

Aus der Abteilung
für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Prof. Dr. Wulf Schneider
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Molekulare Epidemiologie von Vancomycin-resistenten
Enterokokken am Universitätsklinikum Regensburg 2018 – 2019

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Isabelle Anna Hug

2023

Aus der Abteilung
für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Prof. Dr. Wulf Schneider
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Molekulare Epidemiologie von Vancomycin-resistenten
Enterokokken am Universitätsklinikum Regensburg 2018 – 2019

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Isabelle Anna Hug

2023

Dekan

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter

Prof. Dr. Wulf Schneider

2. Berichterstatter

PD Dr. Frank Hanses

Tag der mündlichen Prüfung

15.05.2023

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Die Gattung <i>Enterococcus</i>	11
1.1.1 Charakteristika	11
1.1.2 Epidemiologie <i>E. faecium</i> und <i>E. faecalis</i>	12
1.2 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).....	13
1.2.1 Antibiotikaresistenzen.....	13
1.2.2 Mechanismus der Glykopeptid-Resistenz.....	14
1.2.3 Epidemiologie VRE.....	17
1.2.4 Kolonisation und Transmission.....	20
1.2.5 Transmissionskontrolle und Hygienemanagement.....	22
1.3 Genotypische Methoden in der Infektionsepidemiologie.....	23
1.3.1 Pulsed-Field-Gelelektrophorese	24
1.3.2 Multilokus-Sequenz-Typisierung.....	24
1.3.3 Whole Genome Sequencing.....	24
1.3.4 Vergleich PFGE, MLST und WGS.....	27
1.4 Populationsanalysen.....	29
1.4.1 Hospitaladaptierte <i>E. faecium</i> -Stämme	29
1.4.2 Populationsanalysen und WGS	30
2 Fragestellung.....	32
3 Material und Methoden.....	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.1.1 Datenerhebung	33
3.1.2 Patienten mit mehreren negativen Perianal- / Rektalabstrichen.....	34
3.1.3 Alter und Geschlecht.....	35

3.1.4	Nachweis der VRE-Kolonisation oder -Infektion	35
3.2	VRE-Isolate	37
3.2.1	Summe aller Isolate	38
3.2.2	Erstisolate	38
3.2.3	Screeningbefunde vor dem Erstdnachweis	38
3.2.4	Prävalenz der VRE-Isolate in Screeningbefunden am UKR	39
3.3	Nachweismethoden und Screeningmaßnahmen am UKR.....	40
3.3.1	Screeningmaßnahmen und –verfahren bei VRE	40
3.3.2	Kultureller Nachweis von VRE	41
3.4	Stationärer Verlauf der VRE-Patienten und VRE-Statistik	42
3.4.1	Datenerfassung.....	42
3.4.2	Linelist.....	43
3.4.3	Risikoprofil der Stationen	44
3.4.4	Hygienemaßnahmen bei VRE	45
3.5	Analyse potenzieller Transmissionen mittels WGS.....	46
3.5.1	Patientenauswahl.....	46
3.5.2	Auswahl der sequenzierten Isolate	46
3.5.3	Durchführung des WGS.....	47
3.6	Verwendete Software.....	48
3.7	Ethikvotum zum Forschungsvorhaben.....	48
4	Ergebnisse	49
4.1	Patientenkollektiv	49
4.1.1	Geschlecht und Alter der Patienten	49
4.1.2	Zeitpunkt des VRE-Erstdnachweises.....	50
4.1.3	Zeitraum bis zur Kolonisation oder Infektion.....	51
4.1.4	Patienten mit mehreren negativen Perianal- / Rektalabstrichen.....	53
4.2	VRE-Isolate	54
4.2.1	Entnahmeort klinischer Materialien.....	55
4.2.2	Einsender der VRE-Isolate nach Stationen und Fachdisziplinen.....	57

4.2.3	Verteilung der Isolate nach Resistenzgenotyp auf die Stationen.....	61
4.2.4	Verteilung der VRE-Isolate über den Untersuchungszeitraum hinweg...	64
4.2.5	Folgeisolate.....	66
4.3	Screening	68
4.3.1	VRE-Prävalenz bei Screeningmaßnahmen	68
4.3.2	Screeningmaßnahmen vor dem VRE-Erstnachweis.....	68
4.3.3	Anzahl der negativen Screeningbefunde	69
4.3.4	Zeitraum vom negativen Screening bis zum Erstnachweis	70
4.3.5	Materialherkunft nach negativem Screening.....	72
4.4	VRE-Belastung und Transmission am UKR.....	73
4.4.1	VRE-Tage	74
4.4.2	VRE-Fälle.....	76
4.4.3	VRE-Patienten	77
4.4.4	Mögliche nosokomiale VRE-Transmissionen	79
4.4.5	Mittlere tägliche VRE-Last	82
4.4.6	VRE-Tage pro Fall	83
4.4.7	Inzidenzdichte der VRE-Fälle	84
4.4.8	VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate.....	86
4.5	VRE-Belastung und Analyse möglicher Transmissionsereignisse der Stationen am UKR	88
4.5.1	Station 11 – Gefäßchirurgie	89
4.5.2	Station 12 – Strahlentherapie	90
4.5.3	Station 13 – Nuklearmedizin.....	91
4.5.4	Station 14 – Gastroenterologie	92
4.5.5	Station 15 – Gastroenterologie	93
4.5.6	Station 17 – Nephrologie	95
4.5.7	Station 18 – Kardiologie.....	97
4.5.8	Station 19 – Kardiologie.....	98
4.5.9	Station 20 – Hämatonkologie.....	99

4.5.10	Station 21 – Hämatookologische Isolierstation	100
4.5.11	Station 22 – Palliativstation	103
4.5.12	Station 46 – Thoraxchirurgie und Pneumologie	104
4.5.13	Station 48 – Augenheilkunde und Viszeralchirurgie	105
4.5.14	Station 50 – HNO	106
4.5.15	Station 51 – HNO	107
4.5.16	Station 52 – Dermatologie	108
4.5.17	Station 53 – Dermatologie	109
4.5.18	Station 54 – Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie	110
4.5.19	Station 55 – Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie	111
4.5.20	Station 56 – Viszeral- und Gefäßchirurgie	112
4.5.21	Station 57 – Viszeralchirurgie	113
4.5.22	Station 58 – Neurochirurgie und Handchirurgie	115
4.5.23	Station 59 – Neurochirurgie und Unfallchirurgie	116
4.5.24	Station 60 – IMC der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie	117
4.5.25	Station 61 – Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie	119
4.5.26	Station 70 – Interdisziplinäre Aufnahmestation	120
4.5.27	Station 81 – Pädiatrische Intensivstation	121
4.5.28	Station 84 – Pädiatrie	122
4.5.29	Station 90 – Operative Intensivstation	123
4.5.30	Station 91 – Neurochirurgische Intensivstation	125
4.5.31	Station 92 – Internistische Intensivstation	126
4.5.32	Station 93 – Internistische Intensivstation	128
4.5.33	Station 97 – Intensivstation der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie	130
4.6	Punktuelle Sequenzierung mittels WGS	132
4.6.1	Station 20 - Hämatookologie	136
4.6.2	Station 21 – Hämatookologische Isolierstation	138
4.6.3	Station 90 – Operative Intensivstation	144
4.6.4	Station 92 – Internistische Intensivstation	148

4.6.5	Station 93 – Internistische Intensivstation.....	153
4.6.6	Erstnachweise Mai 2018.....	157
5	Diskussion.....	161
5.1	Patientenkollektiv.....	162
5.1.1	Geschlecht und Alter der Patienten.....	162
5.1.2	Nachweis des VRE.....	163
5.1.3	Zeitraum bis zur Kolonisation.....	164
5.1.4	Patienten mit mehreren negativen VRE-Abstrichen.....	165
5.2	VRE-Isolate.....	166
5.2.1	Anzahl, und Entnahmestellen der VRE-Isolate.....	166
5.2.2	Folgeisolate und Prävalenz der positiven Screeningbefunde.....	168
5.2.3	Stationen und Abteilungen als Einsender von VRE-Isolaten.....	169
5.2.4	Verteilung und zeitliche Entwicklung der Resistenzgenotypen.....	170
5.2.5	Ergebnisse des WGS und der Erstnachweise im Mai 2018.....	173
5.3	Screening.....	177
5.4	VRE-Belastung und Transmission der Stationen am UKR.....	180
5.4.1	Gastroenterologie – die Stationen 14 und 15.....	182
5.4.2	Viszeralchirurgie – die Stationen 48, 56 und 57.....	184
5.4.3	Nephrologie – die Station 17.....	185
5.4.4	Hämatookologie – die Stationen 20 und 21.....	187
5.4.5	Internistische Intensivstationen – die Stationen 92 und 93.....	191
5.4.6	Operative Intensivstation – die Station 90.....	195
5.5	Schlussfolgerung.....	197
5.6	Limitationen und Ausblick.....	200
5.7	Zusammenfassung.....	202
6	Literaturverzeichnis.....	204
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	227
7.1	Abbildungen.....	227
7.2	Tabellen.....	233

8	Anhang	234
8.1.1	Bezeichnung mikrobiologischer Materialien.....	234
8.1.2	Stationen und Fachdisziplinen des UKR.....	235
8.1.3	Patientenauswahl für die Gesamtgenomsequenzierung	236
	Danksagungen	239

Abkürzungsverzeichnis

AFPL	Amplified Fragment Length Polymorphism
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
BE	Blutentnahme = nephrologische Poliklinik
CC	klonaler Komplex
cgMLST	<i>core genome</i> Multilokus-Sequenz-Typisierung
CT	Komplextyp
DRG	Diagnosebezogene-Fallgruppen-Codierung
<i>E.</i>	<i>Enterococcus</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HTG	Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
IMC	Intermediate Care
ITS	Intensivstation
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilokus-Sequenz-Typisierung
MLVA	Multiple-Locus Variable Number of Tandem Repeats Analysis
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MST	Minimum Spanning Tree
MSU	Mittelstrahlurin
NGS	Next Generation Sequencing
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Enterokokken
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFGE	Pulsed-Field-Gelelektrophorese
RKI	Robert Koch-Institut
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
ST	Sequenztyp
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
USZ	Untersuchungszeitraum
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRE _{fm}	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i>
VSE	Vancomycin-sensible Enterokokken
wgMLST	<i>whole genome</i> Multilokus-Sequenz-Typisierung
WGS	Whole Genome Sequencing

1 Einleitung

1.1 Die Gattung *Enterococcus*

1.1.1 Charakteristika

Enterokokken sind ubiquitär vorkommende, grampositive, Katalase-negative, kokkoide Bakterien. Bei mikroskopischer Betrachtung können sie einzeln, gepaart oder in Form kurzer Ketten angeordnet zu erkennen sein. Als fakultativ anaerobe Bakterien sind sie ein Teil des physiologischen Darmmikrobioms von Menschen und Tieren. Darüber hinaus können sie auch auf der Haut, im Urogenitaltrakt oder den Gallenwegen ohne Krankheitswert auftreten [1–3].

Lange wurden Enterokokken zur Spezies der Streptokokken der Lancefield Gruppe D gezählt, da sie an Ihrer Zelloberfläche eine Lipoteichonsäure mit dem entsprechenden Antigen vorweisen. Dies änderte sich 1984, als molekulare Methoden in der Mikrobiologie ihren Einzug hielten. So zeigten Schleifer und Klipper-Bälz 1984, dass Enterokokken einer eigenen Gattung zuzuordnen sind [4]. Mittlerweile sind über 40 verschiedene Enterokokken-Spezies bekannt, wobei insbesondere *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) und *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) als Verursacher nosokomialer Infektionen humanmedizinische Bedeutung besitzen. Seltener können auch *E. casseliflavus*, *E. hirae*, *E. avium*, *E. durans* oder *E. gallinarum* als Verursacher relevanter Infektionen in Frage kommen [1,5,6].

Enterokokken beeindrucken durch eine ausgesprochene Widerstandsfähigkeit gegen äußere Umwelteinflüsse. So können sie Schwankungen des pH-Wertes zwischen 4,6 – 9,9 (Optimum bei pH 7,5) und Hitzeeinwirkungen von bis zu 60 °C über 30 min überdauern. Auch hohen Kochsalzkonzentrationen bis 6,5 % und gegenüber 40 %iger Gallensäure können sie widerstehen, auf Blutagarplatten zeigen sie ein variables Hämolyseverhalten. Diese Charakteristika, sowie die Fähigkeit, Aesculin zu hydrolysieren, werden unter anderem zur phänotypischen Identifikation herangezogen [1,7].

Durch dieses hohe Maß an Anpassungsfähigkeit kommen Enterokokken auch in der Erde, im Wasser, auf Pflanzen oder in Lebensmitteln vor und sind in der Lage, Wochen bis Monate auf abiotischen Oberflächen zu überdauern, was zu ihrer Transmission beiträgt [8,9].

1.1.2 Epidemiologie *E. faecium* und *E. faecalis*

Enterokokken sind opportunistische Erreger, welche insbesondere bei immunsupprimierten oder multimorbiden Patienten und Neugeborenen eine behandlungsbedürftige Infektion verursachen können.

Aufgrund der großen Anpassungsfähigkeit und Tenazität und der hieraus resultierenden Ausbreitung sollte dieses Gefahrenpotential nicht unterschätzt werden. So sind Enterokokken laut einer stichprobenartigen Prävalenzuntersuchung des Nationalen Referenzentrums für Enterokokken (NRZ) im Jahr 2016, die zweithäufigsten Erreger (14,3 %) nosokomialer Infektionen in deutschen Krankenhäusern [5]. In vielen Fällen handelt es sich um eine endogene Infektion nach primärer intestinaler Besiedlung. Hier kommt es häufig zu komplizierten Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Katheter-assoziierten Infektionen oder auch Endokarditiden [3]. Diese können in lebensbedrohlichen Septikämien münden, welche je nach Population und Spezies eine Letalität von 30 – 50 % aufweisen [10,11].

In älteren Übersichtsartikeln wird *E. faecalis* mit 90 % im Gegensatz zu *E. faecium* mit 10 % als die deutlich dominierende, Infektionen verursachende Spezies beschrieben [12,13]. Im Laufe der letzten 20 Jahre konnte in Deutschland und auch weltweit eine Verschiebung dieses Verhältnisses Richtung *E. faecium* beobachtet werden [3,14]. In den Antibiotikaresistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie ist ein rapider Anstieg in Mitteleuropa ab Beginn des 21. Jahrhunderts an *E. faecium* Isolaten zu erkennen: 9,3 % (1998) → 15,7 % (2001) → 24,4 % (2004) → 33,9 % (2007) → 41,4 % (2010) [3]. Auch im Rahmen der Punkt-Prävalenzuntersuchung des NRZ im Jahr 2016 zeigt sich bei nosokomialen Infektionen eine beinahe gleichwertige Verteilung der beiden Spezies als Verursacher nosokomialer Infektionen (*E. faecium* 44,9 %, *E. faecalis* 55,1 %) [5].

Der Anstieg der Spezies *E. faecium* geht einher mit einem zunehmend endemischen Auftreten hospital-adaptierter *E. faecium*-Stämme mit Ampicillin- und mittlerweile auch Glykopeptid-Resistenz. Die Weltgesundheitsorganisation stufte Vancomycin-resistente *E. faecium* (VRE_{fm}) unlängst als bakterielle Erreger ein, für welche die Entwicklung neuer wirksamer Antibiotika dringend notwendig sei [15].

1.2 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

1.2.1 Antibiotikaresistenzen

Enterokokken weisen ein breites Spektrum intrinsischer und erworbener Antibiotikaresistenzen auf, welche je nach Spezies leicht divergieren können. So sind häufig eingesetzte Antibiotikaklassen wie Cephalosporine oder semisynthetische Penicilline grundsätzlich unwirksam und kommen somit nicht zur Behandlung von Infektionen in Frage [16,17].

Üblicherweise werden zur Behandlung von *E. faecalis* Aminopenicilline wie Amoxicillin oder Ampicillin eingesetzt, welche bei schwerwiegenderen Infektionen, wie einer Endokarditis, mit Gentamicin oder Ceftriaxon kombiniert werden. Hierdurch lassen sich synergistische Effekte erzielen, für die jedoch eine hohe Wirksamkeit beider verwendeter Medikamente notwendig ist [18].

Enterokokkenstämme, welche im hospitalen Umfeld auftreten, weisen jedoch mittlerweile zunehmend Resistenzen sowohl gegen Fluorchinolone als auch Aminopenicilline auf. Mittlerweile sind > 90 % der hospitaladaptierten *E. faecium* Stämme resistent gegen Ampicillin bzw. Amoxicillin [6]. Diese Resistenz wird vermittelt durch Mutationen oder Rekombinationen des Angriffspunktes der Aminopenicilline, dem Penicillin-Bindeprotein 5 [19]. In diesem Fall gilt das Antibiotikum Vancomycin als Therapeutikum der Wahl. Umso besorgniserregender ist das zunehmende Auftreten der Glykopeptid-Resistenz, da in diesen Fällen auf Reserveantibiotika wie Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin ausgewichen werden muss [6,20]. Doch auch gegen diese Antibiotikaklassen sind Resistenzen bekannt, wenngleich diese noch selten sind. Für Linezolid liegen die Resistenzraten in den letzten Jahren stabil bei < 1 %. Jedoch zeigt sich eine Häufung bei vermehrtem Einsatz, was durchaus als problematisch anzusehen ist [21]. Zudem zeichnet sich Linezolid durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil mit potenzieller Myelosuppression und dem gehäuftem Auftreten eines lebensbedrohlichen serotonergen Syndroms aus [22].

Eine Übersicht über die natürlich auftretenden und erworbenen Resistenzen zeigt Tabelle 1. Auf die klinisch relevante Glykopeptid-Resistenz und deren Mechanismus wird im nächsten Kapitel näher eingegangen.

Tabelle 1: Natürliche und erworbene Resistenzen bei Enterokokken nach Klare et al. [3].

Intrinsische Resistenzen	Erworbene Resistenzen
Cephalosporine	Ampicillin (meist <i>E. faecium</i>)
Semisynthetische Penicilline z. B. Flucloxacillin	Tetracycline, inklusive der neuen Generation (Tigecyclin)
Monobactame	Aminoglykoside (high-level Resistenz)
Polymyxine	Makrolide
Licosamide	Chloramphenicol
Streptogramine (nur <i>E. faecalis</i>)	Streptogramine
Mupirocin (nur <i>E. faecalis</i>)	Fluorchinolone
Aminoglykoside (low-level Resistenz)	Oxazolidinone und Daptomycin
Vancomycin (low-level Resistenz <i>E. gallinarum</i> und <i>E. casseliflavus</i>)	Glykopeptide (Vancomycin und Teicoplanin)

1.2.2 Mechanismus der Glykopeptid-Resistenz

Die beiden wichtigsten Vertreter der Glykopeptid-Antibiotika sind Vancomycin und Teicoplanin. Diese wirken bakterizid gegen grampositive Bakterien, indem sie die Zellwandsynthese beeinträchtigen. Im Unterschied zu Beta-Lactam-Antibiotika kommt es nicht zu einer Hemmung der am Zellwandaufbau beteiligten Enzyme, sondern die Wirkung erfolgt durch sterische Behinderung des Substrats [23]. Die mehrschichtige Zellwand grampositiver Bakterien besteht aus glykosidisch verbundenen Zuckerderivaten (N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure), welche über Peptidreste miteinander quervernetzt werden und als Peptidoglykane bezeichnet werden. Vancomycin bindet an die endständigen D-Alanyl-D-Alanin-Reste der Aminosäureseitenkette (ein Pentapeptid) der Peptidoglykane. Infolge der sterischen Behinderung können die zellwandaufbauenden Enzyme nicht mehr an den D-Alanyl-D-Alanin-Rest binden, wodurch die Quervernetzung unterbleibt. Im Verlauf kommt es so zur Bildung eines instabilen Murreinsacculus mit Lyse der Zelle (siehe Abbildung 1), [24,25].

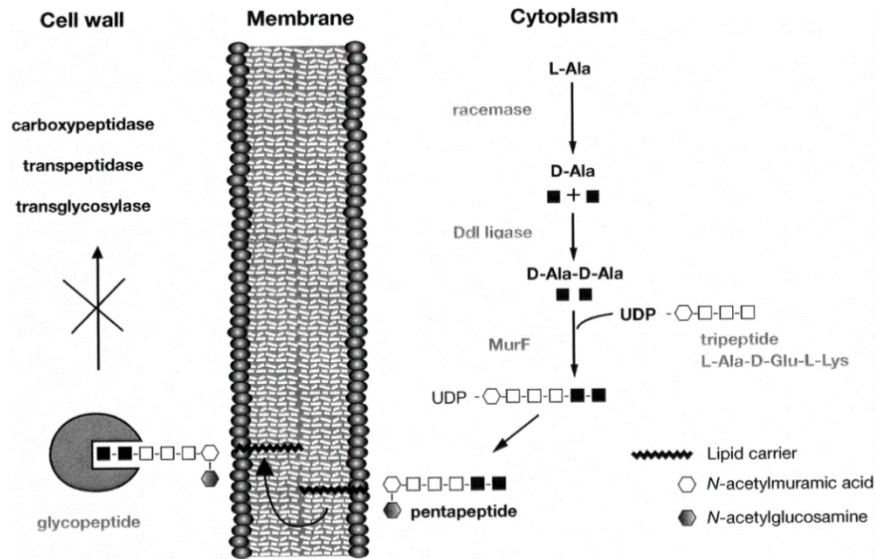


Abbildung 1: Darstellung, wie Glykopeptid-Antibiotika in die Peptidoglykanschleife eingreifen. Glykopeptide binden an den D-Alanyl-D-Alanin-Rest des für die Quervernetzung der Zellwand notwendigen Pentapeptids. Dadurch kommt es zu einer sterischen Behinderung des Substrats der zellwandaufbauenden Enzyme Transglycosylase, Transpeptidase und Carboxypeptidase. Ddl-Ligase = D-Alanyl-D-Alanyl-Ligase, MurF = eine Synthetase, UDP = Uridindiphosphat. Abbildung aus Courvalin et al. [25].

Der Resistenzmechanismus gegen Glykopeptide manifestiert sich bereits sehr früh im Ablauf der Peptidoglykanschleife. Durch eine veränderte Substratspezifität der Ligase kommt es zu Beginn nicht zur Synthese eines D-Alanyl-D-Alanyl-Dipeptids, sondern stattdessen zum Einbau von Lactat oder Serin. Dies hat eine bis um den Faktor 1000 verminderte Bindungsaffinität von Vancomycin (und in geringerem Maß auch Teicoplanin), mit einhergehendem Wirkverlust zur Folge [24].

Es existiert nicht nur eine Variante der Glykopeptid-Resistenz, sondern es zeigen sich phänotypische und genotypische Unterschiede, welche auch klinische Relevanz haben. Mittlerweile sind neun verschiedene genetische Varianten bekannt, welche nach der entsprechenden Ligase mit erweiterter Substratspezifität benannt sind: *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* und *vanN* und *vanC*. Klinische Relevanz besitzen jedoch nur die Genotypen *vanA* und *vanB* [26]. *vanC* nimmt eine Sonderstellung ein, da es sich hier um eine intrinsische low-level Resistenz der Spezies *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* handelt [25].

VanA-positive VRE-Isolate weisen eine kombinierte high-level Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin auf. *VanB*-positive VRE-Isolate sind hingegen in vitro noch Teicoplanin sensibel und die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Vancomycin variiert stark. Diese kann durchaus im niedrigen Bereich von 16 – 32 µg/ml oder darunter

liegen. 2012 erfolgte daher eine Anpassung der Grenzwerte, welche durch das Netzwerk des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) festgelegt wurden. Demnach sind nach aktuellem Standard Enterokokken bereits bei einer MHK $> 4 \mu\text{g/ml}$ für Vancomycin und einer MHK $> 2 \mu\text{g/ml}$ für Teicoplanin als resistent zu bewerten (Grenzwerte einsehbar unter „*EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0,2019*“). Dies hat eine bessere Erfassung von VRE zur Folge, weil Enterokokken zuvor mit einer MHK von 8 – 16 $\mu\text{g/ml}$ formal noch als intermediär oder sensibel galten [3,27].

Beide Resistenzvarianten sind durch Vancomycin induzierbar und sind sowohl chromosomal als auch auf Plasmiden lokalisiert und somit konjugativ durch horizontalen Gentransfer übertragbar. Die Resistenzgene liegen auf beweglichen Abschnitten der Desoxyribonukleinsäure (DNA), sogenannten Transposons, welche sowohl für *vanA* (Tn1546) als auch *vanB* (Tn1547, Tn1549, Tn5382) charakterisiert wurden [24,25]. Eine Übersicht über die beiden humanmedizinisch relevanten Genotypen *vanA* und *vanB* im direkten Vergleich zeigt Tabelle 2.

VanC ist ausschließlich chromosomal codiert, konstitutiv exprimiert und ist nicht übertragbar [28].

Tabelle 2: Vergleich der humanmedizinisch relevanten Resistenzgene *vanA* und *vanB* bei Vancomycin-resistenten Enterokokken. MHK = minimale Hemmkonzentration. Abbildung in Anlehnung an Werner et al. [29].

	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
MHK _{Vancomycin} [$\mu\text{g/mg}$]	16 – 1000	4 – 32
MHK _{Teicoplanin} [$\mu\text{g/mg}$]	4 – 512	0,5 – 1
Lokalisation	Plasmid > Chromosom	Chromosom > Plasmid
Transposon	Tn1546	Tn1547, Tn1549, Tn5382
Ligase-Gen	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
Ligase-Produkt	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac

Für den Resistenzmechanismus ist jedoch nicht nur die namensgebende Ligase verantwortlich, sondern mehrere induzierbare Proteine. Das *vanA*-Operon liegt auf Transposon Tn1546 und besteht aus insgesamt fünf Resistenzgenen (*vanHAXYZ*) sowie zwei regulatorischen Genen (*vanRS*), (siehe Abbildung 2). Unter Anwesenheit von Vanco-

mycin kommt es zur Autophosphorylierung von *vanS* mit Aktivierung einer Histidinkinase-Funktion und Übertragung des Phosphatrests auf den Regulator *vanR*. Es kommt zur Expression des entsprechenden Proteins, welches als Transkriptionsfaktor an die Promotoren sowohl von *vanR/S* als auch *vanHAXYZ* bindet. VanH fungiert als Dehydrogenase, die Pyruvat zu D-Lactat reduziert. *VanX* codiert für eine D, D-Dipeptidase, welche die Spaltung des Dipeptids D-Alanin-D-Alanin zu zwei einzelnen Aminosäuren katalysiert. Hierdurch kommt es zu einem Abbau des natürlicherweise konstitutiv synthetisierten Pentapeptidrests, welcher noch als Angriffspunkt für Glykopeptide fungieren könnte. Der VanA-Ligase stehen nur D-Alanin und D-Lactat als einzelne Substrate zur Verfügung, das entsprechende Depsipeptid kann synthetisiert werden. VanY übernimmt als D, D-Carboxypeptidase eine Hilfsfunktion, indem bei unvollständiger Aktivität der D, D-Dipeptidase die hydrolytische Spaltung des D-Alanin-Rests erfolgen kann. *VanZ* codiert vermutlich die Teicoplanin-Resistenz [24,25,30]. Das *vanB*-Operon weist einen ähnlichen Mechanismus auf, ist jedoch nicht durch Teicoplanin induzierbar [25].

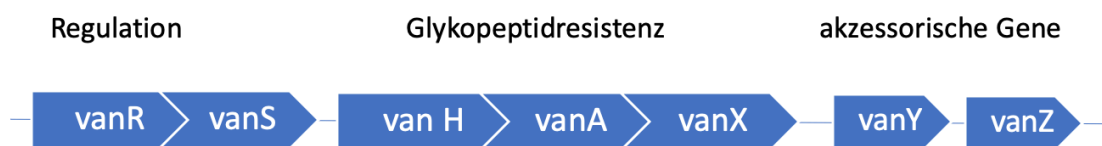


Abbildung 2: Schematische Darstellung des *vanA*-Operons nach Courvalin et. al [25]. *VanR* = Regulator, *vanS* = Sensor, *vanH* = Dehydrogenase, *vanA* = Ligase, *vanX* = D, D-Dipeptidase, *vanY* = D, D-Carboxypeptidase, *vanZ* = Teicoplanin-Resistenz. Pfeile zeigen die Richtung der Transkription an.

1.2.3 Epidemiologie VRE

Erstmals beschrieben wurden VRE im Jahr 1986 in Frankreich und auch in England. Bereits von Beginn an wurden Ihre Ausbreitung bei eingeschränkten Möglichkeiten zur antibiotischen Behandlung als besorgniserregend eingestuft [31,32].

Obwohl erstmalig in Europa beschrieben, begann der Vormarsch von VRE Anfang der 1990er Jahre in den USA und setzte sich trotz eindämmender Maßnahmen rasch fort. In aktuellen Berichten liegt der Anteil Vancomycin-resistenter Isolate bei positiven Blutkulturen in den USA mittlerweile bei 84 % für *E. faecium* und 7 % für *E. faecalis* und ist somit eher die Regel als eine Ausnahme [33]. In Europa trat VRE zunächst nur in geringem Maß im hospitalen Umfeld auf und wurde vor allem in der (Massen-) Tierhaltung und in der Bevölkerung beobachtet. Hierbei handelte es sich vorrangig um

vanA-positive *E. faecium*. Ein relevanter Unterschied dieser zu den in den USA auftretenden hospitalen Stämmen war eine noch vorhandene Sensibilität gegenüber Ampicillin [34]. In den Fokus der Forschung geriet rasch das Glykopeptid Avoparcin, welches in Europa als wachstumsbeschleunigendes Futtermittel breit eingesetzt wurde [35,36]. Mehrere Studien belegten ähnliche molekulargenetische Strukturen zwischen Isolaten menschlichen und tierischen Ursprungs, sodass die Aufnahme von VRE über Nahrungsmittel als Möglichkeit angesehen wurde [35–38]. Dies führte 1996 zu dem Verbot von Avoparcin als Zusatzstoff im Futtermittel in der Europäischen Union. Das Verbot wurde dann 1997 umfassend umgesetzt [39,40]. In den folgenden Jahren nahm sowohl die Nachweisrate unter Masttieren als auch in der gesunden Bevölkerung ab und lag in Deutschland 1998 bei 4 % im Vergleich zu 13 % im Jahr 1993 [41].

Erste VRE-Ausbrüche in Deutschland wurden ab 1996 beschrieben. Die Resistenzraten lagen Ende des 20. Jahrhunderts im Vergleich zur endemischen Situation in den USA jedoch noch relativ niedrig bei unter 5 % für *E. faecium* [42,43]. Dies änderte sich sprunghaft ab der zweiten Hälfte 2003, als eine rasante Zunahme von VRE registriert wurde, mit lokalen Resistenzraten von bis zu 15 % [42]. Dieser Trend setzte sich in den folgenden Jahren fort und zeigte innerhalb von Deutschland regionale Unterschiede. War zwischenzeitlich 2011 von einem „VRE-Gürtel“ in Mitteldeutschland die Rede, ist seit 2015 insbesondere in Süddeutschland ein Anstieg der VRE-Raten zu registrieren (siehe Abbildung 3).

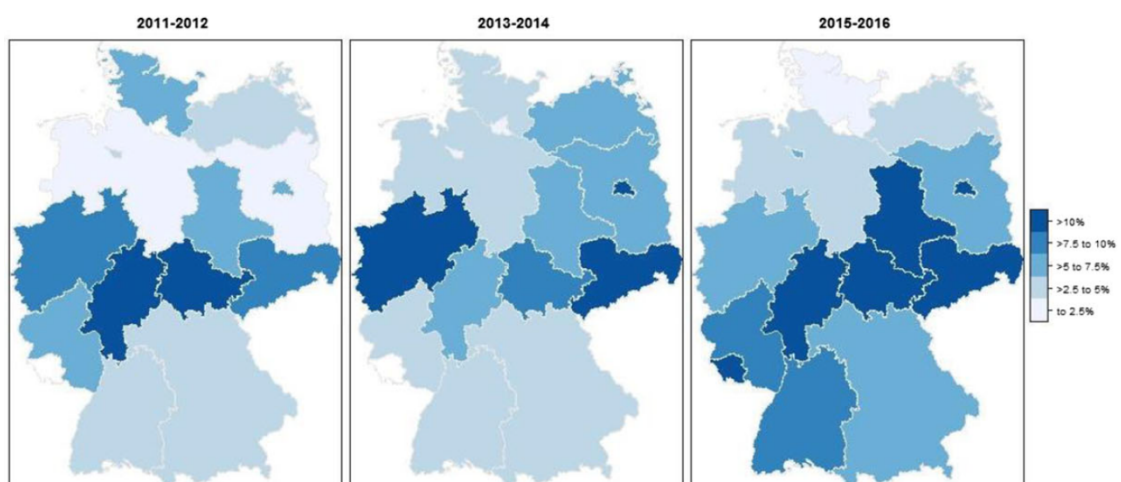


Abbildung 3: Regionale Verteilung der VRE-Raten bei Betrachtung nosokomialer Infektionen (prozentualer Anteil von VRE an nachgewiesenen Enterokokken-Infektionen) in den Jahren 2011 – 2016. Die Abbildung basiert auf den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) von Remschmidt et al. [44].

Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) wurden zuletzt für den Zeitraum 2012 – 2017 vom Robert Koch-Institut (RKI) herausgegeben. Eingeschlossen wurden insgesamt 148 Krankenhäuser, für welche kontinuierliche Daten vorhanden waren und somit eine Trendbeurteilung möglich war. Hier zeigte sich erneut ein Anstieg an VRE_{fm} von 11,2 % für 2014 auf 26,1 % im Jahr 2017 [21]. Auch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft veröffentlichte 2016 Resistenzraten im mitteleuropäischen Raum von 24,4 % bei *E. faecium*, die sich mit jenen der ARS decken [45]. Deutschland ist hier im europaweiten Vergleich somit im unteren Mittelfeld angesiedelt.

Das Hauptreservoir für VRE ist über die Jahre hinweg *E. faecium* mit über 99 %, wohingegen eine Vancomycin-Resistenz bei *E. faecalis* noch immer selten auftritt [21,46]. Auffallend ist ein zunehmender Trend zu dem vermehrten Auftreten von *vanB*-positiven VRE-Isolaten. Zu Beginn der VRE-Erfassung zeigte sich sowohl in den USA als auch in Europa eine klare Dominanz der *vanA*-Resistenzen, während Australien eine deutliche Dominanz des *vanB*-Genotyps berichtete. Ab 2009 konnte man bei den epidemiologischen Daten des RKI zur Resistenzentwicklung bei VRE eine annähernde Gleichverteilung von *vanA*- und *vanB*-positiven VRE-Isolaten erkennen. Neu war eine 2017 eingetretene Verschiebung zu einem deutlich vermehrten Aufkommen von *vanB*-positiven VRE-Isolaten, welche sich 2018 noch deutlicher abzeichnete. So lag 2018 der Anteil an *vanA*-positiven *E. faecium*-Isolaten bei 19 % im Vergleich zu 68 % von *vanB* [12,21,42,47–50].

Abbildung 4 zeigt die absoluten Einsendungen Vancomycin-resistenter *E. faecium* im Zeitraum von 2006 – 2018 an das NRZ in Wernigerode. Für die Jahre 2013 und 2014 erfolgte vom NRZ nur eine summierte Berechnung, die Isolate wurden hier zur besseren Übersicht zu gleichen Teilen auf die Jahre aufgeteilt. Auffallend ist neben den Veränderungen der *vanA*- / *vanB*-Verteilung insbesondere die absolute Zunahme aller eingesendeten VRE-Isolate an das NRZ. Der Großteil der Einsendungen stammte von Screeninguntersuchungen bzw. eingesendeten Perianal- / Rektalabstrichen. Hier spielt sicher auch die allgemeine Sensibilisierung auf multiresistente Erreger (MRE) und im Speziellen auch auf VRE eine Rolle, mit vermehrtem Screening oder auch Mehrfachtestung eines Patienten und konsekutiv einem Anstieg der Einsendungen an das NRZ [3,51].

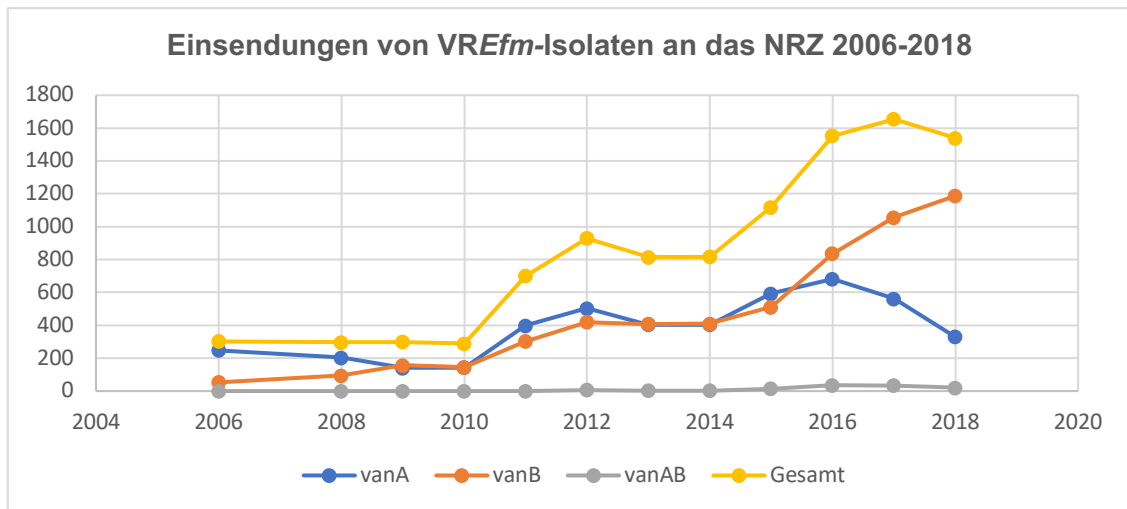


Abbildung 4: Absolute Verteilung der eingesendeten VRE_fm-Isolate an das NRZ, aufgeteilt nach den Glykopeptid-Resistenzgenotypen *vanA*, *vanB* und *vanAB*. Eigene Darstellung auf Basis der vom NRZ veröffentlichten Resistenzdaten der Jahre 2006 – 2018 [12,21,42,47–50].

1.2.4 Kolonisation und Transmission

Enterokokken sind bei gesunden Individuen zwar physiologisch Teil des Darmmikrobioms, machen jedoch zusammen mit den *Enterobacteriaceae* nur 1 % des Mikrobioms aus [3]. Durch eine Antibiotikatherapie kommt es zur Veränderung dieses Gleichgewichts. Problematisch ist der hohe Anteil vorbestehender Resistenzen hospital-assoziiertter Stämme. Breit eingesetzte Antibiotika wie Cephalosporine oder Fluorchinolone fallen in die sogenannte „Enterokokkenlücke“ [52–54]. Während andere Bakterien des Darmmikrobioms durch diese Antibiotika abgetötet werden, überleben Enterokokken dank intrinsischer Resistenzen die Therapie und können sich rasch ausbreiten. Studien zeigten bereits in der Vergangenheit, dass eine Modifikation des Antibiotikaregimes eine Abnahme der VRE-Prävalenz zur Folge hat [55]. Insbesondere auch die Gabe von Meropenem, welches häufig bei schwerkranken Patienten eingesetzt wird, wird als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung und Verbreitung von VRE eingestuft [54].

Zu unterscheiden sind die Kolonisation und Infektion mit VRE, wobei die Differenzierung häufig Schwierigkeiten bereitet. So ist der Nachweis von VRE auch in mikrobiologischen Befunden häufig Zeichen einer Kolonisation. Von einer Infektion kann nur in Zusammenschau mit der passenden Klinik gesprochen werden. Erfolgt der Nachweis in Blutkulturen kann jedoch in den meisten Fällen von einer Infektion ausgegangen werden

[3,56,57]. Asymptomatische Träger stellen das größte Reservoir dar. Schätzungsweise kommen auf einen Patienten mit einer VRE-Infektion etwa 2 – 10 Kolonisationen [24].

Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VRE sind neben einer Antibiotikatherapie eine prolongierte Hospitalisation, Diarrhoe, höheres Lebensalter, Gabe von Immunsuppressiva und Zytostatika, Behandlung einer *Clostridium-difficile*-Infektion, Intubation und mechanische Beatmung, chirurgische Eingriffe sowie chronische Dialysepflicht [6,56,58]. Insbesondere bestimmte Patientengruppen wie hämatoonkologische und neutropene oder transplantierte Patienten weisen bei Kolonisation ein erhöhtes Infektionsrisiko auf. Weinstock et al. stellten 2007 fest, dass etwa 1/3 der Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine lebensbedrohliche VRE-Sepsis entwickelten [59]. Infektionen mit VRE werden wiederum mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert im Vergleich zu Infektionen mit Vancomycin-sensiblen Enterokokken (VSE) [10,46,58,60].

Die Transmission von VRE ist von der Erreger-Dichte im Stuhl direkt abhängig, welche unter anderem durch den Selektionsdruck einer Antibiotikatherapie erhöht wird [61,62]. Im Unterschied zum Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) steht für VRE kein Dekolonisierungsschema zur Verfügung, da eine Eradikation durch das physiologische Vorkommen der Enterokokken im Darm schwierig ist [63]. Einzelne Studien berichten jedoch – zumindest auf Intensivstationen (ITS) – über Erfolge in der Transmissionsreduktion durch Waschungen mit Chlorhexidin. Eradikationsmaßnahmen mit Pro- und Präbiotika sind noch nicht systematisch in Studien untersucht worden [6,64,65]. Potenzielle Transmissionen entstehen aufgrund der hohen Tenazität und der Fähigkeiten auf abiotischen Oberflächen zu überleben nicht nur bei direktem Kontakt. Möglich sind auch indirekte Transmissionen durch das Krankenhauspersonal, kontaminierte Oberflächen und Medizinprodukte [3,9,40,66,67]. Daher kommt der Surveillance von VRE und den Maßnahmen zur Eindämmung der Transmission eine besondere Bedeutung zu [63].

1.2.5 Transmissionskontrolle und Hygienemanagement

Zur Kontrolle von VRE in Krankenhäusern stehen verschiedene Maßnahmenbündel zur Verfügung. Hierzu gehört unter anderem das aktive Screening von Patienten auf VRE. Dies wird jedoch kontrovers diskutiert und es liegt eine inkonsistente Studienlage bezüglich der Verhinderung von Ausbrüchen vor [24,46,68–70]. Sinnvoll erscheint zumindest ein risikobasiertes Screening bestimmter Patientengruppen, welche ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, da hierdurch ein Großteil der kolonisierten Patienten identifiziert werden kann [46]. Anders verhält es sich in Ausbruchssituationen, welche in der Regel nicht selbstlimitierend sind. Hier hat sich ein erweitertes VRE-Screening zur Eindämmung als erfolgsversprechend erwiesen [29,71].

Eine der wichtigsten Präventionsmaßnahmen ist die Einhaltung der Basishygiene, da hierdurch auch bei bisher unerkannten VRE-Trägern eine Transmission verhindert und die Infektionskette unterbrochen werden kann [72]. Diese kann dann je nach Patientengruppe und lokalen Gegebenheiten erweitert werden. Mögliche Komponenten sind die Erweiterung der Basishygiene mit gezielt vermehrter Desinfektion, patientenbezogenen Pflegeutensilien, das Tragen von Einmalschürzen sowie Schulungen bezüglich der Hygienemaßnahmen sowohl der Patienten als auch des Krankenhauspersonals [6,46,73,74].

Kontaktisolierungen sollten nur in Hochrisikobereichen und bei Patienten mit erhöhtem Übertragungs- und Infektionsrisiko oder in schwer einzudämmenden Ausbruchssituationen angewandt werden [6,46]. Neben hohen personellen Ressourcen, die hierfür notwendig sind, müssen auch die negativen Auswirkungen auf die betroffenen Patienten bedacht werden. Nicht nur Stigmatisierung und psychische Belastungen sind hier zu nennen, sondern es zeigt sich bei isolierten Patienten auch eine schlechtere medizinische und pflegerische Versorgung [60,75].

Da diese Maßnahmen häufig in unterschiedlicher Kombination und zeitgleich eingesetzt werden, ist eine Beurteilung der Effektivität jeder einzelnen Intervention schwierig. Zudem handelt es sich in den meisten Fällen um retrospektive Studien während eines Ausbruches [6,60].

1.3 Genotypische Methoden in der Infektionsepidemiologie

Zur Untersuchung lokaler Ausbrüche oder überregionaler Populationsanalysen wird in den letzten Jahren auf molekulare Typisierungsmethoden zurückgegriffen, welche eine immer genauere Spezifizierung der einzelnen Enterokokken-Spezies und -Stämme ermöglichen.

Tabelle 3 gibt einen kurzen Überblick über genotypischen Typisierungsmethoden [76–79]. Auf die für die Populationsanalyse und zur Eindämmung von Ausbruchsgeschehen heute unverzichtbaren Methoden der Multilokus-Sequenz-Typisierung (MLST), der Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) und insbesondere des Whole Genome Sequencing (WGS) wird in den folgenden Kapiteln detaillierter eingegangen.

Tabelle 3: Vorgehensweise und Anwendungsbereiche verschiedener Typisierungsmethoden für Enterokokken. Eigene Darstellung nach Werner et al. [29]. PFGE = Pulsed-Field-Gelelektrophorese, AFLP = Amplified Fragment Length Polymorphism, MLST = Multilokus-Sequenz-Typisierung, MLVA = Multiple-Locus Variable Number of Tandem Repeats Analysis, WGS = Whole Genome Sequencing, PCR = Polymerase-Kettenreaktion.

Methode	Prinzip	Anwendung
PFGE	Makrorestriktionsanalyse des Gesamtgenoms	Sehr gute Diskrimination, vor allem bei lokalen Ausbruchsgeschehen Stark von den Laborbedingungen abhängig
AFLP	Restriktionsenzyme zerschneiden die DNA an spezifischen Stellen. Einzelne Fragmente werden durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und über die Gelelektrophorese aufgetrennt. Längenpolymorphismen von genomischen PCR-Produkten	Aufwändig, nicht laborunabhängig reproduzierbar Abgelöst durch MLST aufgrund eines besseren Datenaustauschs zwischen den Laboren
MLST	Analyse von 7 Haushaltsgenen Zuordnung zu Sequenztypen (ST)	Bisheriger Goldstandard der Populationsanalyse
MLVA	Bestimmung anhand der Fragmentlänge in genomischen Repeat-Regionen. Amplifizierung mittels PCR und anschließender Gelelektrophorese	Wenig diskriminativ, unzureichende Kongruenz mit MLST und PFGE
WGS	Analyse des gesamten oder des <i>core genome</i> (cgMLST) Zuordnung zu Komplextypen (CT)	Möglicherweise neuer Goldstandard, der die MLST ablösen wird

1.3.1 Pulsed-Field-Gelelektrophorese

Die PFGE ist eine Methode, die sich aufgrund ihrer exzellenten Diskriminierung zur Aufklärung lokaler Ausbruchsgeschehen bewährt hat. Ergebnisse zwischen den Laboren differieren jedoch und sind somit nicht vergleichbar, da unter anderem kein einheitlicher Einsatz identischer Restriktionsenzyme erfolgt [79].

Durch den Einsatz von Restriktionsenzymen, welche die DNA an spezifischen Stellen schneiden, wird die chromosomale DNA in ca. 5 – 400 kb große Fragmente unterteilt. Diese werden dann in einem elektrisch alternierenden Spannungsfeld gelelektrophoretisch aufgeteilt. Je nach Bandenmuster kann eine Interpretation des Verwandtschaftsgrades von „identisch“ bis „Verwandtschaft unwahrscheinlich“ erfolgen [79,80].

1.3.2 Multilokus-Sequenz-Typisierung

Erstmals eingesetzt wurde die MLST bei *Neisseria meningitidis*. Rasch zeigte sich jedoch, dass sich das Verfahren zur Populationsanalyse auch auf andere Bakterien übertragen lässt [81]. Der Vorteil der MLST besteht darin, dass die Ergebnisse laborunabhängig reproduzierbar sind und somit auch ein internationaler elektronischer Datenaustausch möglich ist. Die Ergebnisse können dann in zentralen Datenbanken gespeichert werden [29].

