Isolate stammten, die sich im FTIR-Cluster 10 zusammenfassen ließen.

3 Ergebnisse

Station	92	20	93	97	21	17	90	19	10
Anzahl	10	9	5	5	4	3	3	2	1
(%)	(20,4)	(18,4)	(10,2)	(10,2)	(8,2)	(6,1)	(6,1)	(4,1)	(2,0)
Station	14	48	57	58	59	60	Amb.	Summe	
Anzahl	1	1	1	1	1	1	1	49	
(%)	(2,0)	(2,0)	(2,0)	(2,0)	(2,0)	(2,0)	(2,0)	(100)	

Tabelle 49: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 10.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen Nachweisen in Prozent.

In Tabelle 50 sind die Probenmaterialien aufgeführt, aus denen die VRE-Stämme des FTIR-Clusters 10 isoliert werden konnten. Mit Abstand am häufigsten erfolgte der Nachweis aus einem Perianal-/Rektalabstrich.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	40	(81,6)
Drainagesekret	2	(4,1)
Wundabstrich	2	(4,1)
Gallenflüssigkeit	1	(2,0)
Urin	1	(2,0)
Blutkultur	1	(2,0)
Sonstige	2	(4,1)
Summe	49	(100)

Tabelle 50: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 10

In Tabelle 51 sind die Variablen zusammengefasst, die sich in erster Linie auf die kolonisierten Patienten beziehen und nicht auf die Eigenschaften der Isolate.

3 Ergebnisse

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	49	34	90	-	65,41	12,60
Fälle je Patient	49	1	12	200	4,08	2,64
VRE-pos. Fälle	49	1	10	121	2,47	1,84
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	49	1	6	107	2,18	1,35
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	49	1	7	111	2,27	1,78
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	49	0	292	1907	38,92	50,83
VRE-Tage	49	0	215	1443	29,45	35,73
Stationstage	49	4	215	2344	47,84	39,71

Tabelle 51: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 10.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel waren jeden Tag im Untersuchungszeitraum 3,95 Patienten mit einem positiven Nachweis eines VRE des FTIR-Clusters 10 im Krankenhaus (SD = 1,90). In Abbildung 82 sind die Krankenhausaufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg dargestellt. Da die Isolate und damit auch die Patientennummern nach dem Eingang in das Labor in aufsteigender Reihe nummeriert wurden, ergibt sich der schräge Verlauf der VRE-Erstnachweise. Durch die Zuordnung von nur einer Zeile je Patient war es nicht möglich, direkt Übertragungsereignisse nach den weiter oben verwendeten Kriterien direkt aus der Abbildung herauszulesen. Daher sind diese mit Kreuzen markiert. Insgesamt gab es im Untersuchungszeitraum zehn mögliche Übertragungsereignisse, von denen sich jeweils eines nur durch Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen und eines nur durch gemeinsame Betrachtung der Stationen 20, 21 und 93 ergaben. Aus der Darstellung wird deutlich, dass über das ganze Jahr hinweg Patienten mit Isolaten dieses FTIR-Clusters im Krankenhaus waren und hier auch zehn Patienten neu mit einem VRE kolonisiert wurden.

3 Ergebnisse

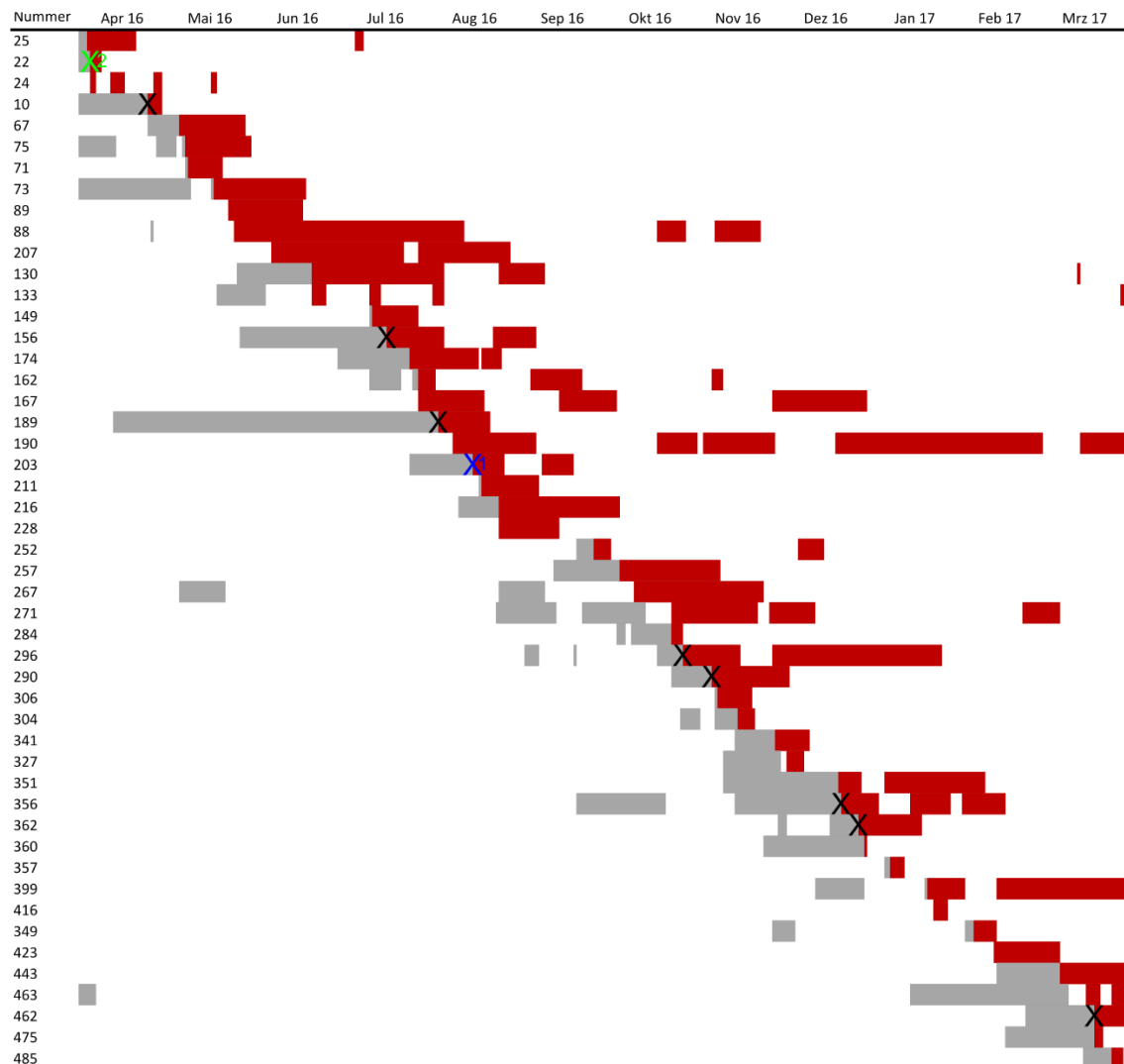


Abbildung 82: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem Isolat des FTIR-Clusters 10.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet. Die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergeben haben. Das mit einer 1 versehene blaue Kreuz markiert ein Übertragungsereignis, welches sich nur durch zusätzliche Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen ergibt. Das mit einer 2 gekennzeichnete grüne Kreuz eines, das sich nur in der gemeinsamen Betrachtung der Station 20, 21 und 93 zeigte.

3.6.2 FTIR-Cluster 12

Im FTIR-Cluster 12 ließen sich insgesamt 17 VRE-Isolate zusammenfassen (9,7 % aller 176 Isolate). Es war damit das zweitgrößte FTIR-Cluster im Untersuchungszeitraum. Alle Isolate dieses FTIR-Clusters besaßen ausschließlich das *vanA*-Gen. In Abbildung 83 ist die Einteilung der Isolate dargestellt. Als nosokomial wurden 14 Fälle (82,4 %) aufgenommen, zwei Abnahmen wiesen einen mitgebrachten VRE nach (11,8 %) und ein Nachweis wurde im Rahmen eines Screenings erbracht (5,9 %).

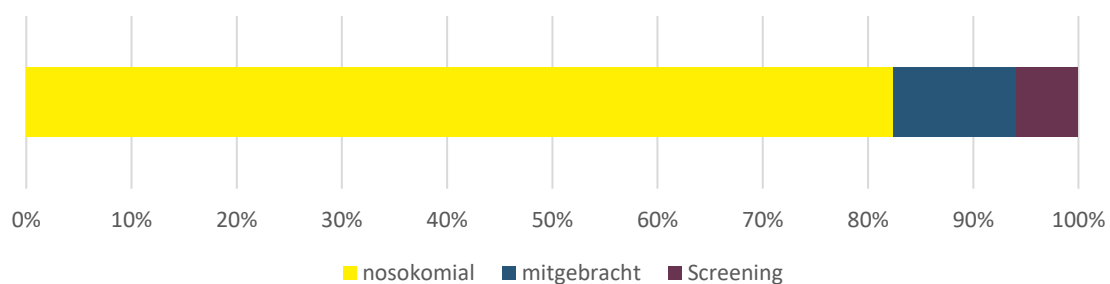


Abbildung 83: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 12.

Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten und aufgrund eines Screenings erbrachten Nachweise.

In Abbildung 84 ist die monatliche Anzahl der VRE-Erstnachweise über den Verlauf des Untersuchungszeitraumes hinweg dargestellt. Für das FTIR-Cluster 12 zeigte sich eine deutliche Spitze im August mit sechs Nachweisen (35,3 %), die über den September mit vier Nachweisen (23,5 %) wieder abflachte. Im April fanden zwei VRE-Erstnachweise statt (11,8 %), während in den Monaten Juni, Juli, Oktober, Dezember und Januar jeweils bei nur einem (5,9 %) und im Mai, November, Februar und März bei gar keinem Patienten zum ersten Mal ein VRE isoliert wurde, der sich dem FTIR-Cluster 12 zuordnen ließ.

3 Ergebnisse

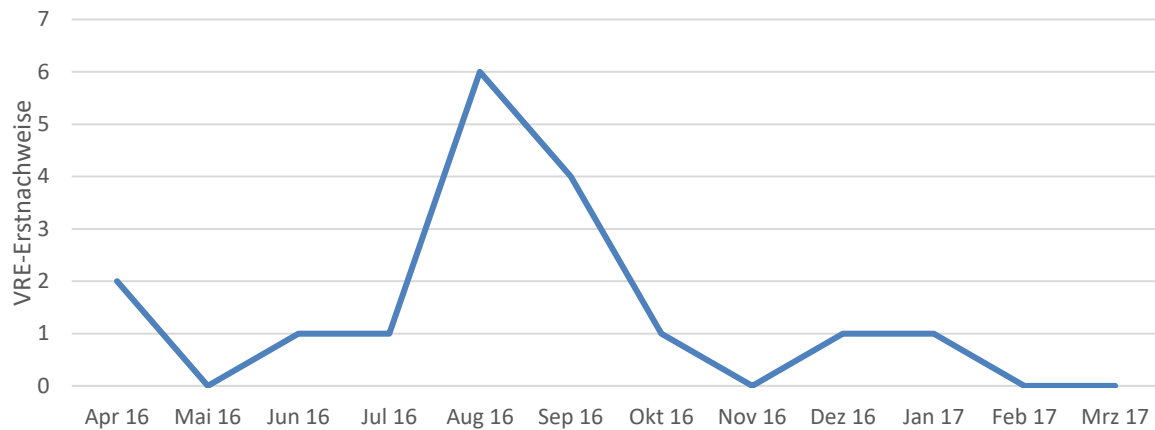


Abbildung 84: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 12.
Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Auf welchen Stationen die Proben abgenommen wurden, die sich dem FTIR-Cluster 12 zuordnen ließen, ist in der Tabelle 52 zu sehen.

Station	92	90	56	15	20	21	55	84	91
Anzahl	5	3	2	1	1	1	1	1	1
(%)	(29,4)	(17,7)	(11,8)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)	(5,9)
Station	97								Summe
Anzahl	1								17
(%)	(5,9)								(100)

Tabelle 52: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 12.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen Nachweisen in Prozent.

In Tabelle 53 sind die Probenmaterialien aufgeführt, aus denen die VRE-Stämme isoliert werden konnten. Mit Abstand am häufigsten erfolgte der Nachweis aus einem Perianal-/Rektalabstrich, die Häufigkeiten der anderen Materialien sind der Tabelle zu entnehmen.

3 Ergebnisse

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	7	(41,2)
Urin	3	(17,7)
Drainagesekret	2	(11,8)
Wundabstrich	1	(5,9)
Blutkultur	1	(5,9)
Sonstige	3	(17,7)
Summe	17	(100)

Tabelle 53: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 12.

Die Variablen in Tabelle 54 beziehen sich auf die Patienten, bei denen der erste Nachweis eines VRE dem FTIR-Cluster 12 zugeordnet werden konnte.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	17	8	77	-	48,94	19,45
Fälle je Patient	17	1	14	79	4,65	3,87
VRE-pos. Fälle	17	1	8	41	2,41	1,97
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	17	1	6	40	2,35	1,58
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	17	1	6	30	1,76	1,48
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	17	1	143	670	39,41	38,11
VRE-Tage	17	2	138	568	33,41	36,18
Stationstage	17	11	197	1196	70,35	57,31

Tabelle 54: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 12.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel befanden sich an jedem Tag des Untersuchungszeitraumes 1,56 Patienten mit einem positiven Nachweis eines VRE des FTIR-Clusters 12 im Krankenhaus (SD = 1,13). In Abbildung 85 sind die Krankenhausaufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg dargestellt. Hier spiegeln sich die Ergebnisse vom Anfang des Abschnittes wider, die bei den Nachweisen eine Häufung zwischen August und September zeigen. Auch im Zeitverlauf der gesamten Aufenthalte wird veranschaulicht, dass viele Patienten mit einem VRE des FTIR-Clusters 12 in diesem Zeitraum auf den verschiedenen Stationen zu finden waren. Es ergaben sich für dieses FTIR-

3 Ergebnisse

Cluster nach den oben verwendeten Kriterien zwei mögliche Übertragungsereignisse, die in der Abbildung mit einem Kreuz gekennzeichnet sind. Diese Abbildung verdeutlicht aber auch, dass bei weit mehr Patienten die Kolonisation während des Krankenhausaufenthaltes manifest wurde.

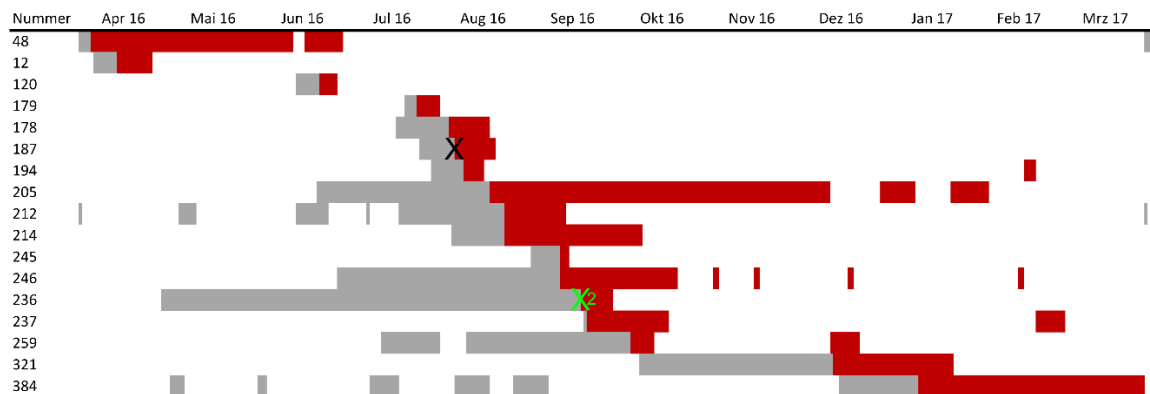


Abbildung 85: Jahresübersicht der Aufenthalte für Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 12.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten wurde eine Zeile zugeordnet und seine Aufenthalte sind durch Balken dargestellt. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergaben. Das mit einer 2 beschriftete grüne Kreuz kennzeichnet ein Übertragungsereignis, das sich nur in der gemeinsamen Betrachtung der Station 20, 21 und 93 zeigte.

3.6.3 FTIR-Cluster 20

Dem FTIR-Cluster 20 ließen sich insgesamt 16 der 176 Isolate zuordnen (9,1 %). In Abbildung 86 ist dargestellt, wie oft welches Resistenzgen bei diesen VRE zu finden war. In 14 Fällen (87,5 %) war das *vanA*-Gen nachweisbar, bei zwei Isolaten das *vanB*-Gen (12,5 %). In diesem FTIR-Cluster besaß keiner der Stämme beide Gene. Interessanterweise wurden die beiden Stämme, bei denen das *vanB*-Gen nachgewiesen werden konnte als erstes im Untersuchungszeitraum isoliert, es ließ sich also eine klare zeitliche Trennung zwischen den Stämmen mit den verschiedenen Resistenzgenen feststellen.

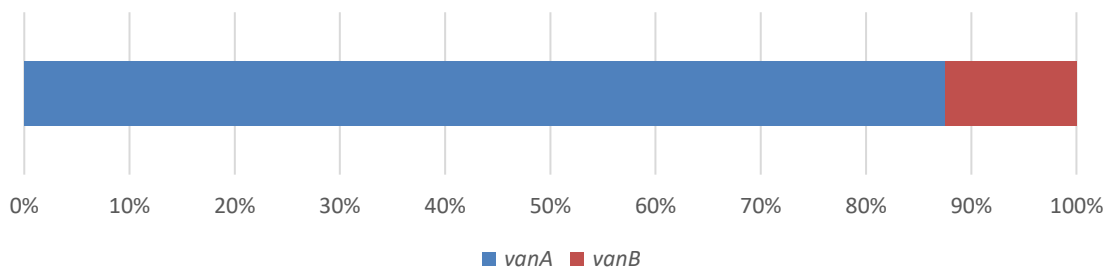


Abbildung 86: Nachgewiesene *van*-Gene bei Isolaten des FTIR-Clusters 20.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes.

Anhand von Abbildung 87 lässt sich nachvollziehen, wie die Isolate eingeteilt wurden. Acht der VRE wurden als mitgebracht eingeteilt (50,0 %), sieben als nosokomial (43,8 %) und ein Nachweis erfolgte im Rahmen einer Screening-Maßnahme (6,3 %).

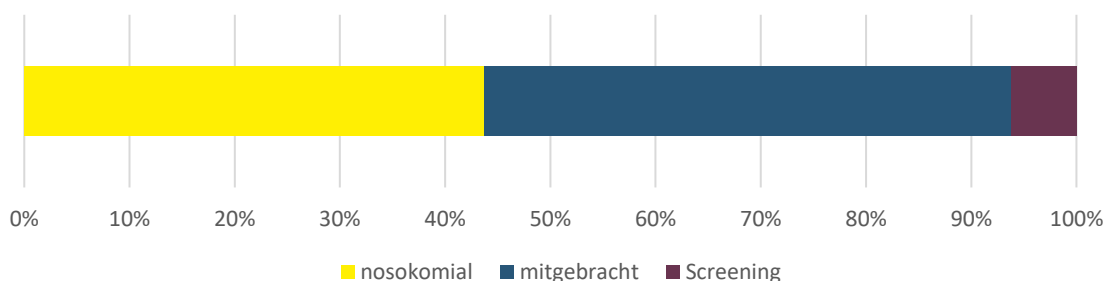


Abbildung 87: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 20.

Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

3 Ergebnisse

Der zeitliche Verlauf der monatlichen VRE-Erstnachweise über das Untersuchungsjahr hinweg ist in Abbildung 88 veranschaulicht. Es gibt drei Spitzen: Im April mit vier (25,0 %), im Oktober mit drei (18,8 %) und im Februar mit zwei Nachweisen (12,5 %). In der Mitte des Zeitraumes steigt die Nachweiszahl pro Monat über August und September mit je zwei Nachweisen (12,5 %) zum Oktober hin an. In den Monaten Mai, Juli und Januar findet jeweils nur ein (6,3 %) und im Juni, November und Dezember gar kein Nachweis statt. Der Mittelwert für die Anzahl der Patienten, bei denen im Monat zum ersten Mal ein VRE dieses FTIR-Clusters nachgewiesen wurde, liegt bei 1,33 (SD = 1,25).

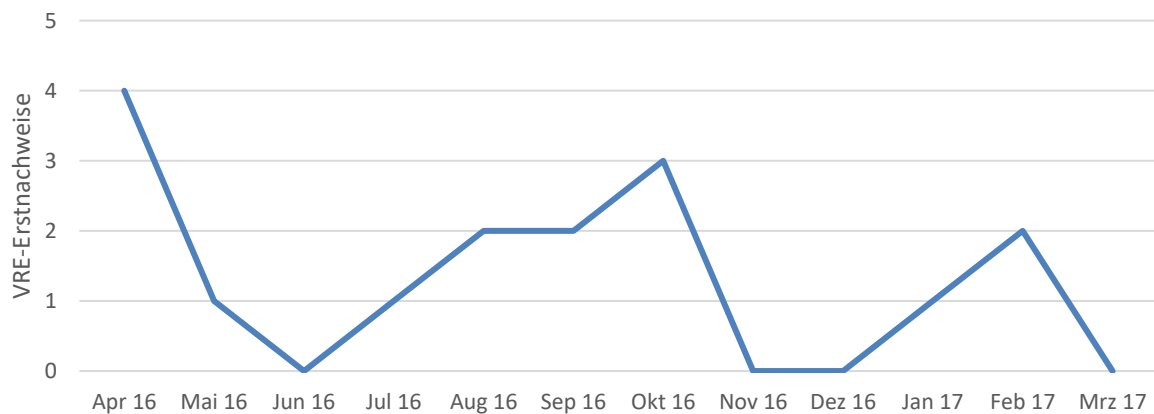


Abbildung 88: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 20. Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

3 Ergebnisse

In Tabelle 55 ist aufgeführt, von welchen Stationen wie viele der Isolate des FTIR-Clusters 20 stammen.

Station	97	92	93	90	10	14	21	47	57
Anzahl	4	2	2	2	1	1	1	1	1
(%)	(25,0)	(12,5)	(12,5)	(12,5)	(6,3)	(6,3)	(6,3)	(6,3)	(6,3)
Station	61							Summe	
Anzahl	1							16	
(%)	(6,3)							(100)	

Tabelle 55: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 20.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen Nachweisen in Prozent.

Die Probenmaterialien, aus denen die Stämme isoliert werden konnten, sind in Tabelle 56 aufgeführt.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	11	(68,8)
Wundabstrich	2	(12,5)
Drainagesekret	1	(6,3)
Gallenflüssigkeit	1	(6,3)
Sonstige	1	(6,3)
Summe	16	(100)

Tabelle 56: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 20.

3 Ergebnisse

Ein Überblick über die Patienten, bei denen die Stämme isoliert wurden, die sich in das FTIR-Cluster 20 einordnen ließen, ist in Tabelle 57 gegeben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	16	45	80	992	62,00	11,30
Fälle je Patient	16	1	17	109	6,81	4,72
VRE-pos. Fälle	16	1	9	57	3,56	2,53
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	16	1	6	35	2,19	1,33
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	16	1	6	36	2,25	1,84
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	16	0	173	843	52,69	46,19
VRE-Tage	16	1	147	581	36,31	40,72
Stationstage	16	1	148	1153	72,06	53,41

Tabelle 57: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 20.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel waren jeden Tag im Untersuchungszeitraum 1,59 Patienten mit einem positiven Nachweis eines VRE des FTIR-Clusters 20 im Krankenhaus (SD = 0,85). Abbildung 87 zeigt eine Übersicht der Krankenhausaufenthalte für das gesamte Untersuchungs-jahr. Fast über das ganze Jahr hinweg befand sich immer ein Patient mit einem VRE dieses FTIR-Clusters im UKR, vor allem auch dadurch bedingt, dass die Patienten oft sehr lange Zeit im Krankenhaus verbrachten. Anhand der Kriterien, die oben bei den Übersichten über die Stationen erläutert sind, ergaben sich zwei mögliche Übertragungsereignisse. Eines davon jedoch nur, wenn angenommen wird, dass eine Übertragung auch noch 14 Tage nach Verlassen der Station durch den Überträger erfolgen kann.

3 Ergebnisse

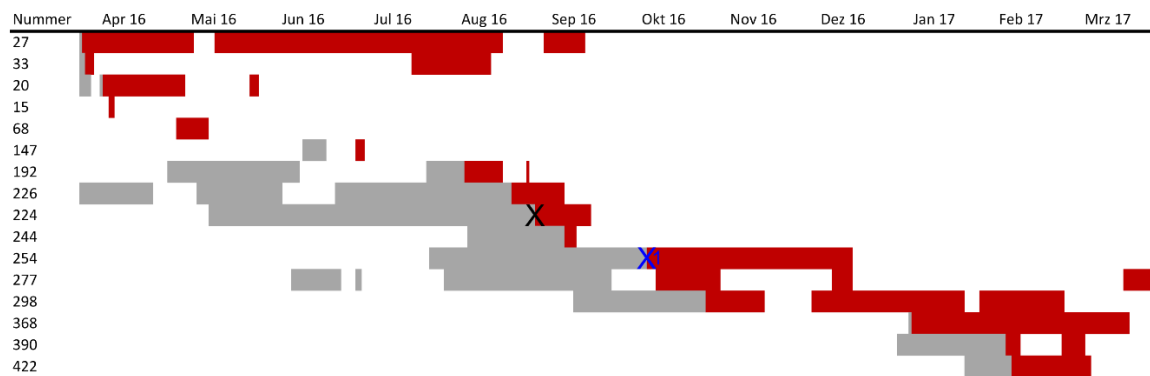


Abbildung 89: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 20.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergaben. Das mit einer 1 versehene blaue Kreuz markiert ein Übertragungsereignis, welches sich nur durch zusätzliche Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen ergab.

3 Ergebnisse

3.6.4 FTIR-Cluster 9

Neun Isolate ließen sich im FTIR-Cluster 9 zusammenfassen (5,11 % aller 176 Isolate). Bei zwei Isolaten (15,4 %) konnte das *vanA*-Resistenzgen nachgewiesen werden, bei elf (84,6 %) das *vanB*-Gen. Kein Isolat wies beide Gene auf. Die Verteilung ist in Abbildung 90 verdeutlicht.

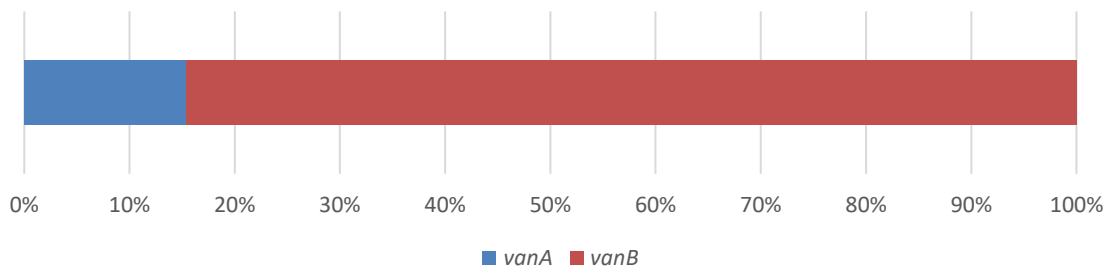


Abbildung 90: Nachgewiesene *van*-Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 9.

Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Genes dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Genes.

In Abbildung 91 ist die Einteilung der Isolate abgebildet. Sechs VRE erwiesen sich als nosokomial (46,2 %), zwei als mitgebracht (15,4 %) und fünf wurden durch ein Screening nachgewiesen (38,5 %).

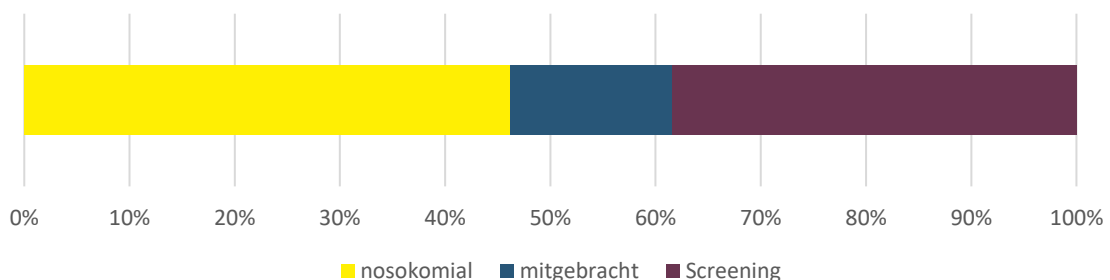


Abbildung 91: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 9.

Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten und aufgrund eines Screenings erbrachten Nachweise.

Der Verlauf der VRE-Erstnachweise je Monat ist in Abbildung 92 aufgetragen. In den Monaten Februar und März, also am Ende des Untersuchungszeitraumes, fanden mit je drei die meisten Nachweise pro Monat statt (23,1 %). Im November wurde bei zwei (15,4 %), im April, Juni, September, Oktober und Dezember bei je einem

3 Ergebnisse

Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (7,7 %). In den Monaten Mai, Juli, August und Januar fanden keine VRE-Erstnachweise statt.

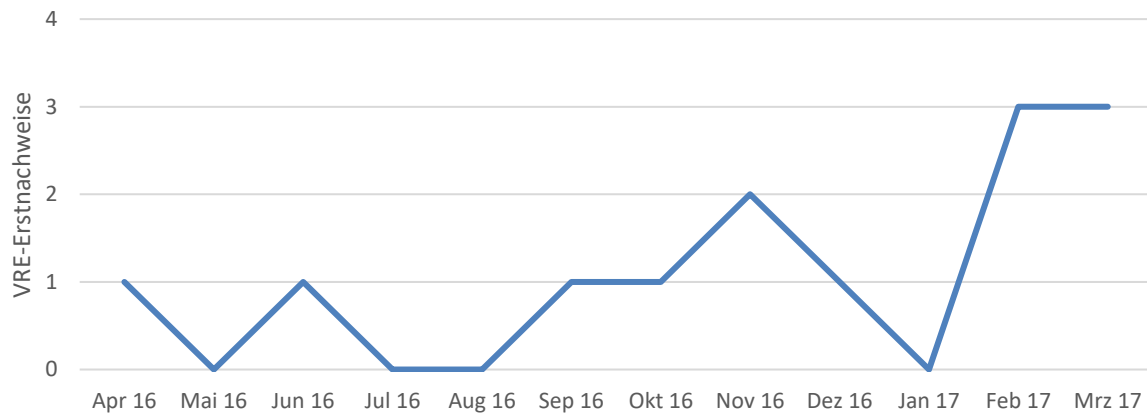


Abbildung 92: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 9.
Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

In Tabelle 58 lässt sich die Anzahl an Isolaten je Station ablesen.

Station	92	20	56	14	21	47	48	90	97
Anzahl	3	2	2	1	1	1	1	1	1
(%)	(23,1)	(15,4)	(15,4)	(7,7)	(7,7)	(7,7)	(7,7)	(7,7)	(7,7)

Tabelle 58: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 9.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 13 Nachweisen in Prozent.

3 Ergebnisse

Die Probenmaterialien, aus denen die Stämme isoliert werden konnten, sind in Tabelle 59 aufgelistet.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	7	(53,9)
Abszessabstrich	2	(15,4)
Gallenflüssigkeit	1	(7,7)
Wundabstrich	1	(7,7)
Urin	1	(7,7)
Sonstige	1	(7,7)
Summe	13	(100)

Tabelle 59: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 9.

In der unten zu sehenden Tabelle 60 sind alle weiteren Variablen zusammengefasst. Diese beziehen sich auf die kolonisierten Patienten und nicht das Isolat.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	13	34	82	813	62,54	14,64
Fälle je Patient	13	1	11	64	4,92	3,20
VRE-pos. Fälle	13	1	8	36	2,77	2,49
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	13	1	5	31	2,38	1,45
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	13	1	5	26	2,00	1,08
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	13	0	124	415	31,92	33,56
VRE-Tage	13	8	101	367	28,23	25,71
Stationstage	13	13	145	699	53,77	39,11

Tabelle 60: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 9.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel waren jeden Tag im Untersuchungszeitraum 1,01 Patienten mit einem positiven Nachweis eines VRE des FTIR-Clusters 9 im Krankenhaus (SD = 1,36). Wie in Abbildung 93 zu dargestellt ist, waren Patienten mit einem Stamm dieses FTIR-Clusters, abgesehen von zwei einzelnen Fällen, vor allem in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes in der Klinik zu finden. Im März 2017 hielten sich über einen längeren Zeitraum fünf Patienten mit einem dieser VRE stationär auf. Auch

3 Ergebnisse

die beiden möglichen Übertragungsereignisse, die sich aus der Auswertung der einzelnen Stationen ergaben und mit einem Kreuz markiert sind, fanden in den letzten beiden Monaten statt.

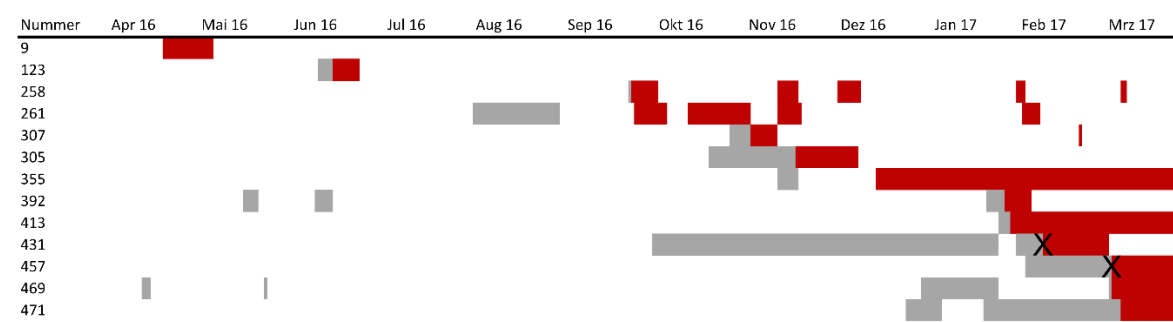


Abbildung 93: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 9.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet. Die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergaben.

3.6.5 FTIR-Cluster 65

Zehn Isolate ließen sich mithilfe der FTIR-Spektroskopie dem FTIR-Cluster 65 zuweisen (5,7 % aller 176 Isolate). Von diesen war bei acht das *vanA*- (80,0 %) und bei zwei das *vanB*-Gen nachweisbar (20,0 %). Bei keinem Isolat waren beide Gene detektiert worden. Ein grafischer Überblick ist in Abbildung 94 gegeben.

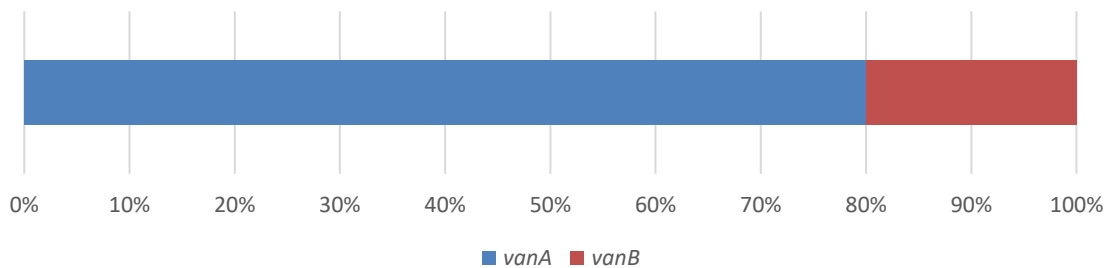


Abbildung 94: Nachgewiesene *van*-Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 65.
Der blaue Balken stellt den Anteil an Isolaten mit Nachweis des *vanA*-Gens dar, der rote den derer mit Nachweis des *vanB*-Gens.

Abbildung 95 veranschaulicht die Einordnung der VRE. Sechs Nachweise waren nosokomial (60,0 %), jeweils einer mitgebracht bzw. aufgrund eines Screenings erhoben (10,0 %) und bei den übrigen beiden waren die Umstände nicht zu klären (20,0 %).

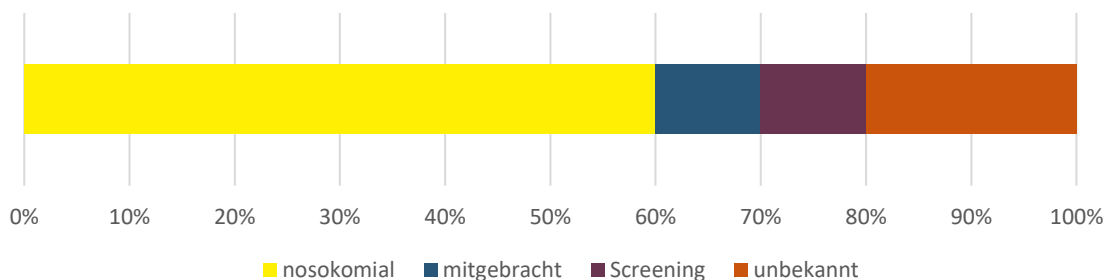


Abbildung 95: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 65.
Die Balken veranschaulichen von links nach rechts den Anteil der nosokomialen, mitgebrachten, aufgrund eines Screenings und unter unbekannten Umständen erbrachten Nachweise.

Wie in der Abbildung 96 zu sehen ist, erfolgten die Nachweise nur zwischen Mai und August und von November bis Dezember. Von Mai bis Juli jeweils einer pro Monat (10,0 %), im August und Dezember zwei (20,0 %) und im November drei

3 Ergebnisse

(30,0 %). Im Mittel wurde so jeden Monat bei durchschnittlich 0,83 Patienten zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen (SD = 0,99).

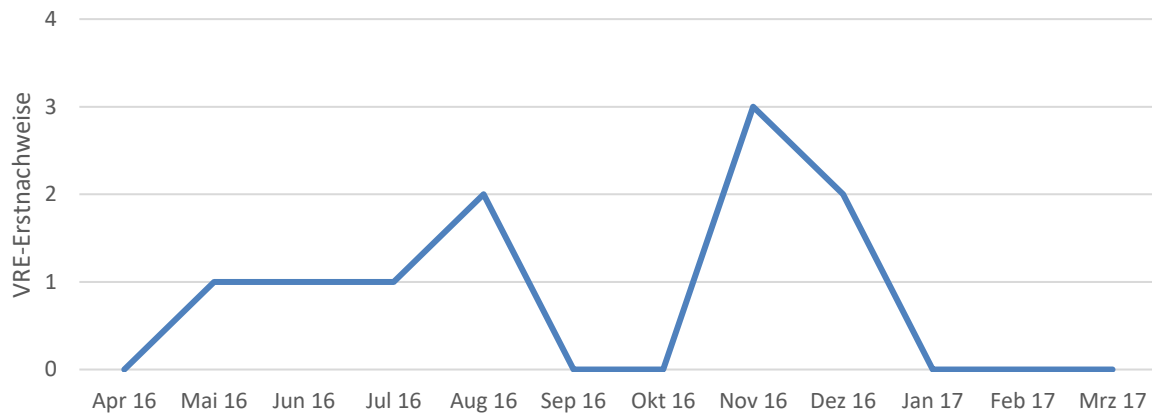


Abbildung 96: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 65. Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

In Tabelle 61 ist aufgeführt, von welchen Stationen wie viele der Isolate des FTIR-Clusters 65 stammen.

Station	21	20	90	92	93	Summe
Anzahl	5	2	1	1	1	10
(%)	(50,0)	(20,0)	(10,0)	(10,0)	(10,0)	(100)

Tabelle 61: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 65.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen Nachweisen in Prozent.

3 Ergebnisse

Die Probenmaterialien, aus denen die Stämme isoliert werden konnten, sind in Tabelle 62 aufgelistet.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	8	(80,0)
Drainagesekret	1	(10,0)
Sonstige	1	(10,0)
Summe	10	(100)

Tabelle 62: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 65.

Ein Überblick über die Patienten, bei denen der erste VRE dem FTIR-Cluster 65 zugeordnet werden konnte, ist in Tabelle 63 gegeben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	10	45	71	-	56,00	9,13
Fälle je Patient	10	2	8	45	4,50	1,72
VRE-pos. Fälle	10	1	5	27	2,70	1,42
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	10	2	5	29	2,90	1,10
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	10	1	6	23	2,30	1,77
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	10	1	138	440	44,00	40,71
VRE-Tage	10	1	128	441	44,10	40,83
Stationstage	10	5	158	697	69,70	45,40

Tabelle 63: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 65.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Mittel waren jeden Tag im Untersuchungszeitraum 1,21 Patienten mit einem positiven Nachweis eines VRE des FTIR-Clusters 65 im Krankenhaus (SD = 1,20). Eine Übersicht über die Aufenthalte der Patienten im Untersuchungszeitraum ist in Abbildung 97 gegeben. Es ergaben sich, bei einer Gesamtzahl von zehn mit einem VRE dieses FTIR-Clusters kolonisierten Patienten insgesamt fünf mögliche Übertragungsereignisse. Während eines im Juli nur dann gezählt werden konnte, wenn 14 Tage Umgebungskontamination berücksichtigt wurden, so waren im November drei potenzielle Übertragungsereignisse in einem Zeitraum von weniger als einem

3 Ergebnisse

Monat auszumachen. Die möglichen Übertragungsgeschehen sind in der Übersicht mit Kreuzen markiert.

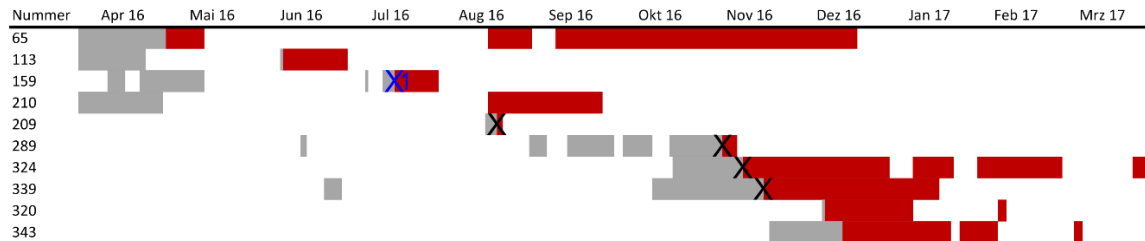


Abbildung 97: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 65.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungseignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergaben. Das mit einer 1 versehene blaue Kreuz markiert ein Übertragungseignis, welches sich nur durch zusätzliche Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen ergab.

3.6.6 FTIR-Cluster 230

Das Cluster 230 bestand aus neun Isolaten (5,1 % aller 176 Isolate). Bei allen wurde lediglich das *vanA*-Gen nachgewiesen. Fünf der VRE wurden als nosokomial (62,5 %) und zwei als mitgebracht eingestuft (25,0 %). Bei einem war keine entsprechende Einteilung möglich (12,5 %). Im Mittel entstanden jeden Monat 0,67 Nachweise mit einem VRE dieses FTIR-Clusters (SD = 0,94). Wie in Abbildung 98 zu sehen ist, wurden in den ersten fünf Monaten des Untersuchungsjahres keine Stämme isoliert, die diesem FTIR-Cluster zugeordnet werden konnten. In den Monaten September, November und Januar jeweils einer (12,5 %), im Februar drei (37,5 %) und im März zwei Stämme (25,0 %).

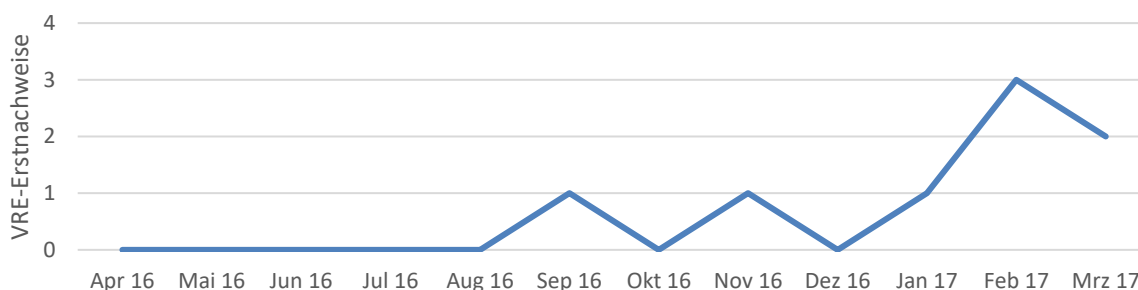


Abbildung 98: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 230. Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

In Tabelle 64 lässt sich die Anzahl an VRE-Isolaten je Station ablesen.

Station	56	14	17	21	90	92	93	Summe
Anzahl	2	1	1	1	1	1	1	8
(%)	(25,0)	(12,5)	(12,5)	(12,5)	(12,5)	(12,5)	(12,5)	(100)

Tabelle 64: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 230.

Fett gedruckt ist jeweils die Nummer der Station, darunter die Anzahl an Patienten, bei denen ein entsprechendes Isolat nachgewiesen wurde und darunter in Klammern der Anteil an allen 13 Nachweisen in Prozent.

3 Ergebnisse

Tabelle 65 gibt einen Überblick über die Probenmaterialien, aus denen die Stämme isoliert wurden.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	3	(37,5)
Drainagesekret	1	(12,5)
Gallenflüssigkeit	1	(12,5)
Urin	1	(12,5)
Sonstige	2	(25,0)
Summe	8	(100)

Tabelle 65: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 230.