Im Fall von *E. faecium* werden im ersten Schritt insgesamt sieben verschiedene Loci mittels PCR amplifiziert und im zweiten Schritt dann sequenziert. Hierbei handelt es sich um sogenannte „Haushaltsgene“, welche für grundlegende Stoffwechselforgänge notwendig sind, ohne die ein Überleben für das Bakterium nicht möglich ist. Dennoch weisen diese Haushaltsgene eine gewisse Variabilität auf, ohne ihre Funktion zu verlieren. Mittels MLST erfolgt der Nachweis verschiedener Allele, die dann anhand ihrer Kombinationen aus einem siebenstelligen Zahlenprofil einzelnen Sequenztypen (ST) zuzuordnen sind. Diese wiederum können zu klonalen Komplexen (CC) zusammengefasst werden [82,83].

1.3.3 Whole Genome Sequencing

Lange war die Kettenabbruchmethode nach Sanger, welche 1975 eingeführt wurde, die primäre Sequenzierungsmethode, um DNA zu entschlüsseln [84]. Durch das 1990 zur Entschlüsselung des menschlichen Genoms ins Leben gerufene Humangenomprojekt

nahm die Bedeutung der DNA-Sequenzierung zu und neuere Methoden wurden entwickelt [85]. Ronaghi, Nyren et al. entwickelten 1998 die Pyrosequenzierung, mit welcher eine deutlich schnellere DNA-Sequenzierung möglich ist. 2005 erfolgte dann die kommerzielle Einführung durch das Unternehmen 454 Life Science [86,87]. Mittlerweile stehen unterschiedliche Plattformen zur Verfügung, welche jedoch auf den gleichen Grundprinzipien und Abläufen beruhen und innerhalb kürzester Zeit mit hohem Durchsatz DNA-Abschnitte sequenzieren können. Für diese Methoden haben sich mittlerweile Begriffe wie „Next Generation Sequencing“ (NGS) oder „Second Generation Sequencing“ etabliert [87]. Die Methode des WGS kann aufgrund der hohen Diskriminierungsfähigkeit sowohl für Ausbruchssituationen als auch für phylogenetische Untersuchungen angewandt werden.

Anders als der Name vermuten lässt, kommt es nicht zu der Sequenzierung des gesamten Genoms in einem Schritt. Stattdessen werden mehrere kurze Sequenzen generiert, welche dann zusammengefasst werden und 95-99% des Genoms abdecken [88]. Zum besseren Verständnis der Methode wird im Folgenden kurz auf die einzelnen Arbeitsschritte eingegangen.

1.3.3.1 DNA Sequenzierung – Sequencing by Synthesis (Illumina©)

Nach erfolgreicher DNA-Extraktion erfolgt zunächst die Vorbereitung auf die Sequenzierung. Hierfür wird die DNA mechanisch oder mittels einer Transposase in annähernd gleich große Fragmente geschnitten (ca. 300 bp). Nach Auftrennung in DNA-Einzelstränge werden diese an ihren Enden mit Primern, Adaptoren und Indices versehen, die komplementär zu auf einer Platte fixierten Oligonukleotiden sind. Eine DNA-Polymerase bindet an die Primer, ein komplementärer Strang wird synthetisiert und die ursprüngliche DNA nach erneuter Denaturierung entfernt. Mittels „Bridge Amplification“ kommt es nun zur klonalen Amplifikation aller zuvor generierten Fragmente, um qualitativ hochwertige Einzelstränge zu erhalten. Am Ende werden nur die Vorwärtsstränge für die Sequenzierung verwendet, die Folgestränge werden nach Denaturierung erneut abgewaschen.

Im nächsten Schritt erfolgt die Zugabe fluoreszenzmarkierter Nukleotide, die bei Einbau für jede Base ein charakteristisches Lichtsignal erzeugen, welches von einer Software erkannt wird [87,89].

1.3.3.2 Datenanalyse

Nach der Sequenzierung liegen nun Tausende bis Millionen unterschiedliche sequenzierte DNA-Fragmente vor. Diese werden als *reads* bezeichnet. Nachdem die zuvor hinzugefügten Adapter, Primer und Indices sowie Abschnitte mit schlechter Qualität von einer Software erkannt und entfernt wurden, existieren zwei Herangehensweisen zur Bestimmung des Genoms [88]. Zum einen kann ein Referenzgenom herangezogen werden. Jeder *read* wird damit verglichen und somit seine (wahrscheinliche) Position im Genom bestimmt. Wichtig ist zu beachten, dass die Ergebnisse hier stark von der Auswahl des verwendeten Referenzgenoms abhängen [88].

Alternativ besteht die Möglichkeit einer *de-novo*-Assemblierung. Da zu Beginn der Aufbereitung der DNA keine Restriktionsenzyme verwendet werden, welche an spezifischen DNA-Sequenzen schneiden, liegen nun Fragmente bzw. *reads* vor, die überlappen. Mittels einer Software werden diese überlappenden Abschnitte erkannt und zu größeren DNA-Abschnitten, den *contigs* zusammengefügt. Diese *contigs* können in ihrer Summe dann einen Entwurf des Genoms (*draft genome*) abbilden, wobei teilweise Sequenzen fehlen können ([87,88,90]). Dieses Vorgehen ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

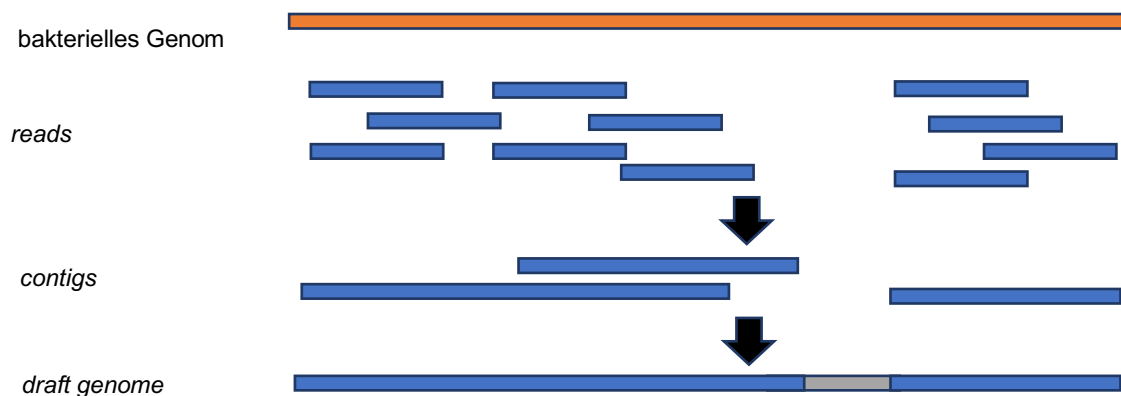


Abbildung 5: Schematische Darstellung der *de-novo*-Assemblierung. Das intakte bakterielle Genom (orange) wird zunächst in annähernd gleich große Fragmente (*reads*) zerschnitten. Anhand überlappender Sequenzen können diese dann zu *contigs* zusammengefügt werden. Hieraus entsteht ein Abbild des ursprünglichen bakteriellen Genoms. Da teilweise jedoch Sequenzen, beispielsweise aufgrund fehlender Überlappung, nicht zuzuordnen sind (grauer Bereich), ist dies lediglich eine Annäherung an das bakterielle Genom, welches als *draft genome* bezeichnet wird. Eigene Darstellung nach Carriço et al. [88].

Je nach Fragestellung kann dieses *draft genome* dann als Grundlage für weitere Analysen verwendet werden. Einzelne Sequenzen können Genen zugeordnet werden und

hier anhand von Datenbanken wie bei der MLST unterschiedliche Allele bestimmt werden. Dies kann auf das gesamte Genom (wgMLST) oder das *core genome* (cgMLST) angewandt werden. Letzteres beschränkt sich auf Gene, welche bei beinahe allen Isolaten einer Spezies zu finden sind [88,91]. Der Vorteil besteht darin, dass auf bestehende Datenbanken mit MLST-Typisierung zurückgegriffen werden kann, bei deutlich erhöhter Diskriminierungsfähigkeit. Die Komptabilität beider Methoden hat sich bereits bestätigt [91].

1.3.4 Vergleich PFGE, MLST und WGS

Bisher existieren mit der PFGE und der MLST zwei Methoden, welche sich für die Untersuchung der Verwandtschaftsbeziehungen von Bakterien etabliert haben. Auf der einen Seite die PFGE, die aufgrund ihrer hohen Diskriminierung besonders bei lokalen Ausbrüchen eingesetzt werden kann. Dies beruht unter anderem darauf, dass nicht nur einzelne phänotypische Eigenschaften oder Gene in Betracht gezogen werden, sondern Unterschiede im gesamten Genom aufgezeigt werden können. Problematisch ist jedoch die mangelnde Vergleichbarkeit zwischen den Laboren und auch der zeitliche und personelle Aufwand [92]. Weiterhin ist die PFGE im Vergleich zum WGS anfälliger, sowohl für falsch-positive als auch falsch-negative Befunde [79,93,94]. So können beispielsweise der Austausch mobiler Elemente oder einzelne Punktmutationen zu einem Shift der PFGE-Banden führen und somit nicht die tatsächlich vorhandene Verwandtschaft abbilden. Auf der anderen Seite zeigten Salipante et al. 2015, dass vor allem bei VRE und MRSA erst eine Aufsummierung vieler einzelner Mutationen zu einer Unterscheidung der PFGE-Banden führt [79]. WGS weist somit im Vergleich zur PFGE eine höhere Auflösung und geringere Anfälligkeit für Überbewertungen von Ausbruchssituationen auf [79,94,95].

Der PFGE gegenüber steht die MLST, welche als Goldstandard für Populationsanalysen und Untersuchungen phylogenetischer Verwandtschaftsverhältnisse gilt. Ihr Vorteil ist die Vergleichbarkeit zwischen Laboren und der Zugriff auf Online Datenbanken, sodass ein weltweiter Austausch möglich ist. Studien, welche WGS mit MLST verglichen, offenbarten eine hohe Plastizität des Genoms von Enterokokken mit hohen Raten an Rekombination. Dies kann zu Veränderungen der MLST-Profile führen, obwohl eine nahe Verwandtschaft der untersuchten Isolate besteht [96,97].

Bender et al. verglichen 2015 insgesamt 103 *E. faecium* Isolate, welche während Ausbrüchen in insgesamt fünf Krankenhäusern konserviert wurden. Während sich MLST-

Untersuchungen auf sieben Haushaltsgene beschränken, erfolgt bei der cgMLST die Analyse von etwa 1423 Genen. Isolate des gleichen ST zeigten bei Anwendung des cgMLST-Schemas epidemiologische Unterschiede und belegten so die höhere Diskriminierungsfähigkeit des WGS [98]. Auch Raven et al. kamen 2016 zu dem Schluss, dass das aktuell verwendete MLST-Schema aufgrund der rasanten Dynamik mit Erwerb und Verlust akzessorischer Gene bei VRE nicht ausreichend aussagekräftig ist [99].

Weiterhin zeigte sich, dass es insbesondere bei Vorhandensein der Resistenzgene *vanA* oder *vanB* zu einer Deletion des *pstS*-Gens kommen kann. Dies hat negative Auswirkungen auf die Auswertungen der MLST-Profile, da es sich hierbei um eines der sieben untersuchten Haushaltsgene handelt [99,100].

WGS hat sich somit bereits im Rahmen mehrerer Studien als überlegen gezeigt und kann als universelle Methode sowohl für Ausbruchssituationen als auch zur Erforschung phylogenetischer Verwandtschaftsbeziehungen angewandt werden [101]. Der Vorteil besteht darin, dass auf bestehende Datenbanken mit MLST-Typisierung zurückgegriffen werden kann. Die Kompatibilität beider Methoden hat sich trotz einiger Schwächen der MLST bereits bestätigt [91].

WGS hat sich in den letzten Jahren zunehmend aus der Nische der Forschungs-labore herausgelöst und wird unter anderem erfolgreich in der Surveillance von Lebensmittelinfektionen eingesetzt. So zeigte sich sowohl 2016 in den USA als auch 2017 in Frankreich durch Anwendung des WGS statt der PFGE eine bessere Aufdeckung und Eindämmung von Listerienausbrüchen [102,103].

1.4 Populationsanalysen

1.4.1 Hospitaladaptierte *E. faecium*-Stämme

Durch molekulargenetische Untersuchungen, insbesondere mittels MLST, konnten in den vergangenen Jahren phylogenetische Verwandtschaften verschiedener Enterokokken-Stämme untersucht werden. Hier zeigte sich, dass der Großteil der im Krankenhaus zu Infektionen und Ausbrüchen führenden *E. faecium*-Isolate einer genetischen Subpopulation angehören, welche zu dem klonalen Komplex CC17 zusammengefasst werden [14,104].

Stämme, die CC17 angehören, zeichnen sich phänotypisch durch high-level Resistenzen gegen Ampicillin (> 90 %) und Fluorchinolone aus. Resistenzen gegen Vancomycin treten ebenfalls fast ausschließlich bei Vertretern dieses klonalen Komplexes auf, was eine deutliche Einschränkung der Therapieoptionen zur Folge hat. Im Unterschied zu den USA sind in Europa hospital-assoziierte Stämme jedoch häufig noch Vancomycinsensibel. Unabhängig hiervon weisen sie ein hohes Ausbreitungspotential auf, sodass die Vancomycin-Resistenz keine essenzielle bzw. klar begünstigende Voraussetzung für das Überleben im klinischen Setting zu sein scheint [29,99,105].

Genetische Determinanten, welche hospital-assoziierte Stämme vorweisen können, codieren zudem für verschiedene Oberflächenproteine. Hier ist insbesondere das *enterococcal surface protein* (*esp*-Gen) zu nennen, welches als Virulenz-Marker gilt und in Zusammenhang mit einer Biofilm-Bildung, erhöhten Tenazität und somit begünstigten Ausbreitung steht [105,106]. Auch der Erwerb von Insertionssequenzen, insbesondere IS16, scheinen es *E. faecium* ermöglicht zu haben, sich an das Krankenhausmilieu zu adaptieren [24,106].

Viele dieser Marker werden jedoch nur inkonsistent nachgewiesen, klare Rückschlüsse auf die Pathogenität sind nur schwer möglich [24,40,99]. Der nächste Schritt zur Untersuchung phylogenetischer Verwandtschaften wurde in den letzten Jahren vollzogen. Mit Einführung und zunehmender Etablierung des WGS ist es nun möglich, die phylogenetische Entwicklung hospital-adaptierter Stämme darzustellen und insbesondere auch den Zusammenhang zu gehäuft auftretenden Glykopeptid-Resistenzen aufzudecken.

1.4.2 Populationsanalysen und WGS

Neue Studien zur Populationsstruktur von *E. faecium* beruhen auf Untersuchungen mittels WGS. Galloway-Pena et al. untersuchten hierfür 2012 insgesamt 100 essenzielle Gene von 21 *E. faecium* Isolaten. Sie zeigten, dass eine Unterscheidung in sogenannte „Clades“ (Stämme) erfolgen kann. *Clade A* besteht vor allem aus hospital-assoziierten Stämmen, während *Clade B* vorrangig Isolate gesunder, nicht hospitalisierter Patienten beinhaltet. Interessanterweise sind die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nicht im Bereich akzessorischer Gene und Plasmide zu finden, sondern auf einem fundamentalen Level essenzieller Gene, welche metabolische und zelluläre Prozesse beinhalten [107]. Wann diese Spaltung erfolgte, kann nur grob geschätzt werden, scheint jedoch aufgrund der hohen Divergenz des Genoms weit zurückzuliegen, also noch vor Einführung der Antibiotika [40,107]. Lebreton et al. stellten 2013 noch eine weitere Trennung innerhalb der *Clade A* fest, wobei *Clade A1* vorwiegend hospital-assoziierte Stämme beinhaltet und *Clade A2* Stämme von Nutztieren, welche sporadisch auch zu Infektionen bei Menschen führen können (siehe Abbildung 6) [108].

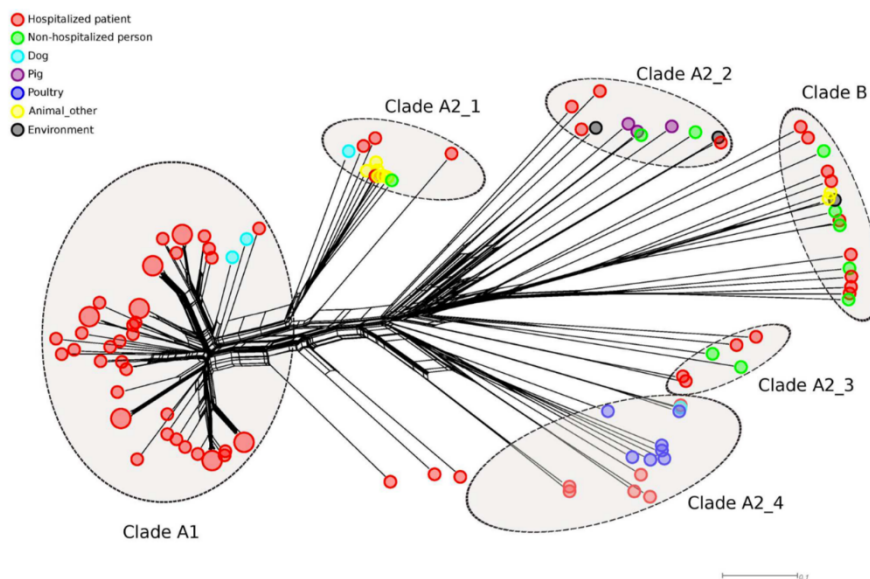


Abbildung 6: Darstellung der phylogenetischen Verwandtschaftsbeziehungen unterschiedlicher *E. faecium*-Stämme unter Angabe der Herkunft der Isolate (vom (hospitalisierten) Menschen, tierischen Ursprungs (von Hunden, Schweinen oder Geflügel stammend) oder aus der Umwelt). Zu erkennen ist, dass eine Unterteilung von *E. faecium* in einzelne *Clades* möglich ist, mit einer weit zurückliegenden Spaltung. *Clade A1* beinhaltet fast ausschließlich Isolate hospitalisierter Patienten, *Clade A2* vorrangig Isolate von Nutztieren und *Clade B* Isolate nicht hospitalisierter Patienten. Die Darstellung basiert auf der Untersuchung von 1423 cgMLST-Genen und stammt von Guzman Prieto et al. (2016) [40].

Diese ersten Untersuchungen beruhen auf dem Ansatz, Mutationen einzelner Nukleotide zu erkennen, sogenannte SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*). Aus der Anzahl der Mutationen können auch Rückschlüsse über den zeitlichen Verlauf gezogen werden, im Sinne einer „molekularen Uhr“ [99,107,108].

De Been et al. führten 2015 ein verlässliches Schema zur standardisierten Analyse des *core genome* mittels cgMLST bei *E. faecium* ein [98]. Hierfür werden insgesamt 1423 Zielgene analysiert und wie bei der MLST in ein numerisches System übertragen. Die Ergebnisse zwischen SNP und cgMLST stimmen überein, sind jedoch für letztere Methode besser zu standardisieren und zu vergleichen, bei gleichzeitig geringerem Aufwand [98,109].

WGS konnte zuletzt auch nahe Verwandtschaften zwischen VSE-Stämmen, welche von ihrer primären genetischen Ausstattung bereits sehr gut an das Krankenhausmilieu angepasst sind und VRE offenlegen. Somit ergeben sich in einigen Studien, insbesondere bei *vanB*-positiven VRE-Isolaten, neue Hinweise darauf, dass nicht nur eine klonale Transmission von VRE erfolgt, sondern dass auch die Transmission der Resistenzgene auf hospital-adaptierte VSE eine beachtliche Rolle spielen könnte [96,97,110,111].

2 Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten sind trotz präventiver Maßnahmen steigende VRE-Zahlen weltweit und insbesondere auch in Deutschland zu beobachten. Dies trifft auch auf das Universitätsklinikum Regensburg (UKR) zu, obwohl präventive Maßnahmen wie Screening, Kontaktisolierung und verstärkte Basishygiene angewendet werden.

Das Hygieneteam am UKR unter der Leitung von Herrn Professor Schneider beschäftigt sich bereits seit mehreren Jahren intensiv mit der Nachverfolgung möglicher Transmissionswege von VRE und der Charakterisierung der nachgewiesenen Enterokokkenstämme. Das Verständnis hierfür ist entscheidend, um Maßnahmen entsprechend sinnvoll anpassen zu können und sowohl im Sinne des einzelnen Patienten als auch des Kollektivs handeln zu können.

Ziel dieser Arbeit ist es zum einen, potenzielle Transmissionsereignisse aufzuzeigen und nachzuvollziehen, indem der stationäre Verlauf von VRE-Patienten über den Zeitraum eines Jahres hinweg verfolgt wird. Auf Grundlage dieser Daten soll zudem eine Risikobewertung einzelner Stationen erfolgen, um durch Anpassung der Hygienemaßnahmen in Zukunft eine Transmission in diesen Bereichen individuell besser zu kontrollieren.

In den letzten Jahren hat zunehmend die Sequenzierung des gesamten Genoms – das WGS – in der epidemiologischen Forschung aber auch in der Surveillance Einzug gehalten. Die Methode der cgMLST wird auch am UKR seit kurzer Zeit angewandt. Da es sich hierbei um ein relativ aufwändiges Verfahren handelt, erfolgt die Sequenzierung nicht für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten, sondern punktuell für einzelne gehäufte VRE-Nachweise oder Stationen mit systematischem Screening. Somit sollen mehrere Fragen beantwortet werden:

- Handelt es sich bei den vermuteten Transmissionsereignissen tatsächlich um genetisch nah verwandte Enterokokkenstämme?
- Sind einzelne Stämme dominant und führen häufiger zu Transmissionen als andere?
- Lassen sich Zusammenhänge erkennen, welche mittels MLST nicht möglich gewesen wären?

Durch die Erkenntnisse dieser Arbeit und Beantwortung dieser Fragen besteht die Möglichkeit, ein Verständnis für die Populationsstruktur der am UKR vorkommenden Enterokokkenstämme zu erlangen und Maßnahmen zur Eindämmung entsprechend anzupassen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv Patienten erfasst, welche im Zeitraum vom 01.04.2018 bis 31.03.2019 als VRE-positive Patienten am Universitätsklinikum Regensburg geführt wurden. Die Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie ist für die Dokumentation und Beratung des Personals auf den betroffenen Stationen bezüglich notwendiger Isolierungs- und Hygienemaßnahmen zuständig. Durch die Mitarbeiter erfolgt eine konsequente Dokumentation der betroffenen Patienten.

Bis 2018 wurde die Erfassung von multiresistenten Erregern (MRE) in Form einer fortlaufenden Excel Tabelle durchgeführt, ab 2019 erfolgte die Erfassung mittels Hybase©, einem hierfür entwickelten Softwareprogramm.

Einschlusskriterien der Patienten in die Studie waren folgende:

- Erfassung der Patienten als VRE-Träger in der MRE-Liste oder der Hybase©-Datenbank
- Stationärer Aufenthalt am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum vom 01.04.2018 bis 31.03.2019
- Positiver mikrobiologischer Befund oder Screening-Befund eines VRE im klinik-internen Programm Swisslab©
- Bei bekannten VRE-Trägern durfte der letzte positive VRE-Nachweis maximal drei Jahre vor der stationären Aufnahme zurückliegen

In der seit 1998 jährlich fortgeführten MRE-Liste wurden, nach Datum sortiert, alle stationären Patientenaufenthalte aufgelistet, welche aufgrund eines Nachweises von VRE, MRSA oder multiresistenten gramnegativen Erregern Isolierungsmaßnahmen unterschiedlichen Ausmaßes erhielten. Es erfolgte die Eingrenzung auf Patienten, bei welchen ein Nachweis von VRE erfolgt war und welche im Zeitraum vom 01.04.2018 bis 31.12.2018 stationär waren. Insgesamt 442 VRE-Fälle waren in diesem Zeitraum registriert worden, wobei es sich um 260 Patienten handelte. Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, dass einem Patienten häufig mehrere stationäre Aufenthalte und somit mehrere Fälle zuzuordnen waren.

Über die MRE-Auswertung im Programm Hybase© MRE-Dokumentation konnten automatisch jene Patienten aufgelistet werden, welche vom 01.01.2019 bis zum 31.03.2019 als VRE-Patienten registriert worden waren. Die Erfassung erfolgte demnach nicht über die einzelnen Fälle. Hierdurch wurden zunächst 118 Patienten vom Programm registriert, wobei 39 dieser Patienten bereits in der MRE-Liste bis Dezember 2018 erfasst worden waren.

Für acht Patienten im Untersuchungszeitraum war trotz Erfassung in der MRE-Liste oder in Hybase© kein positiver VRE-Befund im Programm Swisslab© vorhanden. Eine mögliche Erklärung hierfür konnte ein VRE-Nachweis an externen Krankenhäusern sein, ohne erneutes Screening bei Aufnahme am UKR. Entsprechend der Einschlusskriterien wurden diese Patienten für die Auswertung nicht mit einbezogen.

Insgesamt konnten so in dieser Arbeit 331 Patienten erfasst und in die Datenanalyse aufgenommen werden.

3.1.2 Patienten mit mehreren negativen Perianal- / Rektalabstrichen

Bei insgesamt 28 Patienten erfolgte im Beobachtungszeitraum aufgrund drei aufeinander folgender negativer Perianal- / Rektalabstriche eine Aufhebung der erweiterten Barrieremaßnahmen. Klar formulierte Empfehlungen, ab wann ein Patient als VRE-negativ einzustufen ist, divergieren [60]. So empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), drei Abstriche an unterschiedlichen Tagen zu entnehmen, wobei im Idealfall etwa eine Woche zwischen den Kontrollabstrichen liegen sollte [6]. Das nationale Zentrum für Infektionsprävention der Schweiz geht noch einen Schritt weiter und empfiehlt, erst nach drei negativen Perianal- / Rektalabstrichen in vier Wochen und drei weiteren nach sechs Monaten, einen Patienten als „VRE-frei“ zu bezeichnen [112].

Eine Erklärung für Empfehlung serieller Abnahmen von Perianal- / Rektalabstrichen und für die Forderung mehrfach negativer Nachweise liegt darin begründet, dass falsch-negative Befunde vermieden werden sollen. Es ist in der Tat so, dass die Sensitivität der Perianal- / Rektalabstriche direkt von der VRE-Erregerdichte im Stuhl abhängig ist. D'Agata et al. zeigten in einer Studie, dass bei einer VRE-Erregerdichte von $\geq 7,5 \log$ KBE/g Stuhl die Sensitivität noch bei 100 % liegt und ab einer Erregerdichte von $\leq 4,5 \log_{10}$ KBE/g unterhalb der Nachweisgrenze und somit bei 0 % liegt [62]. Zu bedenken ist, dass ein Großteil, der am Universitätsklinikum Regensburg behandelten Patienten eine antibiotische Therapie erhält, unter welcher es infolge des Selektionsdruckes

Richtung VRE zu einer erhöhten VRE-Erregerdichte kommen kann. Somit besteht die Gefahr initial falsch-negativer Befunde und einer hieraus resultierenden Ausbreitung und Transmission bei erhöhter VRE-Erregerdichte unter Antibiotikatherapie [3,62,113]. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit o.g. 28 Patienten auch im Verlauf noch als potenzielle Überträger und somit weiterhin als VRE-positiv gewertet.

3.1.3 Alter und Geschlecht

In den Laborbefunden von Swisslab© sind das Geburtsdatum und das Geschlecht festgehalten. Anhand des Geburtsdatums und des Tages der erstmaligen stationären Aufnahme als VRE-Träger im Untersuchungszeitraum wurde das Alter berechnet. Bei Patienten mit nosokomialen Nachweis im Untersuchungszeitraum wurde das Aufnahmedatum des Aufenthaltes, während welchem der Nachweis erfolgte, verwendet.

3.1.4 Nachweis der VRE-Kolonisation oder -Infektion

Nach den Kriterien des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen erfolgte die Einteilung der Patienten danach, ob VRE im Untersuchungszeitraum erworben oder mitgebracht wurden. Zu unterscheiden sind hier nosokomiale und mitgebrachte Fälle, wobei letztere noch in „bekannte Kolonisation“ und „Erstnachweis innerhalb der ersten zwei Tage nach Aufnahme“ zu unterteilen sind. Die Einteilung basiert auf den Vorgaben des KISS-Protokolls für die MRE-Surveillance auf deutschen Intensivstationen und chirurgischen Normalstationen und ist in Tabelle 4 übersichtlich dargestellt [114].

Es muss betont werden, dass es sich hierbei um eine rein zeitliche Beurteilung des Kolonisationsstatus handelt. Ein nosokomialer Nachweis kann nicht mit einer tatsächlich im Krankenhaus erfolgten Transmission gleichgesetzt werden, da kein systematisches VRE-Screening bei Krankenhausaufnahme erfolgt. Ein „nosokomialer“ Nachweis besagt demnach lediglich, dass VRE im Rahmen des stationären Aufenthaltes erstmals nachgewiesen wurde. Unklar bleibt jedoch, ob der Patient nicht zuvor bereits unerkannter VRE-Träger war oder ob es sich tatsächlich um einen Erwerb im Rahmen des Aufenthaltes handelt.

Patienten, bei welchen der erstmalige Nachweis von VRE vor dem Stichtag 01.04.2018 erfolgte, der Gesamtaufenthalt sich jedoch darüber hinaus und somit in den Untersuchungszeitraum fortsetzte, wurde der VRE-Status insgesamt als mitgebracht

bewertet. In die Analysen bezüglich vorangegangener Screeningmaßnahmen (siehe Kapitel 3.2.3) wurden sie jedoch miteingeschlossen.

Tabelle 4: Einteilung anhand des zeitlichen Verlaufs, ob eine VRE-Kolonisation als mitgebracht oder erworben gewertet wird. Hierbei handelt es sich um eine zeitliche Klassifikation, basierend auf der Einteilung der MRE-Surveillance nach dem KISS-Protokoll [114].

VRE-Nachweis	Definition
nosokomial	Abnahme des Materials mit VRE-Nachweis ab Tag drei des Aufenthaltes. Nicht mit einer tatsächlichen Transmission gleichzusetzen, da es sich um eine rein zeitliche Beurteilung handelt und kein regelmäßiges Screening erfolgt. Somit ist unklar, ob im Vorfeld nicht bereits eine nicht erkannte Kolonisierung bestand.
mitgebracht und bekannt	VRE ist bei Aufnahme bekannt. Erweiterte Barrieremaßnahmen werden von Beginn des stationären Aufenthaltes an eingeleitet.
mitgebracht und Erstnachweis	Abnahme des Materials mit VRE-Nachweis am ersten oder zweiten Aufenthaltstag. Im Vergleich zu bekannten VRE-Trägern hat dies verzögerte Barrieremaßnahmen zur Folge.

3.2 VRE-Isolate

Über das Programm Swisslab© wurden die VRE-Isolate, welche den eingeschlossenen Patienten zuzuordnen waren und innerhalb des Untersuchungszeitraumes abgenommen wurden, extrahiert und in Excel-Tabellen übertragen. Hier wurden folgende Charakteristika erfasst und der entsprechenden Patientenummer in pseudonymisierter Form zugewiesen:

- va-Nummer (interne Nummer des Laborbefundes)
- Genotyp des VRE
- Abteilung und Station der Materialabnahme
- Abnahmedatum
- Entnahmeort der Materialien (z.B. Urin, Perianal- / Rektalabstrich)

Die mikrobiologischen Materialien weisen ein breites Spektrum an Isolat-Bezeichnungen auf. Entsprechend den Bezeichnungen der vom NRZ veröffentlichten Artikel zur aktuellen Resistenzlage im epidemiologischen Bulletin 2017, erfolgte eine leicht abgewandelte Einteilung in folgende Kategorien: Biopsie, Blutkultur, Drainage, Hautabstrich, Katheter Harnweg, Katheterspitze Zentraler Venenkatheter (ZVK), Perianal- / Rektalabstrich, Sekret, Sekret Atemwege, Urin (Mittelstrahlurin), Urin (Katheterurin) und Wundabstrich [49]. Die ursprünglichen Bezeichnungen und deren Zuordnung sind der Tabelle in Anhang 8.1.1 zu entnehmen.

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden zum einen alle positiven VRE-Befunde im Untersuchungszeitraum erfasst. Zum anderen erfolgte bei bekannter VRE-Besiedlung auch die Dokumentation der negativen Screeningbefunde. Separat beleuchtet wurden schließlich noch die Erstnachweise, welche im Untersuchungszeitraum abgenommen wurden (siehe Kapitel 3.2.2). Bei Patienten mit positivem Erstnachweis zwischen dem 01.04.2018 und dem 31.03.2019 wurden die negativen Screeningbefunde ein Jahr vor dem Erstnachweis dokumentiert (siehe Kapitel 3.2.3).

Insgesamt erfolgte über Hybase© zum einen die Abfrage der Gesamtzahl der im Untersuchungszeitraum am UKR abgenommenen negativen Screeningbefunde und zum anderen die Gesamtzahl der Nachweise *VSE faecium* in Perianal- / Rektalabstrichen. Somit ließ sich die Prävalenz positiver VRE-Befunde in Screeningbefunden abschätzen.

3.2.1 Summe aller Isolate

Im Beobachtungszeitraum wurden alle positiven Isolate, welche im Rahmen eines Screeningverfahrens oder der mikrobiologischen Diagnostik isoliert wurden, erfasst. Zusätzlich auch alle negativen Screeningbefunde bei Patienten, welche zuvor VRE-positiv geführt wurden. Es erfolgte dann die statistische Auswertung der Materialherkunft, Abnahmestation mit zugehöriger Fachdisziplin, Verteilung des Genotyps (*vanA*, *vanB*, *vanAB*), Verteilung der abgenommenen VRE-Isolate über den Untersuchungszeitraum hinweg pro Monat sowie die Anzahl der Gesamt- und Folgeisolate für jeden Patienten.

3.2.2 Erstisolate

Um die im Studienzeitraum aktuelle epidemiologische Situation am UKR zu beleuchten, wurden die Erstisolate im Untersuchungszeitraum noch einmal separat betrachtet. Hierzu zählten zum einen Nachweise in mikrobiologischen Materialien oder im Rahmen des Screenings, welche während eines stationären Aufenthaltes erstmals detektiert wurden. Zum anderen wurden hier auch Isolate mit einberechnet, welche bei bekannten VRE-Patienten einen Wechsel des Glykopeptid-Resistenzgenotyps, beispielsweise von *vanA* zu *vanB* zur Folge hatten. Insgesamt war dies bei 23 Patienten der Fall, wobei ein Patient zweimal einen Wechsel des Glykopeptid-Resistenzgenotyps vorwies, ein weiterer Patient insgesamt sechsmal mit Auftreten aller drei Genotypen *vanA*, *vanB* und *vanAB*.

3.2.3 Screeningbefunde vor dem Erstnachweis

Bei 247 Patienten erfolgte bei Aufhalten innerhalb des Beobachtungszeitraums der Erstnachweis von VRE. Bei diesen Patienten wurden zusätzlich negative Screeningbefunde, welche in den vorherigen 365 Tagen am UKR durchgeführt wurden, erfasst. Hieraus konnte der Anteil der zuvor gescreenten Patienten an allen Patienten mit Erstnachweis im Untersuchungszeitraum, die Anzahl negativer Screeningbefunde für jeden Patienten, der Zeitraum vom negativen Screening bis zum Erstnachweis sowie die Materialherkunft des positiven VRE-Erstnachweises nach zuvor negativem Screening abgelesen und dargestellt werden.

3.2.4 Prävalenz der VRE-Isolate in Screeningbefunden am UKR

Zur Erfassung der Prävalenz der VRE-Isolate am UKR erfolgte die Unterscheidung zwischen Screeningbefunden sowie mikrobiologischer Diagnostik.

Im Falle der Screeningbefunde wurde über Hybase© eine Abfrage aller Abstriche mit der Bezeichnung „Perianal- / Rektalabstrich (Screening)“ und dem Ergebnis „Kein Nachweis von Vancomycin resistenten Enterokokken im Untersuchungsmaterial“ durchgeführt. Somit ließ sich hier die Periodenprävalenz der VRE-positiven Screeningbefunde im Untersuchungszeitraum von einem Jahr berechnen.

Die absolute Häufigkeitsverteilung positiver VRE-Isolate ist kritisch zu beurteilen, da es durch Mehrfachtestung zu einer Verzerrung und Überbewertung der VRE-Prävalenz kommt [51]. Es erfolgte daher zusätzlich eine patientenbezogene Auswertung, wobei für jeden Patienten jeweils nur ein positives bzw. ein negatives Ergebnis im Rahmen des Screenings gewertet wurde.

3.3 Nachweismethoden und Screeningmaßnahmen am UKR

Die VRE-Nachweise am UKR im Untersuchungszeitraum entstammten entweder klinisch-mikrobiologischen Proben, welche kulturell angezüchtet wurden oder dem gezielten Nachweis von VRE im Rahmen eines Screenings. Auf beide Methoden wird im Folgenden kurz eingegangen. Die Durchführung war jedoch nicht Teil der Studie, sondern erfolgten unabhängig hiervon im Rahmen des klinischen Alltags.

3.3.1 Screeningmaßnahmen und –verfahren bei VRE

Zur Prävention von Ausbrüchen und der Ausbreitung, vor allem unter Risikopatienten, erfolgte im Untersuchungszeitraum ein Screening am UKR mittels Perianal- / Rektalabstriches unter folgenden Voraussetzungen:

- Patienten mit bekannter VRE-Kolonisation oder positiver VRE-Anamnese
- VRE-Kontaktpatienten
- Wöchentliches Screening der Patienten auf der Station 21 im Rahmen eines MRE-Screenings vor einer geplanten Knochenmarkstransplantation
- Bei vermuteten VRE-Ausbrüchen zur Ausbruchskontrolle
- Verstärkt auf den Intensivstationen bei Hochrisikopatienten nach Einschätzung der behandelnden Ärzte

Als VRE-Ausbruch ist das Auftreten von zwei oder mehr nosokomialer Infektionen zu werten, bei denen zudem ein epidemischer Zusammenhang zu vermuten ist (Infektionsschutzgesetz §6).

Grundlage für die Screeninguntersuchungen waren Einsendungen von Perianal- / Rektalabstrichen, welche mit einem sterilen Tupfer gewonnen wurden. Es erfolgte zunächst die Anzucht in einer Selektivbouillon mit Vancomycin und Aesculin. Letzteres ermöglicht den Nachweis von Enterokokken, welche in der Lage sind, Aesculin zu hydrolysieren, was eine Schwarzfärbung der Bouillon nach 24 Stunden zur Folge hat. Durch die Zugabe von Vancomycin wurden potenzielle VSE abgetötet.

Im Fall einer Schwarzfärbung war somit das Vorliegen von VRE, welche unter der Anwesenheit von Vancomycin überleben, wahrscheinlich. Es wurde dann zur Spezifizierung des Genotyps und der Enterokokkenspezies eine PCR durchgeführt. Hier erfolgte der Nachweis mit spezifischer Fragestellung nach *E. faecalis* oder *E. faecium* oder nach den Genotypen *vanA* und *vanB*.

Durch dieses Screeningverfahren mittels PCR konnte die Nachweiszeit von VRE deutlich verkürzt werden, Hygienemaßnahmen konnten im Fall eines positiven Befundes schneller eingeleitet werden. Zu bedenken ist jedoch, dass es sich hier nicht wie bei dem kulturellen Nachweis um eine Einzelkolonie handelte. Dies kann zu geringen Unsicherheiten führen. So ist unklar, ob es sich hier um einen einzelnen Enterokokkenstamm oder mehrere genetisch unterschiedliche Stämme bzw. andere Enterobacteriaceae handelt. Insbesondere der Nachweis von *vanB* kann mit falsch positiven Befunden verknüpft sein. So sind Anaerobier ebenfalls ein potenzielles Reservoir für *vanB*-Gene, die Spezifität ist somit geringer als bei dem Nachweis von *vanA*. Verschiedene Untersuchungen, die sich mit dieser Problematik befassten, konnten jedoch deckungsgleiche Ergebnisse der PCR und kultureller Anzucht nachweisen [51,115,116].

3.3.2 Kultureller Nachweis von VRE

Neben der spezifischen Frage nach VRE im Rahmen eines Screenings kann der Nachweis von VRE auch im Rahmen einer kulturellen Anzucht erfolgen. Hier wurden die klinischen Proben von den Stationen nicht mit dem spezifischen Verdacht eines VRE an das mikrobiologische Labor des Instituts für klinische Mikrobiologie und Hygiene des UKR eingeschendet. Vielmehr wurde eine grundsätzliche Erregerdiagnostik mit phänotypischer Beurteilung und unter Anfertigung eines Antibiotogramms durchgeführt.

Ließ sich bereits bei Anzucht auf Blutagarplatten aufgrund des Wachstumsverhaltens und der Morphologie das Vorliegen von Enterokokken vermuten, wurde zusätzlich eine Identifizierung der entsprechenden Enterokokken-Spezies (*E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* u.a.) als Verfahren daran angeschlossen. Hierfür wurden massenspektroskopische Verfahren (MALDOFI-TOF) angewendet.

Weiterhin erfolgte eine Empfindlichkeitstestung auf Antibiotika unter Anfertigung eines Antibiotogramms mit Berücksichtigung verschiedener Antibiotikaklassen mit Angabe der MHK. Hierfür wurden entweder der Agardiffusionstest auf einem festen Kulturmedium oder eine Bouillonverdünnungsreihe angewandt. Es erfolgte hier zunächst eine Beschränkung auf sogenannte „Breakpoints“, welche den substanzspezifischen Grenzwerten entsprechen. Bei Enterokokken gilt entsprechend der EUCAST-Kriterien eine MHK für Vancomycin ≤ 4 mg/L als „sensibel“, > 4 mg/L als „resistent“ (Version 9.0 gültig ab 01.01.2019) [27]. Bei Nachweis einer Vancomycin-MHK > 4 mg/L wurde anschließend noch eine genaue Bestimmung der MHK angeschlossen, mit Identifikation des Genotyps *vanA*, *vanB* oder *vanAB* mittels PCR.

3.4 Stationärer Verlauf der VRE-Patienten und VRE-Statistik

3.4.1 Datenerfassung

Anhand der Belegungsdaten im internen Krankenhausinformationssystem (SAP®) wurden der Aufnahme- und Entlassungstag der Gesamtaufenthalte sowie der einzelnen Stationen erfasst und als Grundlage für die Berechnung der stationären Tage, Aufenthalte und Stationswechsel verwendet. Der Entlassungstag wurde entsprechend der Definition zur Berechnung der Verweildauer im Rahmen der Diagnosebezogene-Fallgruppen-Codierung (DRG) eines Patienten nicht mit einberechnet [117]. Bei Aufnahme und Verlegung am selben Tag wurde dementsprechend ein stationärer Tag berechnet.

Bei positivem VRE-Nachweis wurden die VRE-Tage ab dem Datum der Materialentnahme gezählt. Erfolgte der VRE-Nachweis an einem Verlegungstag, so wurde auf die vom NRZ im Rahmen des KISS-Protokolls empfohlene Mitternachtsstatistik zurückgegriffen. Es wurden also nur ganze VRE-Tage vergeben und dieser Station zugeordnet, auf welcher der Patient um 00:00 stationär war [114].

Die stationären Tage der Aufenthalte bzw. die entsprechenden VRE-Tage, die vor dem 01.04.2018 oder nach dem 31.03.2018 lagen, wurden bei der Analyse herausgerechnet, da sie außerhalb des Untersuchungszeitraumes lagen.

Bei Patienten, bei welchen eine VRE-Kolonisation vor Aufnahme nicht bekannt war - also entweder an Tag eins oder zwei nach Aufnahme detektiert wurde oder während des Aufenthaltes i.S. einer möglichen nosokomialen Transmission - wurden noch folgende Parameter zusätzlich erfasst:

- Anzahl der Aufenthalte ein Jahr vor dem Erstnachweis der VRE-Kolonisation oder VRE-Infektion
- Stationäre Tage ein Jahr vor dem Erstnachweis der VRE-Kolonisation oder VRE-Infektion

Analog zur Klassifikation des VRE-Nachweises für jeden einzelnen Patienten (siehe Kapitel 3.1.4) wurde das gleiche Prinzip auch auf Stationsebene entsprechend der aktuellen Empfehlungen zur MRE-Erfassung nach KISS-Protokoll angewandt (siehe Kapitel 3.1.4 Tabelle 4) [114]. Erfolgte der VRE-Nachweis an einem Verlegungstag, so wurde der nosokomiale Nachweis der verlegenden Station zugeordnet, unabhängig davon, von welcher Station der Einsendeschein mit dem mikrobiologischen Material stammte. Das gleiche Prinzip wurde auch bei Nachweisen am zweiten stationären Tag

auf einer Station angewandt, da der VRE-Nachweis für diese Station noch als mitgebracht zu werten ist.

3.4.2 Linelist

Bei vermuteten Ausbruchssituationen wird vom RKI das Führen einer sogenannten Linelist empfohlen, um mögliche Transmissionen nachvollziehen zu können [118,119]. Hier lässt sich auf einen Blick erkennen, ob bei möglichen nosokomialen Infektionen ein räumlicher und zeitlicher Zusammenhang besteht und Transmissionen potenziell stattgefunden haben könnten.

Dieses Verfahren wurde nun auch im Rahmen dieser Arbeit nicht nur bei gehäuften nosokomialen Infektionen, sondern für alle Patienten mit VRE-Nachweis im Untersuchungszeitraum angewandt. Anhand der Belegungsdaten im Krankenhausinformationssystem SAP® konnten die Bewegungen der einzelnen Patienten zwischen den Stationen erfasst und graphisch dargestellt werden. Es erfolgte eine farbliche Codierung. Ein Wechsel von grün nach rot entspricht hierbei einem erstmaligen VRE-Nachweis bei einem Patienten.

Wie bereits in Kapitel 3.2.3 beschrieben, wurden auch negative Screeningbefunde ein Jahr vor dem Erstnachweis erfasst. Hatten diese im Untersuchungszeitraum und während des Aufenthaltes stattgefunden, wurden diese in Form einer schwarzen Umrandung dargestellt.

Die exemplarische Darstellung einer Linelist ist Abbildung 7 zu entnehmen.

Patient	VRE positiv seit Aufnahme	Entlassung	04.05.2018	05.05.2018	06.05.2018	07.05.2018	08.05.2018	09.05.2018	10.05.2018	11.05.2018	12.05.2018	13.05.2018	14.05.2018	15.05.2018	16.05.2018	17.05.2018	18.05.2018	19.05.2018	20.05.2018	21.05.2018	22.05.2018	23.05.2018
Patient A	12.03.2018	12.05.2018	19.05.2018																			
Patient B	16.05.2018	05.05.2018	06.06.2018																			
Patient C	14.05.2018	07.05.2018	17.05.2018																			
Patient D	22.05.2018	07.05.2018	30.05.2018																			

Abbildung 7: Exemplarische Darstellung einer Linelist. Patient A: bekannter VRE-Träger. Patient B, C und D hatten jeweils negative Screeninguntersuchungen und sind im Laufe des stationären Aufenthaltes positiv getestet worden. Patient D: negatives Screening am 07.05. und 14.05.2018, VRE-positiv ab dem 16.05.2018. Potenzielle Überträger sind Patient A, B und C. Grün = VRE-negativ, rot = VRE-positiv, schwarzer Rahmen = negatives Screening.

Für jede der 37 Stationen des Universitätsklinikums Regensburg wurde anhand o.g. Prinzips eine Linelist erstellt, wodurch Übertragungsmöglichkeiten nachvollzogen

werden konnten. Einen Überblick über die Stationen mit den Behandlungsschwerpunkten und zugehörigen Abteilungen gibt die Tabelle in Anhang 8.1.2.

3.4.3 Risikoprofil der Stationen

Für jede Station wurde ein individuelles Risikoprofil bezüglich der VRE-Belastung im Untersuchungszeitraum erstellt. Neben Angabe der Patiententage, VRE-Tage, VRE-Fälle und -Patienten wurden zusätzlich statistische Maßzahlen zu Resistenzraten berechnet. Hierfür wurden vom Controlling des UKR die stationären Patiententage sowie stationären Fälle pro Station zur Verfügung gestellt. Weiterhin wurde anhand der Linelist für jede Station überprüft, ob sich im Untersuchungszeitraum potenzielle Transmissionen nachvollziehen ließen. Transmissionen wurden nur bei gleichem Glykopeptid-Resistenzgenotyp (*vanA*, *vanB* oder *vanAB*) sowie einem zeitgleichen Aufenthalt oder Entlassung des potenziellen Indexpatienten am Vortag als möglich angesehen.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die berechneten Resistenzraten.