Tabelle 66 fasst die relevanten Daten zu den Variablen zusammen, die die kolonisierten Patienten betreffen.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	8	47	83	486	60,75	11,32
Fälle je Patient	8	1	17	59	7,38	5,73
VRE-pos. Fälle	8	1	6	21	2,63	1,92
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	8	1	7	23	2,88	2,10
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	8	1	7	21	2,63	2,20
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	8	0	171	347	43,38	56,01
VRE-Tage	8	2	50	139	17,38	17,25
Stationstage	8	3	193	486	60,75	59,79

Tabelle 66: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 230.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Im Krankenhaus hielten sich jeden Tag im Mittel 0,38 Patienten auf, die mit einem VRE dieses FTIR-Clusters kolonisiert waren (SD = 0,61). In Abbildung 99 sind die Aufenthalte der Patienten dargestellt. Die Aufenthalte nach dem VRE-Nachweis lagen, wie durch den zeitlichen Verlauf der VRE-Erstnachweise weiter oben schon angedeutet, vor allem in den letzten Monaten des Untersuchungszeitraumes. Hier

3 Ergebnisse

ergab sich auch ein mögliches Übertragungsereignis, das mit einem Kreuz gekennzeichnet ist.

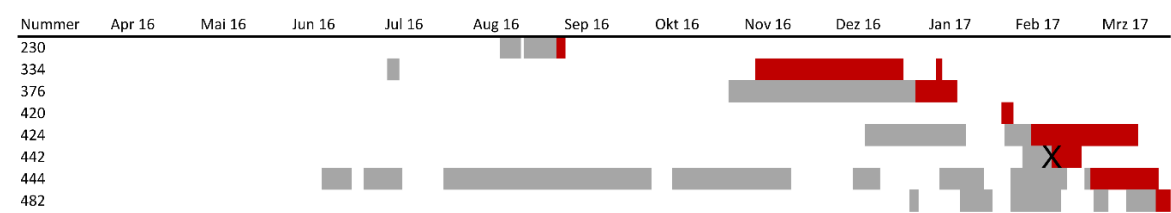


Abbildung 99: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 230.
Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet. Die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergaben.

3.6.7 FTIR-Cluster 66

Diesem FTIR-Cluster ließen sich sechs Isolate zuordnen (3,4 % aller 176 Isolate). Bei vier konnte das *vanB*- (66,7 %) und bei zwei das *vanA*-Gen nachgewiesen werden (33,3 %). Bei keinem Isolat wurden beide Gene gefunden. Die beiden Isolate mit dem *vanA*-Gen waren die ersten Proben, die im Untersuchungszeitraum nachgewiesen wurden. Bei fünf Isolaten handelte es sich um nosokomiale Kolonisationen (83,3 %) und ein Isolat wurde als mitgebracht eingestuft (16,7 %). Die VRE-Erstnachweise erfolgten im Untersuchungsjahr in zwei Zeiträumen. Von Mai bis Juli gab es je einen Nachweis pro Monat (16,7 %), im Januar zwei (33,3 %) und im Februar wieder einen (16,7 %). Dies ist in Abbildung 100 visualisiert.

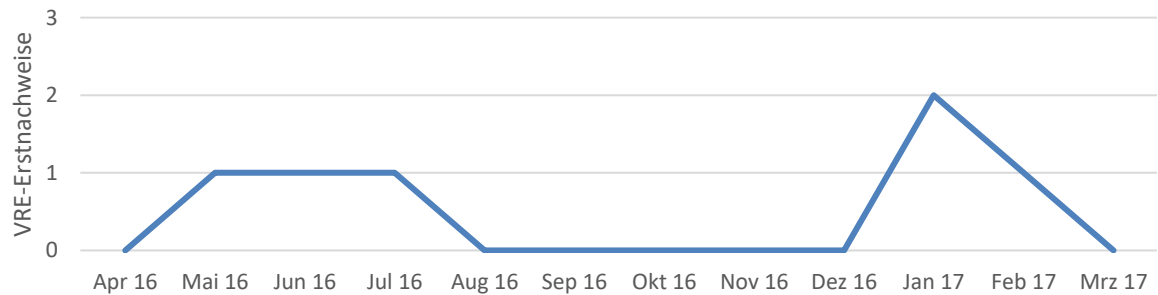


Abbildung 100: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 66. Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen

Die sechs Isolate stammten von den Stationen 20, 21, 48, 90, 93 und 97. Die Probenmaterialien, aus denen die Stämme isoliert werden konnten, sind in Tabelle 67 aufgelistet.

Abnahmematerial	Anzahl	(%)
Perianal-/Rektalabstrich	3	(50,0)
Wundabstrich	1	(16,7)
Intraoperativer Abstrich	1	(16,7)
Sonstige	1	(16,7)
Summe	6	(100)

Tabelle 67: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 66.

3 Ergebnisse

In Tabelle 68 sind die Daten bezüglich der Patienten zusammengefasst, deren erster VRE dem FTIR-Cluster 66 zuzuordnen war.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	6	40	79	369	61,50	13,34
Fälle je Patient	6	1	11	30	5,00	3,63
VRE-pos. Fälle	6	1	3	11	1,83	0,98
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	6	1	7	13	2,17	2,40
Aufenthalte 365 Tage vor Erstrnachweis	6	1	5	13	2,17	1,47
Stationstage 365 Tage vor Erstrnachweis	6	22	109	336	56,00	31,47
VRE-Tage	6	3	51	160	26,67	18,83
Stationstage	6	30	103	394	65,67	29,05

Tabelle 68: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 66.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

In Abbildung 101 sind die Patientenaufenthalte über das Jahr hinweg aufgetragen. Deutlich zu sehen sind die beiden Zeiträume, in denen Patienten mit Isolaten des FTIR-Clusters 66 im Krankenhaus waren. Mit einem Kreuz markiert ist ein mögliches Übertragungsereignis, welches bei gemeinsamer Betrachtung der Stationen 20, 21 und 93 aufgefallen war.

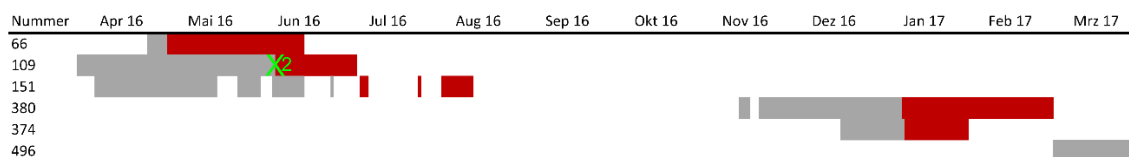


Abbildung 101: Jahresübersicht der Aufenthalte für Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 66.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert sind die Übertragungsereignisse, die sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergeben haben. Das Kreuz ist grün eingefärbt und zusätzlich mit einer 2 beschriftet, weil sich das mögliche Übertragungsereignis nur durch eine gemeinsame Betrachtung der Stationen 20, 21 und 93 ergab.

3.6.8 FTIR-Cluster 166

Insgesamt fünf VRE-Isolate ließen sich in diesem FTIR-Cluster zusammenfassen (2,8 % aller 176 Isolate). Drei der Stämme waren in Besitz des *vanA*-Gens (60,0 %) und bei zwei ließ sich das *vanB*-Gen nachweisen (40,0 %). Keines der Isolate wies beide Gene auf. Zwei Isolate wurden als nosokomial (40,0 %) und eines als mitgebracht eingestuft (20,0 %). Die übrigen beiden wurden durch ein Screening (20,0 %) und unter unbekannten Umständen gewonnen (20,0 %). Es erfolgten zwei Nachweise im Juli (40,0 %) und je einer in den Monaten Oktober, November und Januar (20,0 %). Vier der VRE-Erstnachweise erfolgten auf der Station 92 (80,0 %) und einer ambulant (20,0 %). Bei allen Entnahmematerialien handelte es sich um Perianal-/Rektalabstriche. Tabelle 69 zeigt die Daten bezüglich der kolonisierten Patienten.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	5	39	86	294	58,80	17,44
Fälle je Patient	5	1	14	32	6,40	5,32
VRE-pos. Fälle	5	1	5	14	2,80	2,05
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	5	1	7	13	2,60	2,51
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	5	1	6	14	2,80	1,92
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	5	30	70	237	47,40	16,33
VRE-Tage	5	0	124	169	33,80	52,19
Stationstage	5	2	171	322	64,40	63,63

Tabelle 69: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 166.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

In Abbildung 102 sind die Aufenthalte der Patienten über den Untersuchungszeitraum hinweg dargestellt. Zudem mit einem Kreuz gekennzeichnet ist ein mögliches Übertragungsereignis, welches sich durch die Betrachtung des FTIR-Clusters auf den drei Stationen 14, 15 und 92 ergab. Es ist dargestellt, dass das FTIR-Cluster primär in der zweiten Hälfte des Jahres wichtig wurde, wobei ein VRE-positiver Patient sich hier für über vier Monate im Krankenhaus aufhielt.

3 Ergebnisse

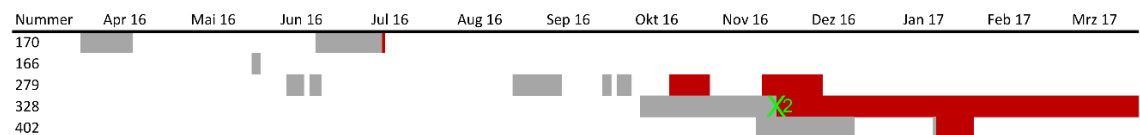


Abbildung 102: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 166.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz markiert ist ein mögliches Übertragungsereignis, dass sich aus den Auswertungen der einzelnen Stationen ergeben hat. Das Kreuz ist zusätzlich grün eingefärbt und mit einer 2 beschriftet, weil sich das mögliche Übertragungsereignis nur durch eine gemeinsame Betrachtung der Stationen 14, 15 und 92 ergab.

3.6.9 FTIR-Cluster 70

Zum FTIR-Cluster 70 gehören fünf Isolate (2,8 % aller 176 Isolate). Bei vier wurde das *vanA*-Gen (80,0 %) und bei einem das *vanB*-Gen nachgewiesen (20,0 %). Keines der Isolate trug beide Gene. Drei der VRE waren mitgebracht (60,0 %), und von den übrigen beiden je einer nosokomial und einer im Rahmen eines Screenings nachgewiesen worden (20,0 %). Wie in Abbildung 103 abgebildet, fand in den Monaten Mai bis Juli und Februar und März jeweils ein VRE-Erstnachweis statt.

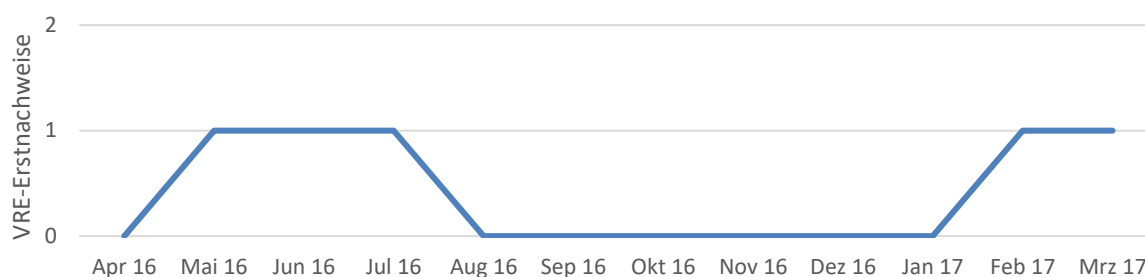


Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 70. Dargestellt ist der Verlauf der VRE-Erstnachweise über die Zeit. Horizontal sind die Monate und vertikal ist die Anzahl der Nachweise aufgetragen.

Vier Stämme wurden aus Perianal-/Rektalabstrichen isoliert (80,0 %) und einer aus einem Drainagesekret (20,0 %). Die VRE-Erstnachweise erfolgten auf den Stationen 17, 19, 20, 21 und 48. Tabelle 70 zeigt die Daten bezüglich der kolonisierten Patienten.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	5	32	83	-	65,80	20,58
Fälle je Patient	5	3	9	29	5,80	2,39
VRE-pos. Fälle	5	2	7	19	3,80	2,05
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	5	1	3	10	2,00	1,00
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	5	1	2	7	1,40	0,55
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	5	0	72	164	32,80	30,96
VRE-Tage	5	12	65	142	28,40	21,82
Stationstage	5	17	78	267	53,40	26,16

Tabelle 70: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 70.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

In Abbildung 104 ist der Verlauf der Patientenaufenthalte dargestellt. Zu sehen ist, dass sich zwar zu verschiedenen Zeitpunkten mehrere Patienten mit diesem FTIR-Cluster im Krankenhaus aufhielten, sich jedoch keine möglichen Übertragungsergebnisse durch Betrachtung der verschiedenen Stationen ergaben. Dennoch manifestierte sich zumindest bei drei Patienten die Kolonisation während eines Aufenthaltes im Krankenhaus.

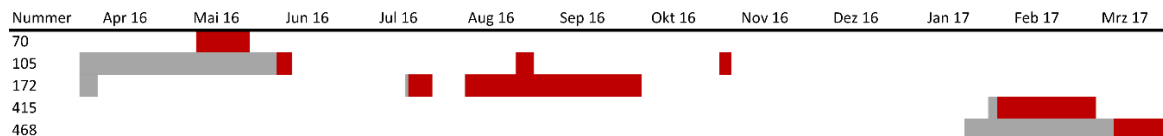


Abbildung 104: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 70.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt.

3.6.10 FTIR-Cluster 114

Zwei Isolate ließen sich durch die Messung dem FTIR-Cluster 114 zuordnen (1,1 % aller 176 Isolate). Da zwischen den beiden entsprechenden Patienten ein potenzielles Übertragungsereignis stattfand, ist dieses FTIR-Cluster hier, trotz der geringen Größe, auch einzeln aufgeführt. Bei beiden Stämmen wurde alleinig das *vanB*-Gen gefunden, beide wurden als nosokomial eingestuft und im Juni 2016 auf der Station 21 aus Perianal-/Rektalabstrichen isoliert. Unten sind die Variablen bezüglich der Patienten in Tabelle 71 dargestellt.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	2	55	67	-	61,00	6,00
Fälle je Patient	2	3	4	7	3,50	0,50
VRE-pos. Fälle	2	2	3	5	2,50	0,50
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	2	3	4	7	3,50	0,50
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	2	1	3	4	2,00	1,00
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	2	12	12	24	12,00	0
VRE-Tage	2	26	29	55	27,50	1,50
Stationstage	2	47	59	106	53,00	6,00

Tabelle 71: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 114.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

In Abbildung 105 sind die Krankenhausaufenthalte der beiden Patienten über das Jahr hinweg aufgetragen. Mit einem Kreuz markiert ist, eine mögliche Übertragung zwischen den beiden Patienten, die durch die Auswertung der Stationen nach den oben besprochenen Kriterien im Juni stattgefunden haben könnte.

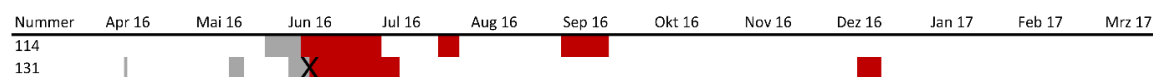


Abbildung 105: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 114.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz ist das in der Auswertung der Stationen ermittelte mögliche Übertragungsereignis gekennzeichnet.

3.6.11 FTIR-Cluster 188

Auch im FTIR-Cluster 188 ließen sich zwei Isolate zusammenfassen (1,1 % aller 176 Isolate) und auch hier ließ sich ein mögliches Übertragungsereignis beobachten. Bei beiden Stämmen wurde nur das *vanA*-Gen nachgewiesen und einer als nosokomial und einer als mitgebracht eingestuft. Gewonnen wurden sie auf den Stationen 20 und 21 im August 2016 aus einem Perianal-/Rektalabstrich und einer Urinprobe. Die Patienten selbst sind in Tabelle 72 beschrieben.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	2	39	66	-	52,50	13,50
Fälle je Patient	2	7	8	15	7,50	0,50
VRE-pos. Fälle	2	5	7	12	6,00	1,00
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	2	6	8	14	7,00	1,00
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	2	1	6	7	3,50	2,50
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	2	20	84	104	52,00	32,00
VRE-Tage	2	53	92	145	72,50	19,50
Stationstage	2	73	163	236	118,00	45,00

Tabelle 72: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 188.

Für jede Variable ist aufgeführt, welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Durch die gemeinsame Betrachtung der Stationen 20, 21 und 93 ergab sich ein mögliches Übertragungsereignis, das in Abbildung 104 mit einem mit einer Vier beschrifteten Kreuz markiert ist.

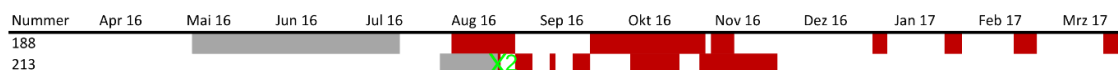


Abbildung 106: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 188.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz ist das in der Auswertung der Stationen ermittelte mögliche Übertragungsereignis eingezeichnet. Die grüne Farbe und die Zwei dahinter zeigen an, dass sich das Übertragungsereignis erst bei gemeinsamer Betrachtung der Stationen 20, 21 und 93 ergab.

3.6.12 FTIR-Cluster 93

Drei Isolate ließen sich dem FTIR-Cluster 93 zuordnen (1,7 % aller 176 Isolate). Bei allen wurde nur das *vanA*-Gen nachgewiesen. Es handelte sich um zwei nosokomiale und einen mitgebrachten VRE, die auf den Stationen 15, 21 und 92 aus einem Perianal-/Rektalabstrich, einer Blutkultur und einem sonstigen Material entnommen wurden. Die VRE-Erstnachweise fanden in den Monaten Mai und Juni 2016 sowie im Februar 2017 statt. In Tabelle 73 sind alle Variablen zusammengefasst, die die drei Patienten und ihre Aufenthalte im Krankenhaus charakterisieren.

	N	Min.	Max.	Summe	MW	SD
Alter	3	45	67	163	54,33	11,37
Fälle je Patient	3	6	8	20	6,67	1,15
VRE-pos. Fälle	3	1	3	6	2,00	1,00
Aufenthalte im Untersuchungszeitraum	3	1	5	9	3,00	2,00
Aufenthalte 365 Tage vor Erstnachweis	3	2	5	10	3,33	1,53
Stationstage 365 Tage vor Erstnachweis	3	35	99	171	57,00	36,39
VRE-Tage	3	13	27	64	21,33	7,37
Stationstage	3	49	123	234	78,00	39,51

Tabelle 73: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 93.

Für jede Variable ist aufgeführt welches der niedrigste (Min.) und höchste (Max.) Wert in der Patientengruppe war. Zudem angegeben sind die Summe, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Krankenhausaufenthalte der Patienten über das Jahr hinweg sind in Abbildung 107 zu sehen. Hier ist auch das mögliche Übertragungsereignis eingezeichnet, welches sich jedoch nur bei gemeinsamer Betrachtung der Stationen 14, 15 und 93 sowie Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen ergab. Die beiden Patienten, zwischen denen diese Übertragung hätte stattfinden können, waren nur im ersten Drittel des Untersuchungszeitraumes im Krankenhaus, während der letzte Patient vor allem in der zweiten Hälfte stationär aufgenommen war.

3 Ergebnisse

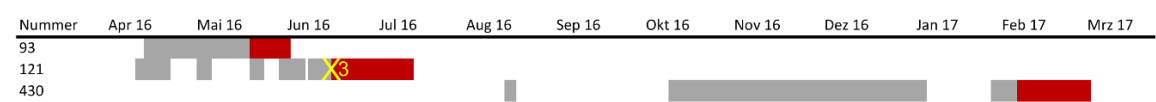


Abbildung 107: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 93.

Auf der linken Seite befinden sich die Patientennummern. Jedem Patienten ist eine Zeile zugeordnet und die Balken stellen die Aufenthalte des entsprechenden Patienten dar. Die Zeitachse ist oben mit den Monaten des Untersuchungszeitraumes beschriftet. Alle Aufenthalte vor dem ersten Nachweis eines VRE sind grau, alle danach rot eingefärbt. Mit einem Kreuz ist das in der Auswertung der Stationen ermittelte mögliche Übertragungsereignis eingezeichnet. Ferner ist das Kreuz mit einer Drei versehen und gelb eingefärbt, dies zeigt an, dass dieses mögliche Übertragungsereignis nur bei gemeinsamer Betrachtung der Stationen 14, 15 und 92 sowie unter Berücksichtigung einer Umgebungskontamination zu ermitteln war.

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten in zwei Bereichen neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Zum einen wurde die FTIR-Spektroskopie für die Typisierung von VRE erprobt. Neben dem Vergleich verschiedener Varianten zur Anzucht und Verarbeitung der Bakterienstämme, war hierbei das Ziel, herauszufinden, ob sich das Verfahren grundsätzlich für epidemiologische Messungen von VRE auf dem Subspezies-Level eignet. Zudem wurde das Verfahren mit derzeit gängigen Alternativen verglichen.

Als zweiter großer Teilaspekt erfolgte eine genaue Aufstellung der VRE-Belastung des UKR über den Untersuchungszeitraum mit einer Aufschlüsselung nach den einzelnen Stationen. In einem weiteren Schritt wurden diese Daten mit Messungen durch die FTIR-Spektroskopie verknüpft, was eine Analyse potenzieller Übertragungsdynamiken einzelner Stationen und FTIR-Cluster anhand grafischer Darstellungen ermöglichte.

4.1 FTIR-Spektroskopie als Typisierungsverfahren

4.1.1 Auswahl des geeigneten Anzuchtmediums

Wie beschrieben, müssen die Isolate vor der Messung noch einmal in Reinkultur auf einem Anzuchtmedium angezüchtet werden, da die Messung standardisierte Wachstumsbedingungen erfordert [112]. Zur Bestimmung des optimalen Mediums für diese Anzucht wurden die Isolate jeweils auf Columbia-Agar mit Schafblut, Müller-Hinton-Agar und Hirn-Herz-Agar angezüchtet und danach gemessen. Columbia-Agar mit Schafblut wird vom Hersteller des FTIR-Spektroskops für diese Verwendung empfohlen [123], bei den anderen beiden handelt es sich um Anzuchtmedien, die allgemein auch in der Resistenzdiagnostik von Enterokokken Verwendung finden [128]. Der verwendete Agar hatte dabei auf zwei verschiedene Arten Einfluss auf die Verwertbarkeit der Proben. Zum einen bezüglich der Messbedingungen und zum anderen in Bezug auf die Diskriminationsfähigkeit für die Typisierung.

Je nach verwendetem Anzuchtmedium bestanden mehr oder weniger viele Messpunkte die interne Qualitätskontrolle des FTIR-Spektroskops. Erfüllt ein Messpunkt nicht die entsprechenden Kriterien, so findet keine Messung statt [123]. Hier schnit-

4 Diskussion

ten Isolate, die auf Hirn-Herz-Agar angezüchtet worden waren, signifikant besser ab als solche, die auf einem der beiden anderen Anzuchtmedien gewachsen waren ($p < 0,05$). Müller-Hinton-Agar wiederum erwies sich als signifikant überlegen gegenüber Columbia-Agar mit Schafblut ($p < 0,05$). Es lässt sich also feststellen, dass mithilfe einer Anzucht auf Hirn-Herz-Agar die besten Messbedingungen erreicht werden konnten, da hier 84,6 % der Messpunkte die Qualitätskontrolle bestanden. Die Ergebnisse nach Anzucht auf Müller-Hinton Agar blieben mit 76,9 % leicht dahinter zurück, bei Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut waren nur 60,9 % der Punkte verwertbar.

In einem zweiten Schritt mussten die Messreihen jeweils noch von unplausiblen Messergebnissen bereinigt werden, wobei solche Messpunkte aussortiert wurden, die sich zu stark von der Gesamtmenge der Messungen zu einem Isolat unterschieden. Das genaue Vorgehen hierbei wird weiter unten diskutiert. Entsprechend kam es dadurch zu einer weiteren Reduktion der für die Typisierung zur Verfügung stehenden Messpunkte. Nach Abzug der in der Qualitätskontrolle durchgefallenen Messpunkte sowie derer, die zu unplausiblen Messergebnissen geführt hatten, standen nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut noch 53,6 %, nach Anzucht auf Müller-Hinton-Agar 75,0 % und nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar 79,1 % der Messungen für die FTIR-Clusteranalyse zur Verfügung. Durch Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut ließen sich also insgesamt die schlechtesten Messbedingungen erzielen. Durch Anzucht auf Hirn-Herz-Agar konnten zwar mehr Messpunkte gemessen werden als nach Anzucht auf Müller-Hinton-Agar, jedoch ergaben sich gleichzeitig mehr unplausible Ergebnisse. Bezogen auf die für die FTIR-Clusterauswertung zur Verfügung stehenden Messpunkte war der Unterschied zwischen diesen beiden Anzuchtmedien in der Summe dadurch nicht mehr signifikant ($p = 0,14$). Ein Problem, das sich nur bei der Verwendung von Hirn-Herz Agar ergab, war, dass aus den Messpunkten zweier Isolate zwei verschiedene, aber gemischte FTIR-Cluster entstanden. Über die Ursache lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren. Möglicherweise hat das vergleichsweise reichhaltige Nährstoffangebot des Agars bei einigen Isolaten der beiden betroffenen Stämme zur Produktion ähnlicher Stoffwechselprodukte geführt, welche eine Einordnung in ein FTIR-Cluster zur Folge hatten.

Bei der Betrachtung der drei FTIR-Clustereinteilungen sticht vor allem die Einteilung nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut hervor. Die FTIR-Cluster nach An-

4 Diskussion

zucht mithilfe von Müller-Hinton Agar und Hirn-Herz Agar sind nahezu identisch. Der einzige Unterschied bestand in der oben angesprochenen Verteilung der Messpunkte zweier verschiedener Isolate auf zwei unterschiedliche FTIR-Cluster nach Anzucht auf Hirn-Herz Agar. Ansonsten ergab sich bei Verwendung dieser beiden Medien jeweils ein großes FTIR-Cluster, das die Messpunkte von sechs Isolaten enthielt. Die restlichen Isolate wurden in eigenen FTIR-Clustern ohne Bezug zueinander verortet.

Die FTIR-Clustereinteilung nach der Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut unterschied sich dadurch von den anderen beiden, dass hierbei das große FTIR-Cluster in vier kleinere FTIR-Cluster aufgeteilt wurde, von denen eins noch drei und die anderen nur noch jeweils ein Isolat enthielten.

Hierfür gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Auf der einen Seite wäre es denkbar, dass eine Anzucht der Bakterien mittels Columbia-Agar mit Schafblut eine feinere Differenzierung ermöglicht. Während durch die Auswertung der Messungen auf Basis der anderen beiden Anzuchtmedien sechs Isolate als verwandt eingestuft wurden, waren es hier nur noch drei. Welche Auflösung dabei eine klinisch relevante Verwandtschaft, die aufgrund einer Übertragung von einem Patienten auf den anderen zustande gekommen ist, am besten widerspiegelt, lässt sich dabei jedoch anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht sagen.

Eine andere Erklärung ist, dass die Ergebnisse durch die hohe Anzahl nicht gemessener und aussortierter Messpunkte die biologische Diversität der verschiedenen Isolate nur noch ungenügend abbilden. Entsprechend können Verwandtschaftsbeziehungen, die sich in einzelnen exprimierten Bakterienbestandteilen manifestieren, nicht mehr dargestellt werden. Dies erscheint auch bei Betrachtung der FTIR-Clustereinteilung vor und nach der Entfernung der als unplausibel eingestuften Isolate als realistisch. Hier zeigte sich vor der Entfernung ebenfalls noch ein großes FTIR-Cluster, welches fünf der sechs Isolate enthielt, die unter Verwendung der anderen Anzuchtmedien in einem FTIR-Cluster zusammengefasst werden konnten. Die Schwierigkeit der Gratwanderung in Bezug auf die richtige Menge der zu entfernten Messungen wird später genauer diskutiert.

Aufgrund der dargelegten Erkenntnisse wurde für die weiteren Versuche nur noch auf Müller-Hinton Agar zurückgegriffen. Wie oben dargestellt, zeigte sich die Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut als ungeeignet, da durch eine geringe Konstanz viele Messpunkte aussortiert werden mussten, was die Aussagekraft der Er-

gebnisse schmälerte. Unabhängig von der Empfehlung von Columbia-Agar mit Schafblut für die Anzucht der Enterokokken, rät Bruker eigentlich allgemein von der Verwendung von bluthaltigem Agar für die Anzucht ab [123]. Auch der hohe Ausschuss bereits bei der Qualitätskontrolle des Gerätes spricht gegen die Verwendung dieses Anzuchtmediums.

Durch Anzucht auf Hirn-Herz Agar ließen sich die besten Ergebnisse im Rahmen der Qualitätskontrolle des FTIR-Spektroskops erreichen. Dieser Vorteil wurde durch die im Vergleich zu Müller-Hinton Agar höhere Rate an unplausiblen Messungen aber wieder relativiert. Inwiefern es sich bei den auf zwei FTIR-Cluster verteilten Isolaten um ein Zufallsgeschehen oder ein generelles Problem des Anzuchtmediums handelt, lässt sich nicht abschließend klären. Dennoch spricht auch die Möglichkeit, dass sich dieses Phänomen wiederholen könnte, gegen eine Verwendung dieses Anzuchtmediums.

4.1.2 Einfluss der Suspensionsröhrchen und Teststandards

Ein großer Vorteil der Typisierung mithilfe eines FTIR-Spektroskops sind der geringe Materialaufwand und entsprechend geringe Kosten für den Betrieb [112]. In einer kleinen Versuchsreihe wurde getestet, ob eine Verwendung des Verfahrens ohne über den Hersteller bezogene Materialien möglich ist, um die laufenden Kosten weiter zu reduzieren.

Bei den Verbrauchsmaterialien, die in einem sogenannten *IR Biotyper Kit* des Herstellers enthalten sind, handelt es sich um zwei Teströhrchen mit Ausgangsmaterial für die Zubereitung von Teststandards für fünf Messdurchläufe sowie 50 Suspensionsröhrchen [123]. Die Besonderheit der Suspensionsröhrchen liegt in der Zugabe von zwei bis vier kleinen Metallzylindern durch den Hersteller. Kann das Biomaterial nicht ausreichend von der Öse abgelöst werden, so kann deren Spitze abgeschnitten werden. Die Metallzylinder sollen dann die Ablösung des Biomaterials von der Spitze in der Suspension erleichtern [123]. Die beiden Teststandards konnten mithilfe einer MALDI-TOF-Massenspektroskopie-Analyse als *Enterobacter cloacae* und *Escherichia coli* identifiziert werden.

Es stellte sich heraus, dass sich die Rate an Messpunkten, die die Qualitätskontrolle nicht bestanden, durch die Verwendung von herkömmlichen Suspensionsröhrchen ohne Metallzylinder im Vergleich zu solchen mit Metallzylindern von 22,9 % auf

4 Diskussion

5,6 % verringern ließ ($p < 0,05$). Auch durch die Verwendung von frischen Stämmen von *E. cloacae* und *E. coli*, die genau wie die zu messenden Proben aufbereitet und statt der Teststandards des Herstellers auf die Messplatte aufgebracht wurden, konnte eine geringfügige Verringerung der Anzahl für ungültig erklärter Messpunkte erreicht werden, welche jedoch nicht signifikant war ($p = 0,43$).

Die Interpretation dieser Daten sollte mit Vorsicht erfolgen. Es handelte sich hier um eine kleine Versuchsreihe, auf der nicht das Hauptaugenmerk der Arbeit lag. Der Vertrieb von Verbrauchsmaterialien durch den Hersteller, welche negative Auswirkungen auf die Messung haben, lässt sich natürlich nicht ausschließen, erscheint aber eher unwahrscheinlich. Zu beachten ist hierbei, dass die Messreihe unter Verwendung der Suspensionsröhrchen ohne Metallzylinder zu einem weiter fortgeschrittenen Zeitpunkt des Projektes erfolgte. Die höhere Erfolgsrate kann also auch auf einen möglichen Übungseffekt bezüglich der Probenaufbereitung zurückgeführt werden.

Aus den vorhandenen Daten auf eine Überlegenheit der Suspensionsröhrchen ohne Metallzylinder zu schließen, erscheint aufgrund der fehlenden Erfassung von interferierenden Faktoren nicht sinnvoll. Um zu klären, ob das Vorhandensein der Zylinder negativen Einfluss auf die Messungen haben kann, sind genauere Betrachtungen notwendig. Dennoch lässt sich anhand der Ergebnisse feststellen, dass ein Verzicht auf die Kits des Herstellers nicht mit Einbußen in Bezug auf die Qualität der Messungen von *E. faecium*-Isolaten einhergeht. Offensichtlich löst sich das aufgenommene Koloniematerial auch ohne die Metallzylinder im erforderlichen Maße von der Öse.

Auch eine Verwendung selbst angezüchteter Stämme als Teststandards ist ohne weiteres möglich. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den vom Hersteller gelieferten Referenzstämmen. Es ist jedoch zu beachten, dass nur eine sehr kleine Messreihe ausgewertet wurde.

Für die Messung anderer Organismen ist nicht auszuschließen, dass für eine adäquate Suspension das Vorhandensein der Metallzylinder erforderlich ist.

4.1.3 Aussortieren von Fehlmessungen

Eine der größten Herausforderungen und gleichzeitig einer der wichtigsten Schritte für die Auswertung der Spektren der verschiedenen Isolate, stellte die Wahl des

richtigen Cut-off-Wertes dar. Durch den Hersteller wird für die Typisierung von Enterokokken ein Referenzbereich von 0,2 bis 0,15 empfohlen. In diesem Bereich galt es jeweils den optimalen Wert zu bestimmen. Dies hatte über zwei Mechanismen Auswirkungen auf die Ergebnisse der Messungen. So wurde durch die Festlegung des Cut-off-Wertes bestimmt, welche Messwerte als plausibel gelten und welche nicht. Entsprechend legt der Wert auch die Menge an verwertbaren Einzelmessungen fest. Auf der anderen Seite gibt der Cut-off-Wert am Ende die Auflösung des Verfahrens vor. Ein sehr hoher Cut-off-Wert führt zu großen FTIR-Clustern mit geringer Auflösung. Es besteht die Gefahr, Isolate, die nicht verwandt sind, in einem FTIR-Cluster zusammenzufassen. Ein sehr niedriger Cut-off-Wert führt zu kleineren FTIR-Clustern mit höherer Auflösung [123]. Hier besteht die Gefahr, Verwandtschaft zwischen Isolaten nicht darstellen zu können, weil eine zu hohe Ähnlichkeit erforderlich ist, um die Einordnung in einem FTIR-Cluster zu erreichen.

In einem ersten Schritt wurde überprüft, ob die Ergebnisse der einzelnen Messpunkte eines Isolates untereinander stimmig waren. Die notwendige Auflösung war hier klar, alle Messungen zu einem Isolat sollten in einem FTIR-Cluster zu finden sein [123]. Messpunkte, die sich separat der Hauptmasse an Punkten einordneten und auch durch eine Verschiebung des Cut-off-Wertes an sein oberes Maximum von 0,2 nicht mit in das große FTIR-Cluster zu verschieben waren, wurden für die weitere Auswertung entfernt. Mögliche Ursachen dafür, dass die Messpunkte nicht als dem gleichen Isolat zugehörig erkannt wurden, liegen im Funktionsprinzip der Messmethode begründet. Es werden alle Bestandteile der Bakterien mitgemessen [113]. Entsprechend können alle Veränderungen, die Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Bakterien haben, auch Auswirkungen auf die Messbedingungen haben. Es werden dann Stämme mit dem gleichen Genotyp gemessen, die jedoch aufgrund der unterschiedlichen Umstände verschiedene Stoffwechselprodukte exprimieren. Aus diesem Grund sind auch die standardisierten Wachstumsbedingungen für die Bestimmung essentiell [112].

Im zweiten Schritt wurden dann alle Messpunkte der zu vergleichenden Isolate gemeinsam betrachtet. Auch hier ergab sich wieder die Notwendigkeit, einzelne Messpunkte zu entfernen, die mehr Ähnlichkeit mit den Messpunkten anderer Isolate aufwiesen als mit denen des eigenen Isolats. Die Schwierigkeit bestand hier darin, auf der einen Seite zuverlässig Messpunkte zu entfernen, die nicht adäquat die Eigenschaften des Isolates widerspiegeln und auf der anderen Seite nicht die Messungen

von der Betrachtung auszuschließen, die aufzeigen, dass sich verschiedene Isolate einem gemeinsamen FTIR-Cluster zuordnen lassen. Aus der Auswertung der Messungen mit auf Columbia-Agar mit Schafblut angezüchteten Isolaten lässt sich diese Gefahr gut darstellen. Hier mussten aufgrund der großen Inhomogenität viele Messpunkte entfernt werden, was dazu führte, dass die FTIR-Clustereinteilung, welche sich bei den beiden anderen Anzuchtmedien gezeigt hatte und die vor der Entfernung zu erahnen war, nicht mehr zur Darstellung kam.

Es hat sich entsprechend bewährt, den Cut-off-Wert in den oberen Referenzbereich von 0,2 zu setzen und alle Messpunkte zu entfernen, die sich in einem anderen FTIR-Cluster einordnen als die Hauptmenge der Messpunkte desselben Isolats. Möglicherweise sind zusätzliche Messungen notwendig, wenn beispielsweise eine hälftige Aufteilung auf zwei FTIR-Cluster erfolgt. In der Auswertung ohne die entfernten Messpunkte wird dann der Cut-off-Wert so lange verringert, bis sich wieder Messpunkte eines Isolats auf mehrere FTIR-Cluster verteilen. Der Cut-off-Wert sollte dann wieder so weit erhöht werden, dass dies nicht mehr der Fall ist. Hierdurch ergibt sich für jede Auswertung ein individueller Cut-off-Wert.

Ein fester Cut-off Wert scheint dagegen nicht sinnvoll. Schon in der Auswertung der einzelnen Isolate für sich zeigen sich sehr verschiedene minimale Werte. Zum Teil sind sich die Messpunkte so ähnlich, dass der Cut-off-Wert auch unter 0,15 verschoben werden kann. Die Messpunkte eines Isolates sind also je nach Isolat verschieden homogen. Ein fester Cut-off-Wert erhöht die Gefahr, dass zu viele Messpunkte entfernt werden und, wie bei der Messung der auf Columbia-Agar mit Schafblut angezüchteten Isolate, der Phänotyp des Isolates nicht mehr adäquat repräsentiert wird.

Eine Schwäche der vorliegenden Auswertung liegt darin, dass keine der Referenzmethoden eine zuverlässig mit der FTIR-Clustereinteilung korrelierende Einteilung vorgibt, welche Isolate tatsächlich miteinander verwandt sind. Dadurch lässt sich nicht genau sagen, welche Auflösung anzustreben ist. Als Anhaltspunkt liegt nur der vom Hersteller vorgegebene Referenzbereich für den Cut-off-Wert vor. Als Plausibilitätskontrolle im unteren Referenzbereich fungieren die jeweiligen Messpunkte eines Isolats. Die Auflösung ist zu hoch, sobald eine Aufteilung eines Isolats auf zwei FTIR-Cluster stattfindet [123]. Entsprechend wurde für die Auswertung die maximal mit dem FTIR-Spektroskop mögliche Auflösung verwendet. Für den klini-

schen Einsatz kann dagegen die Verwendung einer geringeren Auflösung und entsprechend von höheren Cut-off Werten sinnvoller sein.

4.1.4 Vergleich mit anderen Verfahren

Um die FTIR-Spektroskopie mit den bisher üblichen Typisierungsverfahren vergleichen zu können, wurden vor allem zwei Aspekte betrachtet. Das Diskriminationsvermögen, also die Auflösung, und die Korrelation zu den Ergebnissen der Typisierung mithilfe der anderen Verfahren.

Um die Auflösung der verschiedenen Verfahren vergleichen zu können, kann der *Simpson's Diversity Index* (SDI) verwendet werden. Ursprünglich entwickelt, um die Diversität in einem Ökosystem zu beschreiben [124], kann er auch benutzt werden, um zu beschreiben, wie homogen eine Population ist und stellt somit ein Maß für die Auflösung eines Verfahrens dar [125]. Der SDI wird auch von der Auswertungssoftware des Biotypers verwendet, um einen Cut-off-Wert vorzuschlagen [123]. Je höher der Wert des SDI, desto diverser ist die Population in Bezug auf das betrachtete Merkmal bzw. desto höher ist die Auflösung. Er beschreibt dabei die Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällig ausgewählte Isolate in verschiedene Cluster eingeteilt werden.

Die Werte des SDI lagen für die FTIR-Typisierung und die Bestimmung mittels PFGE bei 0,86. Bei der Typisierung mittels MLST ergab sich ein SDI von 0,91 und für das WGS von 0,93. Im vorliegenden Fall ergab sich für die Ganzgenomanalyse bezüglich der Diskriminationsfähigkeit die höchste Auflösung, die MLST war den in dieser Hinsicht gleichwertigen Verfahren PFGE und FTIR ebenfalls überlegen.

In anderen Untersuchungen hatte sich die Typisierung mittels MLST als der PFGE unterlegen gezeigt, sowohl für *E. faecium* [129], als auch für die Bestimmung anderer Bakterien [130]. Unter Beachtung der Konfidenzintervalle sind die vorliegenden Daten nicht geeignet, dies in Frage zu stellen. Eine ähnliche Diskriminationsfähigkeit von FTIR und PFGE konnte auch schon für die Bestimmung beispielsweise von *Klebsiella pneumoniae* gezeigt werden [130]. Allerdings eignet sich der SDI nur für den Vergleich verschiedener Verfahren im Rahmen einer Untersuchung, da er auch von anderen Faktoren, wie beispielsweise der Menge an Isolaten abhängig ist [131]. Insgesamt ließ sich jedoch zeigen, dass die FTIR für die Typisierung von VRE über ein ähnliches Auflösungsvermögen verfügt wie die PFGE.

Die eigentlich wichtigste Frage, nämlich wie zuverlässig die Typisierung mithilfe der FTIR-Spektroskopie mit der Verwandtschaft zwischen den Isolaten korreliert, lässt sich nur schwer beantworten. Der Nachweis einer Korrelation mit etablierten Verfahren ist jedoch möglich. Um eine Korrelation zwischen den verschiedenen Methoden nachzuweisen, wurden zwei weitere statistische Größen ermittelt, der adjustierte Rand-Index und der adjustierte Wallace-Koeffizient. Der adjustierte Rand-Index ergibt einen Wert zwischen null und eins, wobei ein Wert von eins bedeutet, dass sich durch die verglichenen Verfahren identische Cluster ergeben und ein Wert nahe null ein zufälliges Zustandekommen von Übereinstimmungen der Cluster nahelegt [127].

Der adjustierte Wallace-Koeffizient gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Paar von zwei Isolaten, die durch ein Verfahren in das gleiche Cluster sortiert wurden, auch durch das andere Verfahren in das gleichen Cluster eingeteilt werden [127]. So können sich, im Gegensatz zum Rand-Index, für den Vergleich zweier Verfahren zwei verschiedene Koeffizienten ergeben, je nachdem welches als Ausgangspunkt betrachtet wird.

Mithilfe des Rand-Index konnte keine nennenswerte Korrelation zwischen der FTIR-Spektroskopie und einem der anderen Verfahren nachgewiesen werden, der höchste Wert ergab sich hier mit 0,12 für den Vergleich mit dem WGS, die Werte im Vergleich zu den anderen beiden Verfahren lagen jeweils unter 0,1. Die Korrelation der PFGE zum WGS und dem MLST lagen bei 0,29 und 0,26, sie schienen also stärker zu korrelieren. Für MLST und WGS ergab sich eine Korrelation von 0,86, was aufgrund der Verwandtschaft der Verfahren nicht verwunderlich ist.

Für den adjustierten Wallace-Koeffizienten lag der Wert für die FTIR-Spektroskopie im Vergleich mit allen Referenzverfahren unter 0,1. Entsprechend sind weniger als jedes zehnte gemeinsam in einem FTIR-Cluster verortete Paar an Isolaten bei einem anderen Verfahren ebenfalls im gleichen Cluster zu finden. Da das Konfidenzintervall jeweils null miteinschloss, ist auch ein zufälliges Zustandekommen der geringen Korrelation nicht auszuschließen. Auch hier ergaben sich die stärksten Korrelationen zwischen den Verfahren von WGS zu MLST und von MLST zu WGS mit Werten von 1,00 beziehungsweise 0,75. Dies dürfte auch der Tatsache geschuldet sein, dass für das WGS nur vier Cluster sehr nah verwandter Isolate zusammengefasst wurden und entsprechend viele Isolate allein ein WGS-Cluster bildeten.