Tabelle 5: Statistische Größen zur Bestimmung eines individuellen Risikoprofils der einzelnen Stationen im Vergleich zum gesamten Klinikum.

Parameter	Beschreibung
Mittlere tägliche VRE-Last	Anzahl der stationären VRE-Patiententage pro 100 Patiententage
Mittlere VRE-Tage pro Fall	Durchschnittliche Tage, die ein Patient als VRE-Träger pro Aufenthalt auf der Station verbringt
Inzidenzdichte der VRE-Fälle	Anzahl der VRE-Fälle pro 1000 Patiententage
VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate	Anzahl der nosokomialen VRE-Fälle pro 1000 VRE-Tage

3.4.4 Hygienemaßnahmen bei VRE

Die Hygienemaßnahmen bei positivem VRE-Befund am UKR im Untersuchungszeitraum basierten auf einer Kontaktisolierung mit Unterbringung im Einzelzimmer mit separater Toilette und stets geschlossener Tür. Eine Kohortenisolierung war prinzipiell möglich. Potenzielle vorherige Kontaktpatienten mussten nicht prophylaktisch isoliert werden, jedoch musste ein Perianal- / Rektalabstrich zum Screening abgenommen werden.

Das Personal war angewiesen sowohl Einmalhandschuhe als auch einen Schutzkittel vor dem Kontakt anzulegen und danach vor Verlassen des Zimmers zu entsorgen. Eine sorgfältige Durchführung der Basishygiene, im Wesentlichen der korrekten Händehygiene, war ebenfalls unabdingbar.

Die Flächendesinfektion wurde mittels OxyWipeS oder Incidin plus 0,5% regelmäßig während des Aufenthaltes sowie nach Entlassung des Patienten im Sinne einer Wischdesinfektion durchgeführt. Gleiches galt auch für die Aufbereitung der Betten nach Entlassung. Abfall und Wäsche galten als nicht infektiös.

3.5 Analyse potenzieller Transmissionen mittels WGS

3.5.1 Patientenauswahl

Mit dem WGS stand eine neue Methode zur Verfügung, um Ausbruchssituationen zu detektieren und phylogenetische Verwandtschaftsbeziehungen herzustellen. Die Anwendung gehörte zum Zeitpunkt der Arbeit noch nicht zu den Routineanwendungen im mikrobiologischen Labor der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, weshalb nicht alle Isolate sequenziert wurden. Es erfolgte eine Beschränkung auf folgende Konstellationen:

- Patienten der Station 20, 92 und 93 mit einem nosokomialen VRE-Nachweis, welche zuvor in einem Screening VRE-negativ getestet wurden.
- Alle Patienten der Station 21, da dort ein wöchentliches MRE-Screening durchgeführt wurde, bei gleichzeitig gehäuften nosokomialen Nachweisen.
- Drei Patienten der Station 92, bei denen ein Ausbruch zu vermuten war.
- Ein prolongiertes Ausbruchsgeschehen vom 03.05.2018 – 25.07.2018 auf der chirurgischen Intensivstation 90 mit zwölf nosokomialen VRE-Fällen.
- Neu aufgetretene Nachweise im Mai 2018, da es hier zu einem signifikanten Anstieg der VRE-Nachweise am gesamten UKR kam.

Neben diesen Patienten wurden anhand der Linelist (siehe Kapitel 3.4.2) Indexpatienten selektiert, welche aufgrund des zeitlichen und örtlichen Zusammenhanges als Überträger in Frage kamen. Als zeitlicher Zusammenhang galt, wenn die stationären Aufenthalte auf einer Station sich direkt überschneiden oder die Entlassung des Indexpatienten am Vortag der Aufnahme des Patienten mit dem nosokomialen Nachweis erfolgte. Letzteres vor allem deshalb, weil Enterokokken sehr umweltresistent sind, auf Oberflächen überleben können und somit bei mangelnder Oberflächenhygiene eine Transmission stattfinden kann, auch wenn der Patient selbst die Station bereits verlassen hat [29,40,67].

3.5.2 Auswahl der sequenzierten Isolate

Sequenziert wurde bei den nosokomialen VRE-Fällen jeweils jenes Isolat, über welches der Erstnachweis erfolgte. Bei potenziellen Indexpatienten wurde bei der Auswahl der zu sequenzierenden Isolate entsprechend der Rangliste in Tabelle 6 vorgegangen. Gleiches galt auch für Patienten, bei denen der Erstnachweis nicht zur Sequenzierung zur Verfügung stand.

Tabelle 6: Rangliste, wie die VRE-Isolate potenzieller Überträger eines VRE auf einen zuvor nicht (bekannt) kolonisierten Patienten zur Sequenzierung ausgewählt wurden.

1. Wahl	Ein Isolat, das während des stationären Aufenthaltes auf dieser Station abgenommen wurde, auf welcher das potenzielle Übertragungsereignis stattfand
2. Wahl	Ein Isolat, das während des stationären Gesamtaufenthaltes am UKR abgenommen wurde, während welchem das potenzielle Übertragungsereignis stattfand
3. Wahl	Der zuletzt vorhandene positive VRE-Nachweis aus einem Voraufenthalt

3.5.3 Durchführung des WGS

Die Arbeitsschritte zur Extraktion der DNA und folgenden Sequenzierung des bakteriellen Genoms wurden im mikrobiologischen Ausbruchslabor für molekulare Epidemiologie der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie des UKR von dem dortigen geschulten Fachpersonal nach folgendem Protokoll durchgeführt:

Kam es im Rahmen eines Screenings oder einer mikrobiologischen Untersuchung zu einem Nachweis von VRE, wurde dieses Isolat an das Ausbruchslabor der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie weitergeleitet. Hier erfolgte noch einmal die erneute Bestimmung der Glykopeptid-Resistenz (*vanA*, *vanB* oder *vanAB*). Eine Einzelkolonie dieses Isolats wurde dann mittels PCR zunächst amplifiziert, bei -80°C eingefroren und erhielt eine eigene Nummer. Anhand dieser sogenannten va-Nummern konnten nun die zu untersuchenden Isolate aus der Stammsammlung herausgesucht, auf Blutagarplatten ausgestrichen und aufgetaut werden. Jedes dieser Isolate erhielt nun eine neue Nummer, "Sample ID", welche sich aus der Nummer der Stammsammlung und einer fortlaufenden Nummerierung zusammensetzte.

Zunächst erfolgte die DNA-Extraktion nach einem offiziellen von Nextera© herausgegebenen Protokoll (Nextera DNA Flex Microbial Colony Extraction). Die anschließende Vorbereitung auf die Sequenzierung wurde mit dem Nextera DNA Flex Library Preparation Kit durchgeführt. Hier wurde die DNA in 150 bp lange Fragmente geteilt und mit Adaptoren und Indices versehen. Die Sequenzierung der Isolate erfolgte auf der Illumina© Plattform (Illumina MiSeq, NextSeq) mit 96 bzw. 24 Isolaten pro Durchlauf und 150 bp lange *reads* wurden produziert.

Die weitere Datenanalyse wurde mit dem Programm Ridom SeqSphere+© durchgeführt, basierend auf dem SKESA Algorithmus. Hierfür wurden die *reads* zu *contigs* zusammengeführt und eine *de-novo*-Assemblierung des Genoms konnte erfolgen. Durch Analyse von insgesamt 1423 cgMLST Genen wurden ein Dendrogramm und ein „Minimum Spanning Tree“ (MST) generiert. Die Diversität der Allele konnte so graphisch dargestellt werden und eine Unterteilung der Isolate in phylogenetisch nah verwandte Cluster erfolgen. Als einem Cluster zugehörig wurden Isolate mit einer maximalen Allelvariation von 20 gewertet. Aufgrund der technischen Varianz wurden Isolate mit bis zu drei Allelen Unterschied als genetisch nah verwandt und mit dieser Methode nicht mehr unterscheidbar interpretiert.

3.6 Verwendete Software

Zur Datengewinnung, -aufarbeitung und Analyse wurden folgende Programme verwendet:

- Swisslab© Laborinformationssysteme von Nexus
- Krankenhausinformationssystem SAP© Healthcare
- HyBASE© MRE-Dokumentation von epiNET
- Ridom SeqSphere+©, SKESA Algorithmus
- Excel Office 365 und Excel 2016
- Word Office 365 und Word 2016

3.7 Ethikvotum zum Forschungsvorhaben

Die Ethikkommission der Universität Regensburg hat keine Einwände gegenüber dem Forschungsvorhaben mit dem Titel „Molekulare Epidemiologie von nosokomialen Krankheitserregern“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wulf Schneider geäußert. Dieser Entscheid wurde im Rahmen der Sitzung vom 24.05.2018 gefällt (Aktenzeichen 18-989-104).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Von den 331 eingeschlossenen Patienten waren 207 (62,5 %) männlich und 124 (37,5 %) weiblich (siehe Abbildung 8).

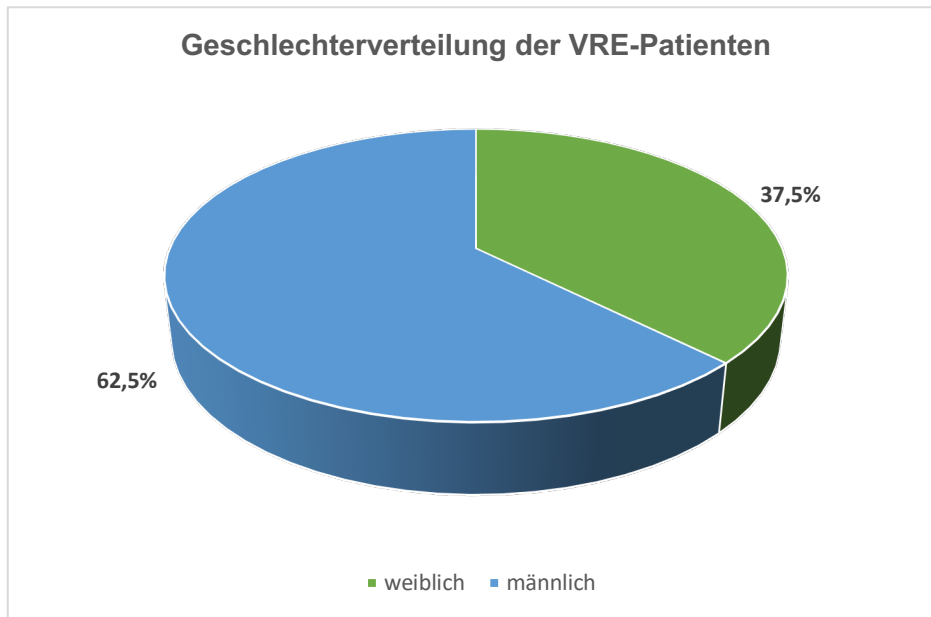


Abbildung 8: Prozentuale Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs (gesamt n = 331, Frauen n = 124, Männer n = 207)

Das Alter der Patienten wurde anhand des Aufnahmedatums des Aufenthaltes berechnet, während welchem bei den Patienten erstmalig ein VRE-Nachweis erfolgte. Das mittlere Alter der Patienten betrug $61,2 \pm \text{SD } 16,0$ Jahre, im Median 64 Jahre bei einer Spannweite von 0 – 90 Jahren. Das mittlere Alter der weiblichen Patienten betrug $60,9 \pm \text{SD } 17,9$ Jahre und im Median 64,5 Jahre, bei einer Spannweite von 0 – 90 Jahren. Das mittlere Alter der Männer betrug $61,2 \pm 14,9$ Jahre und im Median 63 Jahre bei einer Spannweite von 1 – 89 Jahren.

Die Altersverteilung in neun Altersklassen (0 – 10, 11 – 20, 21 – 30, 31 – 40, 41 – 50, 51 – 60, 61 – 70, 71 – 80, 81 – 90 Jahre) ist in Abbildung 9 dargestellt.

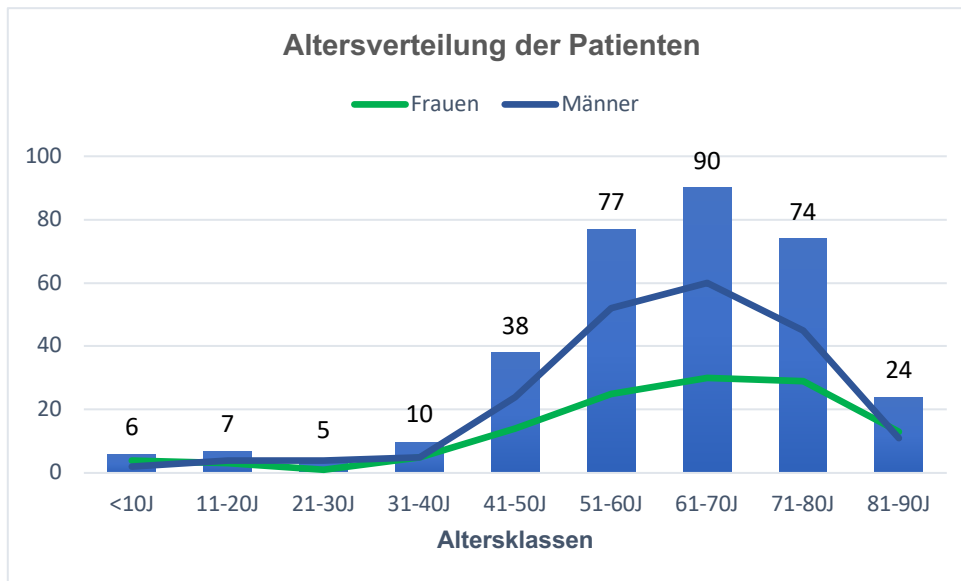


Abbildung 9: Altersverteilung aller Patienten und nach Geschlecht aufgeteilt (n = 331).

Die meisten VRE-Träger waren zwischen 50 und 80 Jahre alt, mit einem Peak um das 60. – 70. Lebensjahr. Insgesamt spiegelt sich auch hier wider, dass weniger Frauen mit einem VRE-Nachweis stationär waren. Die nach Geschlechtern aufgeteilte Altersverteilung nahm jedoch für Männer und Frauen einen ähnlichen Verlauf. Ab der Gruppe der 40. – 50.-jährigen zeigte sich eine Divergenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten, während zuvor noch eine gleiche Häufigkeitsverteilung zwischen den Geschlechtern vorlag. Im höheren Lebensalter war eine erneute Annäherung der Häufigkeit männlicher und weiblicher stationärer VRE-Träger erkennbar.

4.1.2 Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises

Bei 227 der eingeschlossenen Patienten erfolgte innerhalb des Untersuchungszeitraums der erstmalige VRE-Nachweis. Bei 61 dieser 227 Patienten handelte es sich um eine mitgebrachte VRE-Besiedlung, welche innerhalb der ersten zwei Tage nach Aufnahme detektiert wurde. Bei 166 Patienten erfolgte der Nachweis frühestens 72 Stunden nach Aufnahme und kam somit potenziell als nosokomiales Übertragungsereignis infrage.

Bei 104 Patienten wurden während der stationären Aufenthalte im Untersuchungszeitraum bereits von vorneherein präventive Isolierungs- und Hygienemaßnahmen durchgeführt, da sie bei Aufnahme als VRE-Träger bekannt waren.

Die prozentuale Verteilung der VRE-Nachweise ist Abbildung 10 zu entnehmen.

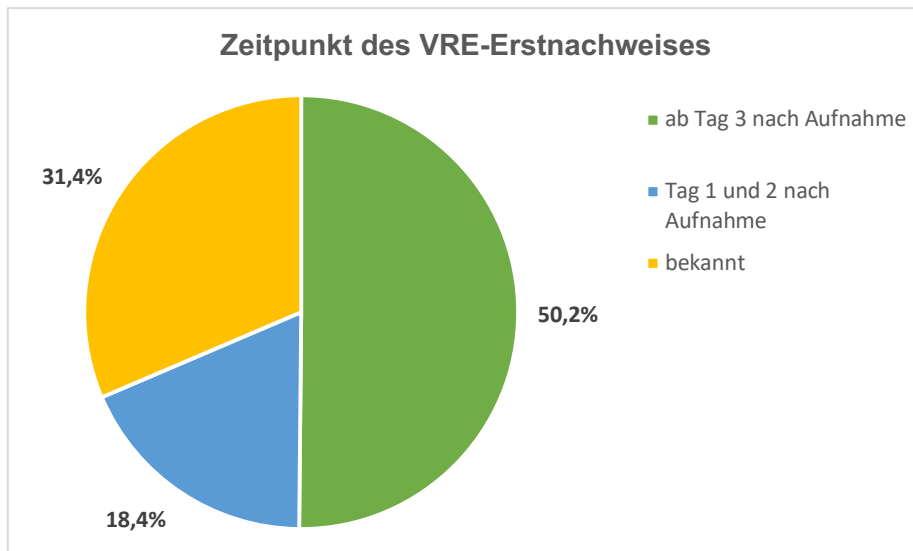


Abbildung 10: Zeitpunkt der VRE-Nachweise der eingeschlossenen Patienten. Mit 50,2 % erfolgten die meisten Erstnachweise ab Tag drei nach der stationären Aufnahme. Diese werden aus zeitlicher Perspektive als „nosokomial“ gewertet, da eine Transmission als möglich erachtet wird. 18,4 % der Nachweise erfolgten an Tag eins oder Tag zwei nach stationärer Aufnahme. 31,4 % der VRE-Patienten waren bereits als solche bekannt (n gesamt = 331, potenzielle nosokomiale Transmission ab Tag 3 n = 166, Nachweis am ersten oder zweiten Tag nach Aufnahme n = 61, bekannte VRE-Träger n = 104).

20 der 104 bekannten VRE-Träger erhielten den VRE-Nachweis außerhalb des Untersuchungszeitraums der Studie, also vor dem 01.04.2018. Da ihr stationärer Aufenthalt mit dem VRE-Erstnachweis jedoch in den Untersuchungszeitraum hinein reichte, wurden sie in die folgenden Auswertungen in Kapitel 4.1.3 bezüglich der Analyse des Zeitraums bis zum VRE-Nachweis miteingeschlossen.

4.1.3 Zeitraum bis zur Kolonisation oder Infektion

Insgesamt wurde für 247 VRE-Erstnachweise überprüft, wie viele Tage und wie viele stationäre Aufenthalte diese bereits ein Jahr vor dem VRE-Nachweis am UKR aufwiesen. Hierbei handelte es sich anhand der zeitlichen Definition um 61 mitgebrachte Fälle (Nachweis an Tag eins oder Tag zwei nach stationärer Aufnahme), 166 potenziell nosokomiale Fälle (ab Tag drei im Untersuchungszeitraum) sowie 20 Fälle, in welchen die Patienten im Rahmen des Gesamtaufenthaltes einen Erstnachweis erhielten, die Materialentnahme jedoch vor dem 01.04.2018 lag.

Mit 0 – 11 Aufenthalten zeigte sich eine große Spannweite der Anzahl der Voraufenthalte, im Mittel hatten die Patienten $1,0 \pm \text{SD } 1,6$ Voraufenthalte, im Median null Voraufenthalte.

Abbildung 11 veranschaulicht dies graphisch. Hier ist zu erkennen, dass 56,7 % ($n = 140$) der Patienten im Jahr vor dem Erstdiagnose nicht stationär am UKR aufgenommen worden waren. 29,2 % ($n = 72$) waren im Vorjahr ein- bis zweimal stationär gewesen.

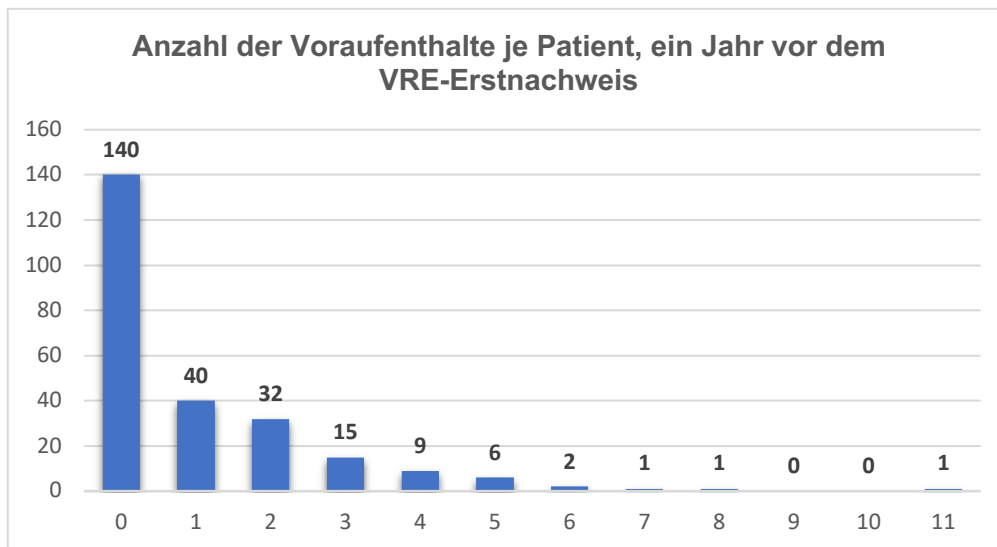


Abbildung 11: Absolute Häufigkeitsverteilung der Voraufenthalte ein Jahr vor dem VRE-Erstdiagnose je Patient ($n = 247$).

Neben der Anzahl der Voraufenthalte wurden auch die stationären Tage bis ein Jahr vor dem Erstdiagnose erfasst. Hier zeigt sich ebenfalls eine breite Spannweite von 0 – 212 Tagen. Im Mittel waren die Patienten $29,0 \pm \text{SD } 28,6$ Tage stationär, bei einem Median von 22 Tagen.

Abbildung 12 stellt diese Verteilung und Streuung dar. Die mittleren 50 % zwischen dem 2. und 3. Quartil betragen 9,0 – 43,0 Tage.

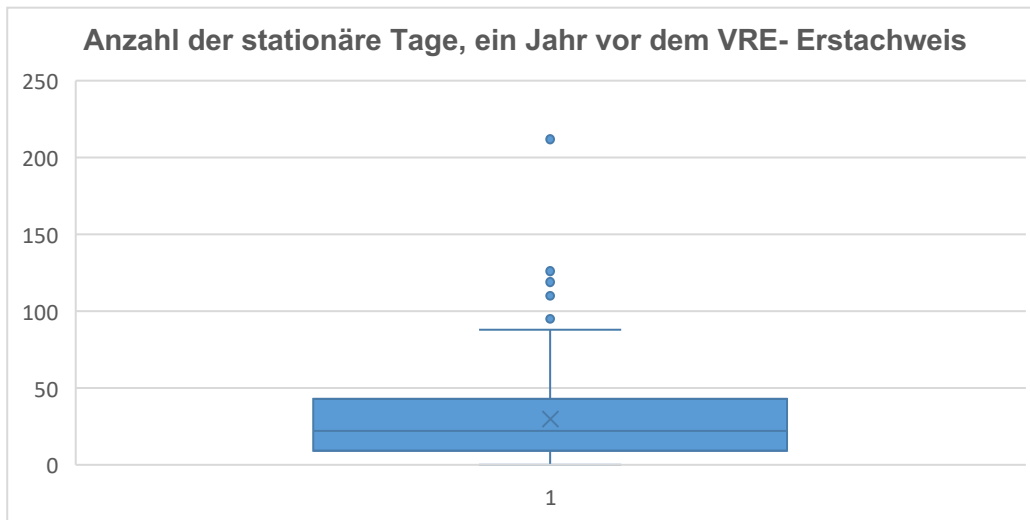


Abbildung 12: Verteilung und Streuung der Anzahl der stationären Tage bei Patienten ein Jahr vor dem erstmaligen VRE-Nachweis (n = 247).

4.1.4 Patienten mit mehreren negativen Perianal- / Rektalabstrichen

Bei insgesamt 28 Patienten kam es im Laufe des Untersuchungszeitraumes zur Abnahme eines dritten negativen Perianal- / Rektalabstriches. Laut den Empfehlungen der KRINKO ist dann eine Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen möglich. Die Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch auch im Verlauf noch als potenzielle Überträger und somit weiterhin als VRE-positiv gewertet (siehe Kapitel 3.1.2.). Hätte man diese 28 Patienten ab dem dritten negativen Perianal- / Rektalabstrich nicht mehr als VRE-Patienten gewertet, hätte dies eine Reduktion der VRE-Tage um 377 Tage zur Folge gehabt. Dies macht einen Anteil von 3,9 % aller VRE-Tage (n = 9608) aus, bzw. 3.9% der Gesamtbelastung am UKR im Untersuchungszeitraum eines Jahres.

4.2 VRE-Isolate

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 650 VRE-positive Isolate von 331 Patienten erfasst, welche zu 100 % von *E. faecium* stammten. Wird im Verlauf von VRE gesprochen, so ist durchgehend von Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten (VRE_{fm}) die Rede.

Drei Isolate wurden nicht am UKR selbst abgenommen, sondern an universitären Außenstellen wie der Schwerpunktambulanz für Pneumologie in Donaustauf (ein Isolat) und der Klinik für Neurologie am Bezirksklinikum in Regensburg (zwei Isolate). In die Analysen der VRE-Isolate wurden sie nicht eingeschlossen, da eine Beschränkung auf die Nachweise am UKR erfolgte, sodass sich die Gesamtzahl der analysierten Isolate auf 647 reduzierte. In einem dieser drei Fälle handelte es sich um einen Erstdnachweis.

Im Untersuchungszeitraum erfolgte, wie zuvor in Kapitel 4.1.2 beschrieben, bei Betrachtung der Gesamtaufenthalte bei 247 Patienten der Erstdnachweis von VRE. In insgesamt 20 Fällen kam es zwar während eines Gesamtaufenthalts im Untersuchungszeitraum zum Nachweis, jedoch lag das Abnahmedatum vor dem 01.04.2018, sodass diese Isolate nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Hierbei handelte es sich um 16 potenziell nosokomiale Nachweise, sowie vier Nachweise am ersten oder zweiten Tag nach der stationären Aufnahme.

Insgesamt wurden somit 226 Erstisolate in die statistische Auswertung eingeschlossen. 421 der am UKR gewonnenen VRE-Isolate waren als Folgeisolate zu werten, welche bei positivem VRE-Trägerstatus erneut nachgewiesen wurden. Bei 29 dieser 421 Folgeisolate war ein Wechsel des Resistenzgens *vanA*, *vanB* oder *vanAB* zu beobachten.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die absoluten Zahlen der VRE-Isolate in den einzelnen zu analysierenden Konstellationen.

Tabelle 7: Anzahl der VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum, welche für die statistische Auswertung zur Verfügung standen.

	Anzahl
VRE-Erstisolate	226
Folgeisolate bei bekannten VRE-Trägern	421
Isolate mit Wechsel des Genotyps bei bekannten VRE-Trägern	29
Gesamtzahl der VRE-Isolate mit Materialentnahme am UKR	647

4.2.1 Entnahmeort klinischer Materialien

4.2.1.1 Materialherkunft aller VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum

Die Anzahl der Gesamtisolate betrug 647. Es stammten 274 Isolate von Perianal-/Rektalabstrichen im Rahmen eines Screenings und führten mit anteilig 42,3 % an allen Isolaten am häufigsten zu einem VRE-Nachweis. Darauf folgten 123 Nachweise aus Urinen (19,0 %) wobei 97 Isolate (15%) im Mittelstrahlurin (MSU) und 26 Isolate im Katheterurin (4,0 %) detektiert wurden. Auch Wundabstriche machten mit 77 Isolaten bzw. 11,9 % einen größeren Anteil aller VRE-Isolate aus. 53 Isolate (8,2 %) stammten aus Gallenflüssigkeit. Diese wurden aufgrund der im Vergleich zu den Daten des nationalen Referenzzentrums häufigeren Auftretens am UKR, gesondert aufgeführt (Referenz: epidemiologisches Bulletin zu VRE des RKI, 16.11.2017 [49]). Seltener erfolgte der Nachweis im Rahmen der Untersuchung einer Biopsie (20 Isolate bzw. 3,1 %), von Drainageflüssigkeit (26 Isolate bzw. 4,0 %), von Katheterspitzen zentralvenöser Zugänge (vier Isolate bzw. 0,6 %), von Punktaten (14 Isolate bzw. 2,2 %), von Sekreten allgemein (13 Isolate bzw. 2,0 %), von Sekreten der Atemwege (sechs Isolate bzw. 0,9 %) oder von Hautabstrichen und Harnwegkathetern (jeweils ein Isolat bzw. 0,2 %). Insgesamt 34 Isolate (5,3 %) stammten aus arteriellen oder venösen Blutkulturen und waren als Infektionen zu werten. Die Häufigkeitsverteilung aller 647 positiven Isolate nach Herkunft der Materialien ist in absoluten Zahlen in Abbildung 13 dargestellt. Eine Übersicht, welche Bezeichnungen der Einsendescheine in den aufgeführten Kategorien zusammengefasst wurden, ist Anhang 8.1.1 zu entnehmen.

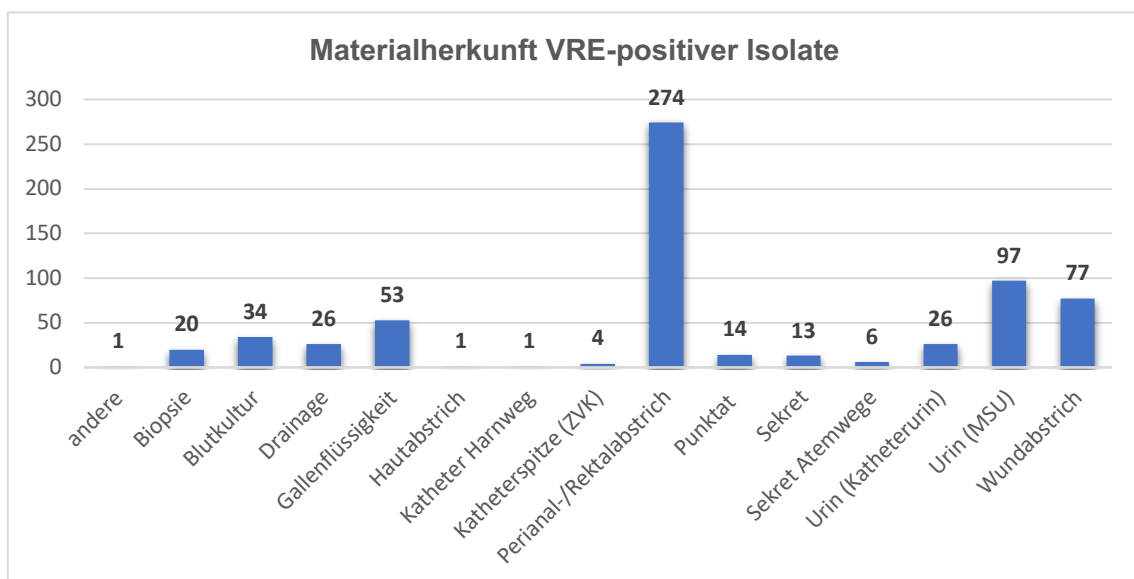


Abbildung 13: Absolute Häufigkeitsverteilung klinischer Materialien, aus denen VRE im gesamten Untersuchungszeitraum am UKR isoliert werden konnten (n = 647 Isolate).

4.2.1.2 Materialherkunft der VRE-Erstisolate im Untersuchungszeitraum

Abbildung 14 stellt die absoluten Häufigkeitsverteilung der 226 Isolate dar, welche bei den Patienten im Untersuchungszeitraum zu einem Erstdnachweis von VRE führten. Eine Übersicht, welche Bezeichnungen der Einsendescheine in den Kategorien zusammengefasst wurden, ist Anhang 8.1.1 zu entnehmen.

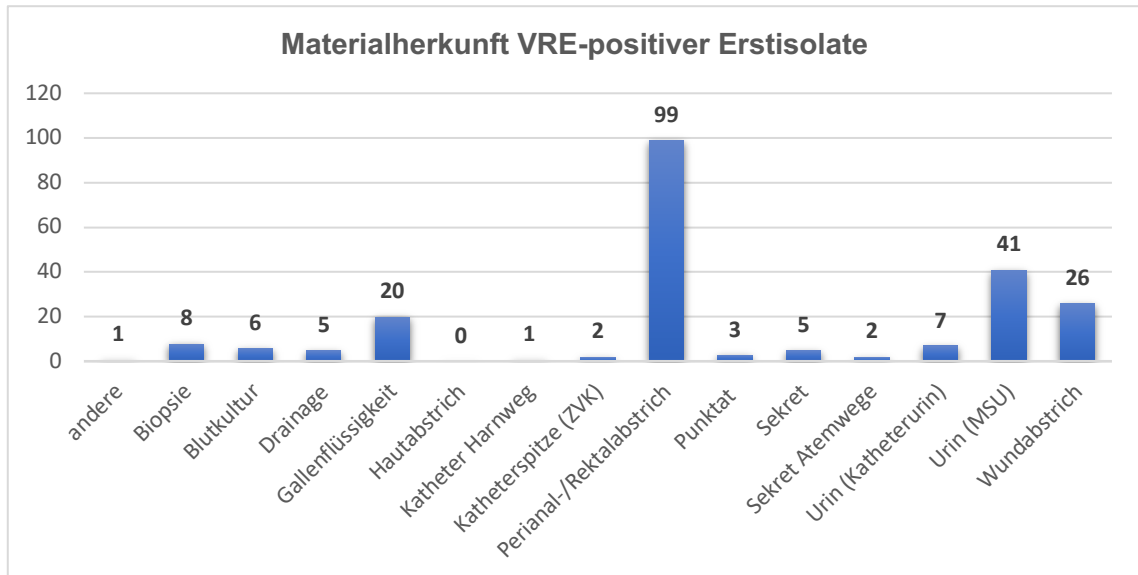


Abbildung 14: Absolute Häufigkeitsverteilung klinischer Materialien, welche im Untersuchungszeitraum zu einem Erstdnachweis von VRE am UKR führten (n = 226 Isolate).

Wie auch bei Betrachtung aller Isolate, entstammten die meisten Isolate Screeningmaßnahmen mittels Perianal- / Rektalabstrichen, die insgesamt 43,8 % (n = 99) aller Erstisolate ausmachten.

48 Isolate (21,2 %) stammten aus dem Urin, hiervon wurden 41 Isolate (18,1 %) im Mittelstrahlurin und sieben Isolate (3,1 %) im Katheterurin nachgewiesen. Auch in Wundabstrichen mit 26 Isolaten (11,5 %) und in Gallenflüssigkeit mit 20 Isolaten (8,8 %) erfolgte häufig ein VRE-Nachweis. Deutlich seltener wiederum im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung von Biopsien (acht Isolate bzw. 3,5 %), von Drainageflüssigkeiten (fünf Isolate bzw. 2,2 %), Katheterspitzen zentralvenöser Zugänge (zwei Isolate bzw. 0,9 %), Punktaten (drei Isolate bzw. 1,3 %), Sekreten allgemein (fünf Isolate bzw. 2,2 %), Sekreten der Atemwege (zwei Isolate bzw. 0,9 %), oder von Harnwegkathetern (ein Isolat bzw. 0,4 %). Sechs Isolate (2,7 %) stammten aus arteriellen oder venösen Blutkulturen und waren als primäre Infektionen zu werten, ohne dass zuvor eine Kolonisation bekannt war.

4.2.2 Einsender der VRE-Isolate nach Stationen und Fachdisziplinen

4.2.2.1 Einsender aller VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum

Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung der 647 VRE-Isolate, aufgeteilt auf die einzelnen Stationen des UKR, welche als Einsender auf den Laborbefunden vermerkt waren. Die Zuordnung der einzelnen Stationen mit interner Bezeichnung zu den Fachdisziplinen und Behandlungsschwerpunkten ist Anhang 8.1.2 zu entnehmen. Zur besseren Übersicht sind die Stationen 13, 22, 47, 49, 50, 51, 82 und 83 nicht abgebildet, da hier keine VRE-positiven Isolate gewonnen wurden.

Hier ist zu erkennen, dass die häufigsten VRE-Nachweise auf den beiden gastroenterologischen Normalstationen 14 (n = 75 bzw. 11,6 %) und 15 (n = 42 bzw. 6,5 %), den rein hämatonkologischen Stationen 20 (n = 49 bzw. 7,6 %) und 21 (n = 67 bzw. 10,4 %), sowie der nephrologischen Station 17 (n = 41 bzw. 6,3 %) erfolgten.

Betrachtet man die Intensivstationen des UKR, so stammten die meisten Einsendungen von der überwiegend gastroenterologischen Intensivstation 92 (n = 64 bzw. 11,4 %) sowie der gemischt viszeral- und unfallchirurgischen Intensivstation 90 (n = 41 bzw. 6,3 %).

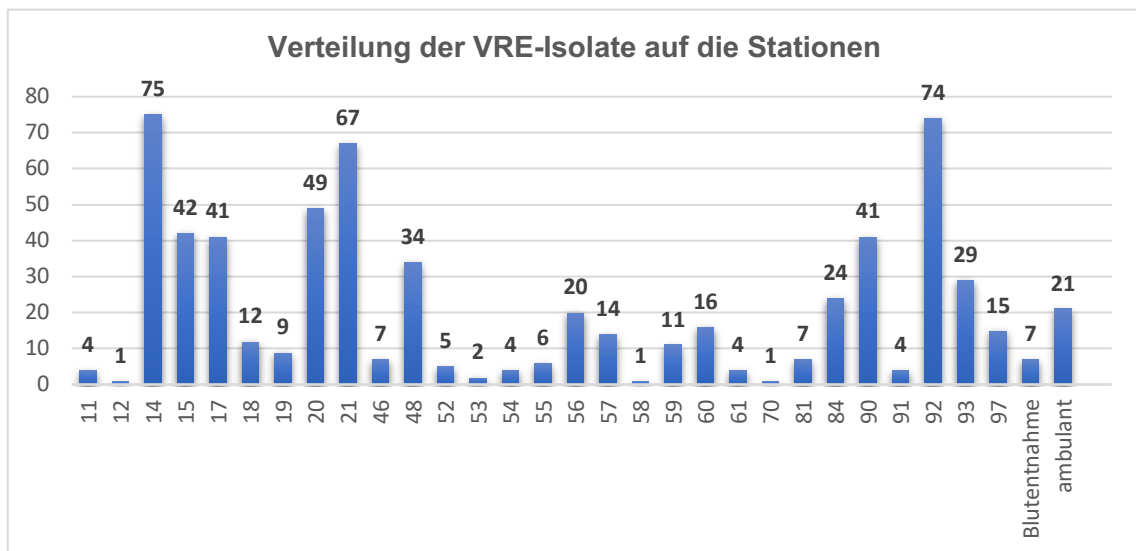


Abbildung 15: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Nachweise, aufgeschlüsselt von welchen Stationen des UKR die Isolate eingesendet wurden. Ausgeblendet sind Stationen, welche keine VRE-Isolate eingesendet haben (n = 647 Isolate).

Abbildung 16 stellt die Verteilung der 647 VRE-Isolate dar, aufgeschlüsselt nach den übergeordneten Fachdisziplinen und dem Genotyp der Glykopeptid-Resistenz (*vanA*, *vanB* und *vanAB*).

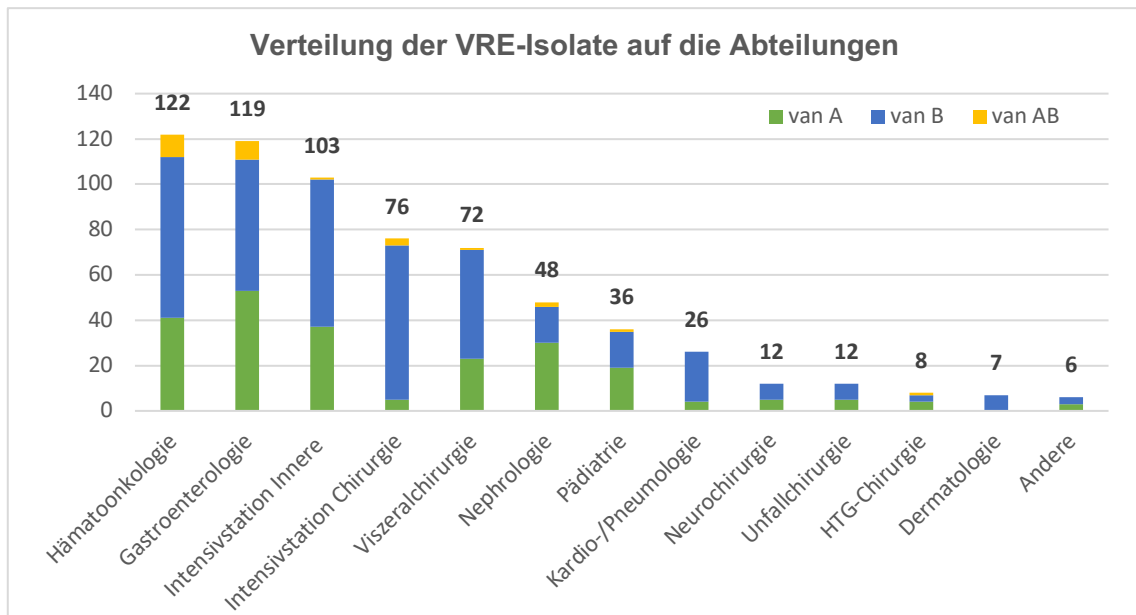


Abbildung 16: Absolute Häufigkeitsverteilung aller VRE-Isolate am UKR, aufgeschlüsselt von welchen Abteilungen des UKR die Isolate eingesendet wurden und welcher Resistenzgenotyp vorlag. (gesamt n = 647, vanA n = 229, vanB n = 391, vanAB n = 27 Isolate). HTG-Chirurgie = Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie

Es ist deutlich zu erkennen, dass die hämatookologischen und gastroenterologischen Abteilungen gemeinsam mit den internistischen Intensivstationen die meisten Isolate mit positivem VRE-Nachweis im Untersuchungszeitraum eingesendet haben. Hier ist zu erwähnen, dass zwischen den hämatologischen Normalstationen 20 und 21 und der zugehörigen Intensivstation 93 am UKR ein reger Patientenaustausch bestand. Gleiches galt auch für die beiden gastroenterologischen Stationen 14 und 15 mit der zugehörigen internistischen Intensivstation 92. So waren für einzelne Patienten häufig mehrere Verlegungen zwischen diesen Stationen zu beobachten. Dies spiegelte sich in der Statistik insofern wider, dass für die Stationen 14, 15, 20 und 21 die Anzahl der stationären Fälle im Vergleich zur Anzahl der Patienten um einiges höher lag. Hierauf wird in Kapitel 4.4.2 und Kapitel 4.5 eingegangen. Diese Tatsache hat zur Folge, dass die Patientenpopulationen der hämatologischen Stationen 20, 21 und 93 bzw. der gastroenterologischen Stationen 14, 15 und 92 sehr ähnlich waren und jeweils eine funktionelle Einheit – mit Patienten ähnlicher Risikoprofile – bildeten.

Mit 53,2 % (n = 344) stammten mehr als die Hälfte der VRE-Isolate von internistischen Patienten der Hämatookologie, Gastroenterologie oder Intensivstation. Das Verhältnis der vanA- und vanB-Isolate dieser Fachdisziplinen war annähernd ausgeglichen.

Im Gegensatz hierzu dominierten auf den chirurgischen Intensivstationen, der Viszeralchirurgie und der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie VRE-Stämme mit der

Glykopeptid-Resistenz *vanB* (siehe auch Kapitel 4.2.3). Bei Betrachtung der chirurgischen Fachdisziplinen stammten die meisten VRE-Isolate von der chirurgischen Intensivstation und der Viszeralchirurgie.

4.2.2.2 Einsender der VRE-Erstnachweise im Untersuchungszeitraum

Abbildung 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung der 226 VRE-Erstisolate, aufgeteilt auf die einzelnen Stationen des UKR, welche als Einsender auf den Laborbefunden vermerkt waren. Die Zuordnung der einzelnen Stationen zu den entsprechenden Fachdisziplinen und Behandlungsschwerpunkten ist Anhang 8.1.2 zu entnehmen. Zur besseren Übersicht sind die Stationen 12, 13, 22, 47, 49, 50, 51, 58, 70, 82 und 83 nicht abgebildet, da hier keine VRE-Erstnachweise erfolgten.

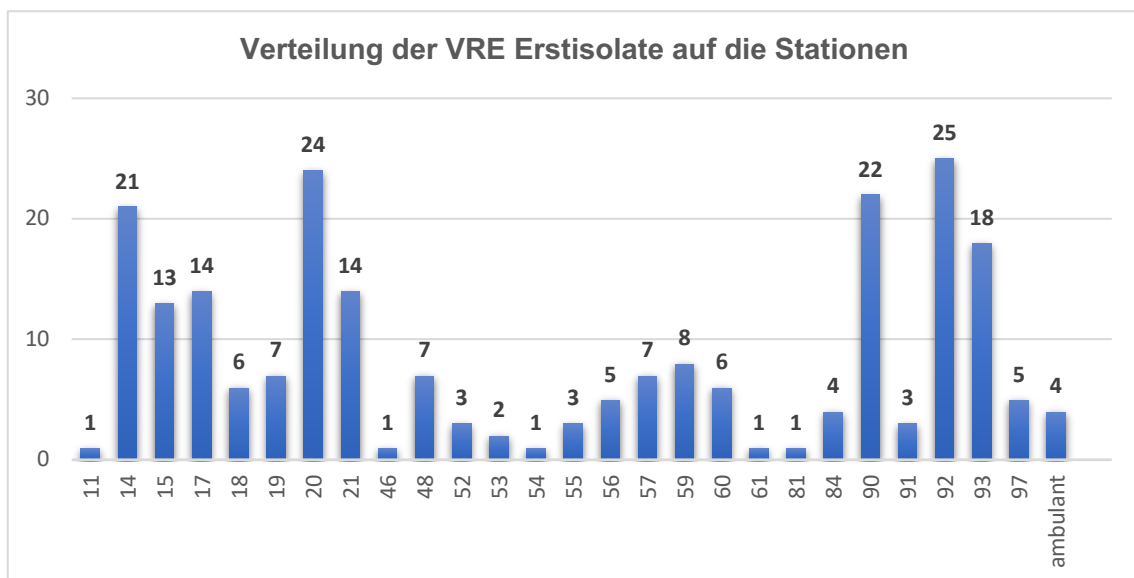


Abbildung 17: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Erstnachweise, aufgeschlüsselt von welchen Stationen des UKR die Isolate eingesendet wurden. Ausgeblendet sind Stationen, welche keine VRE-Erstisolate eingesendet hatten (n = 226 Isolate).

Bei Betrachtung der Normalstationen erfolgten VRE-Erstnachweise vorrangig auf der hämatoonkologischen Station 20 (n = 24 bzw. 10,6 %) und der gastroenterologischen Station 14 (n = 21 bzw. 9,3 %). Mit etwas Abstand folgten dann auch die gastroenterologische Station 15 (n = 13 bzw. 5,7 %), die nephrologische Station 17 (n = 14 bzw. 6,2 %) und die hämatoonkologische Station 21 (n = 14 bzw. 6,2 %).

Eine größere Rolle als Einsender von VRE-Erstnachweisen im Vergleich zu den in Kapitel 4.2.2.1 analysierten Gesamtheit der VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum spielten die Intensivstationen. In 32,7 % der Fälle (n = 74) erfolgte hier der Erstnachweis

einer VRE-Kolonisation oder -Infektion. Insbesondere die internistischen Intensivstationen 92 (n = 25 bzw. 11,1 %) und 93 (n = 18 bzw. 8,0 %) sowie die viszeralkirurgische Intensivstation (n = 22 bzw. 9,7 %) traten hervor.

Abbildung 18 zeigt die Verteilung der 226 Erstisolate, aufgeschlüsselt nach den Abteilungen des UKR. Zudem ist die Aufteilung der Erstisolate anhand ihrer Glykopeptid-Resistenz zu erkennen (siehe auch Kapitel 4.2.3).

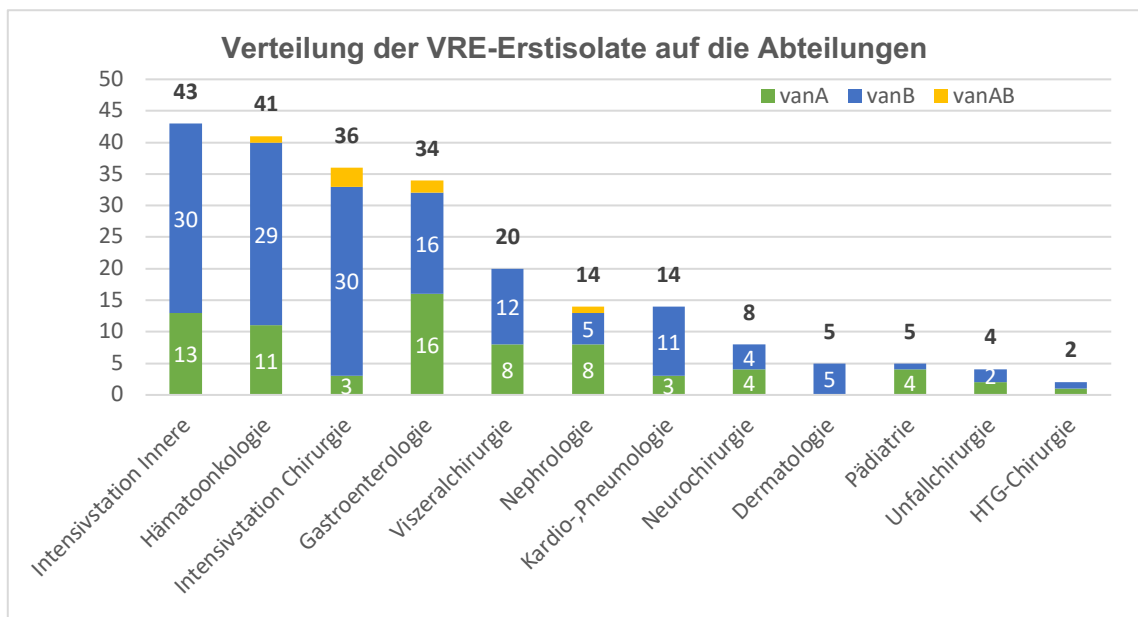


Abbildung 18: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Erstisolate am UKR, aufgeschlüsselt von welchen Abteilungen die Isolate stammten und welcher Resistenzgenotyp vorlag (gesamt n = 226, vanA n = 73, vanB n = 146, vanAB n = 7 Isolate). HTG-Chirurgie = Herz, Thorax-, Gefäßchirurgie.

Insbesondere die chirurgischen und internistischen Intensivstationen sowie die Normalstationen der Hämatoonkologie und Gastroenterologie waren Einsender von VRE-Erstnachweisen. Dies wurde hier noch einmal deutlicher als bei isolierter Betrachtung der einzelnen Stationen.

Für die meisten Abteilungen war eine Dominanz *vanB*-positiver VRE-Erstisolate zu erkennen. Neu detektierte VRE-Patienten am UKR – also sowohl mitgebrachte Kolonisationen als auch mutmaßliche nosokomiale Übertragungen – waren somit vorwiegend auf Enterokokkenstämmen mit dem *vanB*-Resistenzgenotyp zurückzuführen. Ausnahmen bildeten die Nephrologie, Pädiatrie und Unfallchirurgie mit überwiegender *vanA*-positiven VRE-Erstisolaten. Auf den gastroenterologischen Normalstationen und der Neurochirurgie zeigte sich ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis.

Zu beachten ist die zuvor erwähnte Besonderheit, dass die Stationen 20, 21 und 93 sowie die Stationen 14, 15 und 92 durch einen regen Patientenaustausch gekennzeichnet waren, mit teilweise nur kurzen Aufenthalten auf der gleichen Station. Durch wiederholte Verlegungen der Patienten ohne regelmäßiges Screening waren Übertragungsergebnisse somit häufig nur schwer nachzuvollziehen, da ein Patient nach der Verlegung nicht mehr in der Linelist der Station aufgeführt wurde und der VRE-Erstnachweis auf einer anderen Station erfolgte.

4.2.3 Verteilung der Isolate nach Resistenzgenotyp auf die Stationen

Abbildung 19 stellt die prozentuale Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen der 647 Isolate auf den einzelnen Stationen dar.

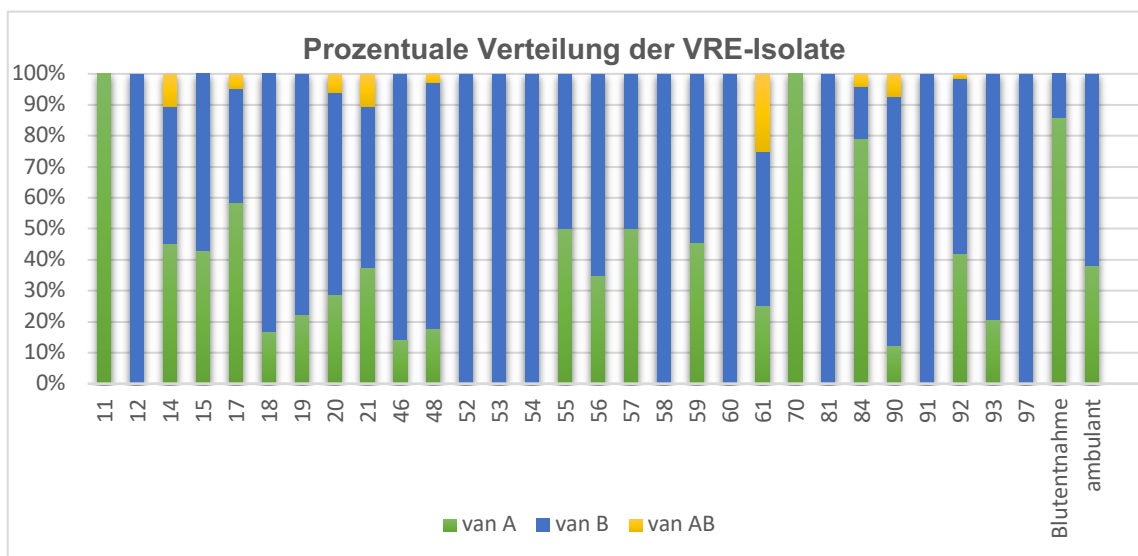


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen auf den einzelnen Stationen (n = 647).

Es ist auffallend, dass insbesondere auf den Intensivstationen 81, 90, 91, 92 und 93 eine Dominanz von *vanB*-positiven VRE-Isolaten zu erkennen war. Auf den Stationen 81 (pädiatrische ITS), 91 (neurochirurgische ITS) und 97 (ITS der Herz-Thorax-Chirurgie) wurden ausschließlich *vanB*-positive VRE-Isolate abgenommen. Auf der gemischt viszeral- und unfallchirurgischen Intensivstation 90 machten *vanB*-positive VRE-Isolate 80,5 % aller Nachweise aus. Dies konnte mit einem vermuteten Ausbruch zwischen Mai 2018 und Juli 2018 in Verbindung gebracht werden.

Auch auf den gefäßchirurgischen Normalstationen 46 und 60 wurden überwiegend *vanB*-Resistenzen registriert. So machten *vanB*-positive VRE-Isolate einen Anteil von 85,7 % (n = 6) auf Station 46 und von 100 % (n = 16) auf Station 60 aus.

Ein anderes Bild zeichnete sich bei nephrologischen Patienten ab. Diese wurden stationär auf der Station 17 versorgt. Die nephrologische Poliklinik wurde als „Blutentnahme“ (BE) im klinikinternen System bezeichnet. Für nephrologische Patienten wurden 30 *vanA*-positive VRE-Isolate (62,5 %) im Gegensatz zu 16 *vanB*- (33,3 %) und zwei *vanAB*-positiven (4,2 %) VRE-Isolaten abgenommen. Auch die pädiatrische Station 84 mit dem Schwerpunkt Hepatologie registrierte mehr Nachweise von *vanA*- (19 Isolate bzw. 79,2 %) als *vanB*- und *vanAB*-positiven VRE-Isolaten (vier Isolate bzw. 16,7 % und ein Isolat bzw. 4,2 %).

Abbildung 20 stellt die prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Glykopeptid-Resistenzgenotypen der eingeschlossenen Isolate dar. Zum einen die Gesamtheit aller VRE-Isolate am UKR, zum anderen unterteilt nach Normalstationen und Intensivstationen. In der Grafik für das gesamte UKR sind auch ambulant nachgewiesene VRE-Isolate miteingeschlossen. 433 Isolate stammten von Normalstationen, 186 Isolate von Intensivstationen und 28 Isolate wurden im Rahmen der ambulanten Behandlung entnommen.

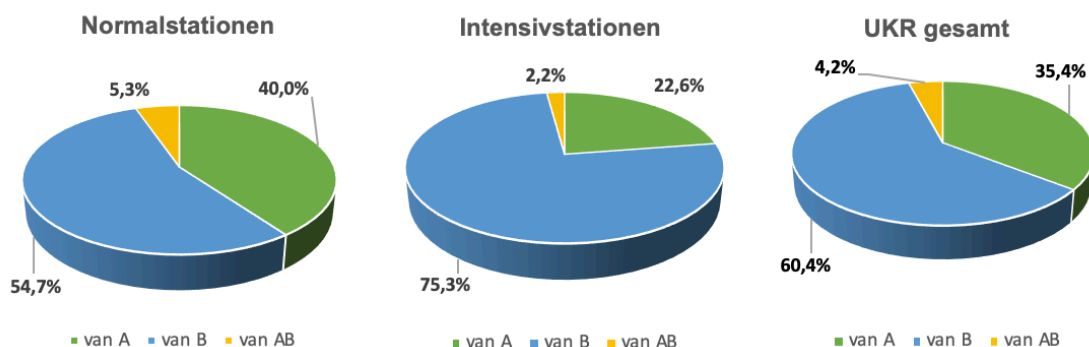


Abbildung 20: Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen *vanA*, *vanB* und *vanAB* der Isolate für das gesamte UKR und getrennt nach Intensiv- und Normalstationen. Normalstation: gesamt n = 433, *vanA* n = 173, *vanB* n = 237, *vanAB* n = 23. ITS: gesamt n = 186, *vanA* n = 42, *vanB* n = 140, *vanAB* n = 4. UKR gesamt n = 647, *vanA* n = 229, *vanB* n = 391, *vanAB* n = 27).

Als Intensivstationen wurden die Station 81, 90, 91, 92, 93 und 97 sowie die Intermediate Care (IMC) Station 60 der HTG-Chirurgie gewertet. Die 186 Isolate der Intensivstationen ließen sich in 42 *vanA*-VRE-Isolate (22,6 %), 140 *vanB*-VRE-Isolate (75,3 %) und vier *vanAB*-VRE-Isolate unterteilen. Die 433 VRE-Isolate der Normalstationen setzten sich aus 173 *vanA*-VRE-Isolaten (40,0 %), 237 *vanB*-VRE-Isolaten (54,7 %) und 23 *vanAB*-

VRE-Isolaten (5,3 %) zusammen. Die 28 ambulant nachgewiesenen VRE-Isolate (nur indirekt in der Abbildung „UKR gesamt“ erfasst) ließen sich in jeweils 14 Isolate von *vanA*- und *vanB*-VRE unterteilen.

Insgesamt war somit am gesamten UKR eine Verteilung der Isolate zugunsten *vanB*-VRE (n = 391 bzw. 60,4 %) im Gegensatz zu *vanA*-VRE (n = 229 bzw. 35,4 %) und *vanAB*-VRE (n = 27 bzw. 4,2%) zu erkennen. Eine Dominanz von *vanB*-VRE ließ sich insbesondere auf den Intensivstationen nachvollziehen. Hier waren 75,3 % aller auf der Intensivstation nachgewiesenen VRE-Isolate dem *vanB*-Resistenzgenotyp zuzuordnen, während dies auf den Normalstationen nur bei 54,7 % der Fälle zutraf.

4.2.4 Verteilung der VRE-Isolate über den Untersuchungszeitraum hinweg

Abbildung 21 zeigt die absolute Verteilung der eingesendeten VRE-Isolate über den Untersuchungszeitraum hinweg. Zum einen werden die Isolate in ihrer Gesamtheit und zum anderen hinsichtlich des Genotyps der Glykopeptid-Resistenz abgebildet.

Zu erkennen war zunächst einmal eine Fluktuation der Einsendungen mit geringerem Nachweis in den Monaten Juli, November und Dezember 2018 im Gegensatz zu häufigeren Einsendungen in den übrigen Monaten. Insbesondere in den Monaten Mai 2018 und Februar 2019 zeichneten sich zwei Peaks ab, welche von ebenfalls vermehrten Nachweisen in den Monaten April und Juni 2018 bzw. Januar und März 2019 flankiert wurden.

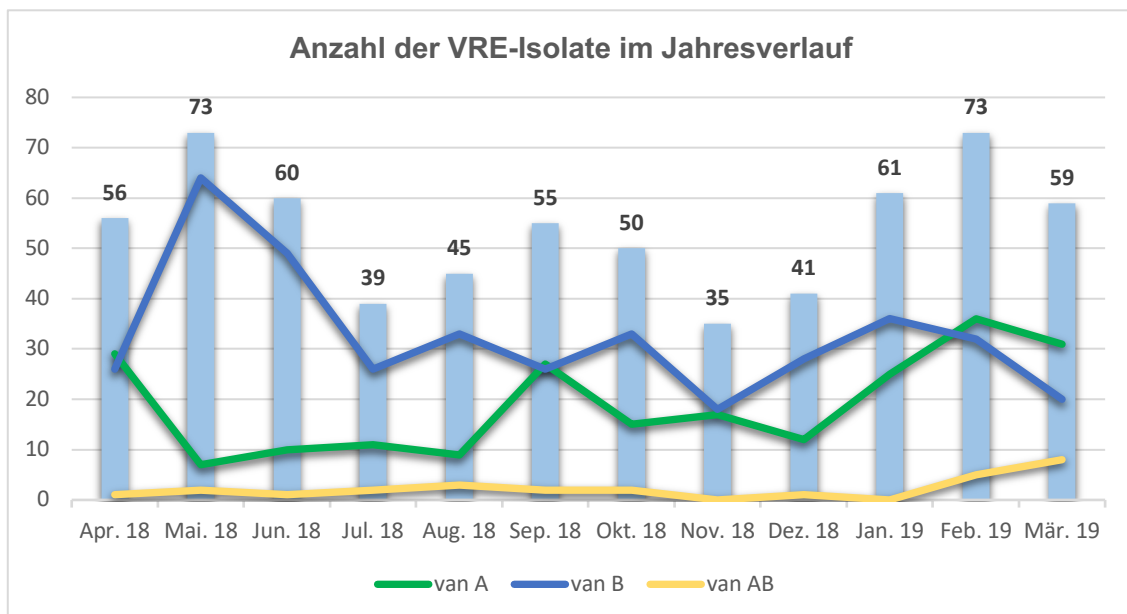


Abbildung 21: Absolute Häufigkeitsverteilung der eingesendeten VRE-Isolate im Jahresverlauf und aufgeteilt nach Glykopeptid-Resistenzgenotyp (n = 647 Isolate).

Bei detaillierter Betrachtung war feststellbar, dass der Peak im Mai 2018 vorrangig durch einen Nachweis von *vanB*-positiven VRE-Isolaten verursacht wurde und die Dominanz dieses Resistenzgenotyps von diesem Zeitpunkt an bis August 2018 anhielt. Ab September kam es fluktuierend zu einer ähnlichen Verteilung von *vanA*- und *vanB*-positiven VRE-Isolaten.

Ein ähnliches Bild mit Fluktuation der Glykopeptid-Resistenzgenotypen und der absoluten Häufigkeit im Jahresverlauf, ergibt sich bei Betrachtung der Erstisolate in Abbildung 22.

Auch hier waren zwei Peaks im Mai 2018 und Januar 2019 zu registrieren. Diese unterschieden sich hinsichtlich der Glykopeptid-Resistenz der VRE deutlich. So waren im Mai 28 Erstnachweise *vanB*-VRE und nur zwei *vanA*-VRE zuzuordnen. Dies ließ sich unter anderem mit Ausbrüchen auf der Station 90 (acht mögliche nosokomiale *vanB*-VRE-Fälle) und der Station 21 (vier mögliche nosokomiale *vanB*-VRE-Fälle) in Verbindung bringen.

Ein anderes Bild zeigte die Häufung von Erstnachweisen im Januar 2019, welche mit 13 *vanA*-positiven VRE-Isolaten und 14 *vanB*-positiven VRE-Isolaten eine annähernde Gleichverteilung vorwiesen.

Deutlicher als bei Betrachtung der Gesamtisolate war ein zweiter Peak der *vanB*-Nachweise im August 2018 zu beobachten. Dieser war durch vermehrte Erstnachweise auf den gastroenterologischen Stationen 14, 15 und der Intensivstation 92 zu erklären. Von den insgesamt sechs Fällen waren jedoch vom zeitlichen Kontext her gerade einmal zwei Fälle als mögliche nosokomiale Transmission einzuordnen, die übrigen sechs VRE-Nachweise erfolgten im Rahmen eines Aufnahmescreenings oder im Rahmen mikrobiologischer Befunde innerhalb der ersten zwei Tage nach stationärer Aufnahme.

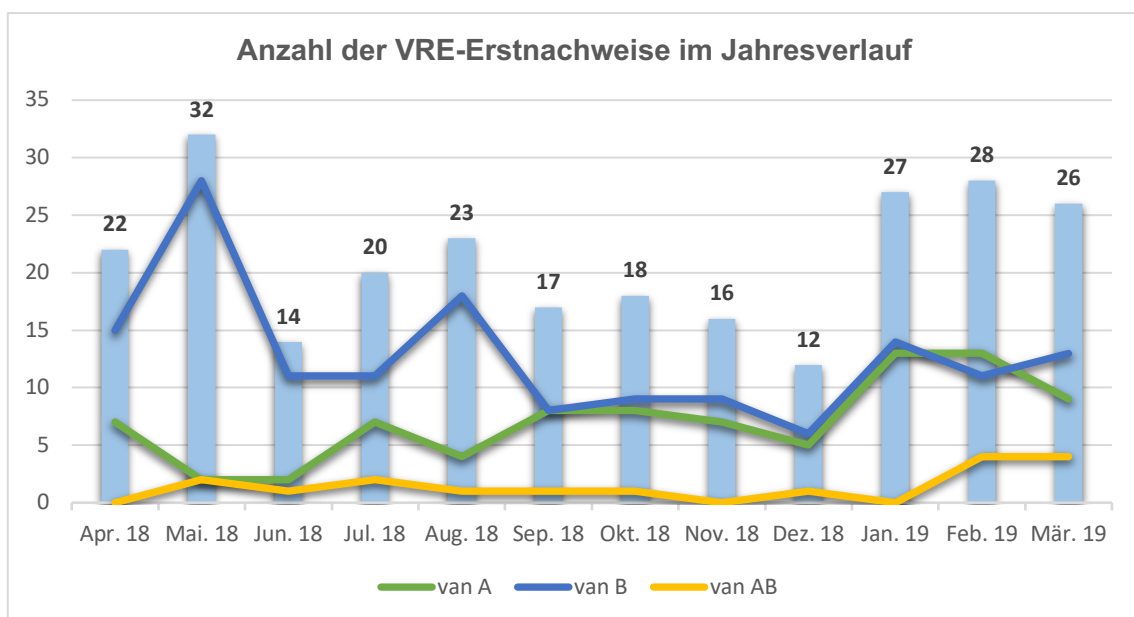


Abbildung 22: Absolute Häufigkeitsverteilung der eingesendeten erstmaligen VRE-Isolate mit Erstnachweis eines Resistenzgens *vanA*, *vanB* oder *vanAB* im Jahresverlauf und aufgeteilt nach Glykopeptid-Resistenzgenotyp (gesamt n = 255 Isolate; Erstnachweis VRE n = 226; Wechsel des Resistenzgenotyps bei bekanntem VRE-Träger n = 29).

226 Erstnachweise einer Glykopeptidresistenz von Enterokokken erfolgten bei zuvor nicht als VRE-Träger identifizierten Patienten. Hierbei handelte es sich teilweise um

mitgebrachte Kolonisationen bzw. Infektionen oder auch nosokomiale Ereignisse, wobei letztere nur vermutet werden können, da ein systematisches Screening nicht stattfand und eine Kolonisation dadurch oftmals unbemerkt bleibt. Weitere 29 Isolate wurden formal ebenfalls als „Erstnachweis“ aufgeführt, da bei bekannten VRE-Trägern ein Shift des Resistenzgenotyps eine Neubesiedlung mit einem anderen Enterokokkenstamm nahelegte. Dies kann entweder zu einer Verdrängung des initial vorherrschenden Enterokokkenstamms bedeuten, aufgrund besserer Anpassungsmechanismen, oder auch eine parallele Besiedlung, welche sich anhand der alleinigen Bestimmung des Resistenzgens nicht differenzieren lässt. Insgesamt setzten sich diese Isolate mit einem Shift des Genotyps aus 12 *vanA*-, 7 *vanB*- und 10 *vanAB*-VRE zusammen.

4.2.5 Folgeisolate

226 der insgesamt 647 VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum waren Erstnachweise. Somit waren 421 Isolate als eine erneute Abnahme von klinischen Materialien bei bekannten VRE-Trägern zu werten, was 65,5 % aller Isolate ausmachte.

Abbildung 23 stellt die absolute Häufigkeitsverteilung der 421 VRE-positiven Folgeisolate bei bekannter Trägerschaft pro Patienten dar. Im Mittel wurden nach erfolgtem Erstnachweis $1,3 \pm \text{SD } 2,1$ Folgeisolate eingeschendet, bei einer Spannweite von 0 – 15 Isolaten.

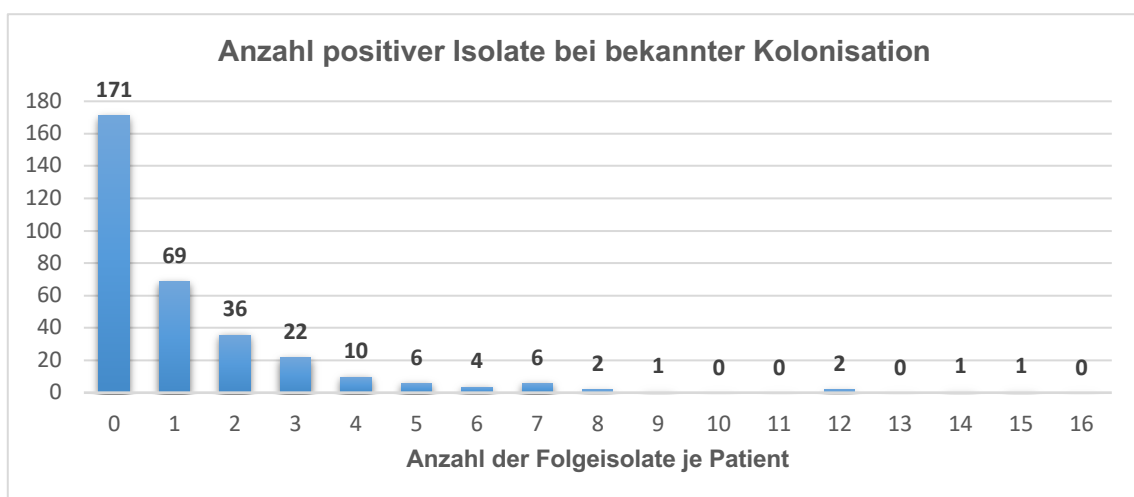


Abbildung 23: Anzahl der VRE-positiven Folgeisolate bei bereits bekannter Kolonisation oder Infektion mit VRE, je Patient (VRE-Patienten n = 331, VRE-Folgeisolate n = 421).

Im Fall von 171 Patienten, die mit 51,7 % etwas mehr als die die Hälfte der eingeschlossenen Personen ausmachten, wurde bei bekannter Kolonisation, bzw. Infektion kein erneuter Nachweis von VRE durch mikrobiologische Befunde oder ein Screening erbracht. Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass bei positivem Erstnachweis im Rahmen eines Screenings nicht die Notwendigkeit eines erneuten Perianal- / Rektalabstrichs bestand. Bei 22 Patienten mit bekannter VRE-Kolonisation wurde im Rahmen des Untersuchungszeitraums weder VRE in mikrobiologischen Materialien gesichert noch wurde ein Screening überhaupt durchgeführt. Die Gründe hierfür waren ohne Akteneinsicht nicht nachvollziehbar. Beachtet werden muss jedoch, dass bei diesen 22 Patienten teilweise kurz vor Beginn des Untersuchungszeitraums, also vor dem 01.04.2018 Screeningmaßnahmen erfolgten, bzw. VRE in mikrobiologischen Materialien nachgewiesen wurden. Allein acht dieser 22 Patienten erhielten kurz vor dem 01.04.2018 einen VRE-Erstnachweis, ihr Gesamtaufenthalt reichte in den Untersuchungszeitraum hinein. Somit bestand in solchen Fällen nur ein geringer Benefit innerhalb kürzester Zeit erneut ein Screening bei bekannter Kolonisation durchzuführen.

4.3 Screening

4.3.1 VRE-Prävalenz bei Screeningmaßnahmen

Im Untersuchungszeitraum wurden am UKR insgesamt 3009 Perianal- / Rektalabstriche im Rahmen eines Screenings abgenommen. Hiervon waren 274 Abstriche positiv und 2735 negativ. Insgesamt waren 9,11 % aller Screeningbefunde VRE-positiv. Diese 3009 Screeningbefunde waren insgesamt 1504 Patienten zuzuordnen, sodass Mehrfachabnahmen beim gleichen Patienten sowohl für positive als auch negative Ergebnisse anzunehmen waren. Bei 175 Patienten fiel ein Screening auf VRE positiv, bei 1329 negativ aus. Die Prävalenz von positiven VRE-Nachweisen unter den gescreenten Patienten lag mit 11,64 % somit höher als bei Betrachtung der Gesamtzahl der VRE-Screening-Isolate (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anzahl VRE-positiver und -negativer Perianal- / Rektalabstriche, welche im Rahmen eines Screenings gewonnen wurden, sowie Anzahl der zugehörigen Patienten. VRE-Prävalenz unter allen Screeningbefunden bzw. gescreenten Patienten.

Screening	Positiv	Negativ	Gesamt	Anteil positiver Isolate
VRE-Nachweis	274	2735	3009	9,11%
Patienten	175	1329	1504	11,64%

4.3.2 Screeningmaßnahmen vor dem VRE-Erstnachweis

72 der 247 neu identifizierten VRE-Patienten wurden ein Jahr vor dem Erstdnachweis der Kolonisation oder Infektion gescreent, ohne dass zum damaligen Zeitpunkt ein Nachweis von VRE in einem Perianal- / Rektalabstrich erfolgte. Bei 175 Patienten stellt der VRE-Nachweis im Untersuchungszeitraum somit einen Zufallsbefund im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik oder ein erstmaliges Screening innerhalb eines Jahres dar.

Demnach wurden 29,1 % aller Patienten mit dem Erstdnachweis einer VRE-Kolonisation bereits im Vorfeld negativ gescreent (siehe Abbildung 24). Aus welchen Gründen das Screening durchgeführt wurde, bzw. ob diese Patienten als Risikopatienten gewertet wurden, war bei fehlender Einsicht in die Patientenakten nicht nachvollziehbar.

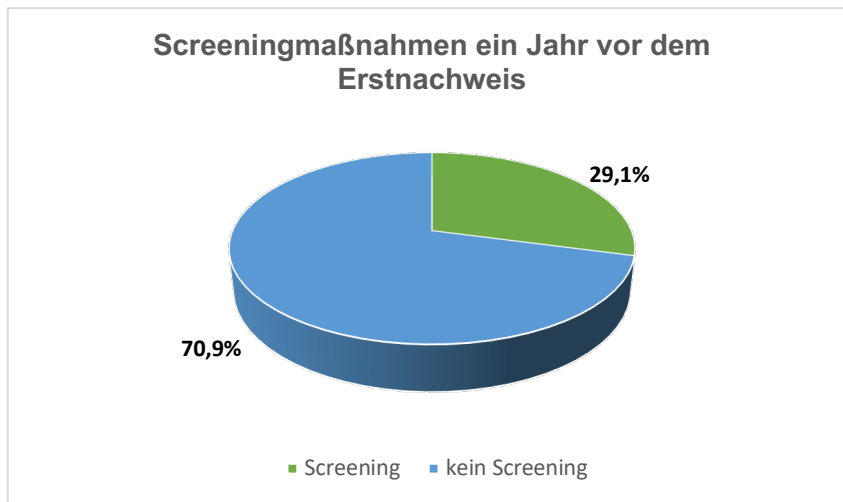


Abbildung 24: Darstellung der Patienten mit einem VRE-Erstdiagnose und aufgeteilt danach, ob ein Jahr vor dem Erstdiagnose ein Screening auf VRE durchgeführt wurde (gesamt n = 247, Patienten mit Screening n = 72 und ohne Screening n = 175).

4.3.3 Anzahl der negativen Screeningbefunde

Insgesamt 179 negative Perianal- / Rektalabstriche im Rahmen eines Screenings verteilen sich auf diese 72 Patienten. Bei jedem Patienten wurden im Mittel $2,5 \pm SD 2,8$ negative Abstriche ein Jahr vor dem Erstdiagnose durchgeführt. Die Spannweite betrug 1 – 14 Abstriche und im Median ein Abstrich pro Patienten.

Abbildung 25 zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung der Screeningbefunde.

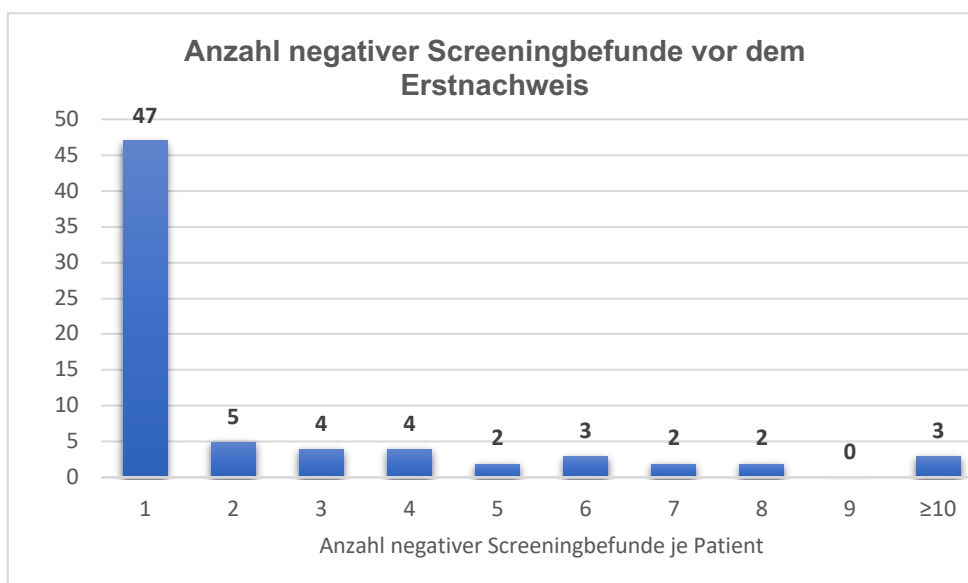


Abbildung 25: Absolute Häufigkeitsverteilung negativer Screeningbefunde ein Jahr vor dem Erstdiagnose in der Subpopulation von 72 Patienten (siehe Kapitel 4.3.2).

Bei 47 Patienten erfolgte einmalig im Jahr vor dem Erstdiagnose ein Screening auf VRE, sodass diese mit 65,3 % den Großteil ausmachten. 18,1 % der Patienten (n = 9) wurden zwei- bis viermal gescreent, 12,5 % (n = 9) fünf- bis achtmal im Jahr zuvor. In drei Fällen waren Ausreißer mit 10, 12 und 14 vorangegangenen negativen Perianal-/ Rektalabstrichen zu vermerken.

Ein Großteil dieser negativen Befunde stammten mit 72,1 % von den hämatonkologischen Stationen und der ambulanten onkologischen Tagesklinik (n = 129). Hier ist insbesondere die Station 21 zu nennen, welche 95 negative Screeningbefunde bei zu einem späteren Zeitpunkt positiv auf VRE getesteten Patienten einsendete. Auch die beiden internistischen Intensivstationen, Station 92 und 93 waren als Einsender von 12,3 % der negativen Befunde zu verzeichnen (n = 22).

4.3.4 Zeitraum vom negativen Screening bis zum Erstdiagnose

Der Zeitraum zwischen der Abnahme des letzten negativen Perianal- / Rektalabstrichs und dem Erstdiagnose von VRE variierte stark. Im Mittel vergingen bei den Patienten $43,7 \pm 7,9$ Tage bis zum positiven Befund, bei einer Spannweite von 1 – 291 Tagen und einem Median von 22,5 Tagen bis zum positiven Befund.

Es wurde daher betrachtet, ob der Nachweis noch im selben Aufenthalt erfolgte. Dies war bei insgesamt 53 der 72 Patienten der Fall, 37 Patienten hielten sich sogar bei negativem Screening und folgendem Erstdiagnose auf der gleichen Station auf, ohne Verlegung.

Im Gegensatz hierzu lag bei 19 Patienten zwischen negativem Screening und Erstdiagnose ein Zeitraum außerhalb des UKR. Hier war unklar, ob die Patienten lediglich ambulant versorgt wurden oder Aufenthalte an anderen Krankenhäusern vorlagen. In neun dieser 19 Fälle erfolgte die Detektion der VRE-Kolonisation direkt im Rahmen eines Eingangsscreenings bei erneuter stationärer Aufnahme.

Abbildung 26 stellt den zeitlichen und örtlichen Zusammenhang des letzten negativen Screeningbefunds und des Erstdiagnoses graphisch dar.

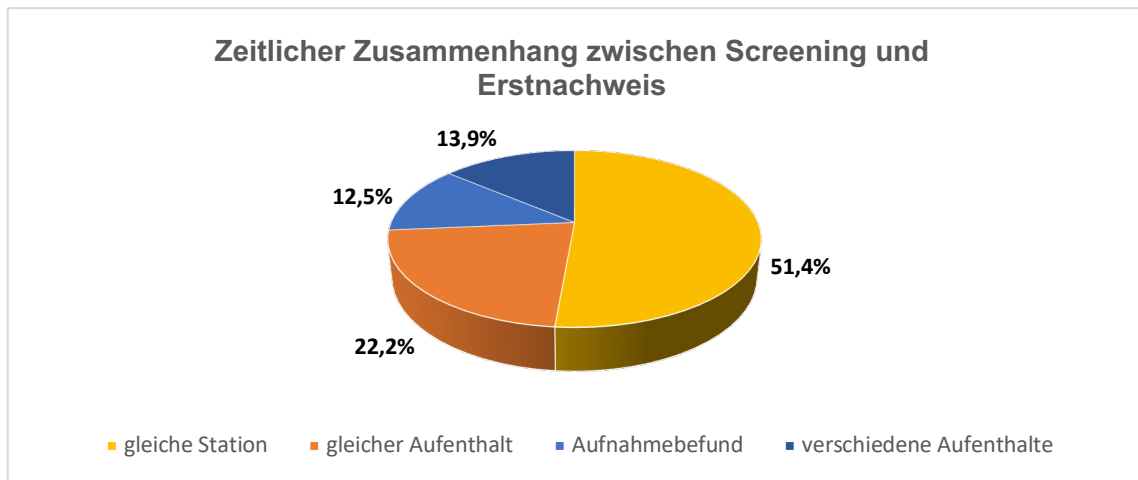


Abbildung 26: Zeitlicher Zusammenhang zwischen zuletzt stattgefundenem Screening auf VRE und dem VRE-Erstdiagnose je Patient (gesamt n = 72, Screening und Erstdiagnose auf der gleichen Station n = 37, Screening und Erstdiagnose während des gleichen Aufenthalts n = 16).

Es war zu erkennen, dass mit 73,6 % etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten während des gleichen stationären Aufenthalts ein initial negatives Screening erhielten, es im Rahmen dieses Aufenthalts jedoch zu einem positiven – potentiell nosokomialen – VRE-Nachweis kam.

Betrachtet man lediglich die 53 Patienten, bei welchen der stationäre Verlauf nachvollzogen werden konnte, da der VRE-Nachweis während des gleichen Aufenthaltes wie das Screening erfolgte, so lagen hier im Mittel $20,6 \pm \text{SD } 15,02$ Tage zwischen negativem Screeningbefund und VRE-Erstdiagnose, im Median 17 Tage, bei einer Spannweite von 1 bis 61 Tagen.

4.3.5 Materialherkunft nach negativem Screening

Abbildung 27 stellt dar, über welche klinischen Materialien nach initial negativem Perianal- / Rektalabstrich der VRE-Nachweis erfolgte.

Am häufigsten erfolgte in 61,1 % der Fälle (n = 44) der Nachweis einer Kolonisation im Rahmen einer erneuten Screeninguntersuchung, gefolgt von den Nachweisen im Urin (10 Isolate bzw. 14,9 %), Sekreten (fünf Isolate bzw. 6,9 %) sowie Wundabstrichen (vier Isolate bzw. 5,6 %). Bei zwei Patienten kam es zu einem VRE-Nachweis in einer Blutkultur, was 2,9 % ausmachte.

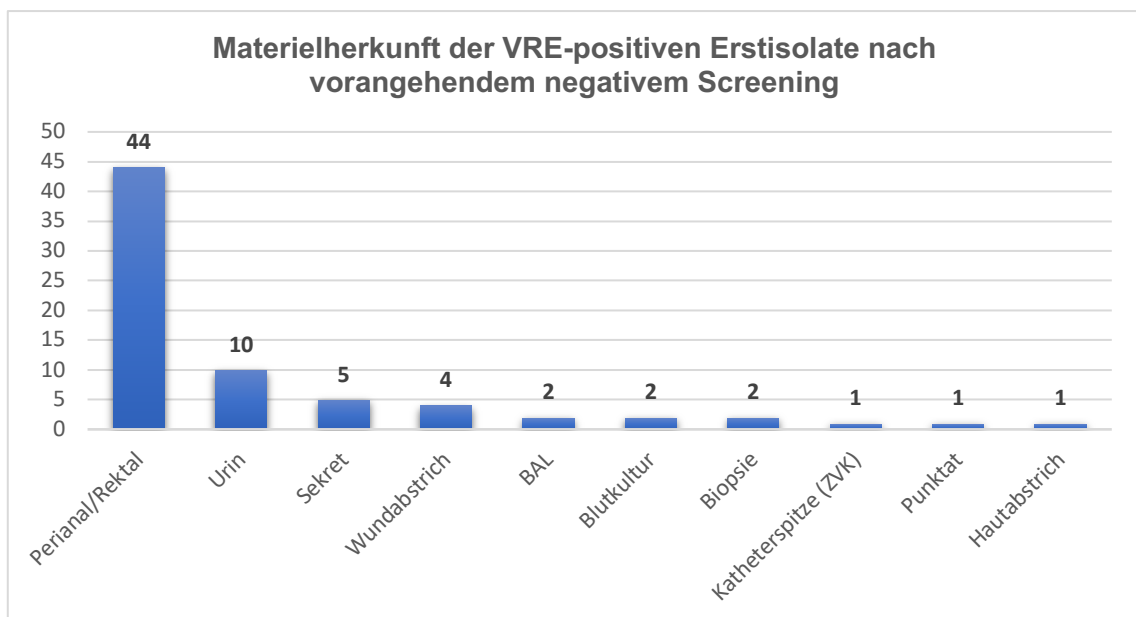


Abbildung 27: Absolute Häufigkeitsverteilung der neu aufgetretenen VRE-Nachweise bei Patienten, welche zuvor im Rahmen eines Screenings keine perianale/rektale VRE-Besiedlung aufwiesen (n = 72).

4.4 VRE-Belastung und Transmission am UKR

Um die VRE-Situation am UKR im Studienzeitraum dieser Arbeit zu beurteilen, erfolgte die Berechnung statistischer Resistenzraten und Kenngrößen. Dies war auf Grundlage der erhobenen Daten, sowie der vom Controlling des UKR zur Verfügung gestellten Patiententage möglich. Für folgende Parameter erfolgte die Berechnung und graphische Darstellung zum einen für jede Station isoliert, zum anderen für den gesamten Durchschnitt des UKR:

- VRE-Tage
- VRE-Fälle
- VRE-Patienten
- Anzahl möglicher Transmissionen
- Mittlere tägliche VRE-Last
- Mittlere VRE-Tage pro Fall
- Inzidenzdichte der VRE-Tage
- VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate

Eingeschlossen wurden hier alle 331 erfassten VRE-Patienten, welche im Laufe des Untersuchungszeitraums im Mittel auf $2,9 \pm 2,2$ Stationen als VRE-Patienten stationär waren. Im Median waren es zwei Stationen bei einer Spannweite von 1 – 13 Stationen je Patient. Auf den Stationen 47, 49, 81 und 82 waren im Untersuchungszeitraum keine VRE-Patienten stationär, sodass die Berechnung der mittleren täglichen VRE-Last und der mittleren VRE-Tage pro Fall nicht möglich war.

4.4.1 VRE-Tage

Insgesamt verteilten sich 9608 VRE-Tage auf die Stationen des UKR, sodass im Mittel jede Station eine Belastung von $259,7 \pm \text{SD } 303,7$ VRE-Tagen aufwies.

Abbildung 28 zeigt die Verteilung der VRE-Tage auf die einzelnen Stationen. Hieraus kann beurteilt werden, welchen Anteil die einzelnen Stationen an der Gesamtbelastung der Klinik mit VRE ausmachten.

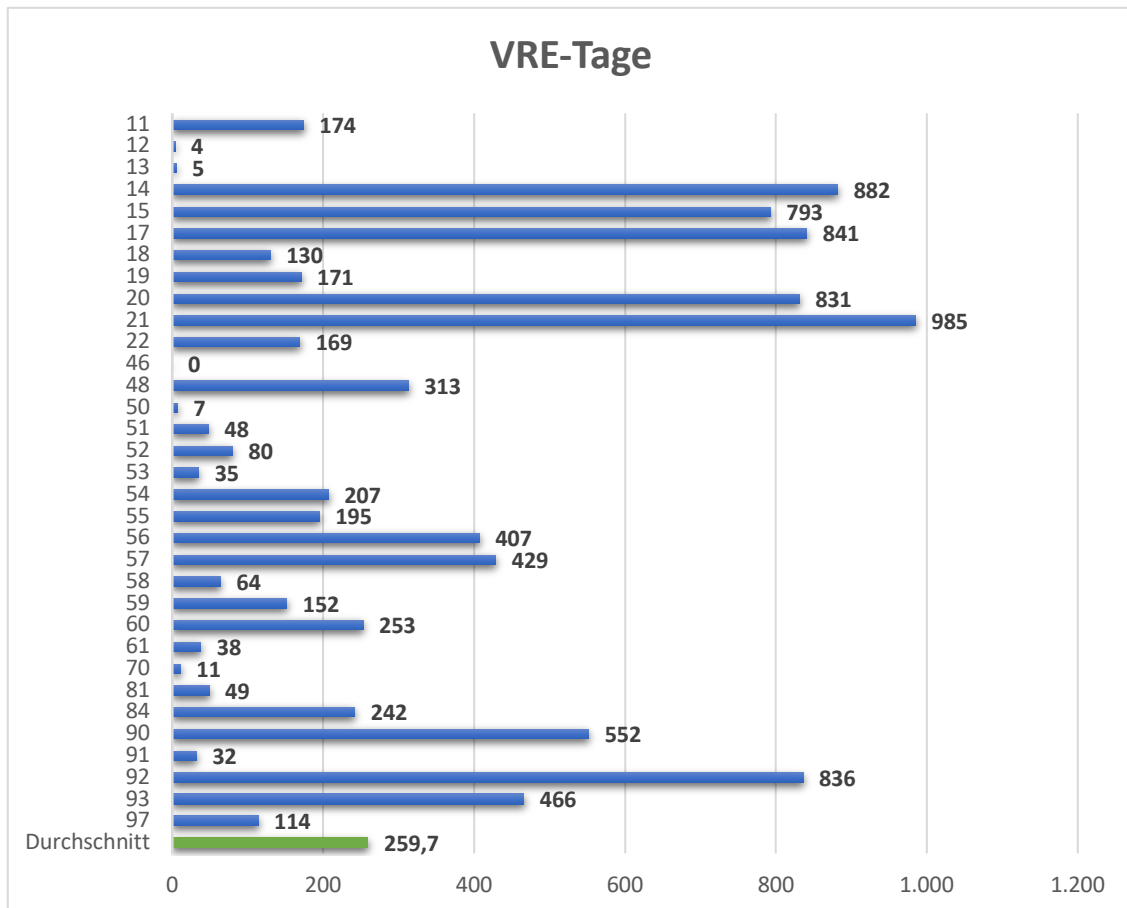


Abbildung 28: VRE-Tage der stationären Patienten im Untersuchungszeitraum für jede Station. Im Durchschnitt waren es 259,7 VRE-Tage pro Station (gesamt n = 9608 VRE-Tage).

Die meisten VRE-Tage wiesen hier die hämatonkologischen Stationen 21 (n = 985) und 20 (n = 831), die gastroenterologischen Stationen 14 (n = 882) und 15 (n = 793) mit der zugehörigen Intensivstation 92 (n = 836) sowie die nephrologische Station 17 (n = 841) auf. In größerem zahlenmäßigem Abstand folgten die chirurgische Intensivstation 90 (n = 552) und die überwiegend viszeralchirurgischen Stationen 56 und 57 (n = 407 bzw. n = 429). Nur geringe Relevanz für die Gesamtbelastung des UKR hatten die Abteilungen der HNO (Station 50 und 51), der Dermatologie (Station 52 und 53), und der Strahlentherapie (Station 13). Auch die pädiatrischen Stationen 81, 82 und 83

verzeichneten kaum bzw. keine VRE-Tage. Eine Ausnahme bildete hier die pädiatrische Station 84 mit dem Schwerpunkt Hepatologie. Ebenfalls nur wenige VRE-Tage waren den Stationen 47, 49, 61, 70, und 91 zuzuordnen.

Betrachtet man die Verteilung des Genotyps (*vanA*, *vanB* und *vanAB*), so zeigte sich wie bei Betrachtung der VRE-Isolate eine Dominanz von *vanB*. Dieser Genotyp machte insgesamt 62,9 % der VRE-Patiententage am UKR aus (n = 6045).

In Abbildung 29 ist die Verteilung der VRE-Tage nach Genotyp dargestellt.

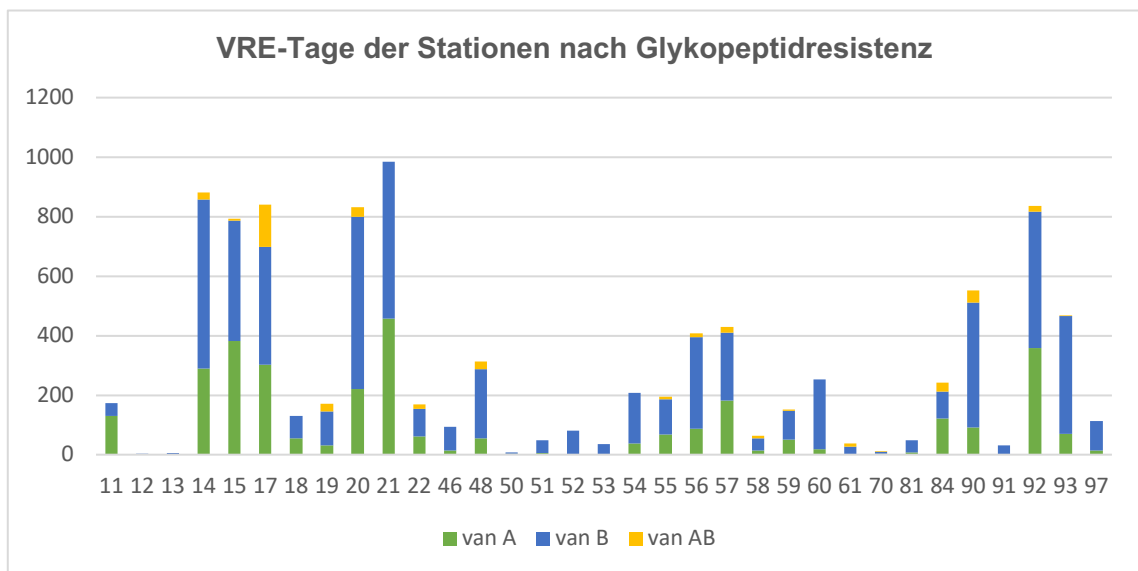


Abbildung 29: Verteilung der VRE-Tage aufgeteilt nach *vanA*, *vanB*, *vanAB* je Station (VRE-Tage gesamt n = 9.608, *vanA* n = 3.134, *vanB* n = 6.045, *vanAB* n = 429). Die Stationen 47, 49, 82 und 83 mit null VRE-Tagen sind zur besseren Übersicht nicht abgebildet.