Eine eindeutige, wenn auch schwächere Korrelation bestand zwischen den Typisierungen mittels PFGE und MLST beziehungsweise WGS. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei mittels PFGE in das gleiche Cluster sortierte Isolate auch bei einem der anderen Verfahren zusammengruppiert wurden, lag für beide Verfahren bei 0,21. Andersherum lagen 0,36 der mittels MLST und 0,48 der mittels WGS in einem Cluster verorteten Isolate auch in einem PFGE-Cluster. Dass eine Korrelation zwischen PFGE und MLST beziehungsweise WGS besteht, konnte bereits gezeigt werden [106, 132].

Dass die FTIR-Spektroskopie nicht zu hundert Prozent mit den anderen Verfahren korrelieren würde, war zu erwarten, da für die Typisierung mithilfe von MLST und WGS das Genom bzw. Abschnitte desselben ausgelesen werden und auch die PFGE letztlich Variationen in der DNS darstellt [101, 133]. Im Gegensatz dazu werden mithilfe der FTIR-Spektroskopie andere Bestandteile der Bakterien für die Analyse herangezogen, die sich erst sekundär aus dem Erbgut ableiten [112, 113].

Während sich dennoch für die Typisierung von gramnegativen Erregern gute Korrelationen zwischen den Ergebnissen der FTIR-Spektroskopie und den genom-basierten Verfahren herstellen ließen [116, 130, 134], beschrieben Novais et al. 2019, dass eine Verbindung zwischen den Ergebnissen der FTIR-Spektroskopie und der PFGE für *E. faecium* kaum herzustellen war [117].

Letztendlich können drei mögliche Ursachen für diese Problematik in Betracht gezogen werden. Die erste ist, dass eine Differenzierung von VRE mittels FTIR-Spektroskopie nicht möglich ist, weil sich die gemessenen Unterschiede im Phänotyp nicht durch den Verwandtschaftsgrad, sondern vor allem aufgrund anderer Faktoren ergeben. Dies würde erklären, warum sich keine Korrelation zwischen den Verfahren herstellen ließ.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass genom-basierte Verfahren nur unzureichend für die Nachverfolgung von Infektionsketten von VRE geeignet sind, es also an einer geeigneten Referenzmethode fehlt. Es ist bekannt, dass sich Enterokokken durch ein sehr variables Genom auszeichnen, das viele akzessorische Elemente besitzt und stark zur Rekombination neigt [29, 135, 136]. Insgesamt ist das Vorgehen, aufgrund diskordanter Daten die Referenzverfahren zu hinterfragen, jedoch mit gebührender Vorsicht zu verfolgen. Zudem konnten sowohl auf PFGE als auch auf WGS basierende Typisierungen längerfristige Kolonisationen mit einem einzelnen Stamm bei Patienten nachweisen, sodass eine zu hohe Rekombinationsfähigkeit des Erre-

gers kein Faktor zu sein scheint, der eine zuverlässige Bestimmung mittels genom-basierter Verfahren verhindert [137, 138].

Als dritte Möglichkeit kommt noch in Frage, dass die Auswertung der Spektren mit-hilfe der mitgelieferten Software des Herstellers nicht ausreicht, um die Verwandt-schaft darzustellen. Wie bereits erwähnt, konnten gramnegative Bakterien recht er-folgreich mittels FTIR-Spektroskopie typisiert werden [116]. Dies wird auch auf die Bereiche der Spektren zurückgeführt, welche die Bestandteile der gramnegativen Zellmembran darstellen [139]. Möglicherweise ist für die Typisierung der VRE ein stärkerer Fokus auf andere Bereiche der Spektren notwendig. Vogt et al. hatten 2019 bei der Typisierung von Isolaten des Bakteriums *E. cloacae* ebenfalls Schwie-rigkeiten, eine Korrelation zu finden. Sie erstellten daher ein sogenanntes artifiziel-les neuronales Netzwerk (ANN), mit welchem die Spektren noch einmal gezielt so neu ausgewertet und sortiert wurden, dass sich eine Korrelation ergab [134]. Ein ähnliches Vorgehen wäre auch für eine zukünftige Verwendung des FTIR-Spektro-skops für die Typisierung von VRE denkbar.

Martak et al. hatten 2019 im Rahmen einer Untersuchung den Cut-off Wert neu bestimmt, indem dieser mit dem AR verknüpft wurde. Entsprechend konnte ein Wer-tebereich ermittelt werden, für den der AR und somit die Korrelation zum Referenz-verfahren am größten war [116]. Dies scheint für die VRE in dieser Arbeit nicht un-bedingt sinnvoll. Der für diese Arbeit gewählte Bereich hatte ungefähr die erwartete Diskriminationsfähigkeit ergeben, welche sich durch eine neue Festlegung des Wer-tes natürlich ändern würde. Der Cut-off Wert scheint also nicht die Ursache zu sein. Um herauszufinden, warum sich keine Verbindungen zu anderen Typisierungsver-fahren herstellen lassen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Eine Limitation stellte hier die alleinige Verwendung des vom Hersteller bereitgestellten Program-mes dar.

Insgesamt muss festgehalten werden, dass für VRE bisher der Beweis aussteht, dass sich die FTIR-Clustereinteilung aufgrund einer Verwandtschaft der Isolate er-gibt, gerade auch deswegen, weil in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass kaum eine Korrelation zu Typisierungsverfahren besteht, denen eine Analyse des Genoms zugrunde liegt. Ein Einsatz in der klinischen Routinediagnostik zur Aufklä-rung von Ausbruchsgeschehen mit Beteiligung von VRE erscheint daher bis auf weiteres (noch) nicht sinnvoll.

Die Ergebnisse des zweiten Teils der Arbeit, die mit Hilfe der FTIR-Spektroskopie zustande gekommen sind, sollten daher in Hinblick darauf, dass das Verfahren mangels Konkordanz zu den Referenzmethoden noch nicht als ausreichend validiert angesehen werden muss, als hypothetisch betrachtet werden. Die potenziellen Vorteile gegenüber genom-basierten Verfahren werden weiter unten diskutiert.

4.2 VRE am UKR im Untersuchungszeitraum

Die zweite Kernthematik, mit der sich diese Arbeit beschäftigt, ist die retrospektive Betrachtung der VRE-Situation am UKR im Zeitraum eines Jahres vom April 2016 bis zum März 2017. Es wurden die Aufenthalte aller Patienten mit in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen innerhalb dieses Zeitraums ein VRE nachgewiesen werden konnte. Zum einen wurden dann die Variablen bezüglich der Patienten ausgewertet, zum anderen die Isolate, welche jeweils beim ersten Nachweis asserviert werden konnten, miteinander verglichen. Auch auf die verschiedenen Stationen wurde genauer eingegangen. In einem letzten Schritt wurden dann die Aufenthaltsdaten mit einer FTIR-Clusteranalyse aller Isolate verknüpft und grafisch dargestellt, sodass sich einfach auszuwertende Übersichten ergaben, mit denen sich potenzielle Ausbruchsgeschehen identifizieren ließen.

4.2.1 VRE-positive Patienten

Von den 176 Patienten, bei welchen im Untersuchungszeitraum ein VRE nachgewiesen wurde, waren 63,6 % männlichen Geschlechtes und das Durchschnittsalter lag bei 61,15 Jahren ($SD = 14,93$). Keiner der Patienten war jünger als acht und keiner älter als 90 Jahre. Eine Studie mit deutschlandweiten Daten der ARS (*German Antimicrobial Resistance Surveillance*) konnte im Gegensatz dazu keinen geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der VRE-Last im Zeitraum von 2014 bis 2019 nachweisen [59]. Der Unterschied könnte in spezifischen Eigenheiten des Patientenkollektivs am UKR liegen, welches zum Beispiel keine gynäkologische Abteilung im Haus hat. Das um den Mittelwert von 61 annähernd normalverteilte Patientenalter liegt in der Untersuchungspopulation etwas über den Ergebnissen der oben genannten Studie, in der die Altersgruppe von 40-59 Jahren den höchsten Anteil an den von VRE betroffenen Patienten darstellt [59]. Auch dies ist vermutlich auf die Ausrichtung des Klinikums zurückzuführen. Diese Ergebnisse sind auch

4 Diskussion

unter der Prämisse zu betrachten, dass die verschiedenen Stationen bezüglich des Nachweises von VRE unterschiedlich vorgehen, sodass beispielsweise Risikobereiche, wie Intensivstationen, durch Screenings einen größeren Anteil an VRE überhaupt erst erkennen und so das Bild verzerren. Allerdings ist die gleiche Verzerrung auch für die deutschlandweiten Daten anzunehmen. Die unterschiedlichen Herangehensweisen der Stationen werden später thematisiert.

Die meisten Patienten waren im Untersuchungszeitraum mehr als einmal im Krankenhaus, im Schnitt kamen auf einen Patienten 2,43 Aufenthalte ($SD = 1,62$). Zu beachten ist hierbei, dass gleichzeitig auf jeden Patienten durchschnittlich 4,95 Stationsaufenthalte kamen ($SD = 3,43$). Das bedeutet, dass gemittelt auf jeden Krankenhausaufenthalt eine Patientenverlegung zwischen zwei Stationen im Haus stattfand. Wie Liese et al. 2019 darlegen, sind die oben angesprochenen Patientenverlegungen zwischen den Stationen ein wichtiger Vektor für die Verbreitung von VRE im Krankenhaus [140]. Zu beachten sind in diesem Fall auch die hohen Standardabweichungen für die Ergebnisse. Entsprechend ist es nicht so, wie möglicherweise suggeriert wird, dass viele Patienten einmal die Station wechseln, sondern vielmehr einige nur auf einer Station betreut, andere dafür aber umso mehr zwischen Stationen verschoben werden.

Zudem wurden die letzten 365 Tage betrachtet, bevor zum ersten Mal ein VRE bei einem Patienten nachgewiesen wurde. Es ist schon länger bekannt, dass eine VRE-Infektion zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt [79]. Wobei auch diskutiert wird, dass dieser Zusammenhang mit Infektionen durch Enterokokken allgemein besteht, unabhängig von Resistenzen [141].

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Patienten im Durchschnitt in den 365 Tagen vor dem ersten Nachweis eines VRE weniger Krankenhausaufenthalte aufwiesen als im Untersuchungsjahr. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Akquirierung eines VRE zu einer höheren Morbidität führt, welche sich durch vermehrte Krankenhausaufenthalte äußert. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass eine höhere Morbidität als wichtiger Faktor erst zur Akquirierung des VRE geführt hat. Zu beachten ist hierbei, dass sich die beiden Zeiträume, je nach Patienten, verschieden überschneiden konnten. Wurde beispielsweise zum ersten Mal bei einem Patienten im April 2016 im Untersuchungszeitraum ein VRE nachgewiesen, so ergab sich fast keine Überschneidung der 365 Tage vor dem Nachweis mit dem

Untersuchungszeitraum. Bei einem ersten Nachweis im März 2017 sind die beiden Zeiträume dagegen bis auf einen Monat identisch. Der Effekt, dass Patienten in der Zeit um einen VRE-Nachweis häufiger im Krankenhaus sind, dürfte also noch unterschätzt werden.

Auch bei Betrachtung der Tage, die die Patienten im Untersuchungszeitraum bzw. 365 Tage davor im Krankenhaus verbrachten, zeigt sich ein ähnliches Bild. Hier gilt natürlich genauso, dass sich die Zeiträume verschieden überschneiden. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer im Untersuchungsjahr insgesamt 58,62 Tage (SD = 44,09), davon 31,71 Tage nach dem ersten VRE-Nachweis (SD = 32,63). In den 365 Tagen vor dem ersten Nachweis waren es 42,86 Tage (SD = 44,25). Auch hier fallen zwei Dinge ins Auge. Zum einen lässt sich auch hier ablesen, dass sich die vermehrten Krankenhausaufenthalte in der Zeit um den VRE-Nachweis im Vergleich zum Jahr davor auch in der Anzahl der Tage widerspiegelt, die im Krankenhaus verbracht wurden. Zum anderen sprechen die hohen Standardabweichungen auch wieder für eine Inhomogenität der Daten. Wie sich auch in den Übersichten zur Verfolgung der Infektionsketten zeigt, gibt es auf der einen Seite viele Patienten mit kurzen Aufenthalten und auf der anderen Seite ein paar, die für sehr lange Zeiträume, zum Teil Monate stationär aufgenommen waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Patientenkollektiv am UKR leichte Abweichungen gegenüber den Zahlen aus ganz Deutschland zeigte. So lag das Durchschnittsalter in Regensburg etwas höher und es waren im Verhältnis mehr Männer betroffen. Die Unterschiede sind aber eher gering, sodass sie sich durchaus dadurch erklären lassen, dass im deutschen Gesamtvergleich mehr Patienten über einen längeren Zeitraum aus einem Pool verschiedener Kliniken zusammengefasst wurden. Zudem zeigte sich auch in diesen Daten, wie schon 2017 mehrfach in der Literatur beschrieben [90–92], dass ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines VRE und einem längeren Krankenhausaufenthalt besteht.

4.2.2 Nachweise der VRE-Isolate

Für die Einordnung der folgenden Ergebnisse sind zwei vorausgesetzte Annahmen wichtig. Zum einen wurde davon ausgegangen, dass ein Patient, bei dem einmal ein VRE nachgewiesen wurde, auch für den Rest des Untersuchungszeitraum ko-

lonisiert war. Zum anderen wurde er für die Auswertung so behandelt, als handelte es sich immer um den gleichen Stamm, sodass nur das erste nachgewiesene VRE-Isolat typisiert wurde.

Der Zeitraum, über den bei Patienten nach ihrer Entlassung weiterhin ein VRE nachgewiesen werden konnte, variierte von Patient zu Patient. Nach 300 Tagen sind allerdings immer noch mehr als 15 % VRE-positiv [142]. Ein Nachweis nach vier Jahren ist beschrieben, die meisten Kolonisationen bestehen aber weniger als ein Jahr [143]. Je nach Zeitpunkt des Erstnachweises im Untersuchungsjahr, war der Zeitraum, über den die Patienten mutmaßlich als VRE-positiv galten, sehr unterschiedlich lang, aber per definitionem immer weniger als ein Jahr. Einen Patienten nach seinem ersten Nachweis für den gesamten verbleibenden Untersuchungszeitraum als potenziell VRE-positiv zu betrachten und entsprechend für die Übertragungsereignisse zu berücksichtigen, ist in Anbetracht der genannten Zahlen sicherlich diskutierbar, hat sich aber zur Vereinfachung der Darstellung und Auswertung sowie vor allem um möglichst keine Übertragungsereignisse zu übersehen bewährt. Eine weitere grundlegende Einschränkung der Studienergebnisse war durch die Wahl der Isolate bedingt. So wurden für alle Messungen jeweils die aus der ersten im Untersuchungsjahr gewonnenen Probe angezüchteten Stämme verwendet. Es wurde also davon ausgegangen, dass ein Patient keinen neuen Stamm akquirierte. Retrospektiv hatte sich gezeigt, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten im Untersuchungszeitraum nur eine Abnahme stattfand, also die beschriebene Problematik bei diesen gar nicht erst zum Tragen kam. Es handelt sich hierbei um eine notwendige Vereinfachung, da die Menge an zu vergleichenden Isolaten die Auswertungssoftware bereits an ihre Grenzen brachte. Dennoch ist anzunehmen, dass das Bild der Übertragungsereignisse verzerrt wurde. Karki et al. konnten 2013 zeigen, dass mehr als die Hälfte ihrer Studienpopulation im Verlauf mit einem neuen VRE-Stamm kolonisiert waren, wobei der Untersuchungszeitraum hier allerdings länger gefasst war [143]. Auch gibt es mindestens einen Bericht über mit mehreren verschiedenen Stämmen kolonisierte Patienten [144]. Zu diesen Zusammenhängen besteht sicherlich noch Klärungsbedarf, wie lange ein Patient kolonisiert bleibt und vor allem, ob es sich bei einem Wechsel des Stammes um eine neue Kolonisation oder eine Weitergabe der Resistenzgene im Gastrointestinaltrakt handelt.

***E. faecium* als dominierende Spezies**

Der erste Schritt der Auswertung bestand darin, die während des Untersuchungszeitraums eingefrorenen Proben ohne Relevanz für die Untersuchung auszusortieren. Acht Isolate mussten aus praktischen Gründen aussortiert werden, weil sie entweder nicht anzuzüchten oder mithilfe der FTIR-Spektroskopie nicht messbar waren. Zwei weitere Isolate mussten ausgeschlossen werden, bei denen es sich nicht um Enterokokken handelte. Zudem waren weitere elf Isolate bei der Überprüfung der Resistenz doch Vancomycin-sensibel. Dies könnte zum Beispiel darauf zurückzuführen sein, dass es sich um eine Mischkultur verschiedener Stämme gehandelt hatte, von denen dann nur ein sensibler eingefroren worden war. Als Folge waren diese Isolate für die weitere Untersuchung ebenfalls ohne Bedeutung. Übrig blieben 176 *E. faecium*- und drei *E. gallinarum*-Isolate. Letztere wurden ebenfalls ausgeschlossen. Der Grund hierfür liegt in der ihnen fehlenden klinischen Relevanz [9] [7]. Dass sie mit eingefroren wurden, liegt daran, dass *E. gallinarum* intrinsisch gegen Vancomycin resistent ist [145], sodass es sich theoretisch natürlich auch um VRE handelt, die aufgrund ihrer Resistenz in der klinischen Diagnostik entsprechend auffallen. Die einzige andere Spezies der Enterokokken, die klinisch auch größere Relevanz besitzt, ist *E. faecalis* [9]. Im Vergleich zu *E. faecium* ist der Anteil an den ans nationale Referenzzentrum eingesendeten Isolaten jedoch seit Jahren gering, sodass es nicht verwunderlich ist, dass im vorliegenden Kollektiv keine Isolate dieses Erregers vertreten sind [6, 22]. Dies liegt auch daran, dass die Fähigkeiten, Resistenzen aufzunehmen, bei *E. faecium* größer sind [3]. Es blieben also, im Einklang mit dem zu erwartenden Erregerspektrum, nur Vancomycin-resistente *E. faecium* übrig.

Herkunft der nachgewiesenen VRE

Da es ein Ziel der Arbeit war, mögliche Übertragungsereignisse aufzudecken, ist auch die Unterteilung wichtig, welche der Patienten bereits mit VRE aufgenommen wurden und welche diesen möglicherweise im Krankenhaus akquirierten. Hierfür wurde der Schwellenwert des nationalen Referenzzentrums am RKI von 48 Stunden herangezogen [118]. Nachweise, die innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgten, galten als mitgebracht, alle danach als nosokomial. Gesondert erfasst wurden solche Nachweise, die im Rahmen von Screening-Maßnahmen erfolgten, sofern das Screening in den ersten 48 Stunden stattfand. Interessant ist hierbei, dass nur

ungefähr die Hälfte der VRE-Nachweise einem nosokomialen Ursprung zugeordnet werden konnten. Mehr als 45 % der Patienten waren bereits bei Aufnahme im Krankenhaus kolonisiert. Unter diesem Gesichtspunkt ist zu beachten, dass nur bei drei Stationen ein systematisches Eingangsscreening etabliert war, wobei Screenings auch auf anderen Stationen unregelmäßig stattfanden. Es ist also zu vermuten, dass durch ein konsequentes Screening auf mehr Stationen zum einen mehr unbekannte VRE-Fälle entdeckt und möglicherweise auch vermeintlich nosokomiale Fälle als eigentlich mitgebracht eingeordnet werden könnten. Huang et al. konnten 2007 durch ein Eingangsscreening 3,3 mal mehr mitgebrachte Fälle identifizieren [142] und gehen davon aus, dass die Hälfte der als nosokomial eingestuften Fälle eigentlich mitgebracht waren. Auch für das vorliegende Kollektiv ist davon auszugehen, dass der Anteil mitgebrachter VRE wohl insgesamt anhand der Daten unterschätzt wurde. Zudem ist auch anzunehmen, dass asymptomatische Kolonisationen übersehen wurden und entsprechend keinen Eingang in die Statistik fanden. Da jedoch zu den einzelnen Stationen nur die vorliegenden Daten zur Verfügung stehen und es keine Vergleichsdaten der gleichen Stationen vor Einführung des Screenings gibt, lässt sich nicht genau sagen, ob und wenn ja wie viel mehr VRE dank der Screeningmaßnahmen erkannt oder anders eingeordnet wurden. Auch aus dem Verhältnis der Anzahl von mittels Screenings entdeckten VRE zu solchen, die als nosokomial eingeteilt wurden, lassen sich nur schwer Rückschlüsse ziehen. So waren die beiden Stationen mit dem größten Anteil an nosokomialen Nachweisen die Stationen 90 und 21. Auf der Station 21 gab es ein systematisches Eingangsscreening, auf der Station 90 nicht, hier wurde im gesamten Untersuchungszeitraum aber auch kein einziger VRE infolge eines Screenings entdeckt. In einer weiteren Untersuchung könnte geprüft werden, ob sich dieses Verhältnis durch Einführung eines systematischen Eingangsscreenings beeinflussen ließe.

Insgesamt hat sich vor allem gezeigt, dass nur die Hälfte der VRE-Patienten diesen während des Aufenthaltes akquirierten, bei dem dieser zuerst nachgewiesen wurde. So kommen zwei mögliche Quellen für die VRE in Frage, welche die Patienten mit ins Krankenhaus brachten. Auf der einen Seite ist eine Übertragung außerhalb der Klinik möglich. Es ist schon länger bekannt, dass eine klare Trennung der an die Krankenhausumgebung adaptierten *E. faecium*-Population und derer, die in der sonstigen Bevölkerung verbreitet ist, existiert [40, 69]. Es könnten also neben den krankenhausedaptierten Linien auch solche auffallen, die im Sinne einer asymp-

matischen Trägerschaft in der Allgemeinbevölkerung vorhanden sind. In der Einleitung wurde bereits kurz der mögliche Zusammenhang mit dem in der Tierhaltung verwendeten Avoparcin angesprochen, dessen Einsatz aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Vancomycin mit der Verbreitung von VRE in Zusammenhang gebracht wird [56]. Zwar wurde nach dem Verbot eine starke Abnahme der VRE-Last in der Allgemeinbevölkerung innerhalb von drei Jahren von zwölf auf drei Prozent beschrieben [55], Cattoir et al. gehen 2013 jedoch davon aus, dass zumindest das tierische Reservoir noch über Jahre überdauern könnte [51] und eine Übertragung im menschlichen Gastrointestinaltrakt ist nachgewiesenermaßen möglich [53, 54].

Eine weitere Erklärung für mitgebrachte VRE sind vorangegangene Krankenhausaufenthalte, bei denen eine Übertragung stattfand, aber die Kolonisation nicht auffiel. Wie weiter oben bereits gezeigt, waren viele Patienten auch schon vor dem Aufenthalt, bei dem zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen wurde, im Krankenhaus.