Insbesondere die chirurgischen Intensivstationen verzeichneten deutlich mehr VRE-Tage auf der Grundlage von Isolaten des *vanB*-Genotyps (Station 60, 90, 91 und 97). Ein ähnliches Bild zeichnete sich auch auf den überwiegend chirurgischen Normalstationen 48, 54, 55, 56, 58, 59 und 60 ab. Auf der internistischen Intensivstation 93, der hämatonkologischen Station 20 und der kardiologischen Station 19 beruhten die VRE-Tage ebenfalls größtenteils auf VRE des *vanB*-Genotyps. Dem gegenüber stand die Station 11, hier waren deutlich mehr VRE-Tage auf *vanA*-VRE zurückzuführen (*vanA* n = 130, *vanB* n = 44).

Die gastroenterologischen Normalstationen 14 und 15 mit der zugehörigen Intensivstation 92, die kardiologischen Station 18, die hämatonkologischen Station 21 und die pädiatrischen Station 84 nahmen eine Mittelposition ein, mit einem annähernd ausgeglichenen Verhältnis von *vanA*- und *vanB*- VRE-Tagen.

4.4.2 VRE-Fälle

Als ein VRE-Fall wurde der Aufenthalt eines Patienten auf einer Station gewertet. Insgesamt traten im Untersuchungszeitraum 967 VRE-Fälle auf, deren Verteilung auf die einzelnen Stationen Abbildung 30 zu entnehmen ist.

Es ließ sich feststellen, dass insbesondere die gastroenterologischen Stationen 14 (n = 119), 15 (n = 98) und die zu einem großen Teil mit gastroenterologischen Patienten belegte Intensivstation 92 (n = 90) viele stationäre Aufnahmen von VRE-Patienten verzeichneten. Diesen drei Stationen waren mit 31,7 % fast 1/3 aller VRE-Fälle des UKR zuzuschreiben.

In einem größeren zahlenmäßigen Abstand bezüglich der VRE-Fälle folgten dann die hämatoonkologischen Stationen 20 (n = 68) und 21 (n = 51), die nephrologische Station 17 (n = 68), die internistische Intensivstation 93 (n = 38) sowie die viszeralchirurgischen Stationen 48 (n = 33), 56 (n = 45), 57 (n = 50) und die operative Intensivstation 90 (n = 58).

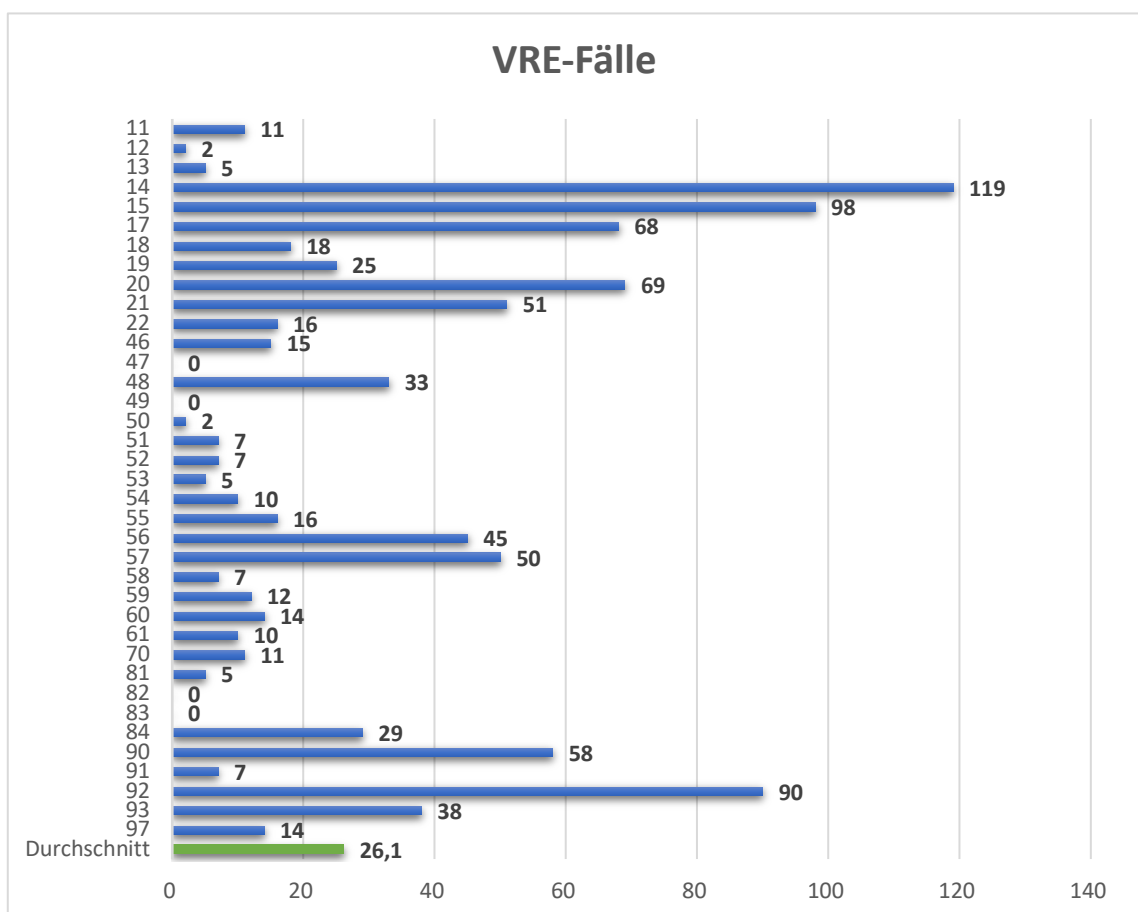


Abbildung 30: Verteilung der VRE-Fälle auf die einzelnen Stationen, mit durchschnittlich 26,1 Fällen pro Station (gesamt VRE-Fälle n = 967).

4.4.3 VRE-Patienten

Abbildung 31 stellt die Anzahl der VRE-Patienten für jede Station des UKR graphisch dar. Es wurde pro Station jeder Patient nur einmal gewertet, unabhängig von der Anzahl der stationären Aufenthalte. Da die Patienten häufig im Laufe eines Gesamtaufenthaltes die Stationen wechselten, entstand somit eine fiktive Gesamtanzahl von 650 Patienten, welche jedoch nicht der realen Anzahl der eingeschlossenen Personen entsprach (n = 331). Im Durchschnitt waren pro Station 17,6 Patienten mit positivem VRE-Befund stationär.

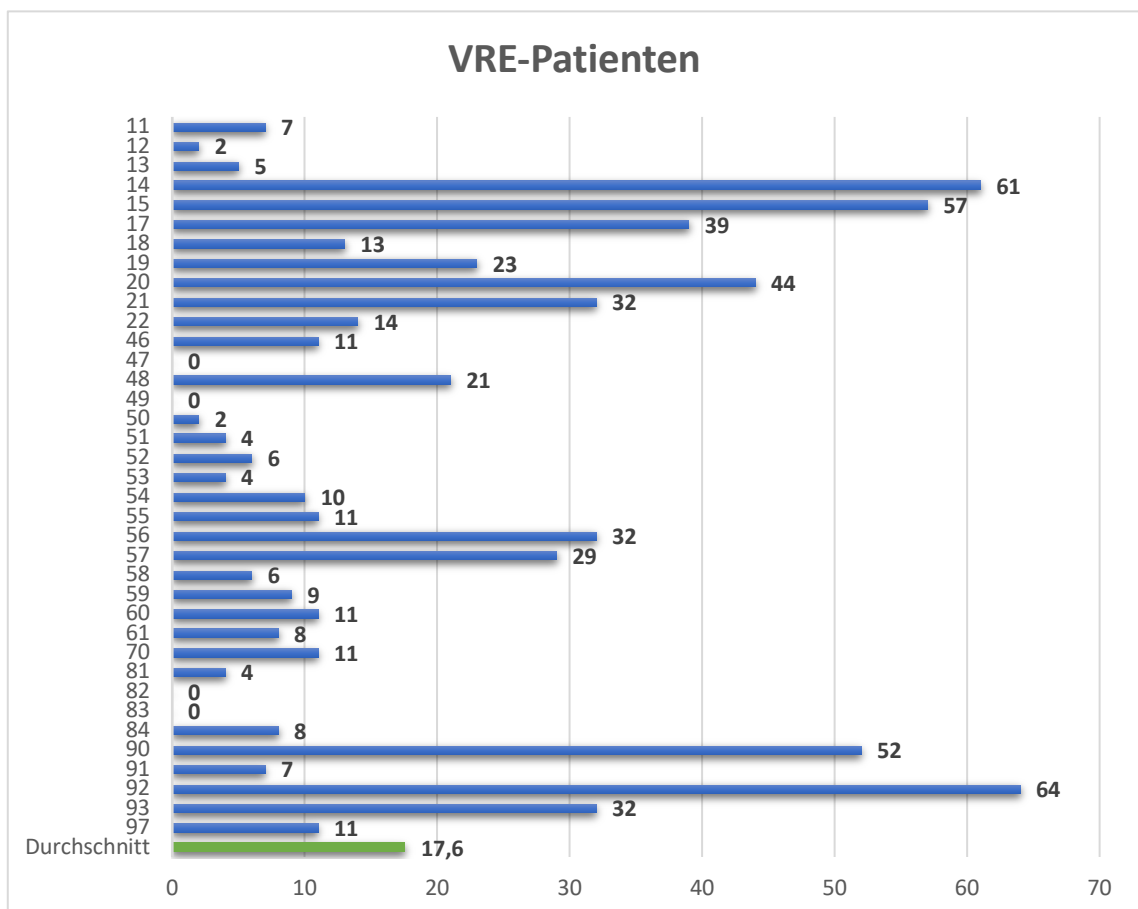


Abbildung 31: Anzahl der VRE-Patienten für jede Station, mit durchschnittlich 17,6 VRE-Patienten pro Station (gesamt n = 650 VRE-Patienten).

Es ergab sich ein ähnliches Bild wie zuvor bei Betrachtung der VRE-Fälle. Die gastroenterologischen Stationen 14 (n = 61), 15 (n = 57) und die zugehörige Intensivstation 92 (n = 64) behandelten die zahlenmäßig meisten VRE-Patienten.

In größerem zahlenmäßigem Abstand folgten die hämatoonkologischen Stationen 20 (n = 44) und 21 (n = 32), die nephrologische Station 17 (n = 39), die überwiegend

viszeralchirurgischen Normalstationen 56 (n = 32) und 57 (n = 29) sowie die chirurgische Intensivstation 90 (n = 52).

Auffallend war, dass im Untersuchungszeitraum die Anzahl der VRE-Patienten (n = 650) in der Summe aller Stationen um einiges geringer war, als die der VRE-Fälle (n = 966). Dies beruht unter anderem darauf, dass viele Patienten mehrmals innerhalb eines Jahres auf derselben Station aufgenommen wurden.

Insbesondere die gastroenterologischen Normalstationen 14 und 15 verzeichneten beinahe doppelt so viele VRE-Fälle (n = 119 bzw. n = 98) als VRE-Patienten (n = 61 bzw. n = 57). Als Folge hiervon, entstand eine hohe Belastung der Station mit bereits bekannten VRE-Patienten, welche für bisher VRE-negative Patienten ein Risiko darstellten. Ähnliches, jedoch in geringerem Ausmaß galt auch für die gastroenterologische Intensivstation 92 (Fälle n = 90, Patienten n = 64), die hämatonkologischen Stationen 20 (Fälle n = 68, Patienten n = 44) und 21 (Fälle n = 51, Patienten n = 32), die nephrologische Station 17 (Fälle n = 68, Patienten n = 39) sowie die pädiatrische Station 84 (Fälle n = 29, Patienten n = 8).

Abbildung 32 stellt die Anzahl der VRE-Fälle und Patienten für jede Station noch einmal graphisch dar.

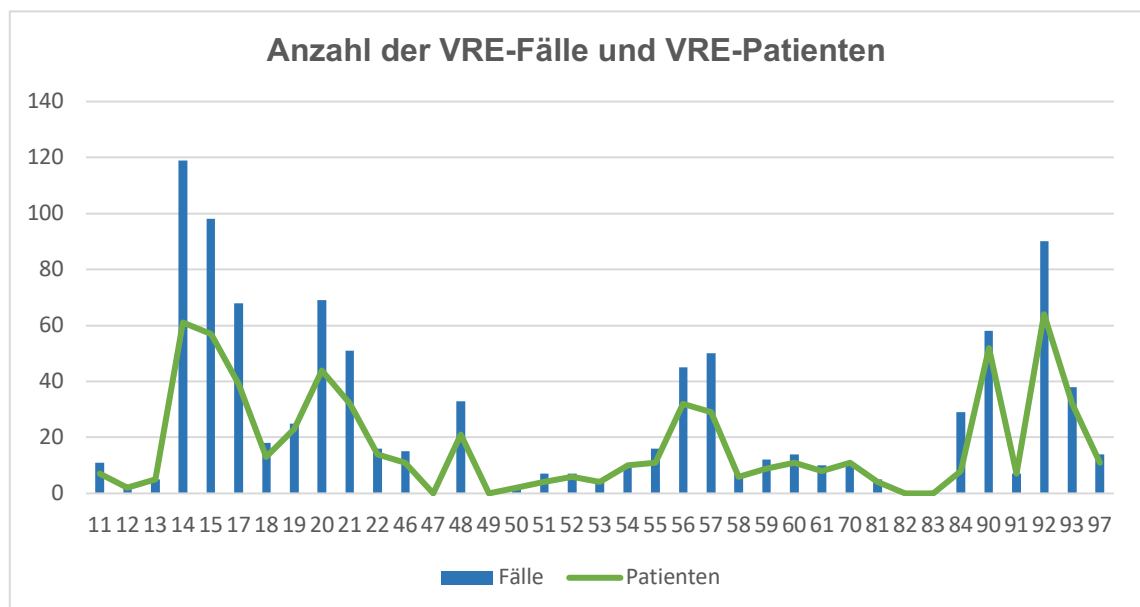


Abbildung 32: Verhältnis der behandelten VRE-Patienten zu den VRE-Fällen je Station im Untersuchungszeitraum (VRE-Fälle gesamt n = 967, VRE-Patienten gesamt n = 650).

4.4.4 Mögliche nosokomiale VRE-Transmissionen

Für jede Station wurde eine Linelist mit den eingeschlossenen Patienten erstellt. Hier ließ sich visuell darstellen, ob bei nosokomialen VRE-Nachweisen eine mögliche Transmission durch einen gleichzeitig stationären VRE-Patienten stattgefunden haben könnte. Transmissionen wurden nur bei gleichem Glykopeptid-Resistenzgenotyp (*vanA*, *vanB* und *vanAB*) sowie einem zeitgleichen Aufenthalt oder Entlassung des potenziellen Indexpatienten am Vortag als möglich angesehen.

Das Auftreten möglicher Transmissionen wurde auf Stationsebene gemäß den KISS-Kriterien erfasst. Bei neun Patienten erfolgte der VRE-Nachweis am zweiten Tag nach Verlegung auf eine andere Station. In diesen Fällen wurde der VRE-Status für die Station, welche den Abstrich einsendete, als mitgebracht eingestuft. Der mögliche nosokomiale Nachweis wurde der Station zugewiesen, auf welcher der Patient zuvor stationär war.

Von den 182 Personen mit nosokomialer VRE-Kolonisation oder -Infektion wurden diese in 16 Fällen vor dem 01.04.2018 festgestellt, sodass hier keine Transmissionen nachvollzogen werden konnten. Die Untersuchung auf potenzielle Transmissionsereignisse konnte so bei 166 Fällen erfolgen. In 119 Fällen konnte ein zeitlicher Zusammenhang zu einem bekannten VRE-Patienten mit gleichem Genotyp auf derselben Station hergestellt werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der nosokomialen Fälle, welche hinsichtlich einer möglichen Transmission analysiert werden konnten.

Patienten	Anzahl
Nosokomialer Nachweis gesamte Patientenpopulation	182 Fälle
Nosokomialer Nachweis vor dem 01.04.2018	16 Fälle
Nosokomiale Fälle im Untersuchungszeitraum	166 Fälle

Abbildung 33 stellt die Anzahl möglicher Übertragungsereignisse für jede Station graphisch dar. Ein Ereignis ist jeweils als ein Patient mit neu aufgetretenem VRE-Nachweis definiert. Im Durchschnitt kam es im Untersuchungszeitraum auf jeder Station zu 3,2 möglichen Transmissionsereignissen bei im Mittel $4,5 \pm SD 5,2$ nosokomialen Ereignissen.

Die 119 möglichen Transmissionen verteilen sich auf insgesamt 25 Stationen des UKR, da auf den Stationen 12, 13, 22, 47, 49, 50, 51, 52 und 70 sowie 81 – 83 keine Hinweise auf Transmissionen bestanden.

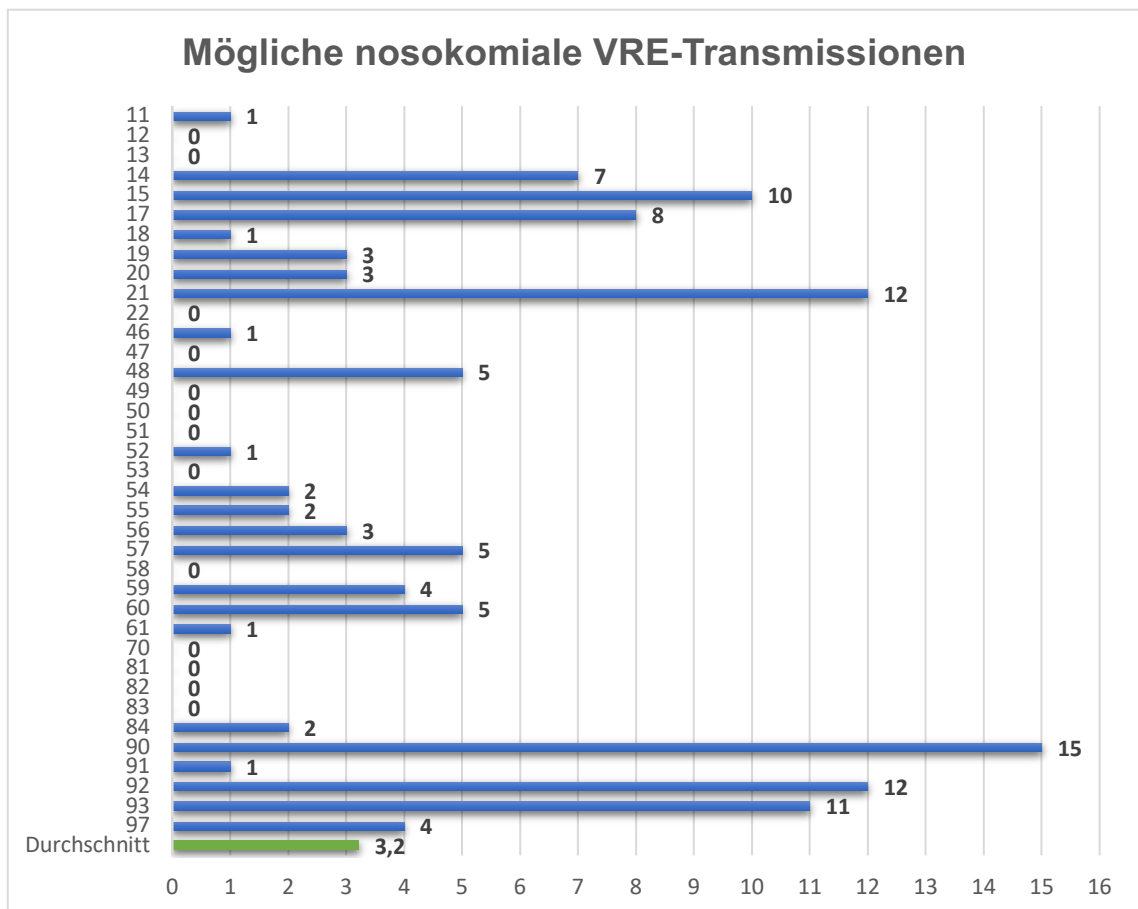


Abbildung 33: Anzahl möglicher nosokomialer VRE-Transmissionseignisse für jede Station. Im Mittel kam es für jede Station zu 3,2 potenziellen Transmissionen im Laufe eines Jahres (potenzielle Transmissionen gesamt n = 119).

Besonders häufige potenzielle Übertragungseignisse verzeichneten die Intensivstationen 90 (n = 15), 92 (n = 12) und 93 (n = 11). Auf den Normalstationen stach insbesondere die hämatookologische Station 21 (n = 12) hervor, gefolgt von den Stationen 15 (n = 10) und 17 (n = 8).

64,7 % der möglichen Transmissionen waren auf *vanB*-VRE zurückzuführen. Ein ähnlich hoher Anteil von *vanB* zeigte sich bereits hinsichtlich der gesamten VRE-Tage (62,9 %).

Abbildung 34 stellt die Verteilung der möglichen Transmissionen für die einzelnen Stationen aufgeteilt nach den Glykopeptid-Resistenzgenotypen *vanA* und *vanB* dar. Zur bes-

seren Übersicht wurde auf eine Darstellung der Stationen ohne potenzielle Transmissionsereignisse bzw. eines potenziellen Transmissionsereignisses von *vanAB*-VRE auf Station 90 verzichtet.

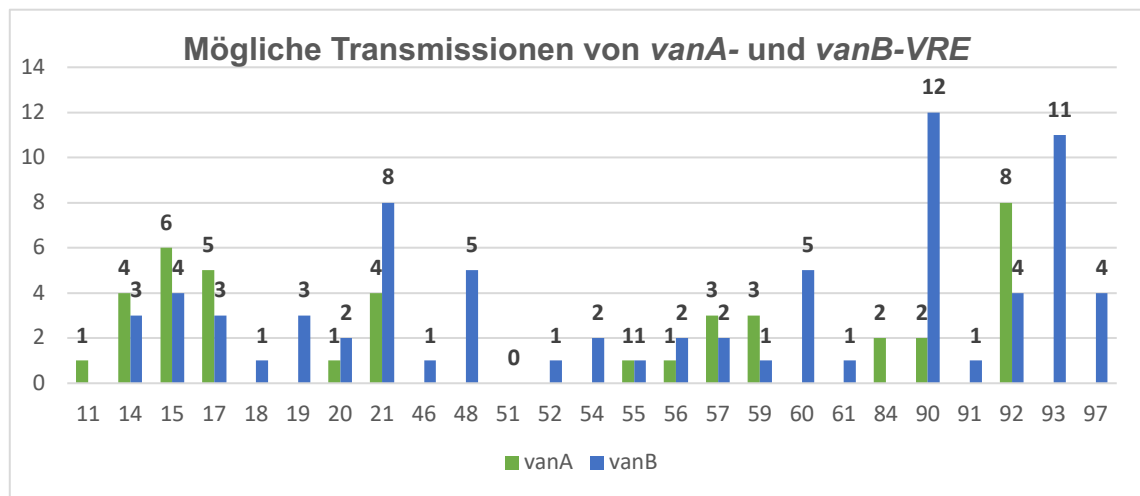


Abbildung 34: Mögliche nosokomiale VRE-Transmissionsereignisse auf den Stationen, unterteilt nach den Resistenzgenotypen *vanA* und *vanB*. Stationen ohne vermutete Transmissionen, sowie eine vermutete Transmission auf Station 90 von *vanAB* sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht abgebildet (Transmissionen gesamt $n = 119$, *vanA* $n = 41$, *vanB* $n = 77$; Anzahl Stationen $n = 25$. Ausgeblendete Stationen: 12, 13, 22, 47, 49, 50, 52, 53, 58, 70, 81 – 83).

Betrachtet man die Intensivstationen, so waren mit Ausnahme der Station 92 überwiegend potenzielle Übertragungsereignisse von *vanB*-VRE zu detektieren, auf den Stationen 93 (*vanB* $n = 11$) und Station 97 (*vanB* $n = 4$) sogar ausschließlich. Auch auf der chirurgischen Station 90 waren 80,0 % der möglichen Transmissionen *vanB*-VRE zuzuordnen (*vanB* $n = 12$, *vanA* $n = 2$, *vanAB* $n = 1$).

Die gastroenterologische Intensivstation 92 wies hingegen eine annähernde gleiche Häufigkeitsverteilung mit vermehrten potenziellen Transmissionen von *vanA*-VRE auf (*vanA* $n = 8$, *vanB* $n = 5$). Ein ähnliches Bild ergab sich auf den gastroenterologischen Normalstationen Station 14 (*vanA* $n = 4$, *vanB* $n = 3$) und 15 (*vanA* $n = 6$, *vanB* $n = 4$). Von diesen beiden Stationen wurden auch häufig Patienten auf die zugehörige Intensivstation 92 verlegt.

4.4.5 Mittlere tägliche VRE-Last

Die mittlere tägliche VRE-Last gibt die Anzahl der VRE-Tage auf 100 Patiententage an. Es konnte somit eine Aussage über die Belastung der Station mit VRE-Patienten getroffen werden bzw. wieviel Prozent der Patienten im Jahr durchschnittlich VRE-Träger waren. Die mittlere tägliche VRE-Last für jede Station ist in Abbildung 35 dargestellt.

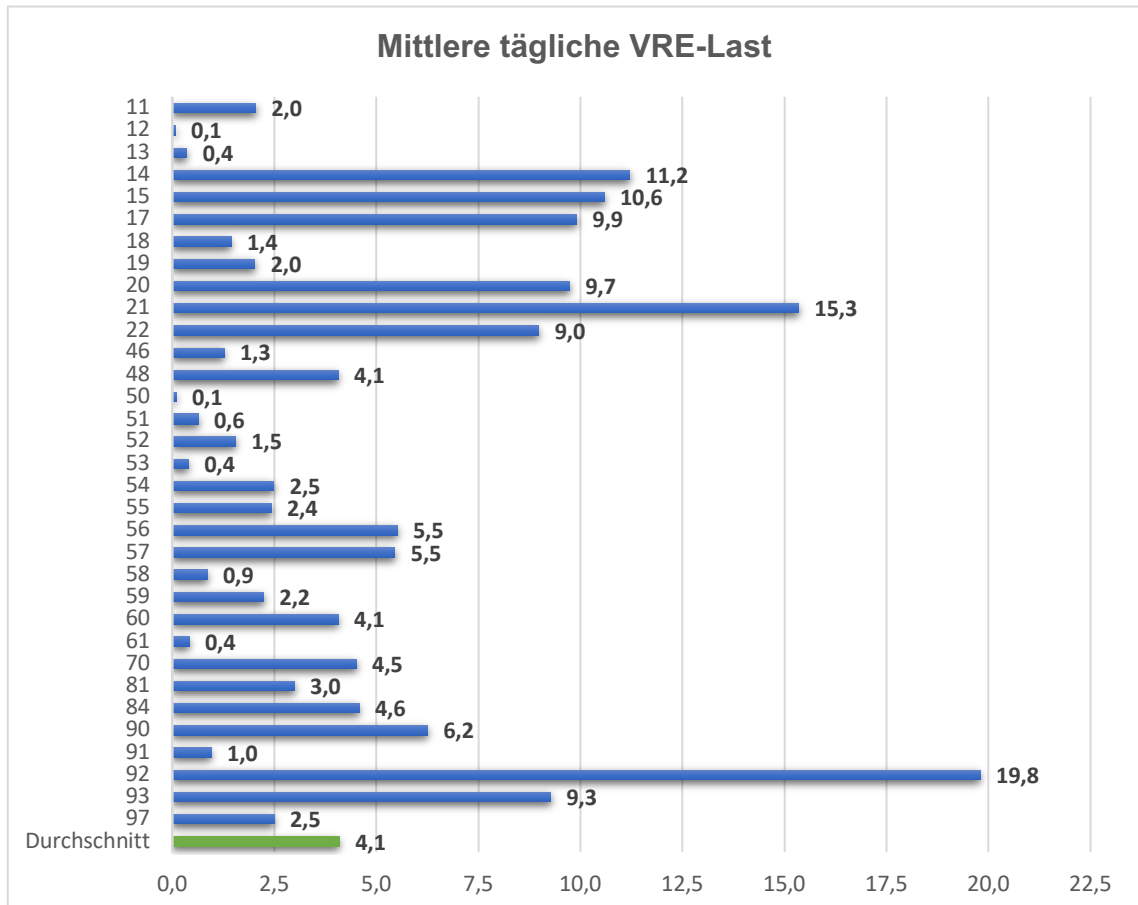


Abbildung 35: Darstellung der mittleren täglichen VRE-Last für jede Station. Die Rate gibt an, wie viele VRE-Tage auf 100 Patiententage kommen. Im Mittel waren es 4,1 VRE-Tage auf 100 Patiententage (VRE-Tage n = 9608).

Die gastroenterologische Intensivstation 92 zeichnete sich durch eine besonders hohe VRE-Last aus, da insgesamt 19,8 % der Patiententage VRE positiv waren. Ebenfalls eine hohe Last war für die hämatonkologische Station 21 zu erkennen, hier kamen auf 100 Patiententage 15,35 VRE-Tage.

Eine geringere mittlere tägliche VRE-Last als die Stationen 21 und 92, wiesen die internistischen Stationen 14 (10,8 %), 15 (11,0 %), 17 (9,7 %) und 20 (9,5 %) auf, mit gastroenterologischen, nephrologischen und hämatonkologischen Schwerpunkten. Sie lagen jedoch noch immer weit über dem krankenhausinternen Durchschnitt.

Demgegenüber herrschte auf den chirurgischen Stationen überwiegend eine mittlere bis überdurchschnittliche Belastung mit VRE-Patienten. Die Abteilung der HNO, Dermatologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin trugen nur eine geringe mittlere tägliche VRE-Last.

4.4.6 VRE-Tage pro Fall

Im Mittel waren für jeden der 967 VRE-Fälle $9,9 \pm \text{SD } 12,8$ VRE-Tage zu verzeichnen, bei einer Spannweite von 0 – 161 Tagen und einem Median von sechs VRE-Tagen pro Fall.

Abbildung 36 stellt die mittlere Anzahl der VRE-Tage pro Fall für jede Station graphisch dar. Die Stationen 47, 49, 92 und 93 mit null VRE-Fällen sind nicht abgebildet, da eine Berechnung nicht möglich war. Die Raten für die Stationen 12, 13 und 50 beruhten auf Fallzahlen von < 5 Fällen, sodass Rückschlüsse schwierig sind.

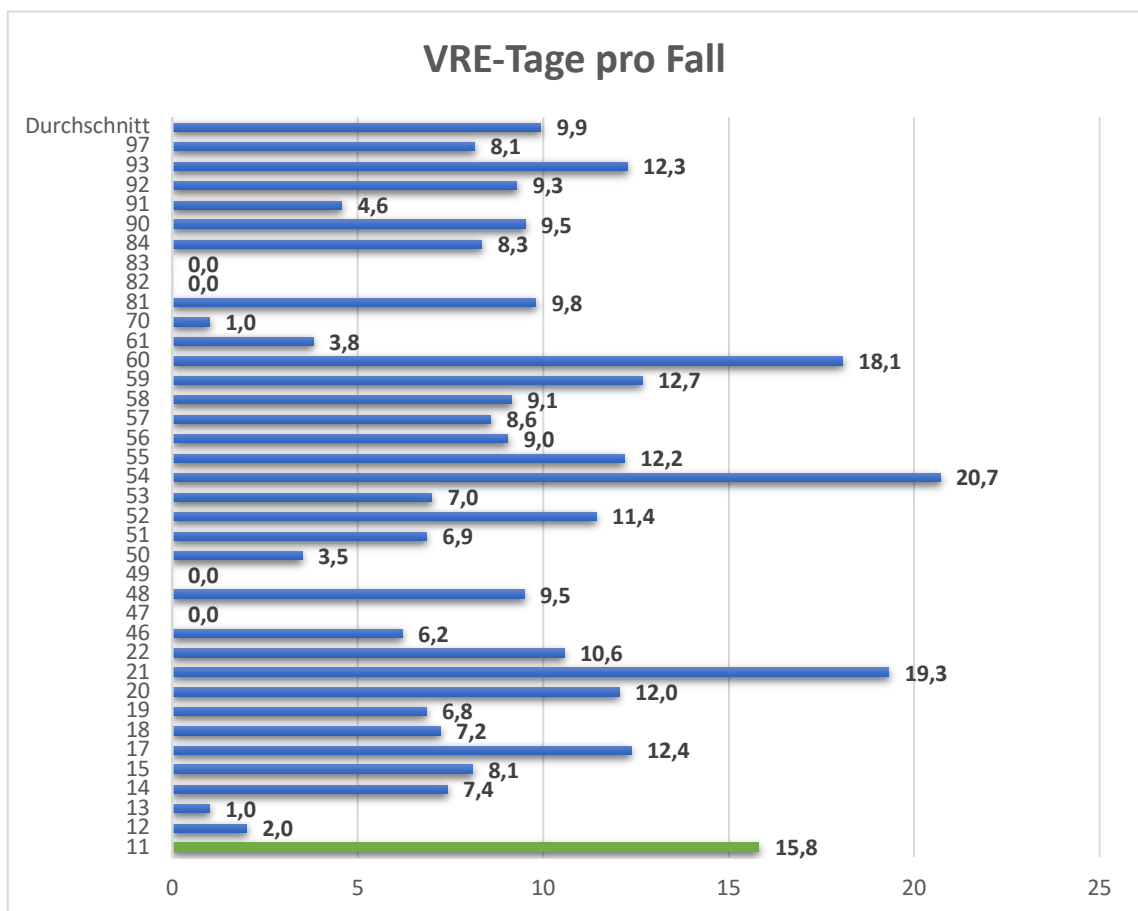


Abbildung 36: Darstellung der VRE-Tage pro Fall für jede Station. Im Mittel waren es 9,9 VRE-Tage pro Fall (VRE-Fälle gesamt $n = 967$, VRE-Tage gesamt $n = 9591$).

Insbesondere auf der hämatoonkologischen Station 21 mit 19,3 VRE-Tagen pro Fall, der unfallchirurgischen Station 54 mit 20,7 VRE-Tagen pro Fall und der HTG-chirurgischen IMC (Station 60) mit 18,1 VRE-Tagen pro Fall hielten sich die Patienten über einen langen Zeitraum hinweg und ohne Verlegung auf eine andere Station auf.

Nur für einen sehr kurzen Zeitraum verweilten Patienten auf der Station 61 (HTG-Chirurgie) mit im Mittel 3,8 VRE-Tagen pro Fall sowie der neurochirurgischen Intensivstation 91 mit 4,6 VRE-Tagen pro Fall. Für die Station 70, welche als „Aufnahmestation“ fungierte, waren prinzipiell nur Aufenthalte von einem Tag geplant (siehe folgendes Kapitel 4.4.7)

4.4.7 Inzidenzdichte der VRE-Fälle

Die Inzidenzdichte wird als Anzahl der VRE-Fälle auf 1000 Patiententage angegeben.

Die Station 70 nahm hier eine Sonderstellung ein. Sie fungiert am UKR als primäre Aufnahmestation, von welcher die Patienten bis zur Verlegung auf eine Station mit dem für sie passenden Behandlungsschwerpunkt verlegt werden. Dieses System greift unter anderem im Rahmen von Bettenmangel. Die Patienten sollten im Idealfall für maximal eine Nacht auf dieser Station verweilen. Insbesondere MRE Patienten, welche verstärkte Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen bedürfen, können von einem kurzen Aufenthalt auf dieser Station betroffen sein, da nicht unmittelbar ein geeignetes Zimmer zur Verfügung steht. Hieraus resultierte im Untersuchungszeitraum eine hohe Inzidenzdichte von 45,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage.

Blendet man die Station 70 aufgrund o.g. Erläuterung aus, so war auf den gastroenterologischen Stationen 92 (Inzidenzdichte = 21,3), 14 (Inzidenzdichte = 15,1) und 15 (Inzidenzdichte = 13,1) ein hohes Auftreten von VRE-Fällen, bezogen auf die Patiententage festzuhalten.

Die hämatoonkologischen Stationen 20 (Inzidenzdichte = 8,1) und 21 (Inzidenzdichte = 7,9) und die Palliativstation 22 (Inzidenzdichte = 8,5), die nephrologische Station 17 (Inzidenzdichte = 8,0) sowie die viszeralchirurgischen Stationen 56 (Inzidenzdichte = 6,1) und 57 (Inzidenzdichte = 6,4), zeigten ebenfalls überdurchschnittliche Werte der Inzidenzdichte.

Die Abteilungen für HNO (Station 50 und 51), Dermatologie (Station 52 und 53), Unfallchirurgie (Station 54 und 55), und Strahlentherapie (Station 12) wiesen auf jeder der

Abteilung zugehörigen Station geringe Werte der Inzidenzdichte von < 2 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage auf.

Die Inzidenzdichte für die einzelnen Stationen ist in Abbildung 37 dargestellt.

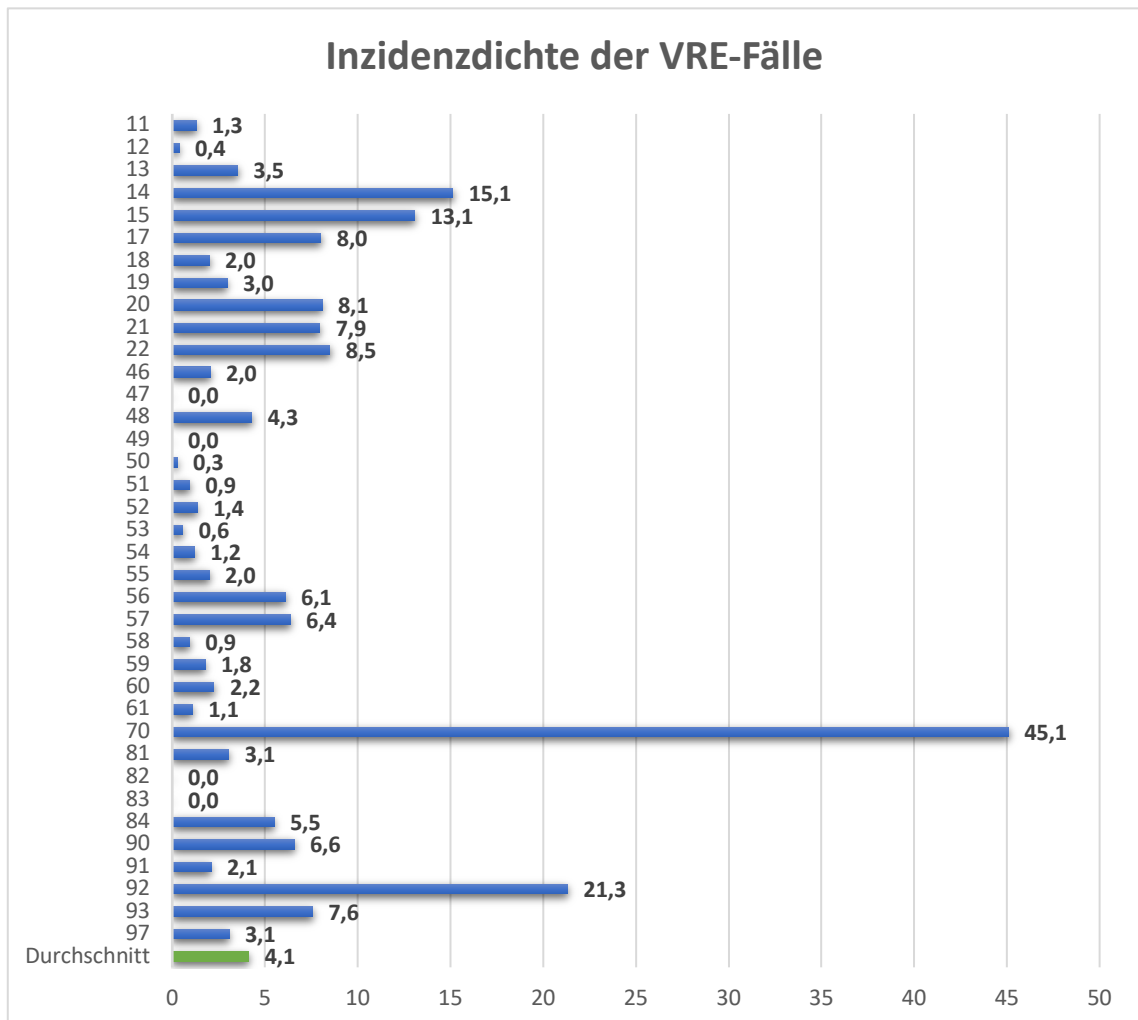


Abbildung 37: Darstellung der VRE-Inzidenzdichte für jede Station. Die Rate gibt an, wie viele VRE-Fälle auf 1000 Patiententage kommen. Im Mittel waren es 4,1 VRE-Fälle auf 1000 Patiententage (VRE-Fälle n = 967).

4.4.8 VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate

Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate gibt an, wie viele nosokomiale VRE-Fälle auf 1000 VRE-Tage kommen. Man kann somit eine Aussage darüber treffen, wie gut die jeweilige Station die Transmission von VRE verhindern bzw. kontrollieren kann.

Abbildung 38 stellt die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate für jede Station graphisch dar. Die Stationen 47, 49, 92 und 93 mit null VRE-Fällen sind nicht abgebildet, da eine Berechnung bei null VRE-Tagen nicht möglich war.

Im Durchschnitt hatten am UKR 1000 VRE-Tage 17,2 nosokomiale Fälle zur Folge, wobei sich die Stationen diesbezüglich stark unterschieden. Auf den Stationen 12, 13, 22, 58, 70 und 81 ließen sich keine nosokomialen Fälle verzeichnen.

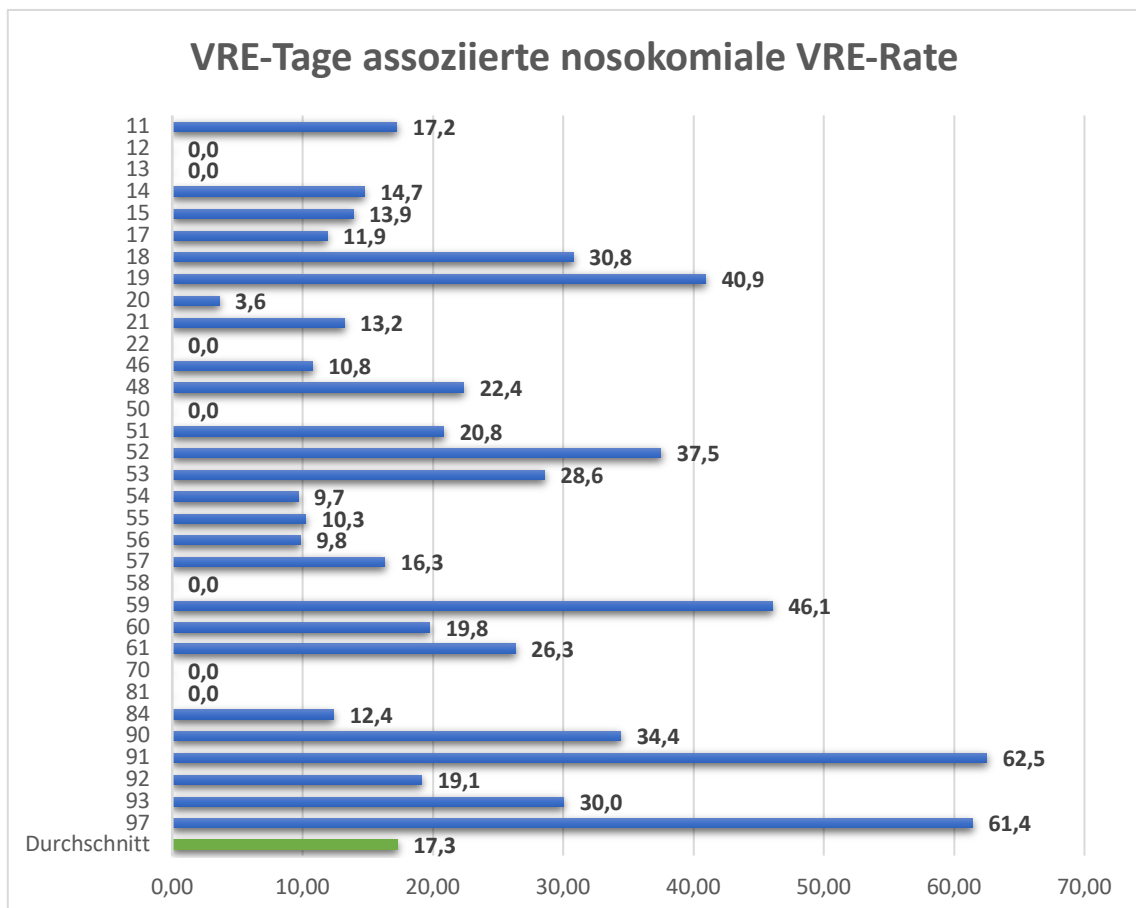


Abbildung 38: Darstellung der VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate für jede Station. Die Rate gibt an, wie viele nosokomiale VRE-Fälle auf 1000 VRE-Tage kommen. Im Mittel waren es 17,3 nosokomiale VRE-Fälle auf 1000 VRE-Tage (nosokomiale VRE-Fälle $n = 166$, VRE-Tage $n = 9591$).

Hohe VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Raten waren insbesondere auf den Stationen 91 mit einer Rate von 62,5 und Station 97 mit 61,4 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage zu beobachten. Beide Stationen hatten jedoch im Gegensatz hierzu

nur eine geringe Anzahl an VRE-Fällen in der Summe (siehe Kapitel 4.4.3). Eine ähnliche Konstellation ergab sich bei den kardiologischen Stationen 18 und 19, den Stationen 50 und 51 der HNO, den Stationen 52 und 53 der Dermatologie sowie der neurochirurgischen Station 59 mit überdurchschnittlich vielen nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage. Dies stand im Gegensatz zu einer unter- bis durchschnittlichen Anzahl an VRE-Fällen.

Die hämatonkologischen Stationen 20 und 21 sowie die gastroenterologischen Stationen 14 und 15 verzeichneten viele VRE-Fälle, wohingegen die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Raten unter dem Durchschnitt aller Stationen lagen. Insbesondere die Station 20 trat positiv hervor. Trotz einer hohen VRE-Belastung, kam es nur zu einer geringen Anzahl möglicher nosokomialer Fälle. So lag die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate bei nur 3,6 nosokomialen Fällen auf 1000 VRE-Tage.

4.5 VRE-Belastung und Analyse möglicher Transmissionsereignisse der Stationen am UKR

Um die VRE-Situation am UKR auf Stationsebene zu beurteilen, wurde für jede einzelne Station ein Risikoprofil angefertigt, welches die im vorherigen Kapitel genannten Parameter in ihrer Gesamtheit noch einmal beleuchtet (siehe Kapitel 4.4). Hierbei handelte es sich um die Patiententage, Anzahl der VRE-Tage, -Patienten und -Fälle, die Anzahl möglicher Transmissionen, die mittlere tägliche VRE-Last, die Anzahl der VRE-Tage pro Fall, die Inzidenzdichte der VRE-Fälle und die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate. Um die VRE-Belastung jeder einzelnen Station bzw. ihren Beitrag zur Gesamtbelastung des UKR einschätzen zu können, wurden diese Kennzahlen in Relation zum krankenhausinternen Durchschnitt aller Stationen gesetzt. Dieses Verhältnis ist in den folgenden Abschnitten auch für jede Station graphisch dargestellt.

Im Mittel ergaben sich für das gesamte UKR die in Tabelle 10 aufgeführten statistischen Mittelwerte und Streumaße. Für die Berechnung der VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate wurden nur 33 Stationen einbezogen, da die Stationen 47, 49, 82 und 83 keine VRE-Tage zu verzeichnen hatten und somit eine Berechnung dieser Maßzahlen nicht möglich war.

Tabelle 10: Mittelwerte, Median und Spannweite der Parameter, welche zur Beurteilung des Risikoprofils jeder Station herangezogen werden.

	Mittelwert ± SD	Median	Spannweite	n
Patiententage	keine Angabe			37
VRE-Tage	259,7 ± SD 303,7	152	0 – 985	37
VRE-Fälle	26,1 ± SD 30,2	14	0 – 119	37
VRE-Patienten	17,6 ± SD 18,4	11	0 – 64	37
Anzahl möglicher Transmissionen	3,2 ± SD 4,1	1	0 – 15	37
Mittlere tägliche VRE-Last	4,1 ± SD 4,7	2,4	0 – 19,8	37
VRE-Tage pro Fall	9,9 ± SD 12,8	5	0 – 161	967
Inzidenzdichte der VRE-Fälle/1000 Patiententage	5,3 ± SD 8,2	2,3	0 – 45,1	37
VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate/1000 VRE-Tage	18,9 ± SD 16,9	14,7	0 – 62,5	33

4.5.1 Station 11 – Gefäßchirurgie

Die Station 11 ist eine überwiegend gefäßchirurgische Station mit insgesamt 34 Betten.

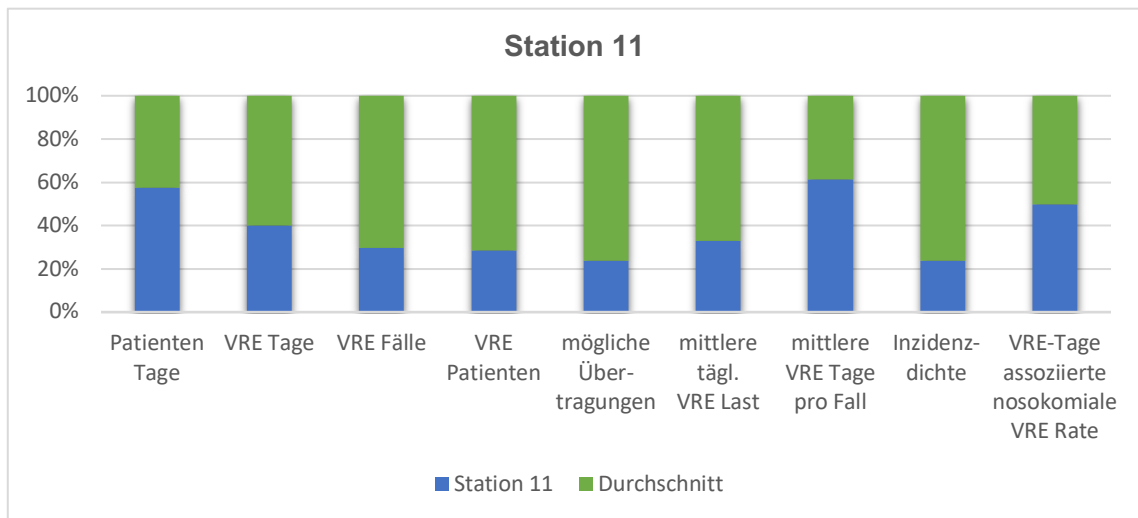


Abbildung 39: Statistische Daten der Station 11 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 11 verzeichnete trotz vieler Patientenbetten nur wenige VRE-Fälle ($n = 11$). Die mittleren VRE-Tage pro Fall beliefen sich auf $15,8 \pm SD 21,6$ Tage. Auf der Station waren die Patienten somit überdurchschnittlich lange stationär in Behandlung pro Fall. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug $2,0 \%$, die VRE-Inzidenzdichte lag mit $1,3$ VRE-Fällen auf 1000 Patiententage unter dem Durchschnitt. Bei 174 VRE-Tagen der Station kam es zu insgesamt drei möglichen nosokomialen Nachweisen und somit zu einer VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate von $20,0$. Mögliche Transmissionen ließen sich jedoch nur in einem Fall eines *vanA*-VRE in der Mitte des Untersuchungszeitraums (USZ) nachvollziehen (siehe Abbildung 40).

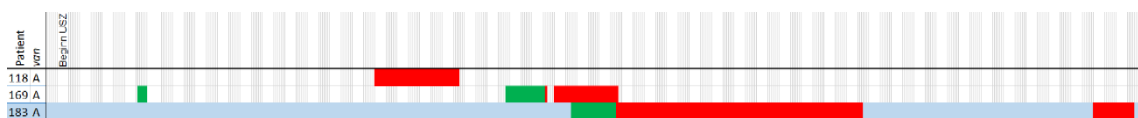


Abbildung 40: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 11 mit einer potenziellen Transmission von *vanA*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

Zu erkennen war, dass der mögliche Indexpatient erst kurz zuvor einen positiven Erstnachweis erhielt. Der letzte stationäre Aufenthalt eines bekannten VRE-Trägers lag jedoch mehr als zwei Wochen vor der stationären Aufnahme des potenziellen Indexpatienten.

4.5.2 Station 12 – Strahlentherapie

Die Station 12 ist eine Station der Strahlentherapie mit insgesamt 18 Betten.

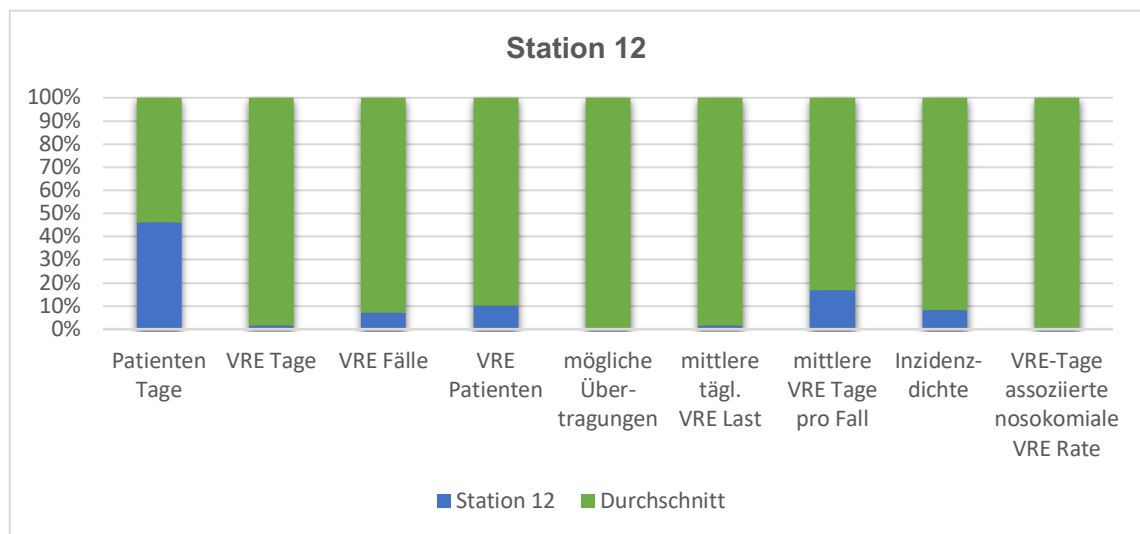


Abbildung 41: Statistische Daten der Station 12 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 12 war eine der kleineren Stationen des UKR im Untersuchungszeitraum. Sie fiel bezüglich der Belastung des Krankenhauses mit vier VRE-Tagen, welche sich auf zwei Patienten in zwei Aufenthalten verteilten, kaum ins Gewicht. Die mittlere tägliche VRE-Last lag bei 0,1 %, die Inzidenzdichte bei 0,4 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu keinem nosokomialen Nachweis.

4.5.3 Station 13 – Nuklearmedizin

Die Station 13 ist eine Station der Nuklearmedizin mit insgesamt acht Betten.

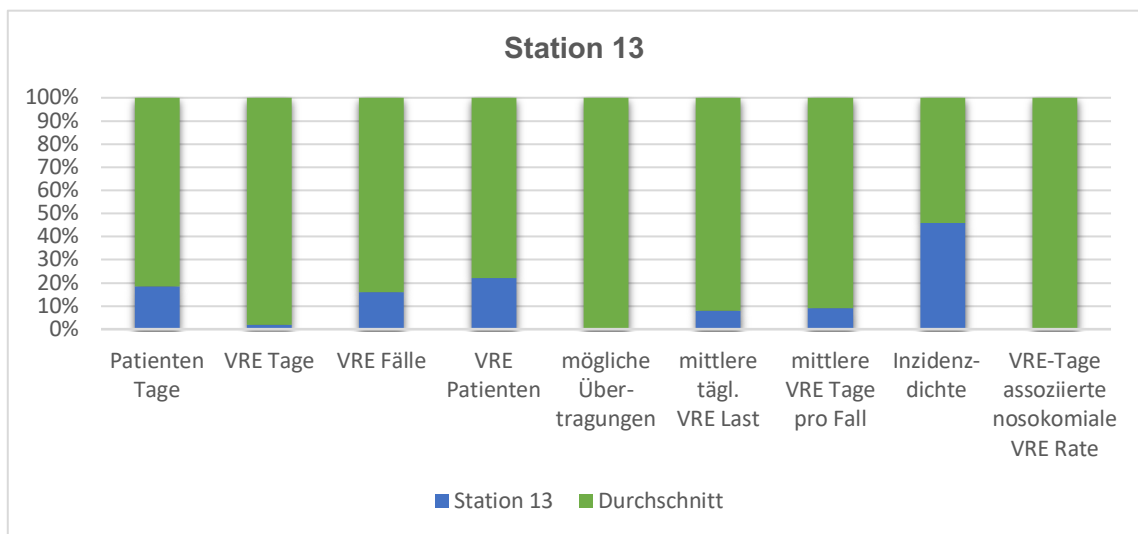


Abbildung 42: Statistische Daten der Station 13 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 13 war mit acht Betten eine der kleinsten Stationen des UKR. Die durch diese Station verursachte VRE-Belastung des Krankenhauses war gering. Fünf VRE-Tage verteilten sich auf fünf Patienten in fünf Aufenthalten. Die mittlere tägliche VRE-Last lag bei 0,4 %, die Inzidenzdichte bei 3,5 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu keinem nosokomialen Nachweis.

4.5.4 Station 14 – Gastroenterologie

Die Station 14 ist eine gastroenterologische Station, welche gemeinsam mit der Station 15 insgesamt 54 Betten führt.

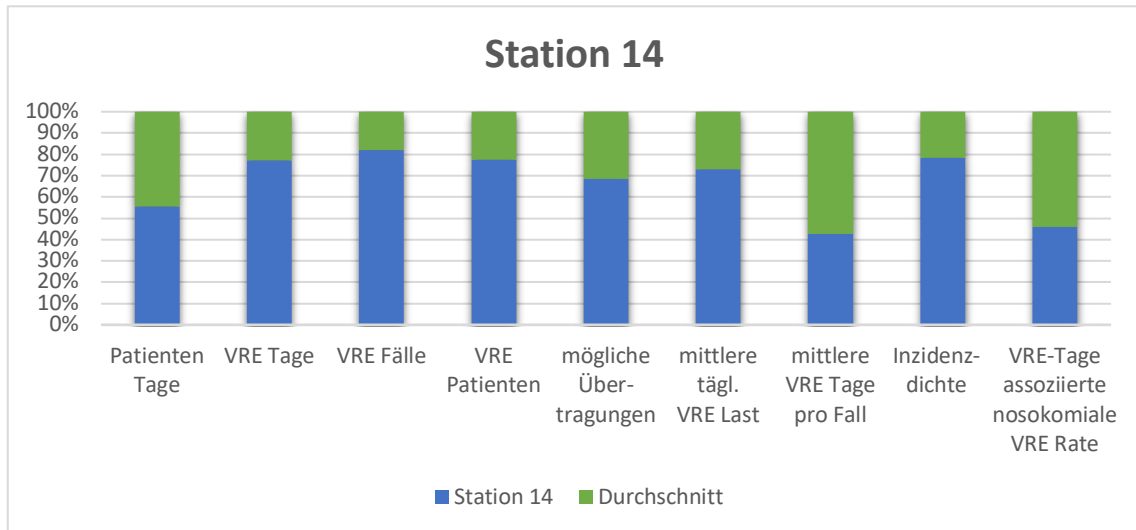


Abbildung 43: Statistische Daten der Station 14 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station fiel durch eine weit überdurchschnittliche Belastung mit VRE-Patienten ($n = 61$) und VRE-Fällen ($n = 119$) auf. Die Patienten wurden im Untersuchungszeitraum häufig mehrmals aufgenommen, verweilten mit durchschnittlich $7,4 \pm SD 8,6$ VRE-Tagen jedoch nur für kurze Zeit auf der Station. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug $11,2\%$, woraus ein relativ hohes Risiko resultierte, als Patient mit VRE-Trägern in Kontakt kommen. Die Inzidenzdichte lag mit $15,1$ VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls weit über dem krankenhausinternen Durchschnitt.

Die Station 14 verzeichnete mit die meisten VRE-Tage ($n = 850$). Im Untersuchungszeitraum kam es zu 13 nosokomialen Nachweisen, bei einer unterdurchschnittlichen VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate von $15,3$ nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage.

In mehr als der Hälfte der nosokomialen Fälle ließ sich ein potenzielles Übertragungsmuster erkennen ($n = 7$), mit vier möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und drei von *vanB*-VRE (siehe Abbildung 44). Unmittelbar zu Beginn des Untersuchungszeitraums kam es im April zu zwei möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE sowie einer von *vanB*-VRE, allerdings ohne ein größeres Ausbruchsgeschehen nach sich zu ziehen. Die übrigen potenziellen Transmissionen traten in größeren zeitlichen Abständen auf, ohne klare Hinweise auf stattgehabte Ausbrüche.

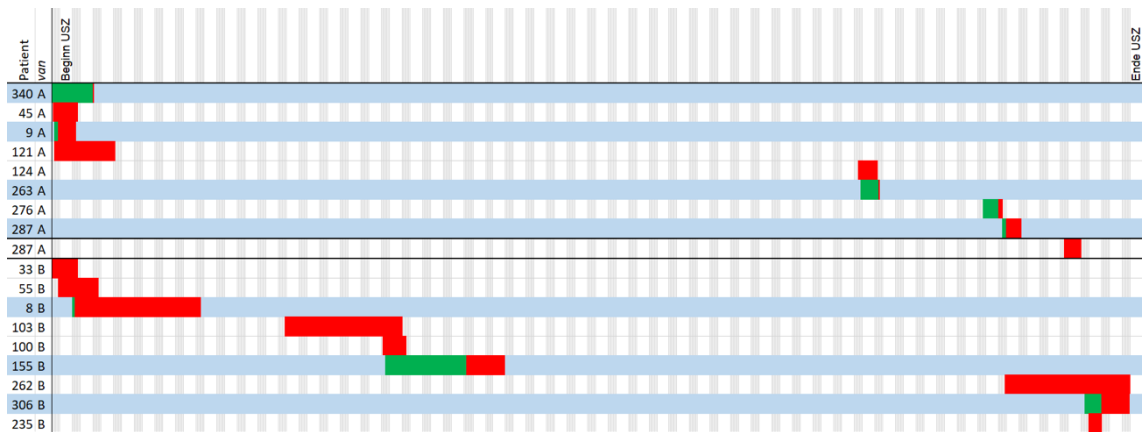


Abbildung 44: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 14. Vier mögliche Transmissionen von *vanA*-VRE und drei mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.5 Station 15 – Gastroenterologie

Die Station 15 ist eine gastroenterologische Station, welche gemeinsam mit der Station 14 insgesamt 54 Betten führt.

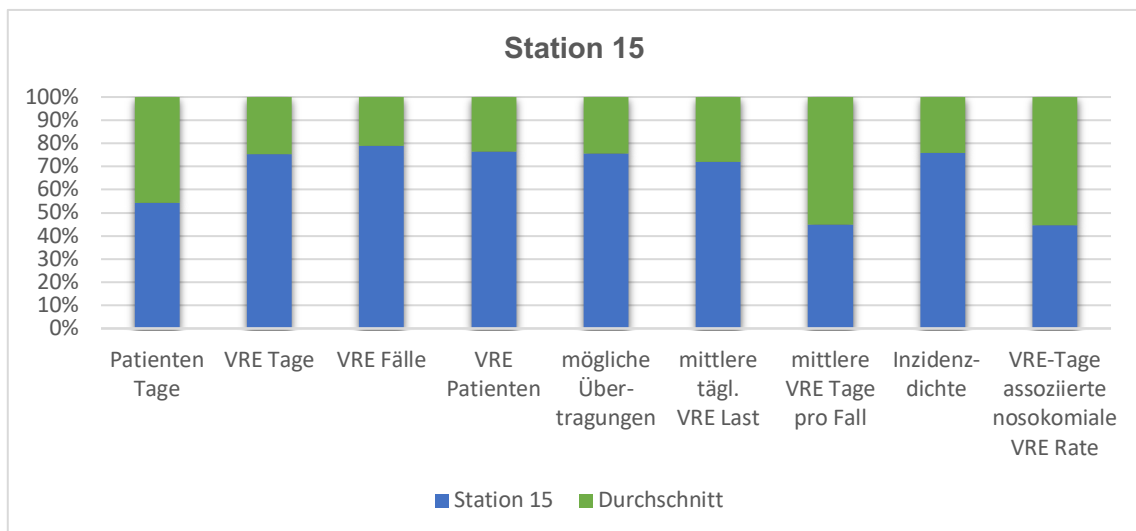


Abbildung 45: Statistische Daten der Station 15 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 15 wies wie die gastroenterologische Station 14 eine sehr hohe Belastung mit VRE-Patienten ($n = 57$) und VRE-Fällen ($n = 98$) auf. Die mittleren VRE-Tage pro Fall beliefen sich auf $8,1 \pm SD 9,2$ Tage. Die Patienten waren bezüglich der Dauer eines stationären Aufenthaltes leicht unterdurchschnittlich lange stationär. Es kam, wie auch

bei der Station 14, zu einem häufigen Wechsel der Patienten mit mehrmaligen stationären Aufnahmen desselben Patienten im Untersuchungszeitraum. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 10,6 %. Für Patienten dieser Station ergab sich somit ein relativ hohes Risiko, mit VRE-Trägern in Kontakt zu kommen. Die Inzidenzdichte lag mit 13,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage weit über dem krankenhausinternen Durchschnitt.

Die Station 15 verzeichnete eine hohe Anzahl an VRE-Tagen (n = 793), im Untersuchungszeitraum kam es zu elf möglichen nosokomialen Nachweisen. Die VRE-Tage assoziierten nosokomiale VRE-Rate von 13,9 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage war jedoch unterdurchschnittlich, insbesondere in Anbetracht der hohen Belastung mit VRE-Tagen. In beinahe allen nosokomialen Fällen ließ sich ein potenzielles Übertragungsmuster erkennen (n = 10), mit sechs möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und vier von *vanB*-VRE (siehe Abbildung 46).

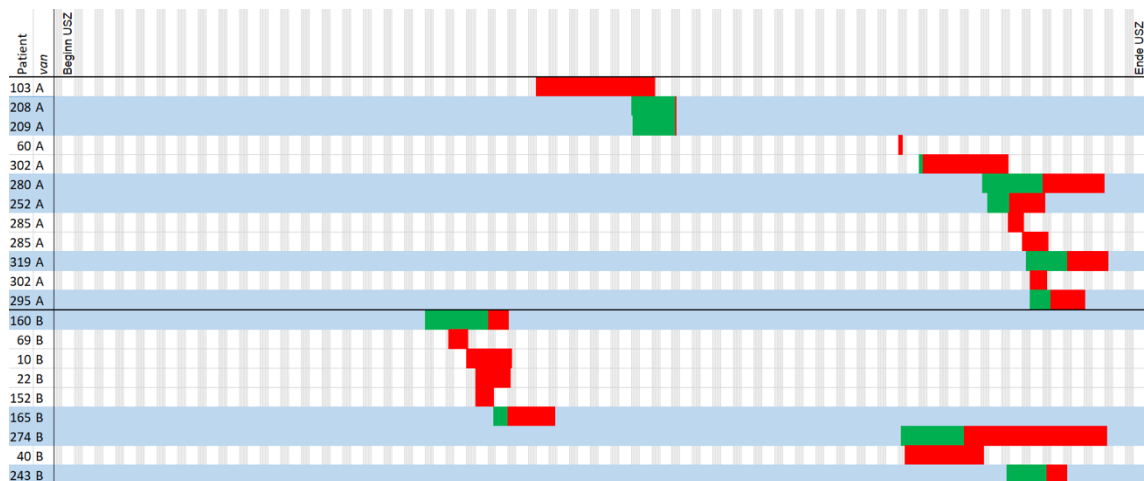


Abbildung 46: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 15 mit sechs möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und vier von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

Zu Beginn des Untersuchungszeitraums waren keine potenziellen Transmissionen zu verzeichnen. Erst gegen Mitte des Untersuchungszeitraums kam es zu zwei zeitgleichen Ereignissen mit *vanB*-VRE, zu einem Zeitpunkt, als eine hohe VRE-Belastung mit bekannten VRE-Trägern bestand. Gegen Ende des Untersuchungszeitraums kam es zu einem größeren Ausbruchsgeschehen mit vier potenziellen Transmissionen von *vanA*-VRE sowie zwei potenziellen Transmissionen von *vanB*-VRE. Dies resultierte zu diesem Zeitpunkt in einer insgesamt hohen VRE-Belastung der Station 15.

4.5.6 Station 17 – Nephrologie

Die Station 17 ist eine nephrologische Station mit 28 zu belegenden Betten.

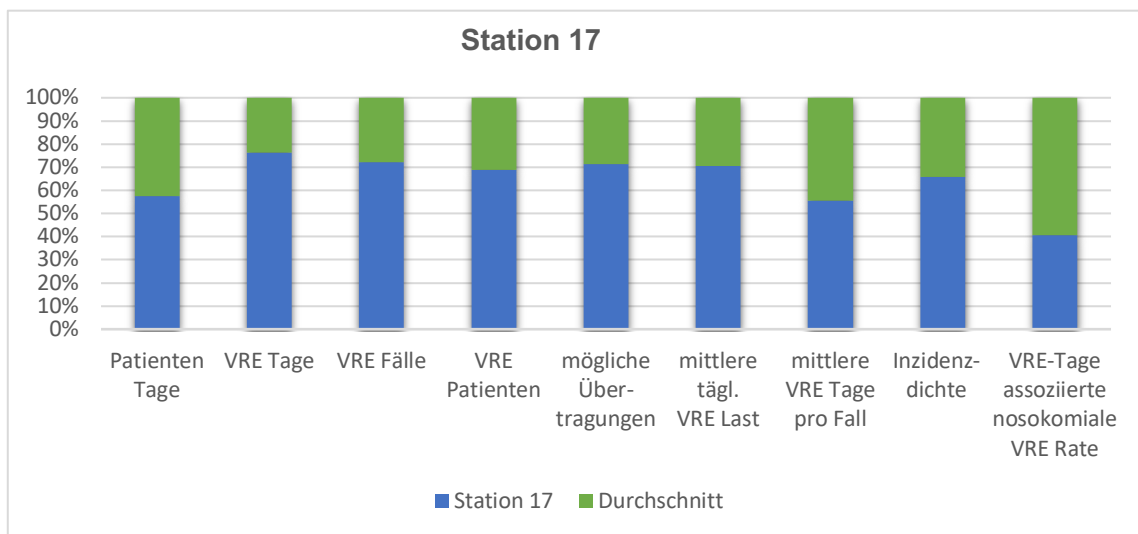


Abbildung 47: Statistische Daten der Station 17 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 17 war die einzige nephrologische Station des UKR im Untersuchungszeitraum. Sie wies eine hohe Belastung mit VRE-Patienten ($n = 39$) und -Fällen ($n = 68$) auf. Die Patienten verweilten – im Gegensatz zu den gastroenterologischen Stationen – mit durchschnittlich $12,4 \pm SD 14,4$ VRE-Tagen für einen längeren Zeitraum. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug $9,9\%$, woraus ein relativ hohes Risiko für Patienten resultierte, mit VRE-Trägern in Kontakt kommen. Die Inzidenzdichte lag mit $8,0$ VRE-Fällen auf 1000 Patiententage über dem krankenhausesinternen Durchschnitt.

Die Station 17 verzeichnete trotz der geringeren Fallzahl ähnlich hohe VRE-Tage wie die gastroenterologischen Stationen ($n = 841$). Dies war bedingt durch die deutlich längere Verweildauer der Patienten auf der Station. Im Untersuchungszeitraum kam es zu elf formal nosokomialen Nachweisen. Aus dieser Konstellation resultierte eine unterdurchschnittliche VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate von $13,9$ nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage.

Bei acht dieser nosokomialen Fälle ließ sich ein potenzielles Übertragungsmuster erkennen mit fünf möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und drei von *vanB*-VRE (siehe Abbildung 48).

Für *vanA*-VRE kam es in der Mitte des Untersuchungszeitraums zu zwei zeitgleichen möglichen Transmissionen. Gegen Ende des Untersuchungszeitraums war ein begrenztes Ausbruchsgeschehen mit fünf potenziellen Transmissionen von *vanA*-VRE und einer

weiteren potenziellen Transmission *vanB*-VRE zu beobachten, welche sich jedoch nicht weiter fortsetzten und der Ausbruch somit erfolgreich kontrolliert werden konnten.

Die drei möglichen Übertragungsereignisse von *vanB*-VRE fanden über den Untersuchungszeitraum hinweg einzeln und ohne Häufung statt. Zum Zeitpunkt der letzten möglichen Transmission von *vanB*-VRE war mit fünf bekannten VRE-Trägern eine relativ hohe akute Belastung der Station mit VRE festzustellen, im Rahmen des vorangehend bereits erwähnten begrenzten Ausbruchs.

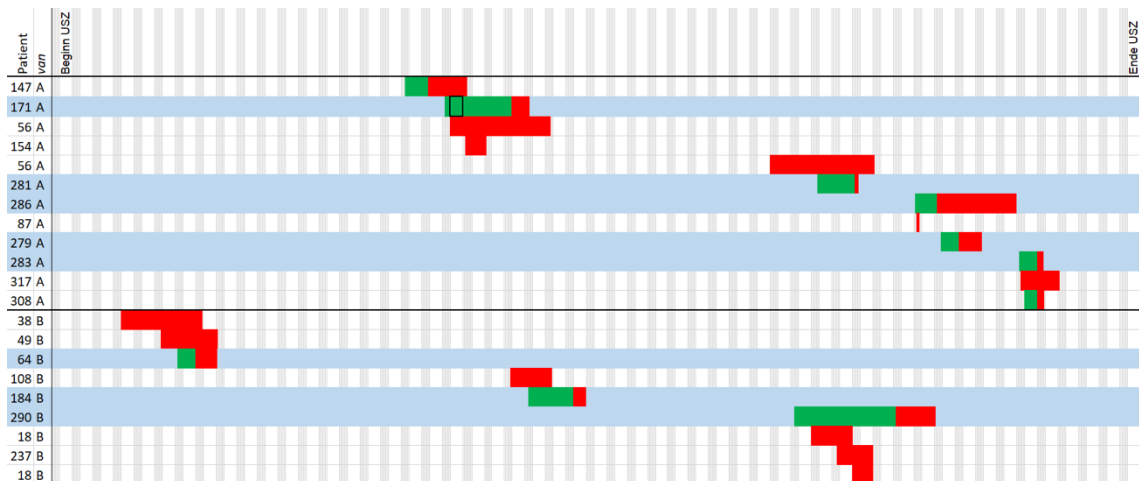


Abbildung 48: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 17. Fünf mögliche Transmissionen von *vanA*-VRE und drei von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.7 Station 18 – Kardiologie

Die Station 18 ist eine große kardiologische Station, welche gemeinsam mit der ebenfalls vorwiegend kardiologisch geführten Station 19 insgesamt 57 Betten umfasst.

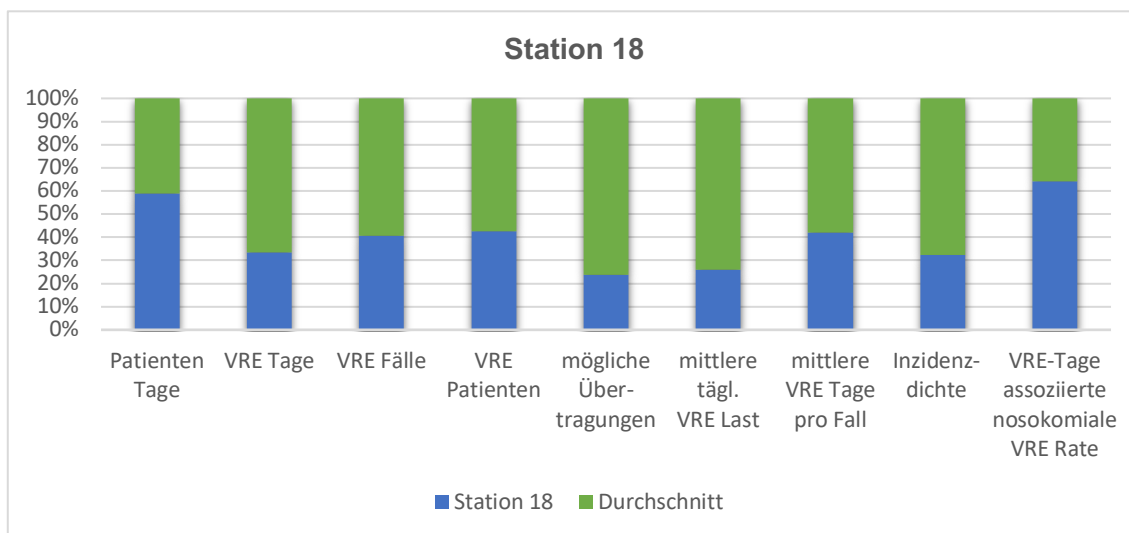


Abbildung 49: Statistische Daten der Station 18 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen UKR

Die Station 18 war eine sehr große Station, mit hohem Patientendurchsatz¹. Die Anzahl der VRE-Patienten ($n = 13$) und VRE-Fälle ($n = 18$) im Untersuchungszeitraum war im Gegensatz dazu unterdurchschnittlich. Diese 13 VRE-Patienten generierten 130 VRE-Tage mit im Mittel $7,2 \pm SD 8,1$ VRE-Tagen. Die mittlere tägliche VRE-Last war gering – sie lag bei 1,4 % und war somit weit unter dem Durchschnitt. Dies galt auch für die Inzidenzdichte, es kamen 1,9 VRE-Fälle auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu vier möglichen nosokomialen Fällen und hierbei einer einzelnen nachzuvollziehenden möglichen Transmission von *vanB*-VRE, (siehe Abbildung 50). Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war überdurchschnittlich und lag bei 30,8 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage.



Abbildung 50: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 18 mit einer möglichen Transmission von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

¹ basierend auf klinikinternen Daten

4.5.8 Station 19 – Kardiologie

Die Station 19 ist eine überwiegend kardiologisch geführte Station, welche gemeinsam mit der Station 18 insgesamt 57 Betten umfasst.

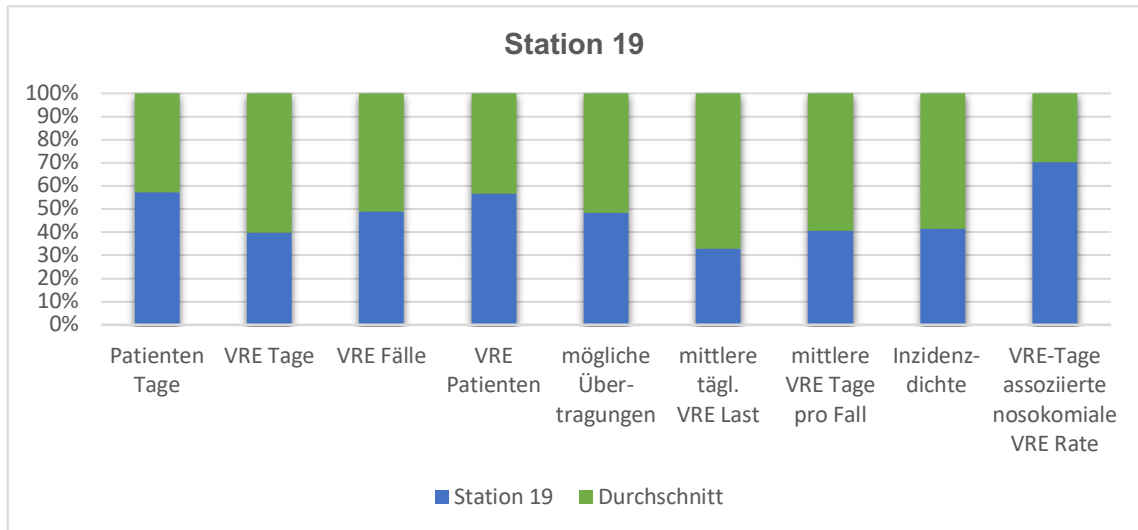


Abbildung 51: Statistische Daten der Station 19 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Analog zur ebenfalls kardiologisch geführten Station 18 war auf dieser Station ein schneller Wechsel von Aufnahmen und Entlassungen zu beobachten. Die Anzahl der VRE-Patienten ($n = 23$) und -Fälle ($n = 25$) war im Vergleich zum krankenhausinternen Durchschnitt noch im mittleren Bereich anzusiedeln. Die Patienten waren nur kurz stationär, im Mittel für $6,8 \pm SD 6,3$ Tage, mit 171 VRE-Tagen in der Summe. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 2,8 % etwas höher als bei der Station 18, aber noch immer weit unter dem Durchschnitt einzuordnen. Gleiches galt für die Inzidenzdichte, es kamen 2,9 VRE-Fälle auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu sieben möglichen nosokomialen Fällen. Hierbei war in drei Fällen eine mögliche Transmission von *vanB*-VRE vorstellbar (siehe Abbildung 52). Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war überdurchschnittlich und lag bei 40,9 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage.

Gleich zu Beginn des Untersuchungszeitraumes kam es zu einem begrenzten VRE-Ausbruch mit dem gleichzeitigen Nachweis von drei potenziellen nosokomialen Fällen. Welcher dieser Patienten der mögliche Indexpatient war, war nicht exakt nachzuvollziehen. In der hier abgebildeten Grafik wurde der Patient, welcher den ersten positiven Abstrich / mikrobiologischen Befund aufwies, als Indexpatient gewertet. Eine weitere

potenzielle Transmission zeigte sich erst in großem zeitlichem Abstand gegen Ende des Untersuchungszeitraums.

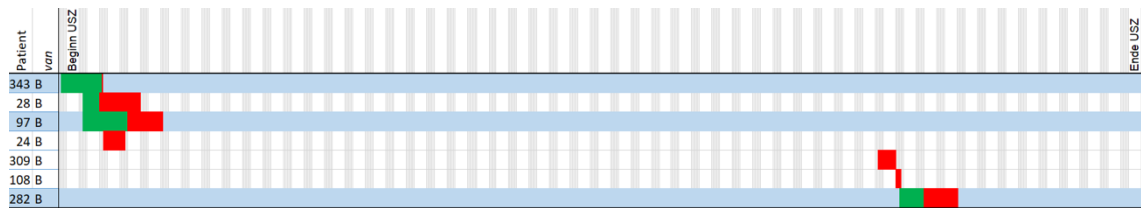


Abbildung 52: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 19 mit drei möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.9 Station 20 – Hämatookologie

Die Station 20 ist eine hämatookologische Station mit 32 Betten.

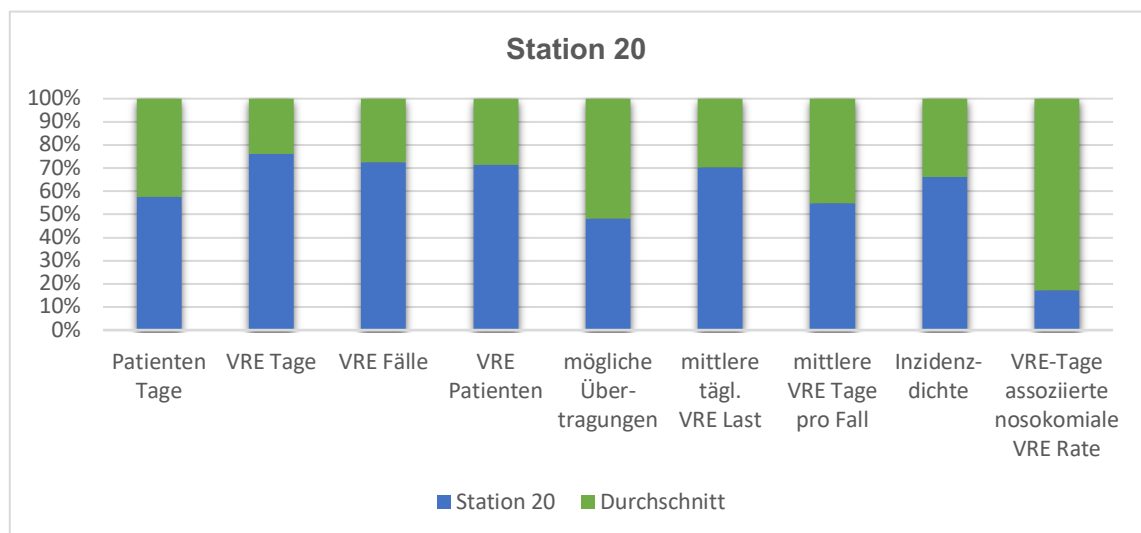


Abbildung 53: Statistische Daten der Station 20 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 20 war mit 32 Betten eine große Station des UKR im Untersuchungszeitraum. Die Belastung mit VRE-Patienten ($n = 44$) und VRE-Fällen ($n = 69$) lag weit über dem Durchschnitt. Insgesamt führten diese Patienten zu 831 VRE-Tagen und die Patienten waren im Mittel mit $12,0 \pm SD 11,1$ Tage pro VRE-Fall auch überdurchschnittlich lange stationär. Die Inzidenzdichte lag mit 8,0 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls über dem krankenhausesinternen Durchschnitt. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 9,5 %. Für Patienten dieser Station ergab sich somit ein relativ hohes Risiko, mit VRE-Trägern in Kontakt zu kommen.

Dennoch kam es im Untersuchungszeitraum nur zu drei möglichen nosokomialen Fällen, jeweils auch mit möglichen Indexpatienten und somit möglichen Transmissionereignissen. Zwei dieser Patienten waren vor dem Erstnachweis negativ gescreent worden. Eine Ausbruchssituation lag nicht vor, da die formal bestehenden nosokomialen Fälle (einmal *vanA*-VRE und zweimal *vanB*-VRE) zeitlich weit auseinander lagen (siehe Abbildung 54). Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 3,6 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage weit unterdurchschnittlich.

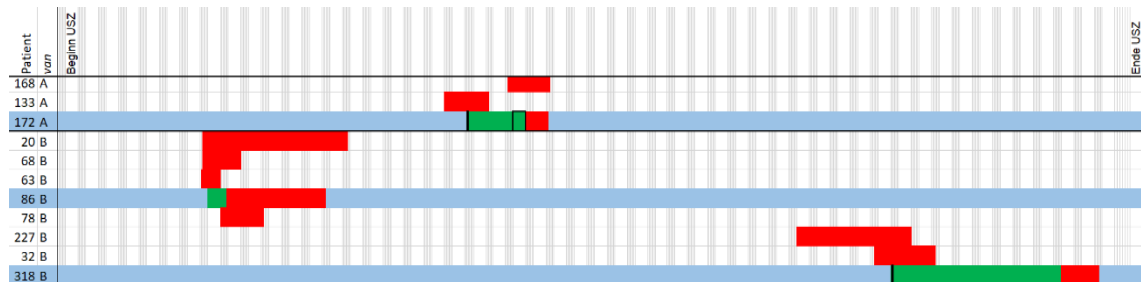


Abbildung 54: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 20 mit einer möglichen Transmission von *vanA*-VRE und zwei möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ; rot = stationär und VRE-positiv; blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negativer Screeningbefund).

4.5.10 Station 21 – Hämatookologische Isolierstation

Die Station 21 ist eine hämatookologische Station mit 24 Betten, auf welcher Patienten zur Stammzellentransplantation aufgenommen werden.

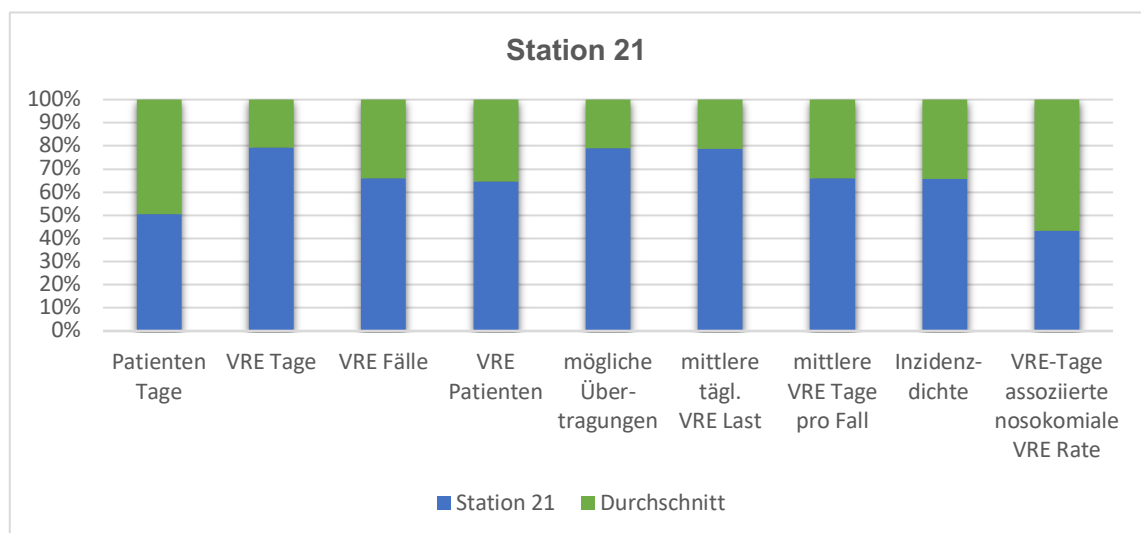


Abbildung 55: Statistische Daten der Station 21 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 21 verzeichnete die höchste Anzahl an VRE-Tagen der Stationen des UKR (n = 985). Die Anzahl der VRE-Patienten (n = 32) und VRE-Fälle (n = 51) war ebenfalls überdurchschnittlich hoch, die mittleren VRE-Tage pro Fall betragen $19,3 \pm 24,5$ Tage. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 15,3 % sehr hoch, das Risiko der hier stationären Patienten mit einem VRE-kolonisierten Patienten in Kontakt zu kommen war dementsprechend groß. Die Inzidenzdichte lag mit 7,9 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls über dem krankenhausinternen Durchschnitt. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate lag mit 13,2 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage unter dem Durchschnitt, war jedoch deutlich höher als die der hämatonkologischen Station 20.

Im Untersuchungszeitraum waren insgesamt 13 mögliche nosokomiale Fälle zu beobachten. Für 12 dieser 13 Fälle waren zeitgleich bekannte VRE-Träger desselben *van*-Genotyps stationär, sodass sich mögliche Transmissionen vermuten ließen. Zur besseren Übersicht erfolgt die Darstellung möglicher Transmissionen von *vanA*-VRE in Abbildung 56 und von *vanB*-VRE in Abbildung 57. Alle zwölf Patienten mit nosokomialen VRE-Nachweis wurden wenige Tage vor dem VRE-Erstnachweis im Rahmen eines VRE-Screenings initial negativ getestet. Zum besseren Verständnis, ob es sich tatsächlich um Transmissionen handelte, wurden die Isolate der VRE-Patienten mittels WGS sequenziert und auf Genomebene analysiert. Hierauf wird im Kapitel 4.6.2 eingegangen.

Insgesamt ließen sich vier mögliche Transmissionen von *vanA*-VRE in Abbildung 56 nachvollziehen. Eine mögliche Transmission zu Beginn des Untersuchungszeitraums fand als letzter Ausläufer eines vorangegangenen Ausbruchs statt. Nach einer längeren Latenz kam es zunächst zu einem einzelnen erneuten Erstnachweises von *vanA*-VRE sowie mehrere Wochen später zu zwei zeitlich zusammenhängenden Erstnachweisen.

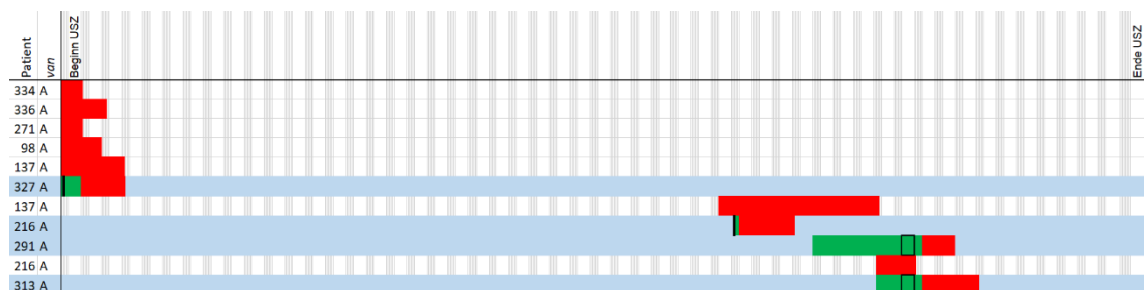


Abbildung 56: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 21 und Patienten mit *vanA*-VRE mit vier möglichen Transmissionen. Alle Patienten wurden während des Aufenthaltes initial negativ gescreent (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives VRE-Screening).

Gehäufte VRE-Erstnachweise von *vanB* mit Hinweisen auf eine mögliche nosokomiale Transmission zogen sich über mehrere Monate hinweg durch, mit zwei zu vermutenden Ausbrüchen. So war im ersten Drittel des Untersuchungszeitraums sprunghaft ein gleichzeitiges Auftreten von vier Erstnachweisen von *vanB*-VRE zu beobachten. Unklar war hier, wer als Indexpatient zu werten war, da alle vier Patienten kurz zuvor einen negativen Screeningbefund vorwiesen, keine Verlegung stattfand und auch kein bekannter VRE-Patient mit dem *vanB*-Resistenzgenotyp stationär war. Ein weiteres Ausbruchsgeschehen mit drei nosokomialen Fällen war dann erneut in der Mitte des Untersuchungszeitraums zu beobachten, sowie zwei weitere einzelne potenzielle Transmissionen. Zum Zeitpunkt der Transmissionen war jeweils eine hohe VRE-Belastung der Station mit vielen gleichzeitig stationären VRE-Patienten festzustellen. Die möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE und mögliche Indexpatienten sind Abbildung 57 zu entnehmen.

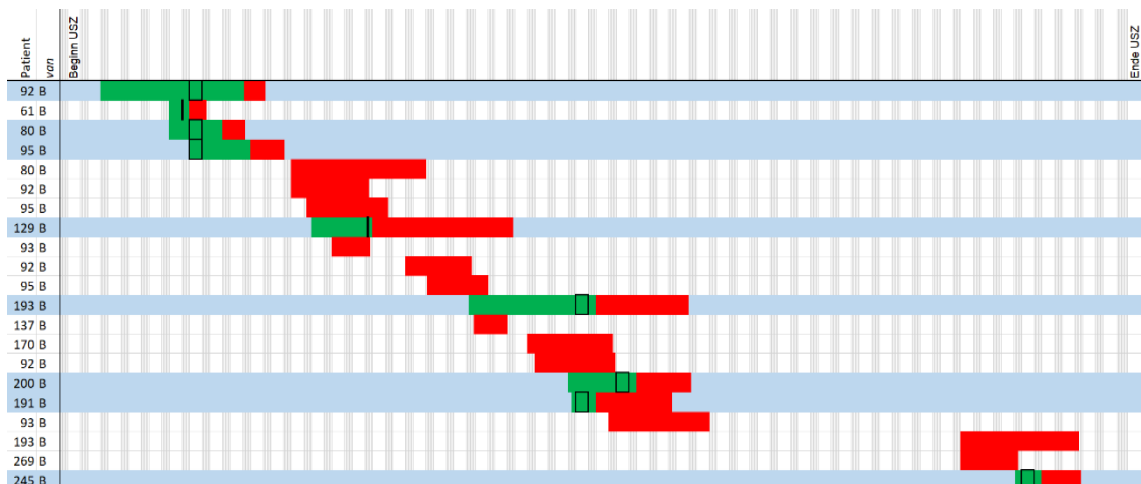


Abbildung 57: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 21 und Patienten mit *vanB*-VRE und acht möglichen Transmissionen. Alle Patienten wurden während des Aufenthaltes initial negativ gescreent (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives VRE-Screening).