Fest steht, dass sowohl die mitgebrachten als auch die nosokomialen VRE ins Auge gefasst werden müssen, weil die Abgrenzung bei genauerer Betrachtung unscharf wird. Die oben geschilderten Zusammenhänge verdeutlichen den Bedarf an effektiven Typisierungsmethoden, um unterscheiden zu können, welche VRE ans Krankenhausmilieu angepassten Stämmen zuzuordnen sind, die besonders gefährlich für Ausbrüche sind und welche aus der Normalbevölkerung stammen. Hilfreich wären sicherlich auch Erhebungen zur Prävalenz von VRE-Besiedelungen in der Normalbevölkerung. Nicht zuletzt sollte das Werkzeug des Screenings mehr eingesetzt werden, um die Unterscheidung von Infektionsketten innerhalb und außerhalb des Krankenhauses effektiv zu ermöglichen.

Verteilung der *van*-Gene

Bevor eine Typisierung mittels FTIR-Spektroskopie stattfand, wurde bereits bestimmt, welches *van*-Operon für die Resistenz verantwortlich war. Getestet und nachgewiesen wurden dabei nur *vanA* und *vanB*. Es erfolgte dabei eine erneute Bestimmung im Rahmen dieser Dissertation, die zum Teil zu anderen Ergebnissen führte als die initiale Bestimmung im Rahmen der klinischen Diagnostik. So wurde entweder noch ein zusätzliches *van*-Gen nachgewiesen oder es erfolgte der Nachweis, nachdem in der Diagnostik kein *van*-Gen bestimmt werden konnte.

Bei 63,1 % der Stämme ließ sich nur das *vanA*- und bei 34,7 % nur das *vanB*-Gen nachweisen. Die übrigen 2,3 % besaßen beide Gene. Zur Jahrtausendwende war deutschlandweit bei Enterokokken ebenfalls noch vermehrt das *vanA*-Gen zu finden [21, 23]. Die Entwicklung der letzten Jahre, dass sich das Verhältnis zu einer Dominanz der *vanB*-Gene verschiebt, scheint am UKR noch nicht angekommen zu sein. Am nationalen Referenzzentrum waren 2016 zum ersten Mal mehr VRE mit *vanB* nachgewiesen worden [6]. Der Trend hat sich seitdem fortgesetzt [22]. Allerdings handelt es sich bei den vorliegenden Daten um einen Querschnitt. Um einen Trend nachweisen zu können, müssten entsprechend die Jahre davor und danach mitbetrachtet werden.

Abstrichmaterial

Auf die Frage, bei welchen Patienten eine Kolonisation und bei welchen eine Infektion vorlag, lässt sich nur indirekt über das Material, aus dem der VRE isoliert wurde, zurückschließen. So ist bei einem Nachweis in Abstrichen von Wunden und aus primär sterilen Sekreten oder Flüssigkeiten von einer Infektion auszugehen, während ein Nachweis von VRE im Bereich des Darmes nur einen Hinweis auf eine Kolonisation gibt. Im Untersuchungszeitraum wurden 71,0 % der Isolate mithilfe von Perianal-/Rektalabstrichen gewonnen, welche als Hinweis auf eine Besiedelung des Darmes gewertet werden können. Alle weiteren Isolate wurden aus primär sterilen Sekreten oder Flüssigkeiten, wie zum Beispiel auch Urin oder Blutkulturen, oder direkt aus Wunden gewonnen. Hier kann davon ausgegangen werden, dass es sich um tatsächliche Infektionen handelte. Die Anteile divergierten damit deutlich von der Zusammensetzung der im Jahr 2016 am nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken am RKI eingegangenen Proben, bei denen nicht einmal die Hälfte der Isolate aus Rektalabstrichen oder Stuhlproben stammten [6].

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass viele der VRE auf Stationen isoliert wurden, auf denen es Eingangsscreenings gab. Diese weisen eben gerade die Kolonisation und keine Infektion nach. Die Zahlen, sowohl vom UKR im Untersuchungszeitraum als auch vom RKI zeigen, dass die intrinsische Problematik der VRE natürlich in der schwierigen antibiotischen Therapie von Infektionen liegt, aber eine wichtige Komponente eben auch darin liegt, mithilfe von Hygienemaßnahmen zu verhindern, dass eine Kolonisation eines Patienten zu einer Infektion wird.

4.2.3 Verteilung der Nachweise auf die FTIR-Cluster und Stationen

Die FTIR-Spektroskopie ermöglichte es, die Isolate in verschiedene Cluster zu ordnen. Unter der Annahme, dass eine gemeinsame Zuteilung in einem FTIR-Cluster durch Ähnlichkeit der typisierten Isolate bedingt ist, konnten mögliche Übertragungsereignisse und die allgemeine Prävalenz verschiedener Linien dargestellt werden. Für die Hälfte der Isolate ergab sich auf diese Weise keine Ähnlichkeit, sie wurden in ein jeweils eigenes FTIR-Cluster einsortiert. Während für die Typisierung mittels MLST beschrieben ist, dass einige Stammvarianten mit einem bevorzugten Gen verbunden sind [3], gab es nur wenige FTIR-Cluster, in denen lediglich eine Variante des *van*-Gens zu finden war. Zum Teil ließ sich ein zeitlicher Übergang ausmachen, wie zum Beispiel für das FTIR-Cluster 20. Hier waren die beiden ersten im Untersuchungszeitraum nachgewiesenen Isolate *vanB*-positiv und alle weiteren positiv für *vanA*. Ein entsprechendes Verhalten ist auch schon bei der Typisierung mittels anderer Verfahren beschrieben worden [146]. Genauere Zusammenhänge sind auf Basis der vorliegenden Daten jedoch nicht weiter analysierbar.

Als im Sinne der Krankenhaushygiene problematische Linien wurden solche identifiziert, die über lange Zeitspannen im Krankenhaus prävalent waren und mit möglichen Übertragungsereignissen in Verbindung gebracht werden konnten. Hierbei zeigten sich je nach FTIR-Cluster verschiedene Dynamiken.

Am präsentesten war das FTIR-Cluster 10, welches mit 49 zugeordneten Isolaten (27,8 %) die mit Abstand größte Gruppierung darstellte. Fast über den gesamten Untersuchungszeitraum waren Patienten mit einem positiven VRE-Nachweis für Isolate dieses FTIR-Clusters vor allem auf den Intensivstationen und den hämatologisch-onkologischen Stationen zu finden. So ergaben sich hier auch acht mögliche Übertragungsereignisse, sowie zwei weitere bei der Berücksichtigung einer Umgebungskontamination für 14 Tage und einer gemeinsamen Analyse dreier Stationen mit vielen Patientenverlegungen untereinander. Interessant ist, dass für 81,6 % der Abstriche Perianal-/Rektalabstriche als Ausgangsmaterial dienten, also keine invasiven Infektionen nachgewiesen wurden. Dies könnte dafür sprechen, dass es sich zwar um einen VRE handelt, der sich gut im Krankenhaus verbreitet, aber nicht unbedingt eine ausgeprägte Veranlagung besitzt, invasive Infektionen auszulösen. Bezüglich der Cluster-Größe gab es im Untersuchungszeitraum kein vergleichbares FTIR-Cluster, aus verschiedenen Gründen scheinen aber auch andere Gruppierungen mindestens genauso relevant zu sein.

4 Diskussion

Die beiden FTIR-Cluster 9 und 230 enthielten im Vergleich deutlich weniger Isolate, die Nachweise erfolgten aber allesamt gegen Ende des Untersuchungszeitraums. Es ist also möglich, dass diese sich innerhalb der nächsten Jahre auf einem ähnlichen Niveau wie das FTIR-Cluster 10 etablieren. Zudem gab es FTIR-Cluster, die vor allem lokal oder zeitlich begrenzt auftraten. Hier hervorzuheben ist das FTIR-Cluster 166, das nur aus vier Isolaten bestand, die ausschließlich auf der Station 92 nachgewiesen wurden. Das mit 17 Isolaten zweitgrößte FTIR-Cluster 12 (9,7 %) war vor allem im Sommer 2016 präsent. Hierbei ergaben sich zwar, sofern die gemeinsame Betrachtung der Stationen mit vielen Patientenverlegungen untereinander ebenfalls berücksichtigt wurde, nur zwei mögliche Übertragungsereignisse. Dennoch scheint es sich um einen Ausbruch gehandelt zu haben, der im Vergleich zum FTIR-Cluster 10 auch deutlich mehr durch Nachweise von VRE in primär sterilen Sekreten oder Flüssigkeiten geprägt war. Besonders interessant ist hierbei auch das FTIR-Cluster 65, das lediglich zehn Isolate enthielt, aber durch ein zweigipfliges Ausbruchsgeschehen insgesamt zu vier potenziellen Übertragungsereignissen führte, davon drei innerhalb eines Monats. Unter Berücksichtigung einer Umgebungskontamination von 14 Tagen wäre hier noch eine weitere Übertragung möglich gewesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwar nur ein größeres FTIR-Cluster existiert, in dem sich Isolate eines endemischen Stammes zusammenfassen lassen, die Größe der FTIR-Cluster aber allein nicht ausreicht, um die klinische Relevanz der Isolate zu beurteilen. Erst durch die Verknüpfung mit den allgemeinen Daten zu den Stationsaufenthalten und den Umständen der Probengewinnung ergibt sich ein verwertbares Bild, welche der Stämme klinische und krankenhaushygienische Bedeutsamkeit besitzen.

Ein schon länger bekannter Risikofaktor für die Akquirierung eines VRE ist der Aufenthalt auf einer Intensivstation [76]. Unter diesem Gesichtspunkt ist es nicht verwunderlich, dass es sich bei allen Stationen mit mehr als zehn Erstnachweisen im Untersuchungszeitraum entweder um Intensivstationen oder um hämatologisch-onkologische Stationen handelte, da letztere natürlich häufiger immunsupprimierte Patienten betreuen. Die einzigen beiden Stationen mit einer Anzahl an Erstnachweisen zwischen fünf und zehn waren eine chirurgische und eine nephrologische Station. Dass dialysepflichtige Patienten ein höheres Risiko haben, sich mit einem

VRE zu infizieren, ist ebenfalls bereits bekannt [76]. Natürlich ist auch hier zu beachten, dass die Stationen 20, 21 und 93 schon aufgrund ihres Eingangsscreenings mehr VRE entdeckt haben sollten.

Insgesamt konnten durch die grafische Darstellung der Aufenthalte der Patienten, aufgeteilt nach Stationen und FTIR-Clustern, 17 mögliche Übertragungsereignisse ermittelt werden. Erwartungsgemäß fanden die meisten Übertragungsereignisse auf Stationen mit einer hohen täglichen VRE-Last im Untersuchungszeitraum statt, wobei hier die Abgrenzung von Ursache und Wirkung schwer ist, da zum einen eine höhere Wahrscheinlichkeit für Übertragungsereignisse durch eine erhöhte VRE-Last plausibel ist, aber auch jeder zusätzliche Fall durch eine Übertragung die VRE-Last erhöht. Hier zeigte sich auch die Wichtigkeit der Typisierung für die richtige Einschätzung der vermuteten Transmissionseignisse. So waren zum Teil viele VRE-positive Patienten auf einer Station, es gab aber dennoch kein Übertragungsereignis. Zum einen stellen hier die gesammelten epidemiologischen Daten einen wichtigen Grundpfeiler dar. Ohne diese Daten ist retrospektiv nicht zu unterscheiden, ob ein Patient seinen VRE bereits mitgebracht hatte oder sich auf der Station angesteckt hat. Noch wichtiger ist im zweiten Schritt die FTIR-Clustereinteilung. Hierdurch lässt sich klar einschätzen, welcher Patient sich im Rahmen eines Ausbruchs angesteckt hat und bei welchem Nachweis es sich um einen auf anderem Wege akquirierten VRE handelt.

Im Vergleich zu der Anzahl an als nosokomial eingestuften Erstnachweisen von 87, erscheinen 18 potenzielle Übertragungsereignisse noch als wenig. Dies lässt sich auf verschiedene Ursachen zurückführen. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass nicht nur der Patient, sondern auch seine Umgebung eine Rolle in der Übertragung spielen kann, sodass auch nach Verlassen der Station durch den Indexpatienten eine Ansteckung eines anderen Patienten möglich ist. Enterokokken besitzen eine hohe Tenazität und können lange auf unbelebten Oberflächen überleben [36]. Um dieser Überlegung Rechnung zu tragen, wurde für jede Station eine zweite Übersicht erstellt, in der ein zusätzliches Zeitfenster von 14 Tagen nach jedem Aufenthalt auch noch als möglicher Übertragungszeitraum berücksichtigt wurde. Durch dieses Vorgehen ließen sich drei weitere mögliche Übertragungsereignisse identifizieren. Den Übertragungen über die Umgebung wurde eine eher geringe klinische Relevanz im Vergleich zur direkten Übertragung zwischen zwei Patienten zugeschrieben [147], der Aufenthalt in einem Zimmer, in dem vorher ein VRE-Patient

lag, konnte aber dennoch als Risikofaktor für eine VRE-Besiedelung identifiziert werden [81]. Da aber auch immer davon auszugehen ist, dass VRE-positive Patienten nicht als solche identifiziert wurden und so ein Glied in der Infektionskette fehlt, kann durch einen vergrößerten Toleranzbereich auch die Wahrscheinlichkeit gesenkt werden, dass ein zusammenhängendes Infektionsgeschehen aufgrund einzelner nicht-identifizierter VRE-Träger nicht als solches erkannt wird. Ein weiterer Faktor, der in diesem Zusammenhang in Betracht gezogen werden sollte, sind Patientenverlegungen zwischen Stationen. Ein VRE kann beispielsweise auf einer Station übertragen werden, der Patient wird aber erst durch das Aufnahmescreening bei der Patientenverlegung auf eine andere Station als VRE-positiv erkannt. Dieses Übertragungsereignis kann bei einer strikt nach einzelnen Stationen aufgeteilten Auswertung, wie sie hier durchgeführt wurde, nicht identifiziert werden. Beispielhaft wurden deshalb jeweils drei Stationen, die beiden gastroenterologischen Normalstationen und die beiden hämatologisch-onkologischen Stationen mit den dazugehörigen Intensivstationen in einer Auswertung zusammengefasst. Für die Stationen 14, 15 und 92 ergab sich so ein zusätzliches Übertragungsereignis, unter Berücksichtigung des erweiterten Toleranzzeitraums noch ein weiteres. Für die Stationen 20, 21 und 93 ergaben sich vier, beziehungsweise mit dem erweiterten Toleranzzeitraum insgesamt fünf zusätzliche mögliche Übertragungsereignisse. Mit diesen zusätzlichen Überlegungen ließe sich also die Herkunft von 28 der 87 nosokomialen Erstnachweise erklären.

Die immer noch große Diskrepanz ist zum einen auch dadurch bedingt, dass, wie weiter oben bereits angesprochen, bereits gezeigt werden konnte, dass ohne ein systematisches Screening ein signifikanter Anteil mitgebrachter VRE nicht als solche erkannt und dann fälschlicherweise als nosokomial eingeordnet werden [142]. Zwei weitere Einflussfaktoren sind ebenfalls denkbar. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird die strikte Unterteilung der Auswertung nur nach Stationen der realen Übertragungssituation nur unzureichend gerecht. Ähnlich wie die drei Teilbereiche der Station 90 oder die Stationen 14 und 15, sind auch andere Stationen baulich nicht getrennt. Für zukünftige Untersuchungen könnten also weitere Stationen zusammengefasst werden. Auch beispielsweise für die Durchführung apparativer Diagnostik verlassen die Patienten die Station und können auf Patienten anderer Stationen treffen. Alle möglichen Kontakte zu identifizieren, wird wohl nicht möglich sein. Eine weitere Möglichkeit ist, dass auch *de novo* Akquisitionen von Resistenzgenen durch

vorher Vancomycin-suszeptible Enterokokken vorkamen. Die Träger dieser neu entstandenen VRE-Linien könnten dann nicht mehr dem Stamm zugeordnet werden, von dem das Resistenzgen ursprünglich stammte. *De novo* Entstehungen von VRE-Linien sind dabei in der Literatur durchaus bereits diskutiert worden [72, 75]. Um herauszufinden, welche Rolle diesem Mechanismus in der Ausbreitung von Vancomycin-Resistenz im Krankenhaus zukommt, sind jedoch weitere Sequenzuntersuchungen der Resistenzoperons notwendig.

4.3 Fazit

4.3.1 FTIR-Spektroskopie als Typisierungsmethode

Die Messung von Stämmen mithilfe der FTIR-Spektroskopie erwies sich in dieser Arbeit als einfach durchzuführende Methodik mit guter Reproduzierbarkeit, mit der sich unterschiedliche VRE-Isolate innerhalb kürzester Zeit in verschiedene FTIR-Cluster einteilen ließen. Es konnte Müller-Hinton Agar als optimales Anzuchtmedium für die Anzucht der zu messenden Stämme bestätigt werden. In einem Teilversuch, bei dem nicht die über den Hersteller bezogenen Verbrauchsmaterialien verwendet wurden, ließ sich zeigen, dass außer den Messplatten und dem Gerät nahezu kein weiteres teures Material benötigt wird.

Allerdings konnte keine Korrelation der ermittelten FTIR-Cluster mit Ergebnissen hergestellt werden, die durch Genom-basierte Typisierungsverfahren ermittelt worden waren, welche aktuell als Goldstandard gelten [22, 148]. Bevor die klinische Bedeutung des Verfahrens abschließend bewertet werden kann, sollte daher in weiteren Untersuchungen geklärt werden, warum die Ergebnisse der Verfahren divergieren. Mit dem Fortschritt der technischen Möglichkeiten und Erkenntnisse sind die Typisierungsverfahren in den letzten Jahren immer genauer geworden. Statt Bakterien anhand ihrer Eigenschaften, also des Phänotyps, einzuteilen, wurde vermehrt, der Genotyp bestimmt. Beispielhaft kann die Umstellung der Typisierung des nationalen Referenzzentrums 2019 von der PFGE auf WGS gesehen werden [22]. Während die PFGE sozusagen beschreibt, wie sich die DNS der Bakterien im Restriktionsverdau verhält, wird mithilfe des WGS die genaue Sequenz bestimmt [101, 108]. Dies zeigt, dass die Ansprüche an die Typisierung und auch die Diskriminationsfähigkeit der Verfahren gestiegen sind. Die FTIR-Spektroskopie stellt im

Vergleich fast einen Rückschritt dar, weil hier wieder nur der Phänotyp betrachtet wird. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, eignet sich das Verfahren nicht als günstige und schnelle Alternative zu den oben genannten Verfahren, weil offensichtlich andere Eigenschaften gemessen werden, die zu anderen Ergebnissen führen.

Dennoch könnte die FTIR-Spektroskopie durchaus einen berechtigten Platz in der Typisierung von VRE einnehmen. Dass Enterokokken eine große Bereitschaft besitzen, über mobile genetische Elemente zum Beispiel Pathogenitätsfaktoren oder Resistenzen auszutauschen, ist hinreichend belegt [28, 30, 135, 149]. Die Ausbreitung von Vancomycin-Resistenz im Krankenhaus allein anhand der genetischen Verwandtschaft der nachgewiesenen Stämme zu analysieren, scheint vor diesem Hintergrund zu kurz gegriffen. Möglicherweise können genetisch verschiedene Stämme, welche aufgrund der gleichen mobilen Elemente einen ähnlichen Phänotyp aufweisen eher einen Hinweis auf eine Übertragung in der klinischen Umgebung geben, als solche Stämme, die mittels Genomanalyse als verwandt eingestuft wurden. Hierzu sind jedoch sicherlich weitere Untersuchungen notwendig. Vor allem die Frage, ob eine zusätzliche Analyse der Spektren nicht doch eine Korrelation mit den Genomdaten ermöglicht und ob die phänotypische Ähnlichkeit sich mit nachgewiesenen Übertragungsereignissen verknüpfen lässt, gilt es mit weiteren Untersuchungen zu klären.

4.3.2 Epidemiologische Analyse zwischen April 2016 und März 2017

In der Auswertung der Daten der Patienten, bei denen im Untersuchungszeitraum zum ersten Mal ein VRE nachgewiesen worden war, zeigte sich, dass dieses Kollektiv in den meisten Eigenschaften mit den aus ganz Deutschland an das nationale Referenzzentrum eingeschickten Daten übereinstimmte, aber beispielsweise die zunehmende Bedeutung von *vanB* gegenüber *vanA* am UKR nicht zu erkennen war. Die grafische Aufarbeitung der Daten ermöglichte eine schnelle und effektive Identifizierung von potenziellen Übertragungsereignissen unter Zuhilfenahme der oben beschriebenen Typisierungsmethodik. Es konnte jedoch nicht für alle als nosokomial eingestuften VRE ein mögliches ursächliches Übertragungsereignis gefunden werden. Dies zeigt erneut, dass die Typisierung auf dem Subspezies-Level wichtig ist, um zwischen Ausbrüchen und isoliert auftretenden VRE zu unterscheiden.

4 Diskussion

Die Daten zeigen aber auch den großen Bedarf an weiteren Untersuchungen auf. Wie dargestellt, ist ein nicht unbeträchtlicher Teil der VRE nicht nosokomialer Herkunft, sondern wird von den Patienten schon mit ins Krankenhaus gebracht. Es sind mehr Studien notwendig, die untersuchen, welche Prävalenz VRE in der Normalbevölkerung haben und welche Faktoren eine dauerhafte Kolonisation begünstigen. Nicht nur die Typisierung von Stämmen, sondern auch das Tracking derselben könnte in Zukunft helfen, die Infektionswege besser zu verstehen. Die Stationen, auf denen ein systematisches Eingangsscreening stattfand, waren besonders häufig vertreten. Auch hier besteht Nachholbedarf. Für eine solide Datengrundlage ist es wichtig zu wissen, wann genau ein VRE durch einen Patienten akquiriert wurde. Für einen besseren Überblick benötigt es also ähnliche Maßnahmen auf mehr Stationen. Und nicht zuletzt hat die FTIR-Typisierung eine phänotypische Clustereinteilung unabhängig von der genetischen Verwandtschaft der Isolate aufgezeigt, mit in ihrem Verhalten sehr verschiedenen FTIR-Clustern. Wie oben bereits beschrieben, muss die Korrelation dieser Einteilung mit der Übertragung von Resistenzen noch näher analysiert werden. Auch die Mechanismen von Erwerb und Verbreitung von Resistenzen im Krankenhaus und die Rolle von Phäno- und Genotyp in der klinischen Analyse von Ausbruchsgeschehen werfen weiterhin Fragen auf, denen nachgegangen werden sollte.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung bakterieller Infektionen mithilfe von Antibiotika ist ein elementarer Bestandteil moderner Medizin. Daher stellt die Zunahme von Resistenzen gegen verschiedene Wirkstoffklassen ein großes Problem im klinischen Alltag dar. Auch der Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) steigt und ist deshalb Gegenstand intensiver Forschung. Da durch VRE ausgelöste Infektionen schwerer zu therapieren sind, kommt der Prävention eine besondere Rolle zu. Um Übertragungswege identifizieren und unterbinden zu können, aber auch um Ressourcen effizient zu nutzen, ist die Typisierung von VRE-Stämmen wichtig. Hierdurch lassen sich besonders an das Krankenhausmilieu adaptierte Linien identifizieren und damit Ausbruchsgeschehen von zufälligen Häufungen von Nachweisen unterscheiden. Zur Typisierung von VRE können verschiedene Verfahren genutzt werden. Die aktuell üblicherweise verwendeten Methoden beruhen dabei auf einer direkten oder indirekten Analyse des Genoms. Im Rahmen dieser Dissertation wurde als neue Methodik die Analyse mittels FTIR-Spektroskopie erprobt, bei der alle Bakterienbestandteile Einfluss auf die Messung und Typisierung haben.