4.5.11 Station 22 – Palliativstation

Die Station 22 ist eine Palliativstation mit sechs Betten und wird von den Abteilungen der Hämatonkologie und der Anästhesiologie geführt.

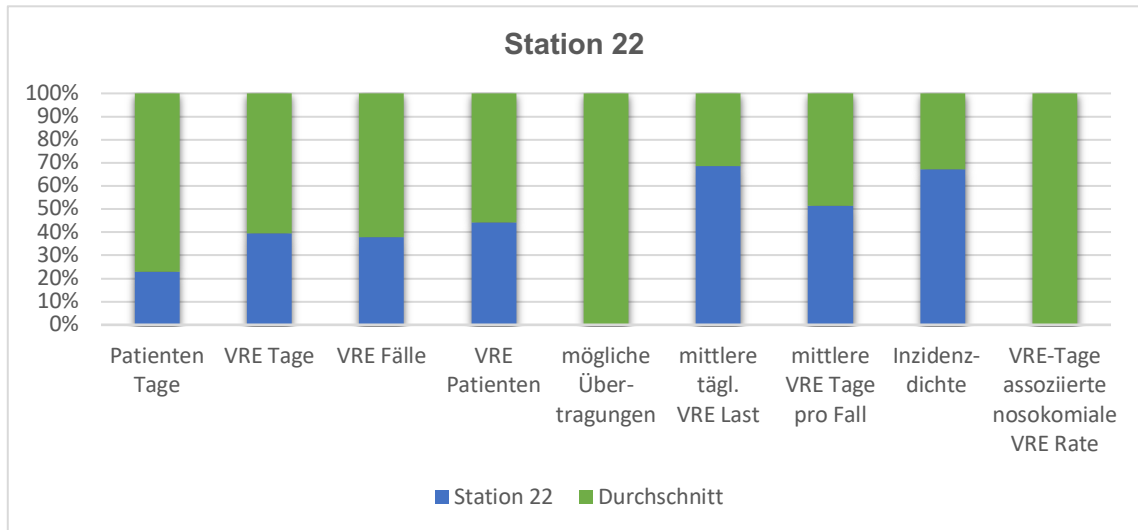


Abbildung 58: Statistische Daten der Station 22 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Mit 169 VRE-Tagen verursachte die Station 22 nur einen geringen Anteil der VRE-Gesamtbelastung des UKR im Untersuchungszeitraum. Im Mittel verbrachten die Patienten $10,6 \pm \text{SD } 6,3$ Tage als VRE-Träger auf der Station. Die mittlere tägliche VRE-Last war überdurchschnittlich hoch. Auf 100 Patiententage verteilten sich 9,0 VRE-Tage. Sie war jedoch niedriger als die der anderen beiden hämatonkologischen Stationen. Die Inzidenzdichte war ebenfalls überdurchschnittlich, es kamen 8,5 VRE-Fälle auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum ergaben sich keine Hinweise auf stattgehabte Transmissionsereignisse.

4.5.12 Station 46 – Thoraxchirurgie und Pneumologie

Die Station 46 ist eine Station der Thoraxchirurgie und Pneumologie mit 25 Betten.

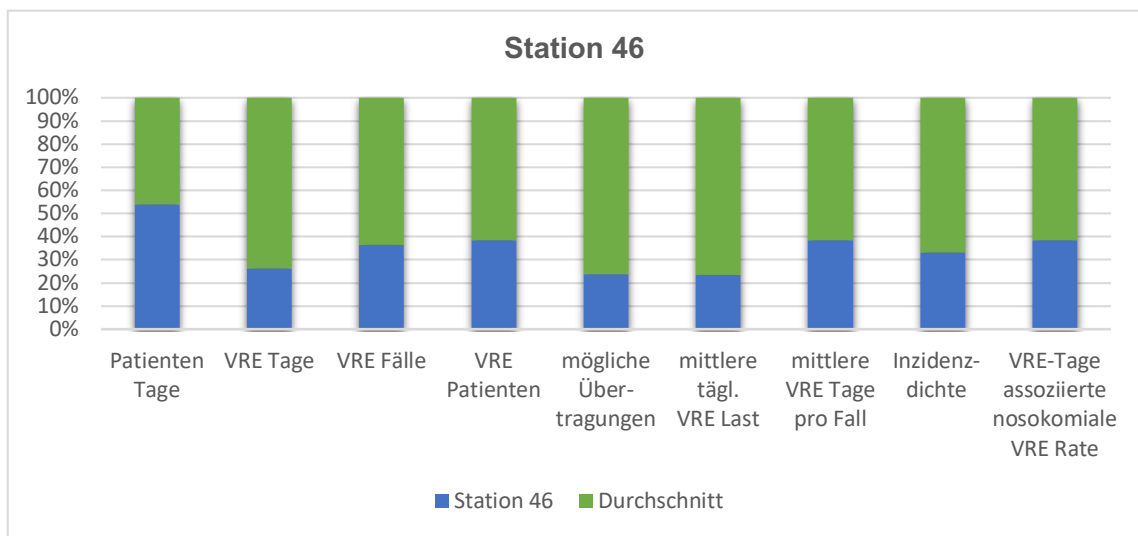


Abbildung 59: Statistische Daten der Station 46 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 46 verursachte eine unterdurchschnittliche Anzahl an VRE-Tagen (n = 93) im Untersuchungszeitraum. Diese verteilten sich auf 15 Fälle bzw. elf Patienten. Hiervon waren zehn Fälle bzw. 69 VRE-Tage pneumologischen Patienten und fünf Fälle bzw. 24 VRE-Tage thoraxchirurgischen Patienten zuzuordnen.

Im Mittel verbrachten die Patienten $6,2 \pm SD 6,4$ Tage als VRE-Träger auf der Station. Dies implizierte im Vergleich zum Durchschnitt des UKR einen kurzen Aufenthalt. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 1,2 % weit unter dem Durchschnitt, ebenso die Inzidenzdichte mit 2,0 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 10,8 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls unterdurchschnittlich.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu einem möglichen nosokomialen Fall, welcher auch ein potenzielles Übertragungsmuster erkennen ließ (siehe Abbildung 60).

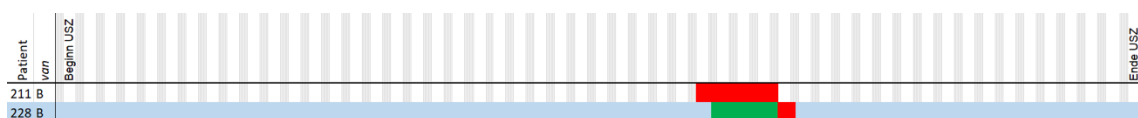


Abbildung 60: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 46 mit einer möglichen Transmission von vanB-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.13 Station 48 – Augenheilkunde und Viszeralchirurgie

Die Station 48 führt gemeinsam mit der Station 49 insgesamt 37 Betten der Augenheilkunde und 18 Betten der Viszeralchirurgie.

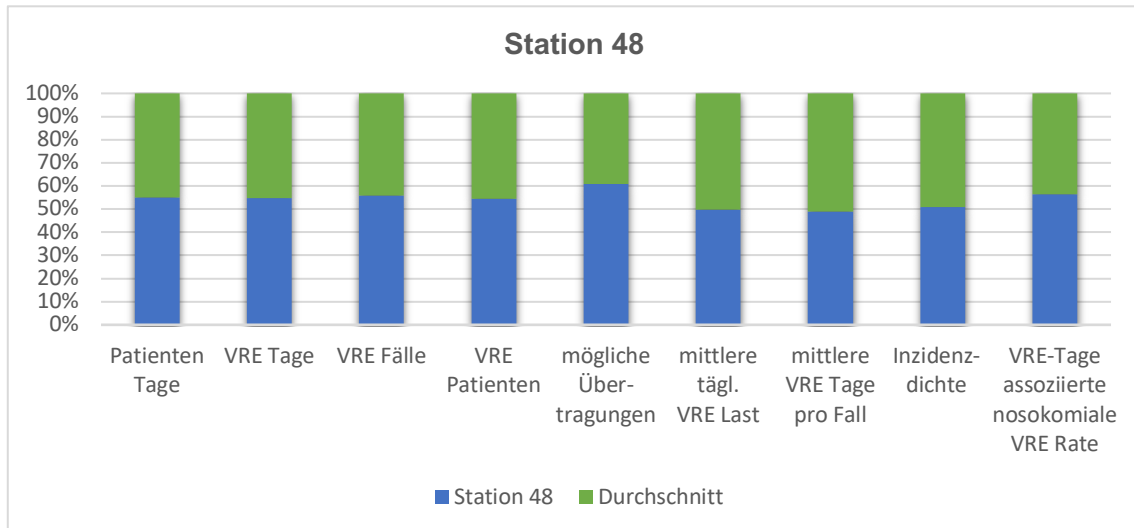


Abbildung 61: Statistische Daten der Station 48 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 48 verzeichnete 313 VRE-Tage im Untersuchungszeitraum. Der Anteil zur Gesamtbelastung des UKR mit VRE-Patienten ($n = 21$) und VRE-Fällen ($n = 32$) lag leicht über dem Durchschnitt. Bei den VRE-Nachweisen handelte es sich vorrangig um viszeralchirurgische Fälle ($n = 29$) mit 289 VRE-Tagen (92,3 %). Im Mittel verweilten die Patienten als VRE-Träger $9,5 \pm \text{SD } 9,6$ Tage pro Fall. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 4,1 % und entsprach dem krankenhausernen Durchschnitt. Gleiches galt für die Inzidenzdichte mit 4,3 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 22,4 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage jedoch überdurchschnittlich hoch.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu insgesamt sieben formal nosokomialen Ereignissen, die alle auf *vanB*-VRE zurückzuführen waren. In fünf Fällen war ein potenzielles Übertragungsmuster zu erkennen (siehe Abbildung 62).

Im ersten Drittel des Untersuchungszeitraums kam es zu zwei möglichen Transmissionen, die relativ kurz aufeinander folgten. Zwei weitere zeitgleich auftretende Fälle im Verlauf ergaben sich ohne bekannten VRE-Träger als Indexpatient, sodass unklar war, welcher der beiden Patienten bereits vorbestehend kolonisiert war, oder bis dahin nicht erkannte VRE-Träger zeitgleich stationär waren. Der letzte bekannte VRE-positive Patient wurde in diesem Fall bereits zwei Wochen zuvor entlassen. Gegen Ende des

Untersuchungszeitraums waren erneut zwei potenzielle Übertragungseignisse zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt war ein möglicher Indexpatient mit 41 Tagen relativ lange stationär und es bestand somit ein konstantes Übertragungsrisiko.

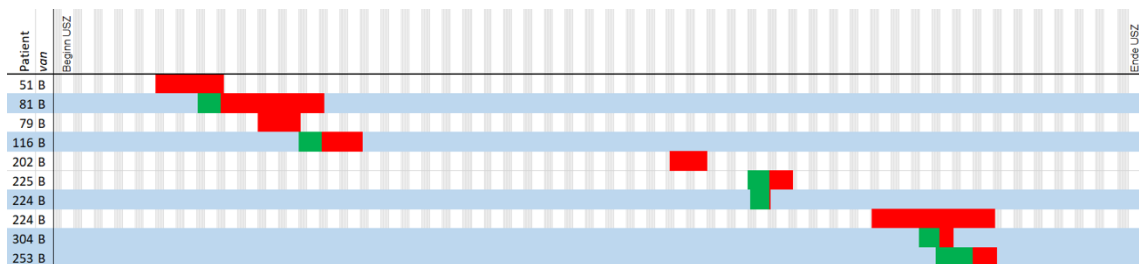


Abbildung 62: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 48 mit insgesamt fünf möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.14 Station 50 – HNO

Die Station 50 gehört zur Abteilung für HNO und umfasst mit der Station 51 insgesamt 57 Betten.

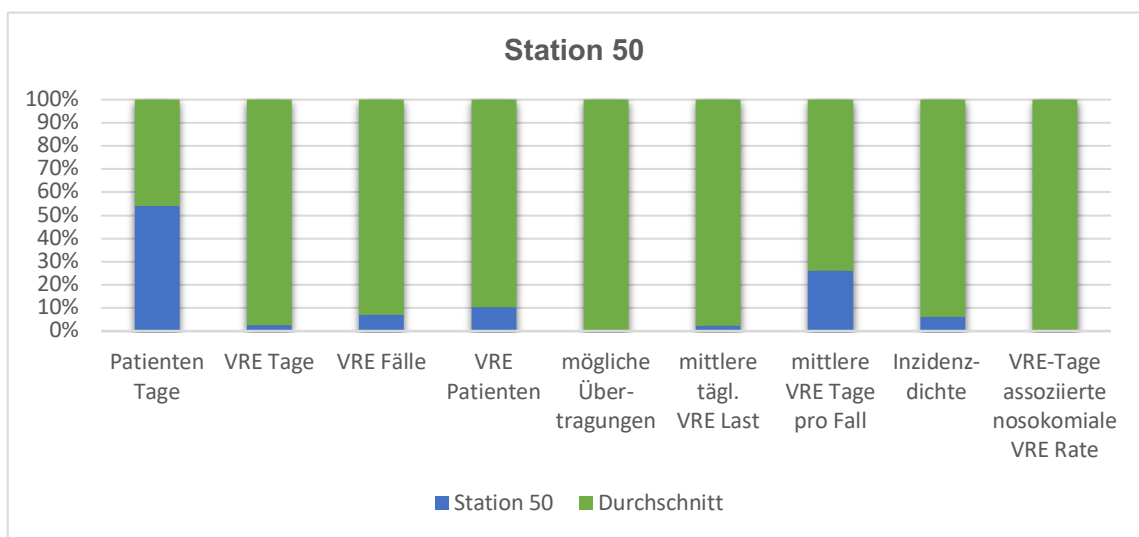


Abbildung 63: Statistische Daten der Station 50 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 50 verzeichnete nur eine geringe Anzahl an VRE-Tagen ($n = 7$). Insgesamt wurden im gesamten Untersuchungszeitraum nur zwei bereits bekannte VRE-Patienten behandelt, welche im Mittel 3,5 Tage auf der Station verweilten. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 0,1 %, die Inzidenzdichte lag bei 0,3 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die Station lag somit, bezüglich der Belastung mit VRE, weit unter dem Durchschnitt.

Im Untersuchungszeitraum ergaben sich keine Hinweise auf stattgehabte Transmissionsereignisse.

4.5.15 Station 51 – HNO

Die Station 51 gehört zur Abteilung für HNO und umfasst mit der Station 50 insgesamt 57 Betten.

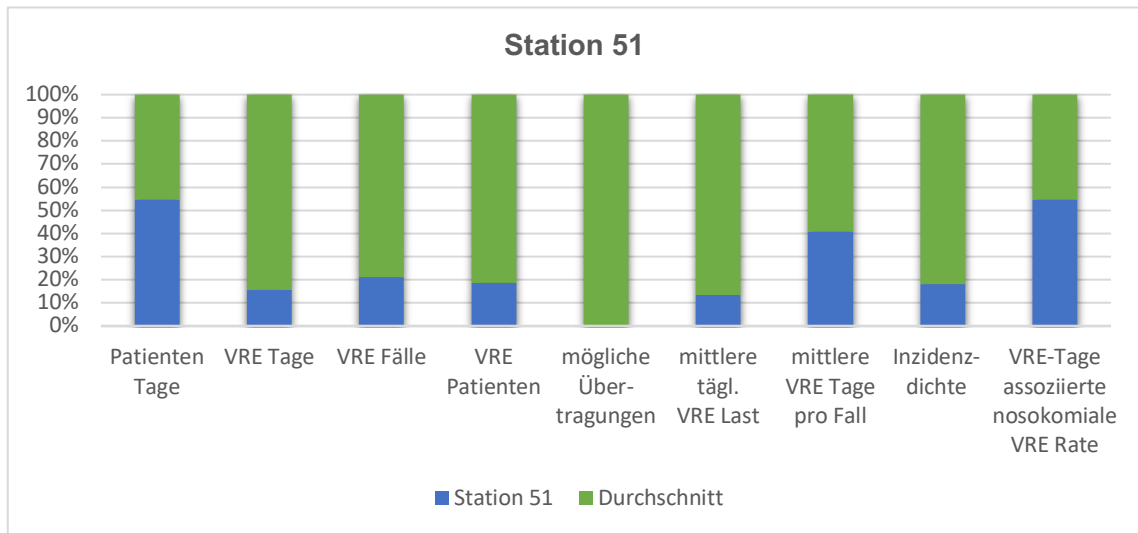


Abbildung 64: Statistische Daten der Station 51 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 51 verzeichnete unterdurchschnittlich viele VRE-Tage ($n = 48$). Diese 48 VRE-Tage verteilten sich auf vier VRE-Patienten bzw. sieben VRE-Fälle, welche im Mittel $6,9 \pm SD 7,6$ Tage als VRE-Träger auf der Station verweilten. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 0,6 %, sodass für Patienten der Station 51 nur ein geringes Risiko bestand, mit VRE-Trägern in Kontakt zu kommen. Die Inzidenzdichte lag bei 0,9 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu einem nosokomialen VRE-Nachweis, ein Indexpatient für eine mögliche Transmission war jedoch nicht zeitgleich stationär. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag bei 20,8 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage und war somit leicht überdurchschnittlich.

4.5.16 Station 52 – Dermatologie

Die Station 52 gehört zur Abteilung der Dermatologie und umfasst mit der Station 53 insgesamt 47 Betten.

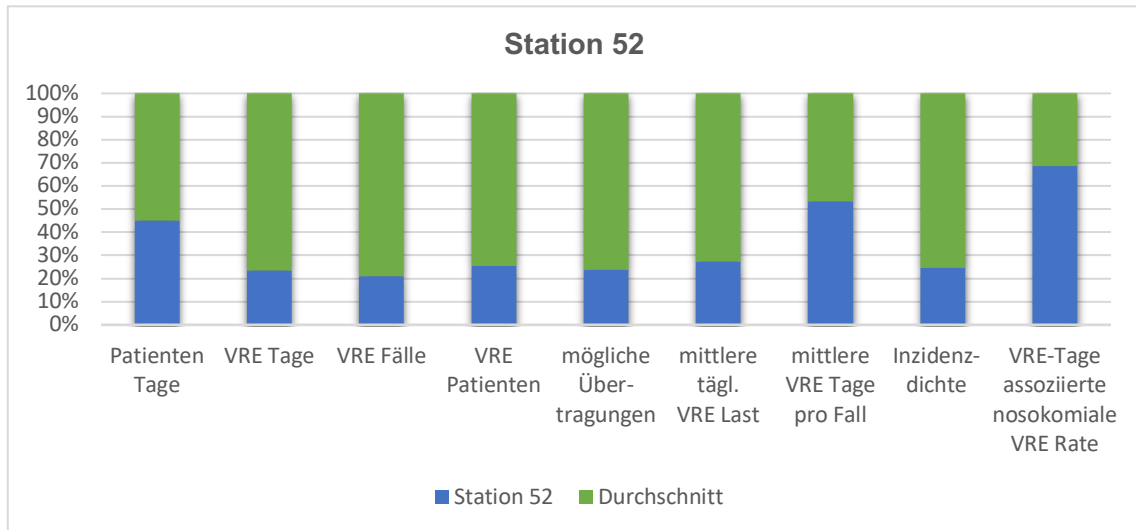


Abbildung 65: Statistische Daten der Station 52 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Mit 80 VRE-Tagen verursachte die Station 52 einen geringen Anteil der VRE-Gesamtbelastung des UKR. Im Untersuchungszeitraum wurden sechs VRE-Patienten im Rahmen von sieben stationären Aufenthalten behandelt, bei einer Verweildauer von $11,4 \pm SD 9,8$ VRE-Tagen pro stationärem Fall. Dies entsprach in etwa dem krankenhausinternen Durchschnitt. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 1,5 % sehr gering, die Inzidenzdichte mit 1,4 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage war ebenfalls unterdurchschnittlich.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu zwei formal nosokomialen Fällen. Für einen Fall ließ sich eine potenzielle Transmission von *vanB*-VRE nachvollziehen (siehe Abbildung 66). Diese potenzielle Transmission war zu einem Zeitpunkt zu beobachten, als mit zwei VRE-Patienten eine für die Station ungewöhnlich hohe Anzahl an VRE-Trägern festzustellen war. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag bei 37,5 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage und war somit leicht überdurchschnittlich.

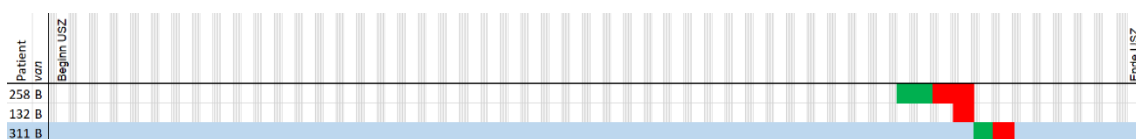


Abbildung 66: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 52 mit einer möglichen Transmission von *vanB*-VRE (grün = stationär, VRE-negativ; rot = stationär, VRE-positiv; blau = mögliche Transmission).

4.5.17 Station 53 – Dermatologie

Die Station 53 gehört zur Abteilung der Dermatologie und umfasst mit der Station 52 insgesamt 47 Betten.

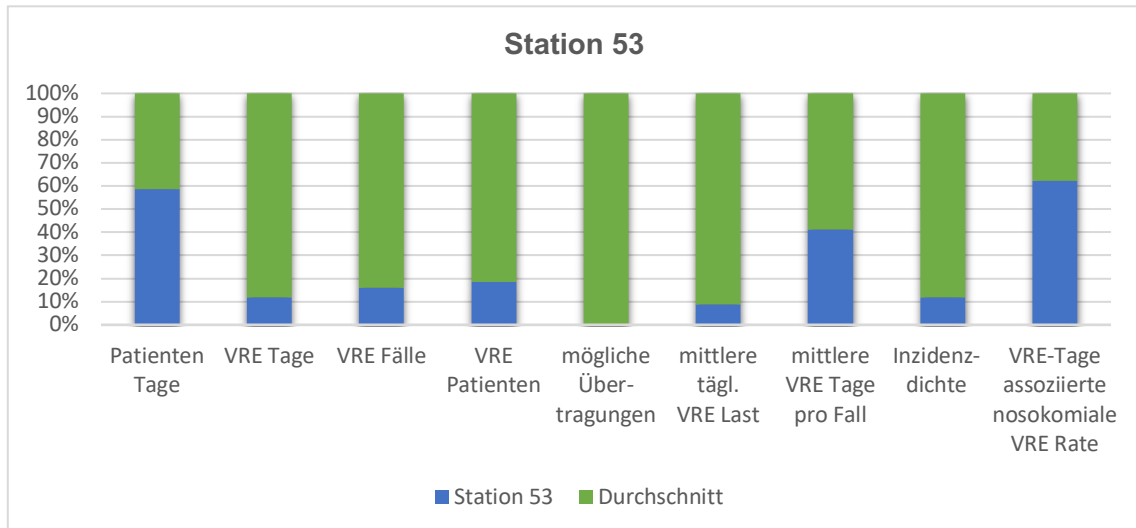


Abbildung 67: Statistische Daten der Station 53 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Bei der Station 53 handelte es sich um eine große Station, mit nur einem geringen Anteil an VRE-Tagen ($n = 35$). Diese 35 VRE-Tage verteilten sich auf vier VRE-Patienten bzw. fünf VRE-Fälle. Die Patienten verweilten im Mittel $7,0 \pm SD 4,6$ Tage als VRE-Träger auf der Station. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 0,4 %, sodass für Patienten der Station 53 nur ein geringes Risiko bestand, mit VRE-Trägern in Kontakt zu kommen. Die Inzidenzdichte war mit 0,6 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls sehr gering.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu einem nosokomialen VRE-Nachweis, ein Indexpatient für eine mögliche Transmission war jedoch nicht zeitgleich stationär. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag bei 28,6 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage und war somit überdurchschnittlich.

4.5.18 Station 54 – Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie

Die Station 54 gehört zur Abteilung für Unfall-, Hand- und plastischen Chirurgie und führt gemeinsam mit der Station 55 insgesamt 57 stationäre Betten.

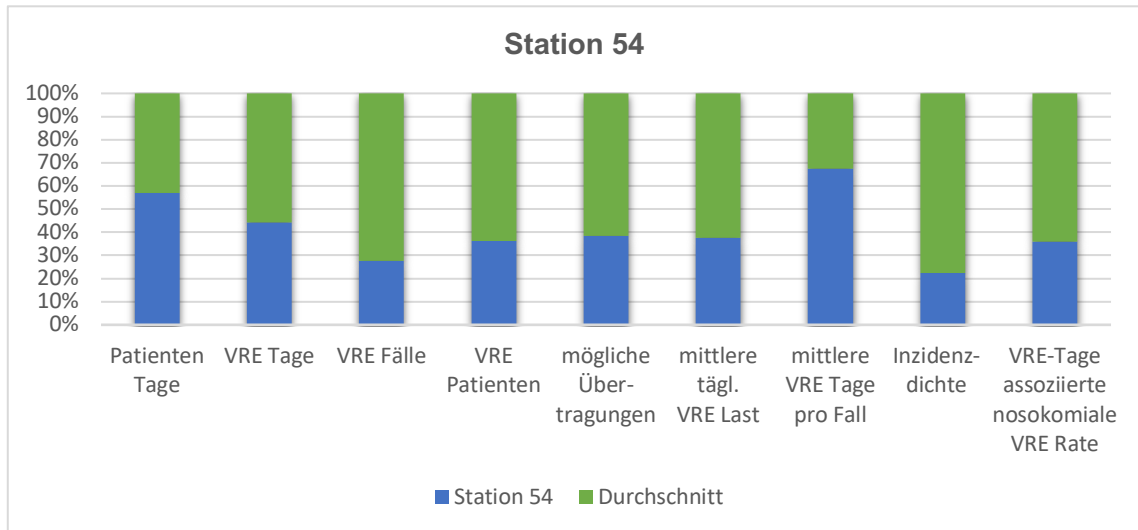


Abbildung 68: Statistische Daten der Station 54 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 54 lag mit 207 VRE-Tagen unterhalb des Durchschnitts des UKR. Ebenfalls unterdurchschnittlich war die Anzahl der VRE-Patienten ($n = 10$) und VRE-Fälle ($n = 10$). Die Patienten verweilten im Mittel $20,7 \pm SD 15,9$ Tage als VRE-Träger auf der Station. Hier handelte es sich um eine überdurchschnittliche Verweildauer. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 2,5 VRE-Tagen auf 100 Patiententage hingegen unterdurchschnittlich. Noch deutlicher wurde dies bei Betrachtung der VRE-Fälle. Hier kamen auf 1000 Patiententage nur 1,2 VRE-Fälle. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag bei 10,20 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage. Im Untersuchungszeitraum kam es zu zwei formal nosokomialen Fällen von *vanB*-VRE. Bei beiden Fällen ließ sich eine potenzielle Transmission vermuten. In Abbildung 69 ist zu erkennen, dass sich beide potenziellen Transmissionen zu Beginn des Untersuchungszeitraumes ereigneten.

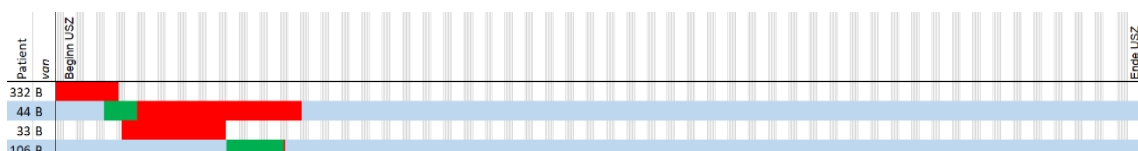


Abbildung 69: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 54 mit insgesamt zwei möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.19 Station 55 – Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie

Die Station 55 gehört zur Abteilung für Unfall-, Hand- und plastischen Chirurgie und führt gemeinsam mit der Station 54 insgesamt 57 stationäre Betten.

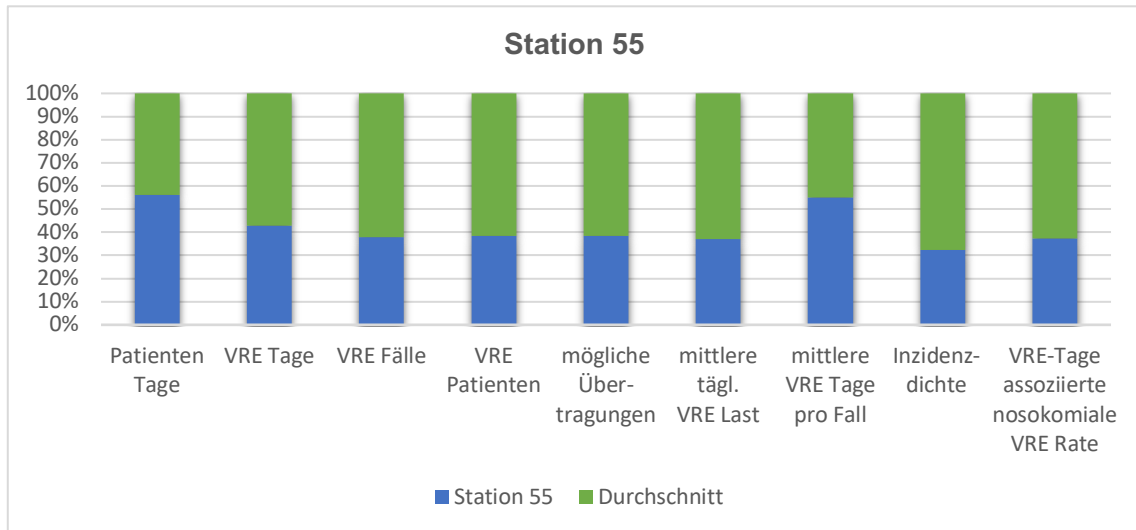


Abbildung 70: Statistische Daten der Station 55 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 55 lag mit 207 VRE-Tagen unterhalb des Durchschnitts des UKR im Untersuchungszeitraum. Ebenfalls unterdurchschnittlich war die Anzahl der VRE-Patienten ($n = 11$) und VRE-Fälle ($n = 16$). Die Patienten verweilen im Mittel $12,2 \pm SD 15,4$ Tage als VRE-Träger auf der Station. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 2,4 VRE-Tagen auf 100 Patiententage niedrig, die Inzidenzdichte mit 2,0 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu zwei formal nosokomialen Fällen, jeweils einmal *vanA*- und *vanB*-VRE. Für beide Fälle konnte eine potenzielle Transmission nachvollzogen werden (siehe Abbildung 71). Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag bei 10,20 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage.

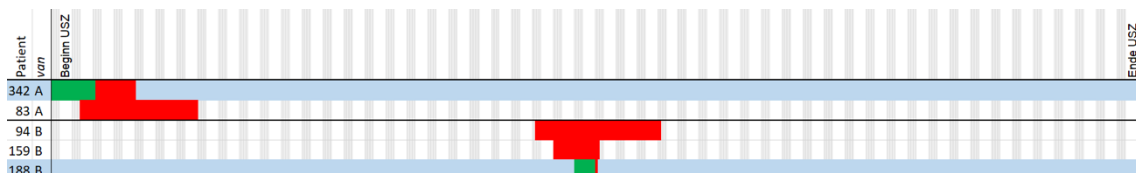


Abbildung 71: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 55. Insgesamt eine mögliche Transmission von *vanA*-VRE und eine von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.20 Station 56 – Viszeral- und Gefäßchirurgie

Die Station 56 ist eine überwiegend viszeralchirurgische Station und umfasst mit der Station 57 insgesamt 57 Betten.

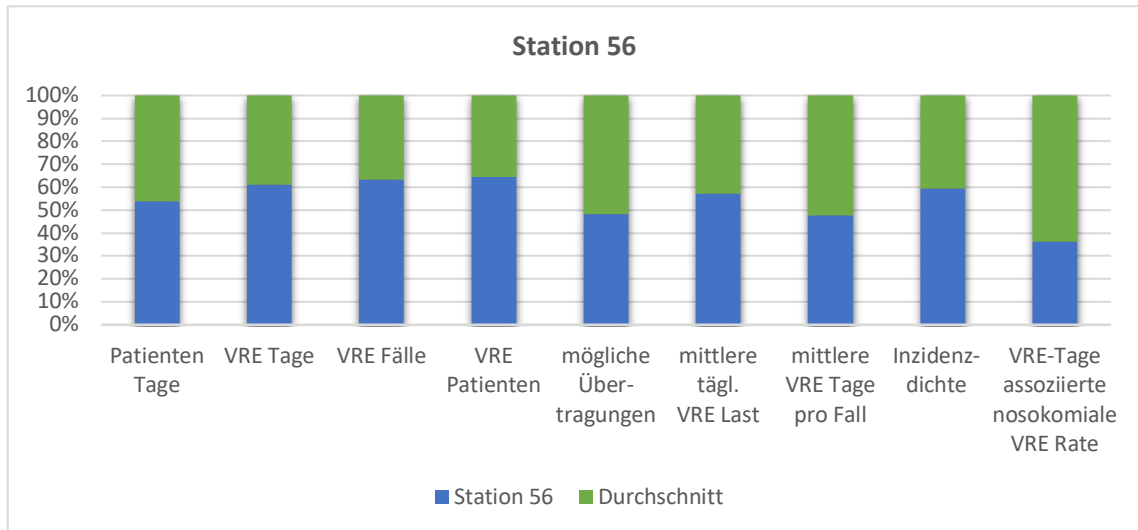


Abbildung 72: Statistische Daten der Station 56 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 56 verzeichnete überdurchschnittlich viele VRE-Tage im Untersuchungszeitraum ($n = 407$). Diese 407 VRE-Tage verteilten sich auf 32 Patienten bzw. 45 Fälle. Die Station verursachte somit einen überdurchschnittlich hohen Anteil der VRE-Gesamtbelastung am UKR. Ein Fall war einem gefäßchirurgischen Patienten zuzuordnen, die übrigen Fälle der Abteilung für Viszeralchirurgie. Die Patienten verweilten als VRE-Träger im Mittel für $9,0 \pm SD 15,0$ Tage auf der Station, was dem klinikinternen Durchschnitt entsprach. Die mittlere tägliche VRE-Last lag mit 5,5 VRE-Tagen auf 100 Patiententage knapp über dem Durchschnitt. Dies galt auch für die Inzidenzdichte mit 6,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum waren insgesamt vier formal nosokomiale Fälle zu beobachten, von welchen drei eine potenzielle Transmission vermuten ließen. Einmal handelt es sich um eine mögliche Transmission von *vanA*-, zweimal von *vanB*-VRE. Auffällig war, dass zum Zeitpunkt zwei zeitgleich zu beobachtender Erstdiagnose (einmal *vanA*- und einmal *vanB*-VRE) mit vier bekannten VRE-Patienten akut eine hohe Belastung der Station mit VRE vorlag (siehe Abbildung 73).

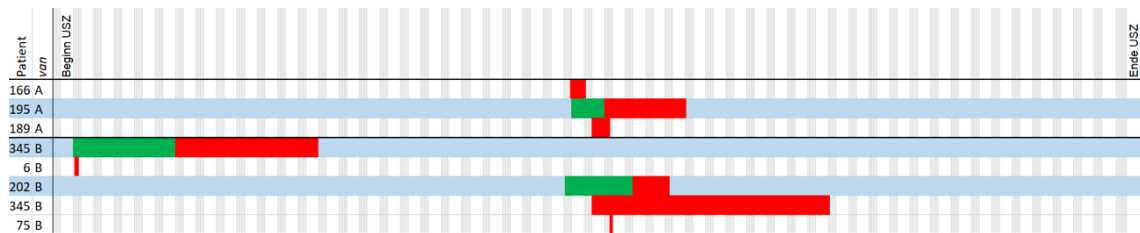


Abbildung 73: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 56. Eine mögliche Transmission von *vanA*-VRE und zwei mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.21 Station 57 – Viszeralchirurgie

Die Station 57 ist eine viszeralchirurgische Station und umfasst mit der Station 56 insgesamt 57 Betten.

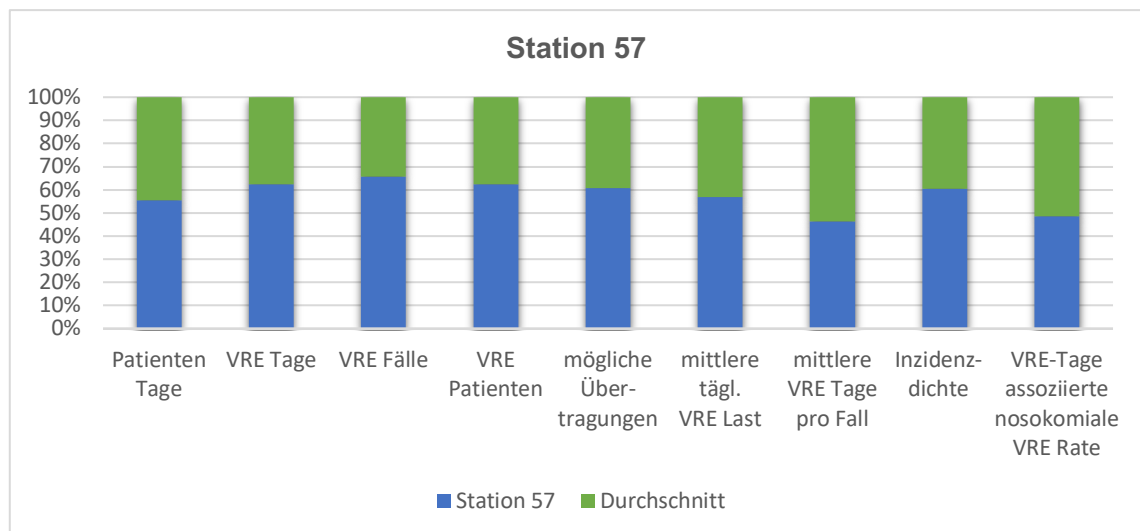


Abbildung 74: Statistische Daten der Station 57 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 57 verzeichnete überdurchschnittlich viele VRE-Tage ($n = 429$), welche sich auf 29 VRE-Patienten im Untersuchungszeitraum verteilten. Die Patienten wurden häufig mehrfach aufgenommen, sodass im Vergleich mit dem krankenhausinternen Durchschnitt eine höhere Belastung bezüglich der VRE-Fälle ($n = 50$) als der VRE-Patienten bestand. Die Patienten verweilten als VRE-Träger im Mittel für $8,6 \pm SD 8,8$ Tage auf der Station, und somit kurzen stationären Aufenthalten. Das Risiko mit einem VRE-Träger in Kontakt zu kommen, war für die Patienten der Station erhöht, die mittlere tägliche VRE-Last betrug 5,5 VRE-Tage auf 100 Patiententage. Die Inzidenzdichte war mit 6,4 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls überdurchschnittlich hoch.

Im Untersuchungszeitraum waren insgesamt sieben formal nosokomiale Fälle zu beobachten, von denen fünf Fälle eine potenzielle Transmission vermuten ließen. Es handelte sich hier in drei Fällen um *vanA*- und in zwei Fällen um *vanB*-VRE. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag mit 16,30 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage knapp unter dem Durchschnitt.

In Abbildung 75 ist zu erkennen, dass im zweiten Drittel des Untersuchungszeitraums zeitgleich drei VRE-Erstnachweise im Sinne eines begrenzten Ausbruchs auftraten. Die Entlassung eines bekannten VRE-Trägers lag hier bereits einige Wochen zurück, sodass kein klarer Indexpatient zu eruieren war. Die potenziellen Transmissionen eines weiteren *vanA*- und zwei *vanB*-VRE traten singulär auf.

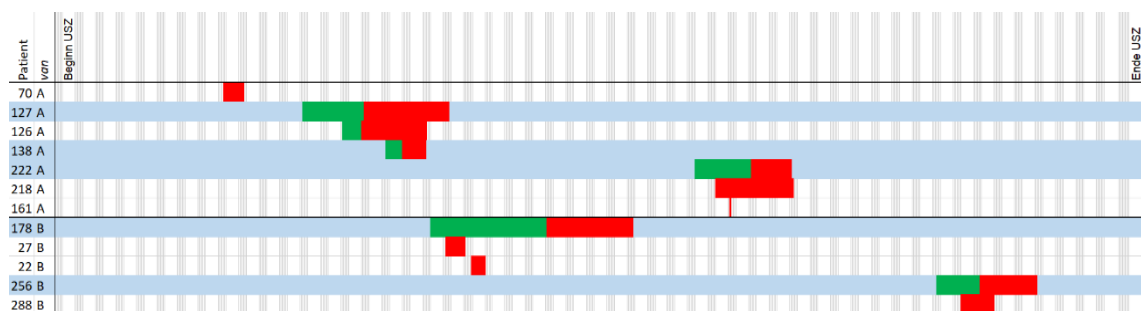


Abbildung 75: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 57 mit insgesamt drei möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und zwei von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.22 Station 58 – Neurochirurgie und Handchirurgie

Die Station 58 führt überwiegend neurochirurgische Patienten und umfasst mit der Station 59 insgesamt 50 Betten.

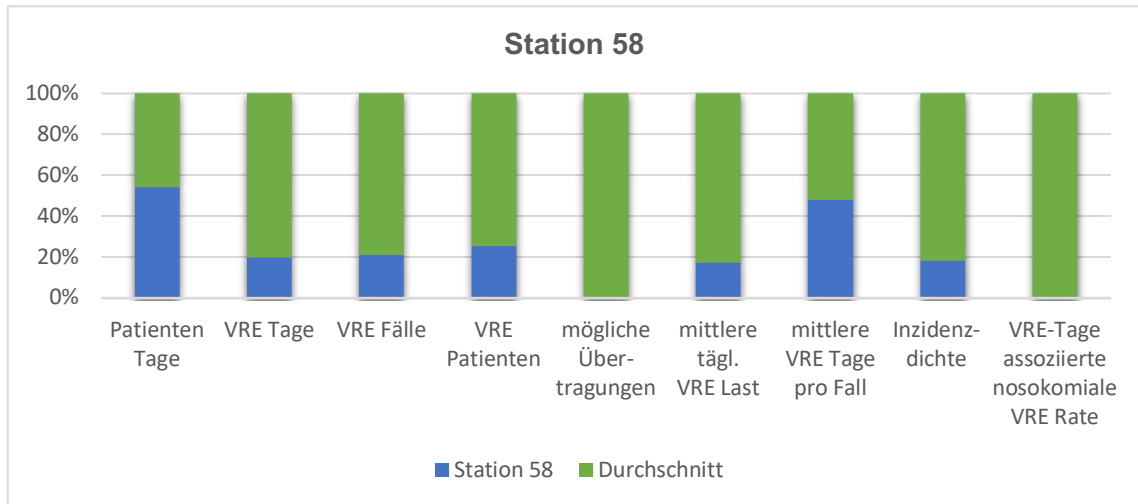


Abbildung 76: Statistische Daten der Station 58 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die VRE-Belastung der Station 58 war im Untersuchungszeitraum im Vergleich zum Durchschnitt des UKR gering. So waren 64 VRE-Tage zu verzeichnen, welche sich auf insgesamt sechs VRE-Patienten bzw. sieben VRE-Fälle aufteilten. Ein Fall war einem Patienten der Handchirurgie zuzuordnen. Die mittlere Verweildauer als VRE-Träger betrug $9,1 \pm SD 8,0$ Tage und lag somit im Durchschnitt des UKR. Das Risiko auf dieser Station mit einem VRE-Träger in Kontakt zu kommen war gering, die mittlere tägliche VRE-Last betrug nur 0,8 VRE-Tage auf 100 Patiententage. Auch die Inzidenzdichte lag mit 0,9 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage weit unter dem Durchschnitt des UKR.

Im Untersuchungszeitraum waren keine nosokomialen Fälle zu verzeichnen.

4.5.23 Station 59 – Neurochirurgie und Unfallchirurgie

Die Station 59 führt überwiegend neurochirurgische Patienten und umfasst mit der Station 58 insgesamt 50 Betten.

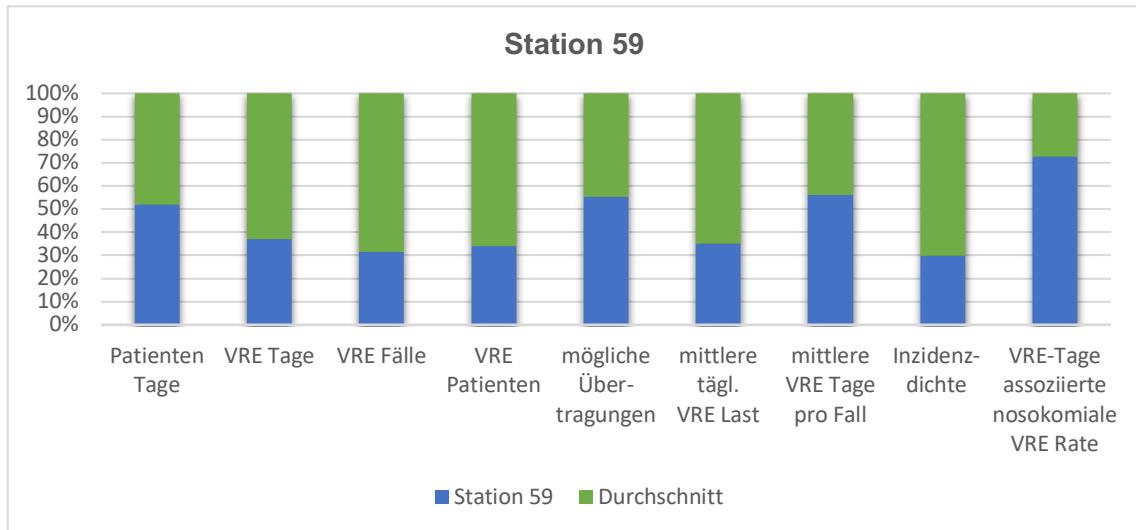


Abbildung 77: Statistische Daten der Station 59 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 59 verzeichnete im Vergleich zur ebenfalls neurochirurgisch geführten Station 58 beinahe doppelt so viele VRE-Tage ($n = 152$) im Untersuchungszeitraum. Insgesamt lag sie jedoch noch unter dem krankenhausinternen Durchschnitt. Es waren neun VRE-Patienten während zwölf Aufenthalten stationär und verweilten überdurchschnittlich lange als VRE-Patienten auf der Station, im Mittel für $12,7 \pm SD 8,0$ Tage. Ein Fall war nicht der Neurochirurgie, sondern der Unfallchirurgie zuzuordnen. Das Risiko mit einem VRE-Träger in Kontakt zu kommen war unterdurchschnittlich, die mittlere tägliche VRE-Last betrug 2,2 VRE-Tage auf 100 Patiententage. Auch die Inzidenzdichte lag mit 1,8 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage unter dem Durchschnitt des UKR. Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag mit 46,1 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage hingegen weit über dem Durchschnitt.

Auffallend war, dass für die verhältnismäßig geringe Anzahl an neun VRE-Patienten, die Anzahl der Erstdiagnosen ($n = 7$) relativ hoch war. Lediglich ein Patient war bekannter VRE-Träger, ein weiterer Patient wurde im Rahmen eines Eingangsscreenings erfasst.

Abbildung 78 stellt die Situation auf der Station 59 graphisch dar.

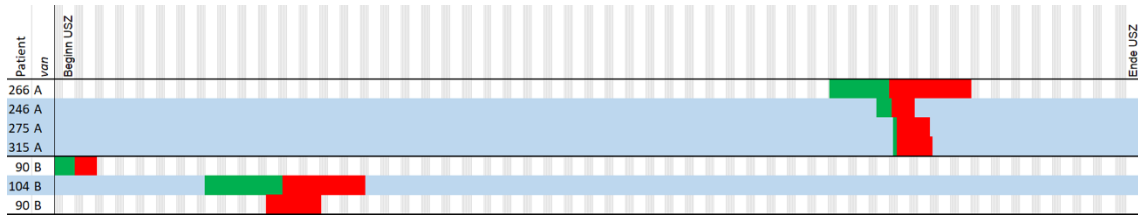


Abbildung 78: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 59 mit drei möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und einer möglichen Transmission von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

Es war zu erkennen, dass die VRE-Belastung der Station größtenteils auf einem Ausbruch mit vier formal nosokomialen Fällen von *vanA*-VRE gegen Ende des Untersuchungszeitraums beruhte. Ein bekannter VRE-Träger als Indexpatient war zu diesem Zeitpunkt nicht stationär. Der Ausbruch war nur von kurzer Dauer und ließ sich rasch terminieren. Zwei weitere formal nosokomiale Fälle und potenzielle Transmissionen fanden isoliert in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums statt. Insgesamt waren vier potenzielle Transmissionen zu beobachten.