Typisierung von VRE mittels FTIR

Der erste Teil der Dissertation war der methodischen Etablierung der FTIR-Spektroskopie für die Typisierung von VRE sowie dem Vergleich mit bestehenden Typisierungsverfahren gewidmet. Dazu wurden 30 Teststämme aus der Stammsammlung des UKR mit bekanntem PFGE-, MLST- und WGS-Typ repetitiv gemessen. Im ersten Schritt wurde der beste Nährboden für die Analyse ermittelt. Eine Anzucht auf Müller-Hinton-Agar führte zu signifikant mehr gültigen Messungen ($p < 0,05$) als eine Anzucht mithilfe von Columbia-Agar mit Schafsblut. Die Anzucht auf Hirn-Herz-Agar ermöglichte zwar noch einmal mehr gültige Messungen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,14$). Da zudem eine klare Differenzierung der Cluster mit diesem Medium nicht mehr möglich war, wurde für alle weiteren Messungen Müller-Hinton-Agar für die Anzucht verwendet.

In einer weiteren Untersuchung mithilfe der Teststämme konnte festgestellt werden, dass die Verwendung herkömmlicher Suspensionsröhrchen sowie eigener Referenzstämme, anstatt der über den Hersteller bezogenen Materialien, nicht zu signifikant schlechteren Ergebnissen bezüglich der Messbarkeit der Proben führte.

Für die spätere Auswertung der Daten des UKR war zudem noch die Festlegung des Cut-off-Wertes für die Identifizierung der Cluster und das Vorgehen zur Aussortierung unplausibler Messergebnisse wichtig. Als Maßgabe diente hierbei der vom Hersteller für Enterokokken vorgegebene Bereich für den Cut-off-Wert von 0,15 bis 0,2. Die eigenen Untersuchungen zeigten, dass kein fester Cut-off-Wert für VRE empfohlen werden kann, sondern die Einteilung der Isolate in Cluster innerhalb der oben genannten Grenzen anhand der Plausibilitätskontrolle individuell erfolgen muss.

Ein Kernelement dieses ersten Teils der Dissertation war der anschließende Vergleich der FTIR-Spektroskopie mit den übrigen gängigen Typisierungsverfahren. Es konnte mithilfe des *Simpson's diversity index* (SDI) gezeigt werden, dass die FTIR-Typisierung eine ähnliche Auflösung erreicht wie die Typisierung mittels PFGE, während die MLST- und WGS-Bestimmung die Gruppen an Isolaten noch feiner aufschlüsselten. Durch die Bestimmung des adjustierten Rand-Index und des adjustierten Wallace-Koeffizienten konnte nachgewiesen werden, dass die Clustereinteilung mittels FTIR-Spektroskopie nicht mit den Einteilungen durch die anderen Verfahren korreliert. Dies bedeutet, dass sich das Verfahren nicht eignet, um genetische Verwandtschaft nachzuweisen. Eine Relevanz im Nachweis von Übertragungsereignissen im Krankenhaus, bei denen auch die Transmission von mobilen Elementen und damit phänotypischen Eigenschaften eine Rolle spielen kann, ist dennoch möglich.

VRE am UKR von April 2016 bis März 2017

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden die in der Stammsammlung asservierten VRE-Isolate aller 176 Patienten aus dem Zeitraum von April 2016 bis zum März 2017, bei denen zum ersten Mal ein VRE isoliert worden war, nach dem zuvor etablierten Vorgehen typisiert. Es handelte sich hierbei ausschließlich um *E. faecium*. Durch eine Aufschlüsselung der Erstdiagnose nach Stationen und in zwei Fällen zusätzlich nach Abteilungen konnten im angegebenen Zeitraum insgesamt 23 mögliche Transmissionen identifiziert werden. Die Auswertung erfolgte hierbei durch grafische Darstellung der Aufenthalte der Patienten, was zusätzlich einen Überblick über die Dynamik der Ausbreitung auf den Stationen ermöglichte. Unter Berücksich-

5 Zusammenfassung

tigung einer möglichen Kontamination der Patientenumgebung und damit einer verlängerten Übertragungszeit, ließen sich fünf weitere mögliche Transmissionen darstellen. Damit gelang es in dieser Arbeit leicht nachvollziehbar sichtbar zu machen, wann es wo zu Transmissionen gekommen sein konnte und wo lediglich zufällige Häufungen von VRE zu finden waren. Zudem konnte ein Cluster identifiziert werden, das mehr als ein Viertel der Isolate enthielt und zugleich für acht der Transmissionen verantwortlich war. Andere Cluster waren nur für kurze Zeiträume zu finden, dafür aber mehr mit invasiven Infektionen assoziiert. Aufgrund der weiter oben erwähnten fehlenden Korrelation zu anderen Typisierungsverfahren sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten, zeigen aber möglicherweise dennoch einen neuen Weg auf, Transmissionen von VRE in der Krankenhausumgebung sichtbar zu machen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung der FTIR-Cluster mit verschiedenen ausgewählten Messpunkten.....	27
Abbildung 2: Erster Teil der genauen FTIR-Clusterbestimmung.....	28
Abbildung 3: Zweiter Teil der genauen FTIR-Clusterbestimmung.....	29
Abbildung 4: Spezieszuordnung der Proben.....	31
Abbildung 5: Verteilung der <i>van</i> -Gene.....	32
Abbildung 6: Unterschiede in der <i>van</i> -Gen Bestimmung.....	33
Abbildung 7: Ursprung der VRE.....	34
Abbildung 8: Geschlechterverteilung.....	35
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise pro Monat.....	36
Abbildung 10: Anzahl Abnahmen je Patient.....	37
Abbildung 11: Anzahl der VRE-Erstnachweise nach Stationen.....	38
Abbildung 12: Anzahl der Aufenthalte je VRE-Patient.....	41
Abbildung 13: Verteilung der VRE-Isolate auf die FTIR-Cluster.....	42
Abbildung 14: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Columbia-Agar mit Schafblut.....	45
Abbildung 15: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Müller-Hinton-Agar.....	46
Abbildung 16: FTIR-Clustereinteilung nach Anzucht auf Hirn-Herz-Agar.....	47
Abbildung 17: Dendrogramm aller Messpunkte des Testisolates 4433.....	51
Abbildung 18: Dendrogramm aller Messpunkte des Testisolates 4707.....	52
Abbildung 19: Dendrogramm aller Messpunkte des Isolates 4337.....	53
Abbildung 20: Ausschnitt des Dendrogrammes bei gemeinsamer Betrachtung aller Testisolate.....	54
Abbildung 21: FTIR-Clusterbildung der Testisolate bei einem Cut-off-Wert von 0,15.....	56
Abbildung 22: FTIR-Clusterbildung der Testisolate bei einem Cut-off-Wert von 0,194.....	57
Abbildung 23: PFGE-Cluster für die 30 Testisolate.....	61
Abbildung 24: FTIR- Cluster im Vergleich zur PFGE.....	62
Abbildung 25: Verteilung der Testisolate auf die ST-Typen.....	63
Abbildung 26: FTIR-Spektroskopie im Vergleich zum MLST.....	65

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 27: Darstellung der Ergebnisse der WGS-Bestimmung der Teststämme.	66
Abbildung 28: FTIR-Spektroskopie im Vergleich zum WGS.....	68
Abbildung 29: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 92.	70
Abbildung 30: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 92.....	71
Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 92.	72
Abbildung 32: Jahresübersicht der Aufenthalte auf der Station 92.....	74
Abbildung 33: Jahresübersicht der Aufenthalte auf der Station 92 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	75
Abbildung 34: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 20.	76
Abbildung 35: Einteilung der Nachweise auf der Station 20.....	76
Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 20.	77
Abbildung 37: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 20.	80
Abbildung 38: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 20 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	81
Abbildung 39: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 21.	82
Abbildung 40: Einteilung der VRE-Nachweise auf der Station 21.	82
Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 21.	83
Abbildung 42: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 21.	85
Abbildung 43: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 21 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	86
Abbildung 44: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 90.	87
Abbildung 45: Einteilung der Nachweise auf der Station 90.....	87
Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 90.	88
Abbildung 47: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 90.	90
Abbildung 48: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 90 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	91
Abbildung 49: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 93.	92
Abbildung 50: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 93.....	92

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 51: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 93.	93
Abbildung 52: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 93.	95
Abbildung 53: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 93 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	96
Abbildung 54: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 15.	98
Abbildung 55: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 15 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	99
Abbildung 56: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 14.	101
Abbildung 57: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 14 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	102
Abbildung 58: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf der Station 97.	103
Abbildung 59: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf der Station 97.....	103
Abbildung 60: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf der Station 97.	104
Abbildung 61: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 97.	106
Abbildung 62: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 97 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	107
Abbildung 63: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 56.	109
Abbildung 64: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 56 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	110
Abbildung 65: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 48.	112
Abbildung 66: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 17.	114
Abbildung 67: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 17 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.....	114
Abbildung 68: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Station 57.	116
Abbildung 69: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf den Stationen 14, 15 und 92.	117
Abbildung 70: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 14, 15 und 92.	118
Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 14, 15 und 92.	118
Abbildung 72: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 14, 15 und 92.	121
Abbildung 73: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 14, 15 und 92 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.	122

Abbildung 74: Nachgewiesenen <i>van</i> -Gene bei VRE-Erstnachweis auf den Stationen 20, 21 und 93.	123
Abbildung 75: Einteilung der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 20, 21 und 93.	124
Abbildung 76: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise auf den Stationen 20, 21 und 93.	124
Abbildung 77: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 20, 21 und 93.	127
Abbildung 78: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Stationen 20, 21 und 93 mit Berücksichtigung einer möglichen Umgebungskontamination.	128
Abbildung 79: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 10. ...	142
Abbildung 80: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 10.	143
Abbildung 81: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 10.	143
Abbildung 82: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem Isolat des FTIR-Clusters 10.	146
Abbildung 83: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 12.	147
Abbildung 84: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 12.	148
Abbildung 85: Jahresübersicht der Aufenthalte für Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 12.	150
Abbildung 86: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei Isolaten des FTIR-Clusters 20.	151
Abbildung 87: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 20.	151
Abbildung 88: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 20.	152
Abbildung 89: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 20.	155
Abbildung 90: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 9.	156
Abbildung 91: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 9.	156
Abbildung 92: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 9.	157
Abbildung 93: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 9.	159

Abbildung 94: Nachgewiesene <i>van</i> -Gene bei den Isolaten des FTIR-Clusters 65. ...	160
Abbildung 95: Einteilung der VRE-Erstnachweise für das FTIR-Cluster 65.	160
Abbildung 96: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 65.	161
Abbildung 97: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 65.	163
Abbildung 98: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 230.	164
Abbildung 99: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 230.	166
Abbildung 100: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 66.	167
Abbildung 101: Jahresübersicht der Aufenthalte für Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 66.	168
Abbildung 102: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 166.	170
Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf der VRE-Erstnachweise der Isolate des FTIR-Clusters 70.	171
Abbildung 104: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 70.	172
Abbildung 105: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 114.	173
Abbildung 106: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 188.	174
Abbildung 107: Jahresübersicht der Aufenthalte für die Patienten mit einem VRE-Isolat des FTIR-Clusters 93.	176

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entnahmematerialien.....	35
Tabelle 2: Übersicht über die Stationen und die zuständigen Abteilungen.....	39
Tabelle 3: Sortierung der Messpunkte zum Anzuchtmedienvergleich.....	43
Tabelle 4: Vergleich verschiedener Suspensionsröhrchen und Teststandards. ...	48
Tabelle 5: Gültige Messpunkte der Testisolate.....	49
Tabelle 6: Anzahl verstreuter Messpunkte je Testisolat.	55
Tabelle 7: <i>Simpson's diversity Index</i>	59
Tabelle 8: Adjustierter Rand-Index	59
Tabelle 9: Adjustierter Wallace-Koeffizient	60
Tabelle 10: FTIR-Cluster der auf der Station 92 nachgewiesenen Isolate.	72
Tabelle 11: Entnahmematerialien auf der Station 92.....	73
Tabelle 12: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 92 im Untersuchungszeitraum.	73
Tabelle 13: FTIR-Cluster der auf der Station 20 nachgewiesenen Isolate.	78
Tabelle 14: Abnahmematerialien auf der Station 20.....	78
Tabelle 15: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 20 im Untersuchungszeitraum.	79
Tabelle 16: FTIR-Cluster der auf der Station 21 nachgewiesenen Isolate.	83
Tabelle 17: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 21 im Untersuchungszeitraum.	84
Tabelle 18: FTIR-Cluster der auf der Station 90 nachgewiesenen Isolate.	88
Tabelle 19: Abnahmematerialien auf der Station 90.....	89
Tabelle 20: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 90 im Untersuchungszeitraum.	89
Tabelle 21: FTIR-Cluster der auf der Station 93 entnommenen VRE-Erstnachweise.	93
Tabelle 22: Abnahmematerialien auf Station 93.....	94
Tabelle 23: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 93 im Untersuchungszeitraum.	94
Tabelle 24: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 15 im Untersuchungszeitraum.	97

Tabelle 25: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 14 im Untersuchungszeitraum.	100
Tabelle 26: FTIR-Cluster der auf der Station 97 nachgewiesenen Isolate.	104
Tabelle 27: Abnahmematerialien auf der Station 97.....	105
Tabelle 28: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 97 im Untersuchungszeitraum.	105
Tabelle 29: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 56 im Untersuchungszeitraum.	108
Tabelle 30: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 48 im Untersuchungszeitraum.	111
Tabelle 31: Patienten mit Aufenthalt auf der Station 17 im Untersuchungszeitraum.	113
Tabelle 32: Patienten mit Aufenthalten auf der Station 57 im Untersuchungszeit- raum.	115
Tabelle 33: FTIR-Cluster der auf den Stationen 14, 15 und 92 nachgewiesenen Isolate.....	119
Tabelle 34: Abnahmematerialien auf den Stationen 14, 15 und 92.	119
Tabelle 35: Patienten mit Aufenthalt auf den Stationen 14, 15 und 92 im Untersu- chungszeitraum.	120
Tabelle 36: FTIR-Cluster der auf den Stationen 20, 21 und 93 nachgewiesenen Isolate.....	125
Tabelle 37: Abnahmematerialien auf den Stationen 20, 21 und 93.	125
Tabelle 38: Patienten mit Aufenthalt auf den Stationen 20, 21 und 93 im Untersu- chungszeitraum.	126
Tabelle 39: Verteilung der <i>van</i> -Gene bei den Stationen mit wenigen VRE-Erstnach- weisen.	130
Tabelle 40: Art des Nachweises bei den Stationen mit wenigen VRE-Erstnachwei- sen.	131
Tabelle 41: Abnahmematerialien bei auf den Stationen mit wenigen VRE-Erstnach- weisen.	132
Tabelle 42: Altersverteilung für die Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufent- halten.	134
Tabelle 43: Fälle je Patienten auf den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufent- halten.	135

Tabelle 44: Aufenthalte 365 Tage vor dem VRE-Erstnachweis bei den Patienten der Stationen mit wenigen Patientenaufenthalten.	136
Tabelle 45: Stationstage 365 Tage vor dem VRE-Erstnachweis bei den Patienten der Stationen mit wenig Patientenaufenthalten.	137
Tabelle 46: VRE-positive Stationstage der Patienten von den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.	138
Tabelle 47: Stationstage der Patienten von den Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.....	139
Tabelle 48: Tägliche VRE-Last der Stationen mit wenigen VRE-Patientenaufenthalten.	141
Tabelle 49: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 10.....	144
Tabelle 50: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 10.....	144
Tabelle 51: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 10.	145
Tabelle 52: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 12.....	148
Tabelle 53: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 12.....	149
Tabelle 54: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 12.	149
Tabelle 55: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 20.....	153
Tabelle 56: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 20.....	153
Tabelle 57: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 20.	154
Tabelle 58: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 9.....	157
Tabelle 59: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 9.....	158
Tabelle 60: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 9.	158
Tabelle 61: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 65.....	161
Tabelle 62: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 65.....	162
Tabelle 63: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 65.	162
Tabelle 64: Abnahmestationen des FTIR-Clusters 230.....	164
Tabelle 65: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 230.....	165
Tabelle 66: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 230.	165

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 67: Abnahmematerialien des FTIR-Clusters 66.....	167
Tabelle 68: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 66.	168
Tabelle 69: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 166.	169
Tabelle 70: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 70.	171
Tabelle 71: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 114.	173
Tabelle 72: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 188.	174
Tabelle 73: Patienten mit Kolonisation durch ein VRE-Isolat des FTIR-Clusters 93.	175

8 Literaturverzeichnis

1. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929;10:226–36.
2. Higuera NIA, Huycke MM. Enterococcal Disease, Epidemiology and Implications for Treatment. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston; 2014. p. 65–100.
3. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland - Update 2013/2014: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 5. Oktober 2015.
4. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics; 27.02.2017.
5. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:266–78. doi:10.1038/nrmicro2761.
6. Klare I, Bender JK, Koppe U, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland - Update 2015/2016: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 16. November 2017.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Institut Ausgabe 46/2017: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland; 16. November 2017.
8. MacCallum WG. A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (nov. spec.), with a description of the microorganism. *Journal of Experimental Medicine*. 1899;4:521–34. doi:10.1084/jem.4.5-6.521.
9. Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. *Enterococcus* Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston; 2014. p. 5–64.

10. Andrewes FW, Horder TJ. A Study of the Streptococci pathogenic for Man. *The Lancet*. 1906;168:708–13.
11. Sherman JM. The Streptococci. *Bacteriol Rev*. 1937;1:3–97.
12. Thiercelin ME, Jouhaud L. Sur un diplococque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. 1899:269–71.
13. Thiercelin ME, Jouhaud L. Reproduction de l'entérocoque: taches centrales; granulations périphériques et microblastes. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. 1903;55:686–8.
14. Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* norn. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1984;34:31–4.
15. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *International Journal of Food Microbiology*. 2003;88:123–31. doi:10.1016/S0168-1605(03)00175-2.
16. Gilmore MS, Lebreton F, van Schaik W. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16:10–6. doi:10.1016/j.mib.2013.01.006.
17. Martin JD, Mundt JO. Enterococci in Insects. *Applied Microbiology*. 1972;24:575–80.
18. Giraffa G. Functionality of enterococci in dairy products. *International Journal of Food Microbiology*. 2003;88:215–22. doi:10.1016/S0168-1605(03)00183-1.
19. Böhm AB, Sassoubre LM. Enterococci as Indicators of Environmental Fecal Contamination. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston; 2014. p. 101–122.
20. Köhler W. The present state of species within the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *Int J Med Microbiol*. 2007;297:133–50. doi:10.1016/j.ijmm.2006.11.008.
21. Bonten MJM, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *The Lancet Infectious Diseases*. 2001;1:314–25. doi:10.1016/S1473-3099(01)00145-1.

22. Klare I, Bender JK, Marktwart R, Reuss A, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland - Update 2017/2018; 29. August 2019.
23. Robert Koch-Institut (RKI). Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, 2011-2012; 19. August 2013.
24. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, Lyons RW. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine*. 1995;74:191–200. doi:10.1097/00005792-199507000-00003.
25. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, Cabell CH, Corey GR. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. *Infection*. 2004;32:72–7. doi:10.1007/s15010-004-2036-1.
26. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005;118:759–66. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.020.
27. Howden BP, Holt KE, Lam MMC, Seemann T, Ballard S, Coombs GW, et al. Genomic insights to control the emergence of vancomycin-resistant enterococci. *MBio* 2013. doi:10.1128/mBio.00412-13.
28. Palmer KL, van Schaik W, Willems RJL, Gilmore MS. Enterococcal Genomics. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston; 2014. p. 259–308.
29. Qin X, Galloway-Peña JR, Sillanpaa J, Roh JH, Nallapareddy SR, Chowdhury S, et al. Complete genome sequence of *Enterococcus faecium* strain TX16 and comparative genomic analysis of *Enterococcus faecium* genomes. *BMC Microbiol*. 2012;12:135. doi:10.1186/1471-2180-12-135.
30. Arias CA, Panesso D, Singh KV, Rice LB, Murray BE. Cotransfer of antibiotic resistance genes and a hlyEfm-containing virulence plasmid in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:4240–6. doi:10.1128/AAC.00242-09.

31. Heikens E, Singh KV, Jacques-Palaz KD, van Luit-Asbroek M, Oostdijk EAN, Bonten MJM, et al. Contribution of the enterococcal surface protein Esp to pathogenesis of *Enterococcus faecium* endocarditis. *Microbes Infect.* 2011;13:1185–90. doi:10.1016/j.micinf.2011.08.006.
32. Shankar N, Lockatell CV, Baghdayan AS, Drachenberg C, Gilmore MS, Johnson DE. Role of *Enterococcus faecalis* surface protein Esp in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infect Immun.* 2001;69:4366–72. doi:10.1128/IAI.69.7.4366-4372.2001.
33. Woodford N, Soltani M, Hardy KJ. Frequency of esp in *Enterococcus faecium* isolates. *The Lancet.* 2001;358:584. doi:10.1016/S0140-6736(01)05726-9.
34. Coque TM, Willems R, Cantón R, del Campo R, Baquero F. High occurrence of esp among ampicillin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* clones from hospitalized patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2002;50:1035–8. doi:10.1093/jac/dkf229.
35. Heikens E, Bonten MJM, Willems RJL. Enterococcal surface protein Esp is important for biofilm formation of *Enterococcus faecium* E1162. *Journal of Bacteriology.* 2007;189:8233–40. doi:10.1128/JB.01205-07.
36. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130–7. doi:10.1186/1471-2334-6-130.
37. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, Coque TM, Baquero F, Corander J, Willems RJL. Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788. doi:10.3389/fmicb.2016.00788.
38. Kim EB, Marco ML. Nonclinical and clinical *Enterococcus faecium* strains, but not *Enterococcus faecalis* strains, have distinct structural and functional genomic features. *Applied and Environmental Microbiology.* 2014;80:154–65. doi:10.1128/AEM.03108-13.
39. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global Spread of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from Distinct Nosocomial Genetic Complex. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11:821–8. doi:10.3201/1106.041204.
40. Galloway-Peña J, Roh JH, Latorre M, Qin X, Murray BE. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-

- associated clades of *Enterococcus faecium*. PLoS ONE. 2012;7:e30187.
doi:10.1371/journal.pone.0030187.
41. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al.
Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. The Lancet.
1993;342.
42. Guardabassi L, Perichon B, van Heijenoort J, Blanot D, Courvalin P.
Glycopeptide resistance vanA operons in *Paenibacillus* strains isolated from
soil. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:4227–33.
doi:10.1128/AAC.49.10.4227-4233.2005.
43. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al.
Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477:457–61.
doi:10.1038/nature10388.
44. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to
vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. The New England
Journal of Medicine. 1988;319:157–61. doi:10.1056/NEJM198807213190307.
45. Uttley A, Collins CH, Naidoo J, George RC. VANCOMYCIN-RESISTANT
ENTEROCOCCI. The Lancet. 1988;331:57–8. doi:10.1016/S0140-
6736(88)91037-9.
46. Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J, Clarke B.
In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1989;33:1588–91.
doi:10.1128/AAC.33.9.1588.
47. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Letters to the Editor: Historical Yearly
Usage of Vancomycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
1998;42:1303–4. doi:10.1002/mds.870130351.
48. European commission. Ban on the antibiotic "Avoparcin" in animal feed.
Brussels; 30. Januar 1997.
49. Acar J, Casewell M, Freeman J, Friis C, Goossens H. Avoparcin and
virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-
making. Clinical Microbiology and Infection. 2000;6:477–82.
doi:10.1046/j.1469-0691.2000.00128.x.
50. Klein G, Pack A, Reuter G. Antibiotic Resistance Patterns of Enterococci and
Occurrence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Raw Minced Beef and
Pork in Germany. Applied and Environmental Microbiology. 1998;64:1825–30.

51. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:731–42. doi:10.1093/jac/dks469.
52. Willems RJL, Top J, van den Braak N, van Belkum A, Endtz H, Mevius D, et al. Host Specificity of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Journal of Infectious Diseases.* 2000;182:816–23.
53. Berchieri Jr A. Intestinal colonization of a human subject by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clinical Microbiology and Infection.* 1999;5:97–100. doi:10.1111/j.1469-0691.1999.tb00110.x.
54. Lester CH, Frimodt-Møller N, Sørensen TL, Monnet DL, Hammerum AM. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an *Enterococcus faecium* isolate of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006;50:596–9. doi:10.1128/AAC.50.2.596-599.2006.
55. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W. Decreased Incidence of VanA-type Vancomycin-Resistant Enterococci Isolated from Poultry Meat and from Fecal Samples of Humans in the Community after Discontinuation of Avoparcin Usage in Animal Husbandry. *Microb Drug Resist.* 1999;5:45–52.
56. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001;45:2054–9. doi:10.1128/AAC.45.7.2054-2059.2001.
57. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:858–65. doi:10.3238/arztebl.2017.0858.
58. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:54. doi:10.1186/s13756-018-0353-x.
59. Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, et al. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the

- German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2019;8:147. doi:10.1186/s13756-019-0594-3.
60. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm; 2017.
61. Barna JCJ, Williams D. H. The Structure and Mode of Action of Glycopeptide Antibiotics of the Vancomycin Group. Annual Review of Microbiology. 1984;38:339–57. doi:10.1146/annurev.micro.38.1.339.
62. Handwerger S, Pucci MJ, Volk KJ, Liu J, Lee MS. The cytoplasmic peptidoglycan precursor of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* terminates in lactate. J. Bacteriol. 1992;174:5982–4.
63. Garnier F, Taourit S, Glaser P, Courvalin P, Galimand M. Characterization of transposon Tn1549, conferring VanB-type resistance in *Enterococcus* spp. Microbiology (Reading, Engl). 2000;146 (Pt 6):1481–9. doi:10.1099/00221287-146-6-1481.
64. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. J. Bacteriol. 1993;175:117–27.
65. Carias LL, Rudin SD, Donskey CJ, Rice LB. Genetic Linkage and Cotransfer of a Novel, vanB-Containing Transposon (Tn5382) and a Low-Affinity Penicillin-Binding Protein 5 Gene in a Clinical Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolate. Journal of Bacteriology. 1998;180:4426–34.
66. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:815–25. doi:10.1007/s10096-005-0056-0.
67. Leavis HL, Willems RJL, van Wamel WJB, Schuren FH, Caspers MPM, Bonten MJM. Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of *E. faecium*. PLoS Pathog. 2007;3:e7. doi:10.1371/journal.ppat.0030007.

68. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus Sequence Typing Scheme for *Enterococcus faecium*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40:1963–71. doi:10.1128/JCM.40.6.1963-1971.2002.
69. Willems RJL, Top J, van Schaik W, Leavis H, Bonten M, Sirén J, et al. Restricted gene flow among hospital subpopulations of *Enterococcus faecium*. *MBio*. 2012;3:e00151-12. doi:10.1128/mBio.00151-12.
70. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, et al. Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *MBio* 2013. doi:10.1128/mBio.00534-13.
71. Palmer KL, Gilmore MS. Multidrug-resistant enterococci lack CRISPR-cas. *MBio* 2010. doi:10.1128/mBio.00227-10.
72. Willems RJL, Homan W, Top J, van Santen-Verheuvél M, Tribe D, Manziros X, et al. Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *The Lancet*. 2001;357:853–5. doi:10.1016/S0140-6736(00)04205-7.
73. Stinear TP, Olden DC, Johnson P, Davies JK, Grayson ML. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *The Lancet*. 2001;357:855–6. doi:10.1016/S0140-6736(00)04206-9.
74. Bender JK, Kalmbach A, Fleige C, Klare I, Fuchs S, Werner G. Population structure and acquisition of the vanB resistance determinant in German clinical isolates of *Enterococcus faecium* ST192. *Sci Rep*. 2016;6:21847. doi:10.1038/srep21847.
75. Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W. Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of vanA clusters. *Int J Med Microbiol*. 2008;298:515–27. doi:10.1016/j.ijmm.2007.05.008.
76. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk Factors Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection or Colonisation in 145 Matched Case Patients and Control Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23:767–72.
77. Papanicolaou GA, Meyers BE, Meyers J, Mendelson MH, Lou W, Emre S, et al. Nosocomial Infections with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in

- Liver Transplant Recipients: Risk Factors for Acquisition and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23:760–6.
78. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, et al. Outbreak of Multidrug-Resistant *Enterococcus faecium* with Transferable vanB Class Vancomycin Resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994;32:1148–53.
79. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, Hu T-C, Rice T, van Voorhis J, et al. A Comparison of the Effect of Universal Use of Gloves and Gowns with That of Glove Use Alone on Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci in a Medical Intensive Care Unit. *Ann Intern Med*. 1996;125:448–56. doi:10.7326/0003-4819-125-6-199609150-00004.
80. Zhou Q, Moore C, Eden S, Tong A, McGeer A. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommate contacts of patients colonized or infected with VRE in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:398–403. doi:10.1086/587187.
81. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2008;46:678–85. doi:10.1086/527394.
82. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120:4332–41. doi:10.1172/JCI43918.
83. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of Oral Glycopeptides on the Fecal Flora of Human Volunteers: Selection of Highly Glycopeptide-Resistant Enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*. 1996;173:1129–36.
84. Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Peña Diaz LA, Rohde AM, Gastmeier P, Schwab F. The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci- an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:95. doi:10.1186/s13756-017-0253-5.
85. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 44/2010; 8. November 2010.

86. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1619–28. doi:10.1128/AAC.46.6.1619-1628.2002.
87. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 2008;455:804–7. doi:10.1038/nature07250.
88. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of Parenteral Antibiotic Administration on Persistence of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in the Mouse Gastrointestinal Tract. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999;180:384–90.
89. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Høyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1925–32. doi:10.1056/NEJM200012283432604.
90. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, Garber G. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:26–35. doi:10.1017/ice.2015.228.
91. Chiang H-Y, Perencevich EN, Nair R, Nelson RE, Samore M, Khader K, et al. Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in the United States: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:203–15. doi:10.1017/ice.2016.254.
92. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, Kusne S. Differences in Outcomes for Patients with Bacteremia Due to Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or Vancomycin-Susceptible *E. faecium*. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;22:663–70.
93. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:327–33.
94. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, et al. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of

- enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:133. doi:10.1186/s13756-018-0419-9.
95. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the *vanA* Resistance Gene. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:1342–7.
96. Zhu W, Clark NC, McDougal LK, Hageman J, McDonald LC, Patel JB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with Inc18-like *vanA* plasmids in Michigan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52:452–7. doi:10.1128/AAC.00908-07.
97. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:668–74. doi:10.1086/527392.
98. Mischnik A, Werner G, Bender J, Mutters NT. Enterokokken mit speziellen Resistenzen – Epidemiologie, Hygiene und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144:553–60. doi:10.1055/a-0655-6454.
99. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61:1310–61. doi:10.1007/s00103-018-2811-2.
100. Gaca AO, Gilmore MS. Killing of VRE *Enterococcus faecalis* by commensal strains: Evidence for evolution and accumulation of mobile elements in the absence of competition. *Gut Microbes*. 2016;7:90–6. doi:10.1080/19490976.2015.1127482.
101. Murray BE, Singh KV, Heath JD, Sharma BR, Weinstock GM. Comparison of Genomic DNAs of Different Enterococcal Isolates Using Restriction Endonucleases with Infrequent Recognition Sites. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990;28:2059–63.
102. Werner G, Willems RJL, Hildebrandt B, Klare I, Witte W. Influence of Transferable Genetic Determinants on the Outcome of Typing Methods Commonly Used for *Enterococcus faecium*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41:1499–506. doi:10.1128/JCM.41.4.1499-1506.2003.

103. Werner G. Molecular Typing of Enterococci/Vre. J Bacteriol Parasitol 2013. doi:10.4172/2155-9597.S5-001.
104. Lytsy B, Engstrand L, Gustafsson Å, Kaden R. 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. Infect Genet Evol. 2017;54:74–80. doi:10.1016/j.meegid.2017.06.010.
105. Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, et al. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95:3140–5. doi:10.1073/pnas.95.6.3140.
106. Pinholt M, Larner-Svensson H, Littauer P, Moser CE, Pedersen M, Lemming LE, et al. Multiple hospital outbreaks of vanA Enterococcus faecium in Denmark, 2012-13, investigated by WGS, MLST and PFGE. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2474–82. doi:10.1093/jac/dkv142.
107. van Hal SJ, Ip CLC, Ansari MA, Wilson DJ, Espedido BA, Jensen SO, Bowden R. Evolutionary dynamics of Enterococcus faecium reveals complex genomic relationships between isolates with independent emergence of vancomycin resistance. Microb Genom 2016. doi:10.1099/mgen.0.000048.
108. Been M de, Pinholt M, Top J, Bletz S, Mellmann A, van Schaik W, et al. Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for High- Resolution Typing of Enterococcus faecium. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53:3788–97. doi:10.1128/JCM.01946-15.
109. Been M de, van Schaik W, Cheng L, Corander J, Willems RJ. Recent recombination events in the core genome are associated with adaptive evolution in Enterococcus faecium. Genome Biol Evol. 2013;5:1524–35. doi:10.1093/gbe/evt111.
110. Naumann D, Fijala V, Labischinski H, Giesbrecht P. The rapid differentiation and identification of pathogenic bacteria using Fourier transform infrared spectroscopic and multivariate statistical analysis. Journal of Molecular Structure. 1988;174:165–70. doi:10.1016/0022-2860(88)80152-2.
111. Helm D, Labischinski H, Schallehn G, Naumann D. Classification and identification of bacteria by Fourier-transform infrared spectroscopy. Journal of General Microbiology. 1991;137:69–79. doi:10.1099/00221287-137-1-69.

112. Quintelas C, Ferreira EC, Lopes JA, Sousa C. An Overview of the Evolution of Infrared Spectroscopy Applied to Bacterial Typing. *Biotechnol J* 2018. doi:10.1002/biot.201700449.
113. Holt C, Hirst D, Sutherland A, MacDonald F. Discrimination of species in the genus *Listeria* by Fourier transform infrared spectroscopy and canonical variate analysis. *Applied and Environmental Microbiology*. 1995;61:377–8.
114. Kuhm AE, Suter D, Felleisen R, Rau J. Identification of *Yersinia enterocolitica* at the Species and Subspecies Levels by Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009;75:5809–13.
115. Naumann D, Helm D, Labischinski H. Microbiological characterizations by FT-IR spectroscopy. *Nature*. 1991;351:81–2. doi:10.1038/351081a0.
116. Martak D, Valot B, Sauget M, Cholley P, Thouverez M, Bertrand X, Hocquet D. Fourier-Transform InfraRed Spectroscopy Can Quickly Type Gram-Negative Bacilli Responsible for Hospital Outbreaks. *Front Microbiol*. 2019;10:1440. doi:10.3389/fmicb.2019.01440.
117. Novais Â, Freitas AR, Rodrigues C, Peixe L. Fourier transform infrared spectroscopy: unlocking fundamentals and prospects for bacterial strain typing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:427–48. doi:10.1007/s10096-018-3431-3.
118. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut (RKI). Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Berlin; 2017.
119. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl*. 2014;57:695–732. doi:10.1007/s00103-014-1980-x.
120. Suwantararat N, Roberts A, Prestridge J, Seeley R, Speser S, Harmon C, et al. Comparison of five chromogenic media for recovery of vancomycin-resistant enterococci from fecal samples. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52:4039–42. doi:10.1128/JCM.00151-14.
121. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier P-E, Rolain JM, Raoult D. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria

- by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Clin Infect Dis. 2009;49:543–51. doi:10.1086/600885.
122. Fahr A-M, Eigner U, Armbrust M, Caganic A, Dettori G, Chezzi C, et al. Two-Center Collaborative Evaluation of the Performance of the BD Phoenix Automated Microbiology System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. Journal of Clinical Microbiology. 2003;41:1135–42. doi:10.1128/JCM.41.3.1135-1142.2003.
123. Bruker. IR Biotyper Benutzerhandbuch - Revision A; 2017.
124. SIMPSON EH. Measurement of Diversity. Nature. 1949;163:688. doi:10.1038/163688a0.
125. Hunter PR, Gaston MA. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. Journal of Clinical Microbiology. 1988;26:2465–6. doi:10.1128/jcm.26.11.2465-2466.1988.
126. Severiano A, Pinto FR, Ramirez M, Carriço JA. Adjusted Wallace coefficient as a measure of congruence between typing methods. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49:3997–4000. doi:10.1128/JCM.00624-11.
127. Carriço JA, Silva-Costa C, Melo-Cristino J, Pinto FR, Lencastre H de, Almeida JS, Ramirez M. Illustration of a common framework for relating multiple typing methods by application to macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*. Journal of Clinical Microbiology. 2006;44:2524–32. doi:10.1128/JCM.02536-05.
128. Hegstad K, Giske CG, Haldorsen B, Matuschek E, Schønning K, Leegaard TM, et al. Performance of the EUCAST disk diffusion method, the CLSI agar screen method, and the Vitek 2 automated antimicrobial susceptibility testing system for detection of clinical isolates of *Enterococci* with low- and medium-level VanB-type vancomycin resistance: a multicenter study. Journal of Clinical Microbiology. 2014;52:1582–9. doi:10.1128/JCM.03544-13.
129. Werner G, Klare I, Witte W. The current MLVA typing scheme for *Enterococcus faecium* is less discriminatory than MLST and PFGE for epidemic-virulent, hospital-adapted clonal types. BMC Microbiol 2007. doi:10.1186/1471-2180-7-28.

130. Hu Y, Zhou H, Lu J, Sun Q, Liu C, Zeng Y, Zhang R. Evaluation of the IR Biotyper for *Klebsiella pneumoniae* typing and its potentials in hospital hygiene management. *Microb Biotechnol* 2020. doi:10.1111/1751-7915.13709.
131. Grundmann H, Hori S, Tanner G. Determining confidence intervals when measuring genetic diversity and the discriminatory abilities of typing methods for microorganisms. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39:4190–2. doi:10.1128/JCM.39.11.4190–4192.2001.
132. Nallapareddy SR, Duh R-W, Singh KV, Murray BE. Molecular Typing of Selected *Enterococcus faecalis* Isolates: Pilot Study Using Multilocus Sequence Typing and Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40:868–76. doi:10.1128/JCM.40.3.868-876.2002.
133. Chu G, Vollrath D, Davis RW. Separation of Large DNA Molecules by Contour- Clamped Homogeneous Electric Fields. *Science*. 1986;234:1582–5.
134. Vogt S, Löffler K, Dinkelacker AG, Bader B, Autenrieth IB, Peter S, Liese J. Fourier-Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy for Typing of Clinical *Enterobacter cloacae* Complex Isolates. *Front Microbiol*. 2019;10:2582. doi:10.3389/fmicb.2019.02582.
135. Duerkop BA, Palmer KL, Horsburgh MJ. Enterococcal Bacteriophages and Genome Defense. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston; 2014. p. 421–464.
136. Bayjanov JR, Baan J, Rogers MRC, Troelstra A, Willems RJL, van Schaik W. *Enterococcus faecium* genome dynamics during long-term asymptomatic patient gut colonization. *Microb Genom* 2019. doi:10.1099/mgen.0.000277.
137. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, Rice TW, Weinstein RA. Stability of Vancomycin-Resistant Enterococcal Genotypes Isolated from Long-Term–Colonized Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998;177:378–82.
138. Messina JA, Sinha R, Starr K, Arshad M, Alexander BD, Chao NJ, Sung AD. Clinical and Genomic Characterization of Recurrent Enterococcal Bloodstream Infection in Patients With Acute Leukemia. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy107. doi:10.1093/ofid/ofy107.
139. Dinkelacker AG, Vogt S, Oberhettinger P, Mauder N, Rau J, Kostrzewa M, et al. Typing and Species Identification of Clinical *Klebsiella* Isolates by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Matrix-Assisted Laser Desorption

- Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology* 2018. doi:10.1128/JCM.00843-18.
140. Liese J, Schüle L, Oberhettinger P, Tschörner L, Nguyen T, Dörfel D, et al. 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* 2019. doi:10.1128/AAC.01978-18.
141. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, Diener-West M, Powe NR, Brower RG, et al. Vancomycin-sensitive and vancomycin-resistant enterococcal infections in the ICU: attributable costs and outcomes. *Intensive Care Med*. 2002;28:692–7. doi:10.1007/s00134-002-1276-8.
142. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Pottinger JM, Herwaldt LA, Zembower TR, Noskin GA, et al. Improving the assessment of vancomycin-resistant enterococci by routine screening. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;195:339–46. doi:10.1086/510624.
143. Karki S, Land G, Aitchison S, Kennon J, Johnson PDR, Ballard SA, et al. Long-term carriage of vancomycin-resistant enterococci in patients discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51:3374–9. doi:10.1128/JCM.01501-13.
144. Dubin KA, Mathur D, McKenney PT, Taylor BP, Littmann ER, Peled JU, et al. Diversification and Evolution of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* during Intestinal Domination. *Infect Immun* 2019. doi:10.1128/IAI.00102-19.
145. Leclercq R, Dutka-Malen S, Duval J, Courvalin P. Vancomycin resistance gene *vanC* is specific to *Enterococcus gallinarum*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1992;36:2005–8. doi:10.1128/aac.36.9.2005.
146. Woodford N, Chadwick PR, Morrison D, Cookson BD. Strains of Glycopeptide-Resistant *Enterococcus faecium* Can Alter Their *van* Genotypes during an Outbreak. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35:2966–8.
147. Bonten MJM, Hayden MK, Nathan C, van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet*. 1996;348:1615–9. doi:10.1016/S0140-6736(96)02331-8.

148. Werner G, Fleige C, Neumann B, Bender JK, Layer F, Klare I. Evaluation of DiversiLab®, MLST and PFGE typing for discriminating clinical *Enterococcus faecium* isolates. *J Microbiol Methods*. 2015;118:81–4. doi:10.1016/j.mimet.2015.08.019.
149. Lam MMC, Seemann T, Bulach DM, Gladman SL, Chen H, Haring V, et al. Comparative analysis of the first complete *Enterococcus faecium* genome. *Journal of Bacteriology*. 2012;194:2334–41. doi:10.1128/JB.00259-12.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wulf Schneider für die Überlassung des spannenden Themas, die pragmatische Hilfe bei den ersten Schritten in Bezug auf experimentelle Forschung und die unkomplizierte und umfassende Unterstützung zu jedem Zeitpunkt des Entstehungsprozesses. Die konstruktive Zusammenarbeit und seine große Begeisterungsfähigkeit für die spannenden Details dieser Arbeit habe ich in den vergangenen Jahren sehr zu schätzen gelernt.

Auch beim restlichen Team der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie möchte ich mich für die umfassende Hilfe bedanken, besonders bei Maria Kurz, die mit schier unendlicher Geduld nicht nur ihr Labor, sondern auch ihren Erfahrungsschatz mit den Doktoranden geteilt hat und dabei stets mit Rat und Hilfe zur Stelle war. Mein Dank gilt auch Alexandra Simbeck für die gründliche Vorarbeit und Einarbeitung sowie die angenehme Zusammenarbeit.

Besonders ist hier auch Philipp Willmertinger hervorzuheben, dem ich für die stets produktive Zusammenarbeit und sein unerschöpfliches Engagement rund um das von uns gemeinsam bearbeitete Thema danken möchte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Freundin Marie Pohle für den uneingeschränkten Rückhalt während aller Phasen der Promotion sowie meinen Eltern, deren bedingungslose Unterstützung in jeglicher Hinsicht mein Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

10 Lebenslauf

Name:	Rüffer
Vorname:	Lucas
Geburtsdatum:	19.09.1995
Geburtsort:	Bad Neustadt a. d. Saale

Berufliche Tätigkeit

11/2021-09/2022	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Erlangen
Ab 10/2022	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Kinderanästhesie an der Klinik St. Hedwig Regensburg

Ausbildung

06/2021	Approbation als Arzt
10/2014 – 05/2021	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2014	Abitur am Johann-Philipp-von-Schönborn-Gymnasium Münnerstadt