4.5.24 Station 60 – IMC der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Die Station 60 ist die IMC der Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie mit 25 Betten.

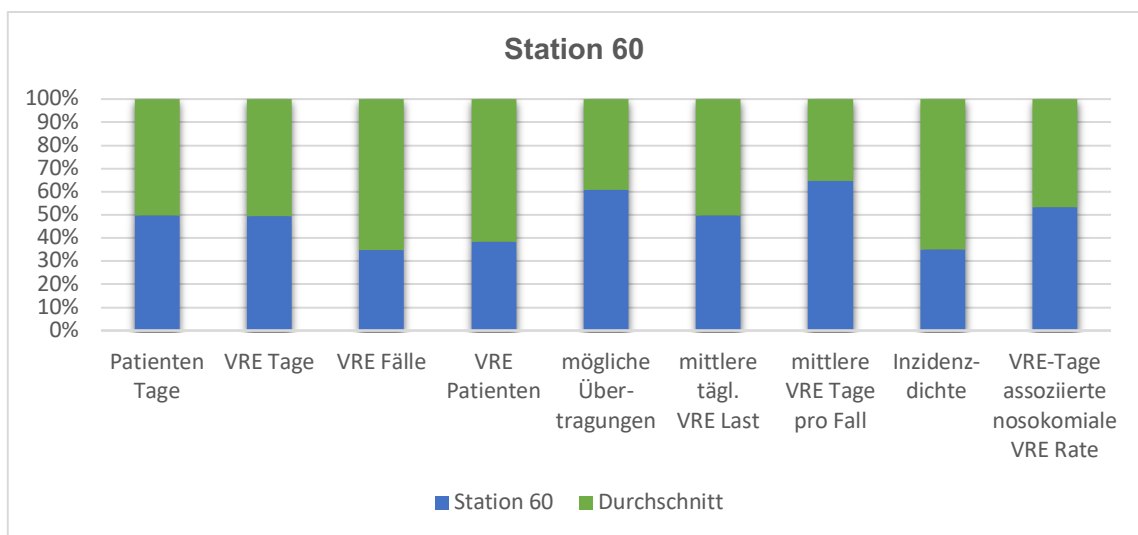


Abbildung 79: Statistische Daten der Station 60 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 60 lag bezüglich der VRE-Tage (n = 253) im Mittelfeld. Zwar wurden wenige VRE-Patienten (n = 11) in insgesamt 14 Aufenthalten stationär behandelt, auffallend war jedoch eine überdurchschnittlich lange mittlere Verweildauer von 18,1 ± SD 17,4 VRE-

Tagen. Für Patienten der Station bestand ein durchschnittliches Risiko mit VRE-Trägern in Kontakt zu kommen, die mittlere tägliche VRE-Last betrug 4,1 VRE-Tage auf 100 Patiententage. Die Inzidenzdichte war aufgrund der langen Verweildauer und geringeren Anzahl an VRE-Fällen entsprechend niedriger. Es kamen 2,2 VRE-Fälle auf 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum waren insgesamt fünf formal nosokomiale Fälle zu beobachten, welche alle *vanB-VRE* zuzuordnen waren. In allen Fällen ließen sich potenzielle Transmissionsereignisse vermuten (siehe Abbildung 80). Die VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate lag mit 19,8 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage leicht über dem Durchschnitt.

In Abbildung 80 ist zu erkennen, dass sich erst ab der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums Hinweise für nosokomiale Transmissionen häuften, mit insgesamt vier linear auftretenden möglichen Transmissionen von *vanB-VRE*. Eine weitere mögliche Transmission war am Ende des Untersuchungszeitraums festzustellen, als mit zwei bekannten VRE-Patienten, eine für die Station verhältnismäßig hohe Anzahl an VRE-Trägern stationär war.

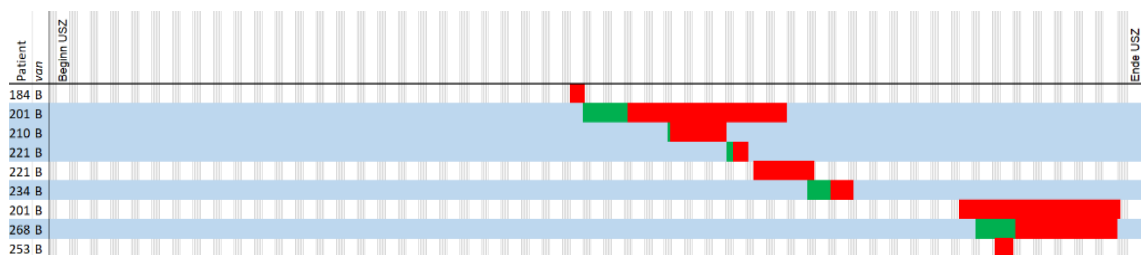


Abbildung 80: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 60 mit fünf möglichen Transmissionen von *vanB-VRE* (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.25 Station 61 – Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie

Die Station 61 ist eine Station der Herz-Thorax-und Gefäßchirurgie mit 32 Betten.

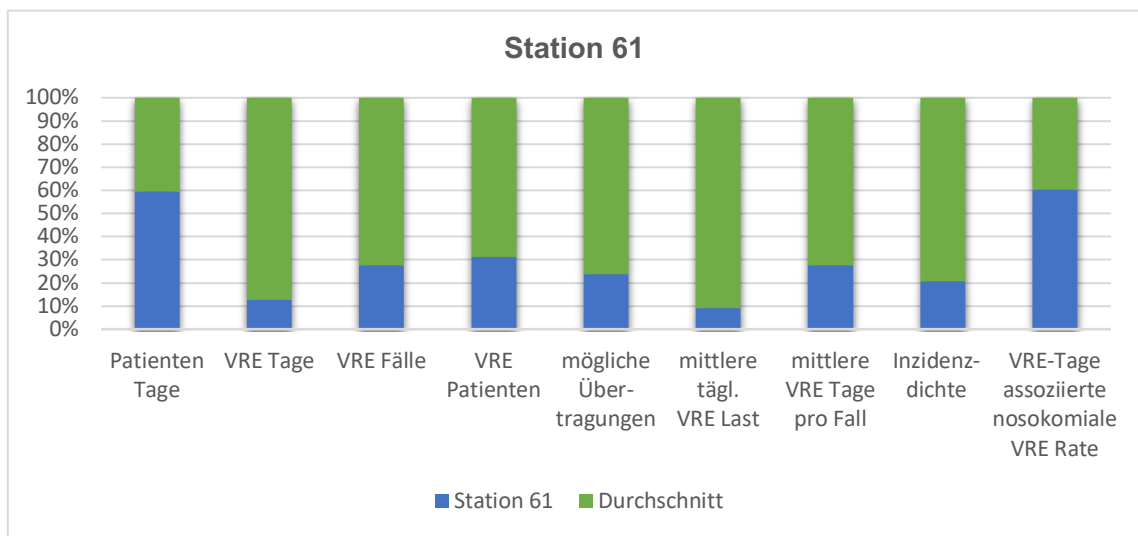


Abbildung 81: Statistische Daten der St. 61 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die VRE-Last der Station 61 war im Vergleich zum gesamten UKR gering, so verteilten sich nur 38 VRE-Tage auf acht Patienten bzw. zehn stationäre Aufenthalte. Die geringe Gesamtanzahl der VRE-Tage ließ sich unter anderem durch eine geringe Verweildauer der Patienten erklären – im Mittel nur $3,8 \pm SD 3,5$ VRE-Tage. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 0,4 VRE-Tagen auf 100 Patiententage sehr niedrig, gleiches galt für die Inzidenzdichte mit 1,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate betrug 26,3 nosokomiale Fällen auf 1000 Patiententage.

Innerhalb des Untersuchungszeitraum kam es zu einem formal nosokomialen Fall von *vanB*-VRE, mit entsprechendem Indexpatienten (siehe Abbildung 82).

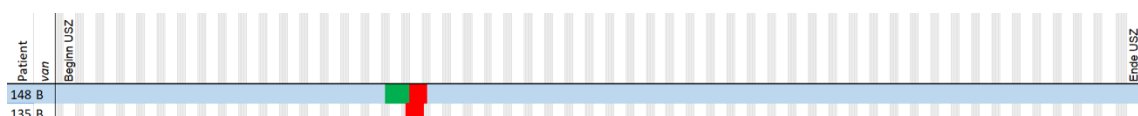


Abbildung 82: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 61 mit einer möglichen Transmission von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot= stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.26 Station 70 – Interdisziplinäre Aufnahmestation

Die Station 70 nahm eine Sonderstellung ein, da sie keiner Abteilung oder Fachrichtung zuzuordnen war. Hier wurden Patienten nur für einen kurzen Zeitraum stationär aufgenommen, um dann auf die definitive Station mit entsprechendem Behandlungsschwerpunkt verlegt zu werden. Ein Grund für die Aufnahme auf diese Station konnte unter anderem ein akuter Bettenmangel sein. Dementsprechend waren besonders Patienten mit MRE, welche ggf. einer Isolierung im Einzelzimmer bedürfen, davon betroffen.

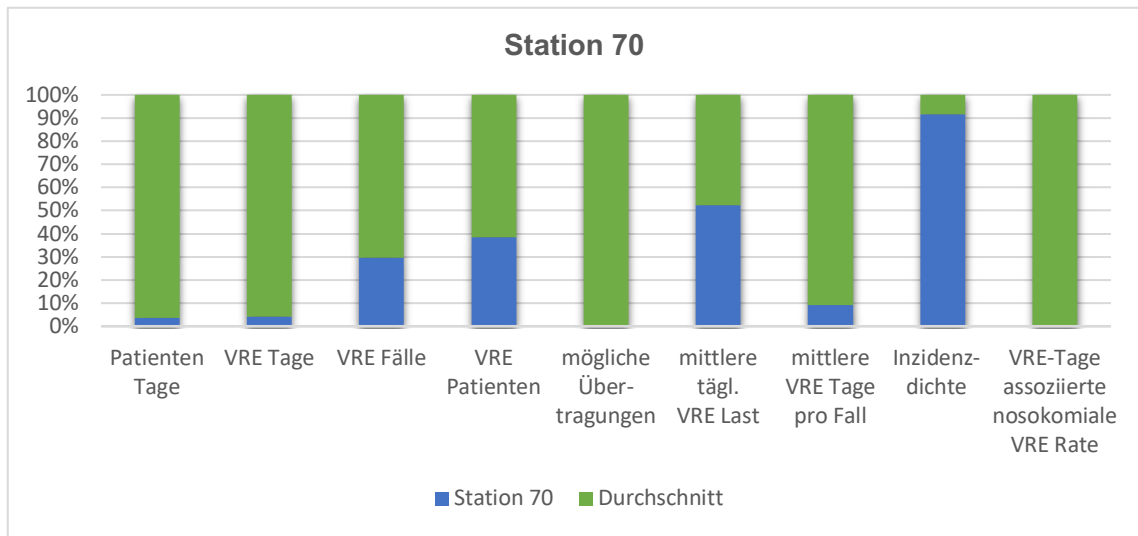


Abbildung 83: Statistische Daten der St. 70 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Hieraus resultierte bei vergleichsweise wenigen Patiententagen eine hohe Inzidenzdichte von 44,1 VRE-Tagen auf 1000 Patiententage, sowie eine mittlere tägliche VRE-Last von 4,5 %. Elf Patienten wurden in elf stationären Aufenthalten für jeweils eine Nacht (VRE-Tage n = 11) aufgenommen.

Nosokomiale Fälle ließen sich aufgrund des Status einer „Aufnahmestation“ und rascher Verlegung der Patienten nicht nachweisen.

4.5.27 Station 81 – Pädiatrische Intensivstation

Die Station 81 ist die pädiatrische Intensivstation und umfasst maximal acht Betten.

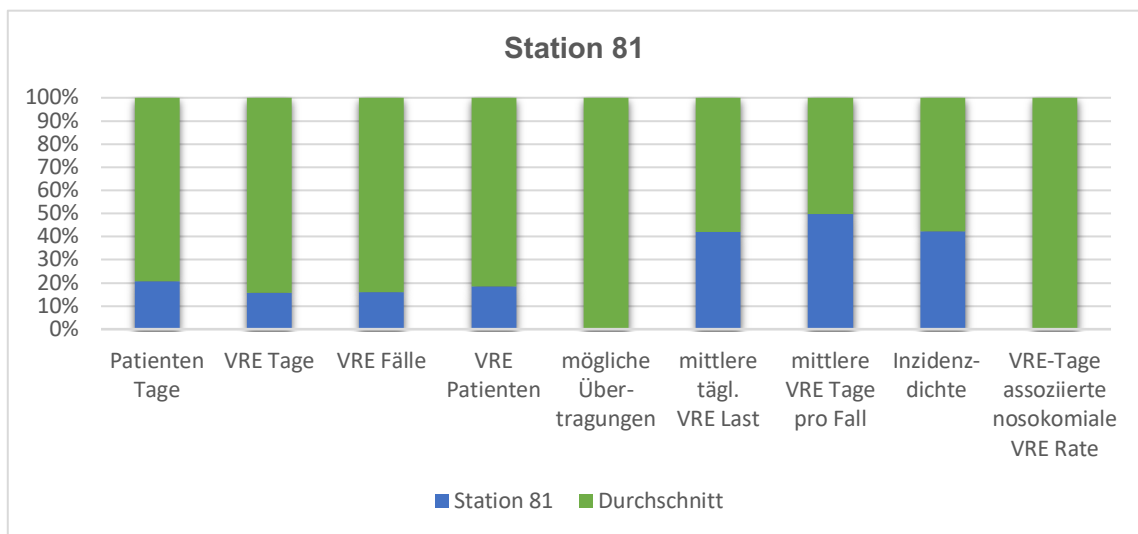


Abbildung 84: Statistische Daten der St. 81 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 81 war eine der kleinsten Stationen des UKR. Die Anzahl der VRE-Patienten ($n = 4$) und VRE-Fälle ($n = 5$) war daher, verglichen mit den anderen Stationen des UKR, auch sehr gering. Die jungen Patienten verweilen im Mittel für $9,8 \pm 5,9$ Tage als VRE-Patienten auf der Station, was dem klinikinternen Durchschnitt entsprach. Insgesamt wurden so 49 VRE-Tage durch die Station 81 generiert. Die mittlere tägliche VRE-Last lag mit 3,0 % unterhalb des Durchschnitts, ebenso die Inzidenzdichte mit 3,1 VRE-Fällen pro 1000 Patiententage.

Im Untersuchungszeitraum kam es zu keinem nosokomialen Fall auf dieser Station.

4.5.28 Station 84 – Pädiatrie

Die Station 84 ist eine pädiatrische Station und umfasst 19 Betten.

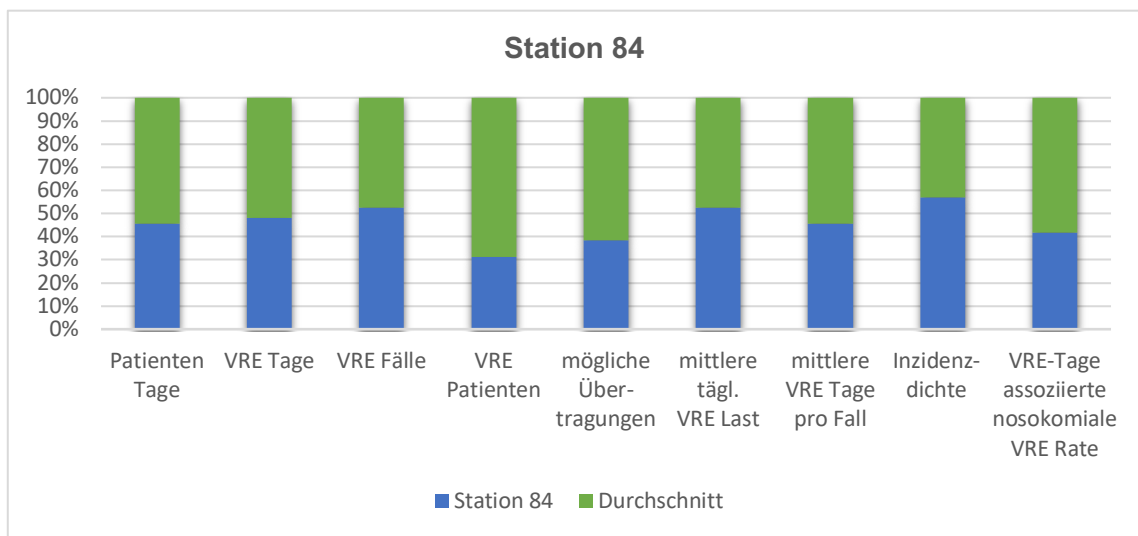


Abbildung 85: Statistische Daten der St. 84 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Im Untersuchungszeitraum wurden auf dieser Station nur acht VRE-Patienten behandelt, insgesamt jedoch mehrfach aufgenommen. Insgesamt 29 VRE-Fälle waren für diese Station zu verzeichnen, sodass auf jeden Patienten mehr als drei stationäre Aufnahmen kamen, bei einer mittleren Verweildauer von $8,3 \pm SD 8,9$ VRE-Tagen. In der Summe leistete die Station 84 mit 242 VRE-Tagen einen durchschnittlichen Beitrag der VRE-Gesamtbelastung des UKR. Die VRE-Belastung der Station war mit einer mittleren täglichen VRE-Last von 4,6 VRE-Tagen auf 100 Patiententage leicht überdurchschnittlich. Gleiches galt für die Inzidenzdichte mit 5,5 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Innerhalb des Untersuchungszeitraums kam es zu drei formal nosokomialen Fällen von *vanA*-VRE. In zwei Fällen war eine mögliche Transmission nachzuvollziehen (siehe Abbildung 86). Diese konzentrierten sich auf die zweite Hälfte des Untersuchungszeitraums, standen jedoch nicht in direktem zeitlichem Zusammenhang. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate betrug 12,4 nosokomiale Fällen auf 1000 Patiententage.

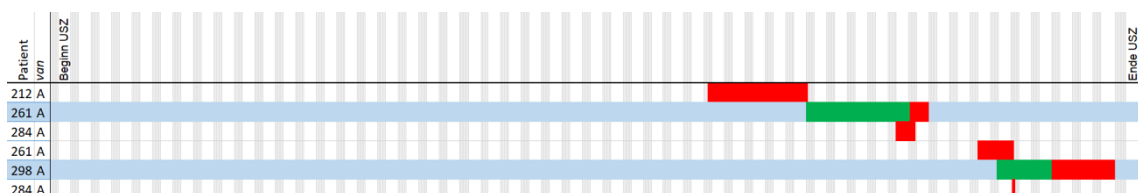


Abbildung 86: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 84 mit zwei möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.29 Station 90 – Operative Intensivstation

Die Station 90 ist die operative Intensivstation und umfasst 30 Betten.

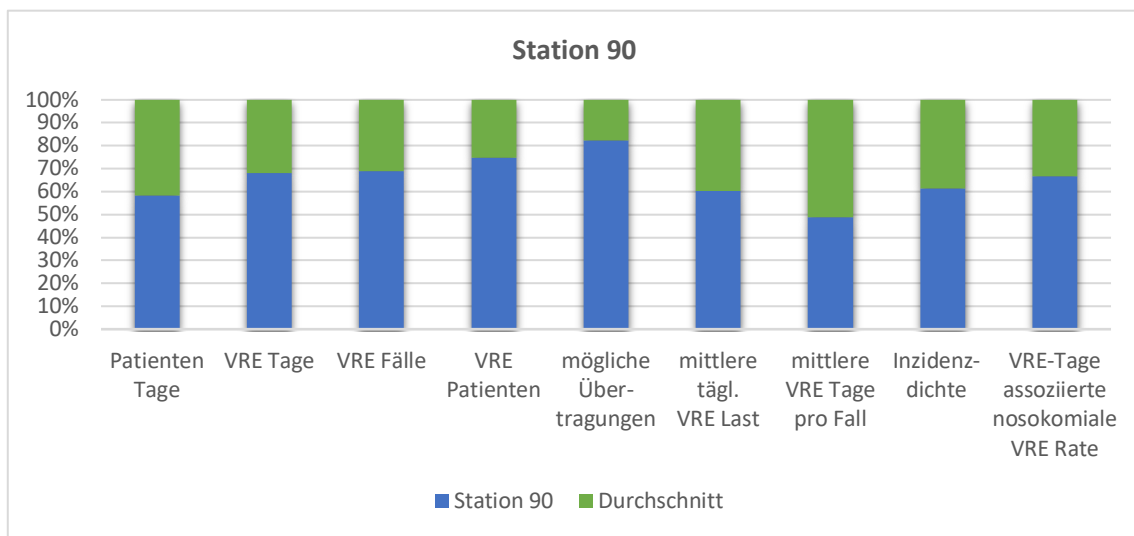


Abbildung 87: Statistische Daten der Station 90 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 90 verursachte im Untersuchungszeitraum einen überdurchschnittlichen Anteil der VRE-Gesamtbelastung des UKR. So verteilen sich insgesamt 552 VRE-Tage auf 52 Patienten bzw. 58 stationäre Aufenthalte. Die mittlere Verweildauer lag mit $9,5 \pm SD 11,2$ VRE-Tagen im krankenhausinternen Durchschnitt. Die mittlere tägliche VRE-Last war mit 6,2 VRE-Tagen auf 100 Patiententage überdurchschnittlich hoch, das Risiko einzelner Patienten mit einem VRE-kolonisierten Patienten in Kontakt zu kommen somit ebenfalls. Gleiches galt für die Inzidenzdichte mit 6,6 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 34,4 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage überdurchschnittlich hoch.

Im Untersuchungszeitraum waren im Vergleich mit den übrigen Stationen mit Abstand die meisten formal nosokomialen Fälle zu verzeichnen ($n = 19$). In 15 Fällen ließ sich eine mögliche Transmission vermuten. Nur einer dieser 15 Patienten mit erstmaligem VRE-Nachweis auf der Station 90 erhielt ein Eingangsscreening mit initial negativem Befund.

Aufgrund der hohen Anzahl möglicher Transmission erfolgt zur besseren Übersicht die Unterteilung in eine Abbildung für *vanA-vanAB*-VRE in Abbildung 88 und *vanB*-VRE in Abbildung 89.

Es ließen sich zwei mögliche Transmissionen von *vanA*-VRE sowie eine von *vanAB*-VRE ab der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums nachvollziehen (siehe

Abbildung 88). In einem Fall erhielt der Patient zuvor einen negativen Screeningbefund bei Aufnahme (Patient 294). Kurz vor der Verlegung dieses Patienten auf die Station 90 war bei einem anderen Patienten (Patient 303) eine VRE-Kolonisation erstmalig detektiert worden. Für diesen war jedoch kein Indexpatient nachzuvollziehen.

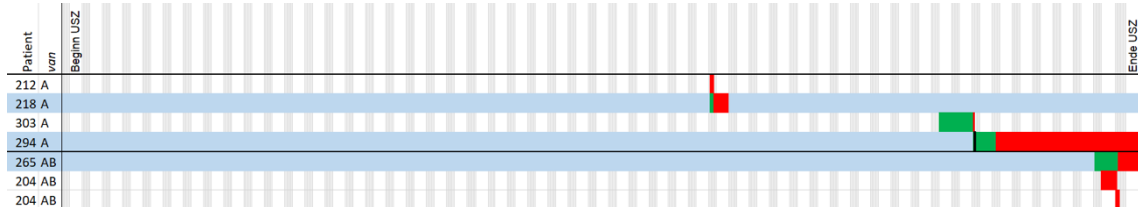


Abbildung 88: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 90 mit zwei möglichen Transmissionen von *vanA*-VRE und einer von *vanAB*-VRE (grün = stationär, VRE-negativ, rot = stationär, VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives Screening).

Transmissionen von *vanB*-VRE zogen sich über mehrere Monate in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums hinweg durch, mit zwei zu vermutenden Ausbrüchen. Hieraus resultierte eine hohe Belastung der Station 90 mit VRE-Patienten. Eingangsscreenings wurden nicht durchgeführt. Ein weiterer limitierter Ausbruch war erneut gegen Ende des Untersuchungszeitraums zu erkennen. Aufgrund der massiven Häufung nosokomialer Fälle auf dieser Station, wurden die Isolate der ersten beiden Ausbrüche sowie die zugehörigen Indexpatienten mittels WGS sequenziert und auf Genomebene analysiert. Hierauf wird im Kapitel 4.6.3 eingegangen.

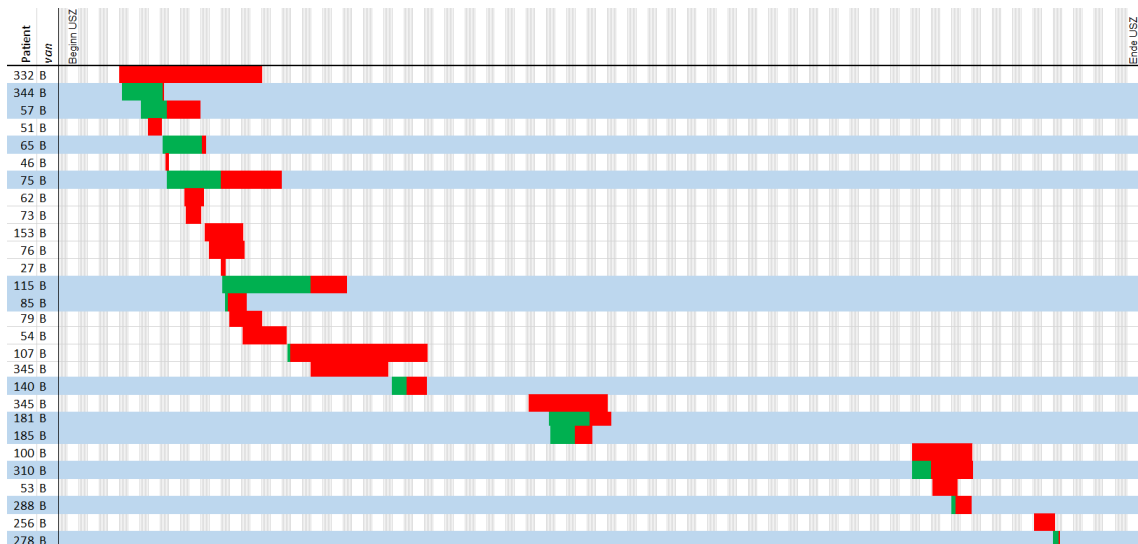


Abbildung 89: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 90 mit zwölf möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE im Rahmen dreier Ausbrüche (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.30 Station 91 – Neurochirurgische Intensivstation

Die Station 91 ist die neurochirurgische Intensivstation und umfasst 10 Betten.

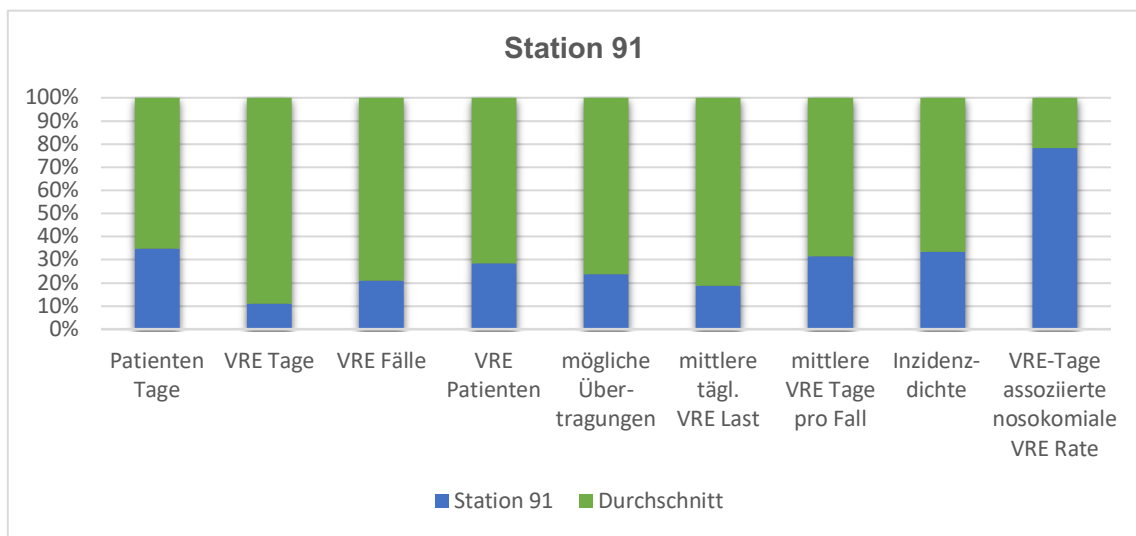


Abbildung 90: Statistische Daten der St. 91 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 91 war eine der kleineren Stationen des UKR, der Anteil an der VRE-Gesamtbelastung des UKR im Untersuchungszeitraum war ebenfalls gering. So verteilen sich nur 32 VRE-Tage auf sieben Patienten, welche auch jeweils nur einmalig auf diese Station aufgenommen wurden. Die Verweildauer lag weit unter dem Durchschnitt, mit $4,6 \pm SD 4,3$ Tagen als VRE-Patient. Die VRE-Belastung der Station selbst war gering, die mittlere tägliche VRE-Last betrug 1,0 %, die Inzidenzdichte lag bei 2,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate hingegen betrug 62,5 nosokomiale Fällen auf 1000 Patiententage und lag somit weit über dem Durchschnitt.

Innerhalb des Untersuchungszeitraums kam es zu zwei formal nosokomialen Fällen von *vanB*-VRE, in einem Fall ließ sich eine mögliche Transmission nachvollziehen (siehe Abbildung 91).

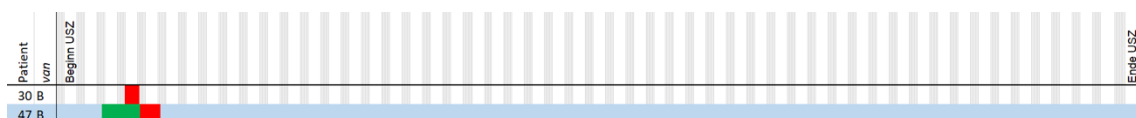


Abbildung 91: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 91 mit einer möglichen Transmission von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.5.31 Station 92 – Internistische Intensivstation

Die Station 92 ist eine internistische Intensivstation, welche schwerpunktmäßig Patienten der Gastroenterologie versorgt und zwölf Betten umfasst.

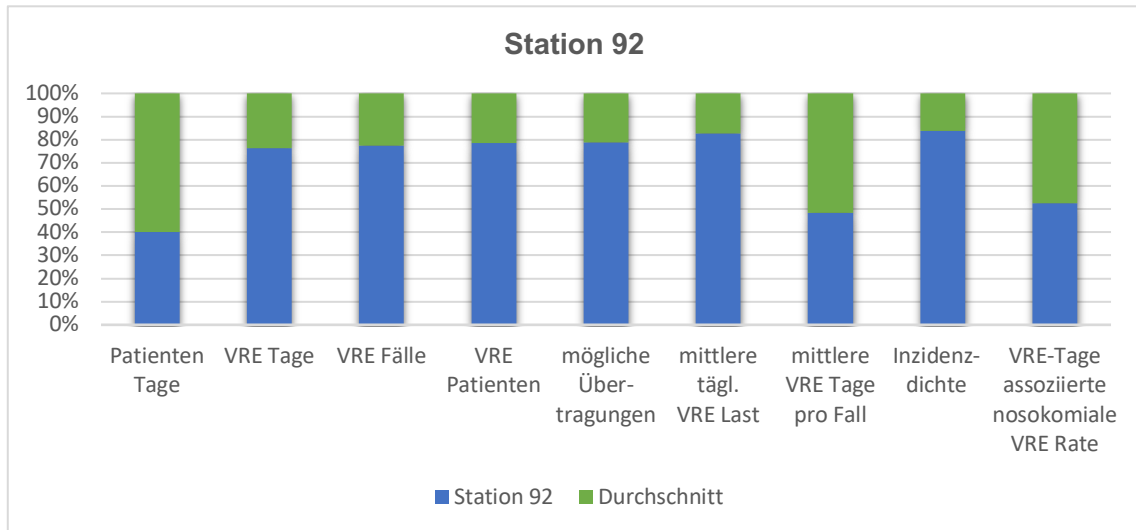


Abbildung 92: Statistische Daten der Station 92 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 92 war zwar eine kleine Station des UKR, verzeichnete jedoch eine hohe Anzahl an VRE-Tagen ($n = 836$), VRE-Patienten ($n = 64$) und VRE-Fällen ($n = 90$). Die Patienten verweilten mit $9,3 \pm \text{SD } 12,3$ Tagen durchschnittlich lange als VRE-Patienten auf der Station. Entsprechend der hohen Anzahl an VRE-Tagen bestand auch ein hohes Risiko, als Patient dieser Station mit VRE-Trägern in Kontakt kommen. So waren im Durchschnitt 19,8 % der Patienten mit VRE kolonisiert, die Inzidenzdichte war mit 21,3 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage deutlich erhöht. Diese Station verzeichnete somit die höchste VRE-Belastung am UKR.

Im Untersuchungszeitraum waren hier nach der Station 90 die meisten formal nosokomialen Fälle festzustellen ($n = 16$), von denen sich in zwölf Fällen mögliche Transmissionen nachvollziehen ließen. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 19,1 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage leicht überdurchschnittlich. Im Unterschied zu Station 90 ließen sich teilweise bei den VRE-Erstnachweisen vorangehende Eingangsscreenings verzeichnen. Zum besseren Verständnis, ob es sich tatsächlich um Transmissionen handelte, wurden diese Isolate sowie potenzielle Indexpatienten mittels WGS sequenziert und auf Genomebene analysiert. Hierauf wird im Kapitel 4.6.4 eingegangen.

Zur besseren Übersicht erfolgt die Unterteilung in eine Abbildung möglicher Transmissionen für *vanA*-VRE in Abbildung 93 und *vanB*-VRE in Abbildung 94.

Es ließen sich acht mögliche Transmissionen von *vanA*-VRE nachvollziehen. Dies traten im Rahmen eines prolongierten Ausbruchsgeschehens über mehrere Monate auf. Zu erkennen war, dass die Hälfte dieser Patienten bei Aufnahme ein negatives Eingangsscreening aufwiesen. Als initialer potenzieller Indexpatient für die gehäuften nosokomialen Nachweise ließ sich Patient Nummer 134 ausmachen. Dieser wies zum einen ein negatives Eingangsscreening auf und zum anderen war zeitgleich kein bekannter VRE-Träger, welcher als Überträger in Frage kam, stationär.

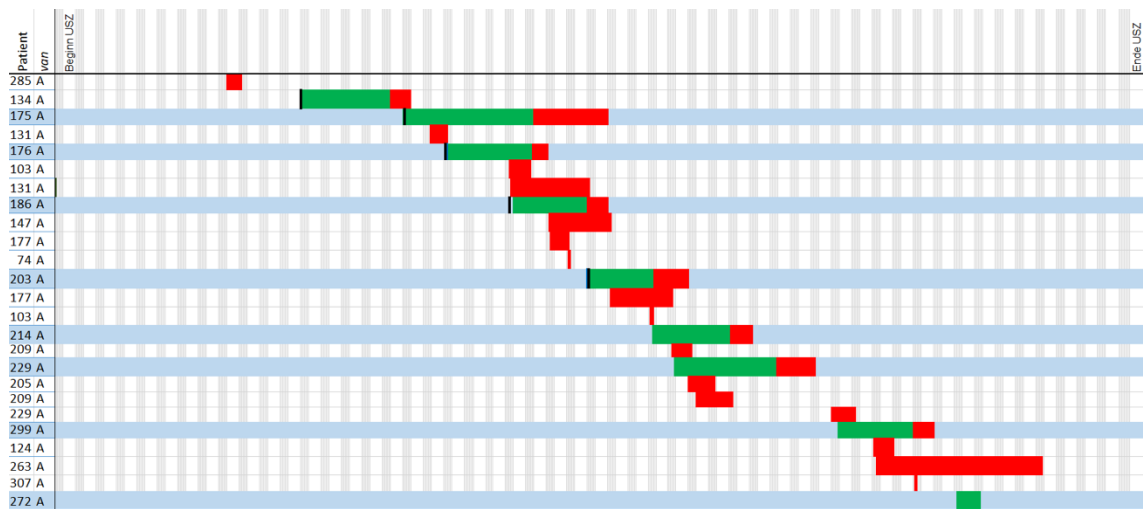


Abbildung 93: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 92 und Patienten mit Nachweis von *vanA*-VRE und acht mögliche Transmissionen (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives Screening).

Mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE traten singulär in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums bei Patienten mit initial negativem Eingangsscreening auf. Diese potenziellen Transmissionen ereigneten sich zu einem Zeitpunkt, als insgesamt eine hohe Belastung mit VRE-Patienten auf der Station vorherrschte. Gegen Ende des Untersuchungszeitraums kam es mit zwei zeitgleichen nosokomialen Fällen und potenziellen Transmissionen zu einem begrenzten Ausbruch. Diese Patienten erhielten zuvor kein Screening bei Aufnahme. Insgesamt waren vier mögliche Transmissionen zu vermuten.

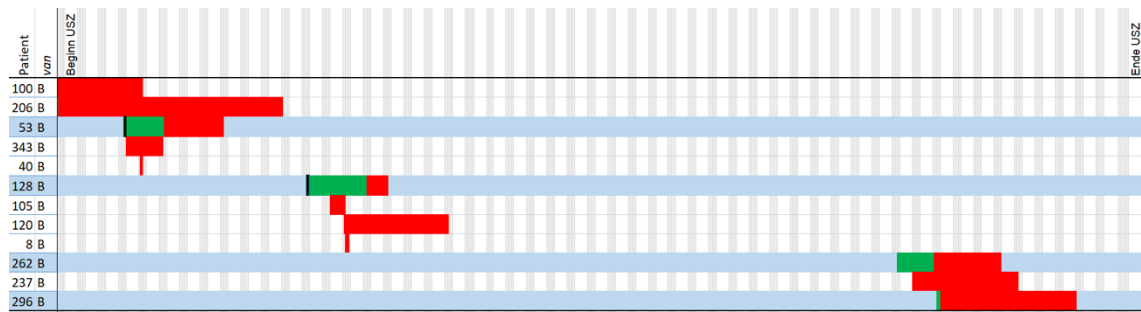


Abbildung 94: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 92 und Patienten mit Nachweis bzw. bekannter Kolonisation von *vanB*-VRE. Vier mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives Screening).

4.5.32 Station 93 – Internistische Intensivstation

Die Station 93 ist eine internistische Intensivstation, welche schwerpunktmäßig Patienten der Hämatologie/Onkologie und der Nephrologie versorgt und 17 Betten umfasst.

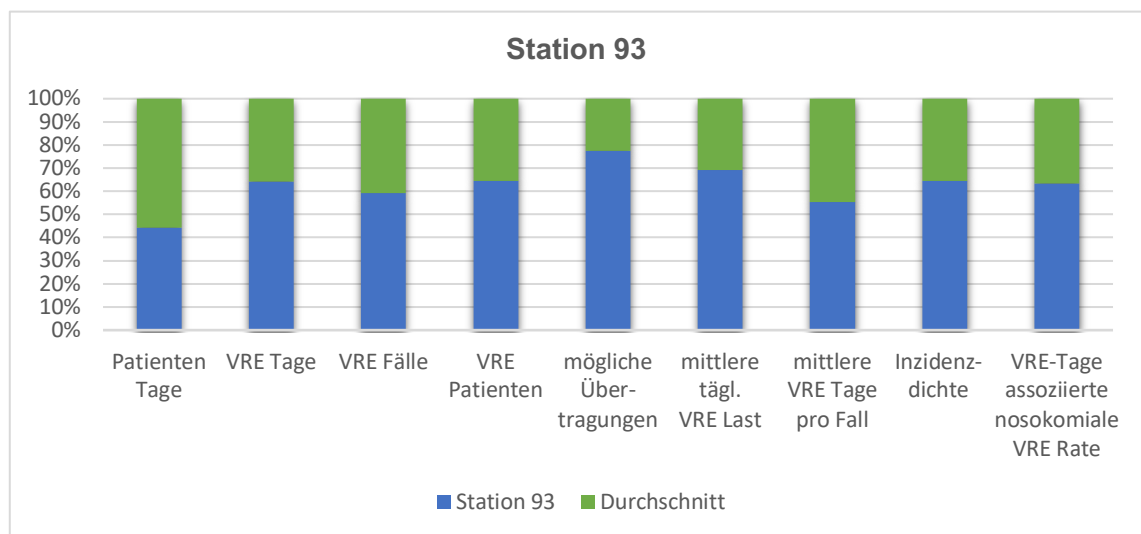


Abbildung 95: Statistische Daten der Station 93 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 93 verzeichnete 32 VRE-Patienten in 38 stationären Aufenthalten und insgesamt 466 VRE-Tage im Untersuchungszeitraum. Die Station lag somit über dem krankenhausinternen Durchschnitt. Die Patienten verweilten mit $12,3 \pm \text{SD } 21,8$ Tagen überdurchschnittlich lange als VRE-Träger auf der Station. Die Belastung der Station selbst mit VRE-Patienten war ebenfalls deutlich erhöht. So waren im Durchschnitt 9,3 % der Patienten mit VRE besiedelt, die Inzidenzdichte lag bei 7,6 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage. Jedoch ist zu beachten, dass die Station 93 diesbezüglich weit hinter der

ebenfalls internistisch geführten Intensivstation 92 zurücklag. Trotzdem wurden im Untersuchungszeitraum mit 14 Fällen relativ viele formal nosokomiale VRE-Nachweise erbracht, in elf Fällen ergaben sich Hinweise auf mögliche Transmissionen auf der Station 93. Hierbei handelte es sich ausschließlich um *vanB*-VRE. Wie auch bei der Station 92 waren teilweise Eingangsscreenings mit initial negativem Befund festzustellen. Dies war bei insgesamt fünf Patienten mit möglicher Transmission der Fall. Zum besseren Verständnis, ob es sich tatsächlich um Transmissionen handelte, wurden diese Isolate sowie die Isolate potenzieller Indexpatienten mittels WGS sequenziert und auf Genomebene analysiert. Hierauf wird im Kapitel 4.6.5 eingegangen.

Abbildung 96 stellt mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE graphisch dar. Gleich zu Beginn des Untersuchungszeitraums war ein Ausbruch mit drei möglichen nosokomialen Fällen zu beobachten, wobei zwei dieser Patienten ein negatives Eingangsscreening vorwiesen. Im weiteren Verlauf kam es zu drei weiteren potenziellen Übertragungsereignissen in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums. Zu erkennen war, dass ab Beginn des Untersuchungszeitraums ein VRE-Patient ohne Verlegung lange Zeit auf der Station verweilt und somit ein dauerhaftes Risiko für Übertragungen darstellte. Ein weiterer Ausbruch mit drei Patienten war gegen Ende des Untersuchungszeitraums zu erkennen. Alle diese Patienten blieben lange stationär, was zu Beginn 2019 zu einer hohen VRE-Belastung führte und möglicherweise eine weitere mögliche Transmission im Verlauf bedingte. Zwei dieser Patienten verzeichneten initial einen negativen Screeningbefund.

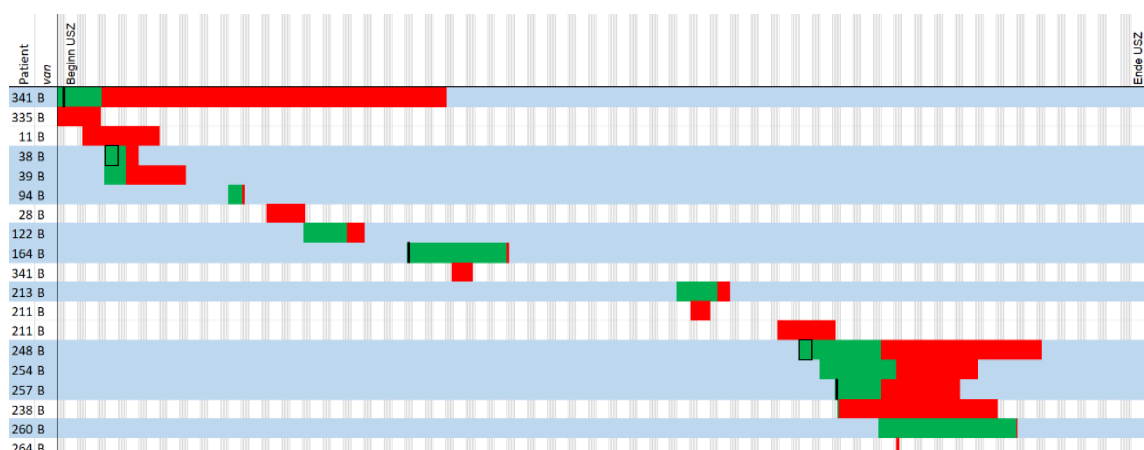


Abbildung 96: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 93 mit elf möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission, schwarze Umrandung = negatives Screening).

4.5.33 Station 97 – Intensivstation der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Die Station 97 ist die Intensivstation der Abteilung für HTG-Chirurgie mit 14 Betten.

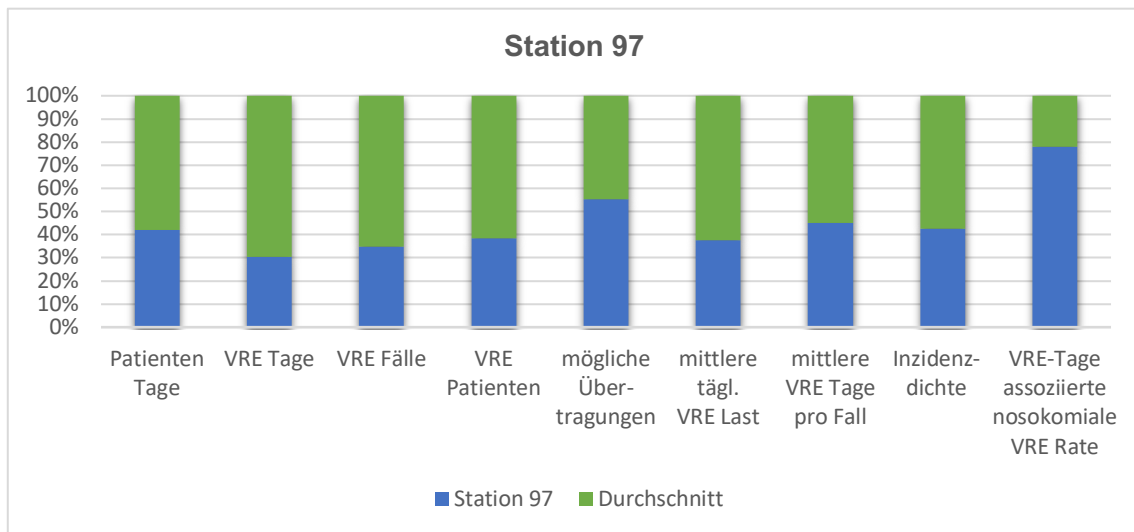


Abbildung 97: Statistische Daten der St. 97 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.

Die Station 97 verursachte eine unterdurchschnittliche Belastung des UKR mit VRE-Tagen ($n = 114$), VRE-Patienten ($n = 11$) und VRE-Fällen ($n = 14$) im Untersuchungszeitraum. Die mittlere Verweildauer der VRE-Patienten lag mit $8,1 \pm SD 7,9$ Tagen leicht unter dem Durchschnitt. Die Belastung der Station selbst mit VRE war vergleichsweise gering, die mittlere tägliche VRE-Last lag bei 2,5 VRE-Tagen auf 100 Patiententage, die Inzidenzdichte war mit 3,1 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage ebenfalls unterdurchschnittlich.

Trotzdem kam es mit sieben Fällen zu überdurchschnittlich vielen formal nosokomialen Nachweisen. In vier Fällen ließen sich mögliche Transmissionen nachvollziehen. Die VRE-Tage assoziierte nosokomiale VRE-Rate war dementsprechend mit 61,4 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage sehr hoch.

Die formal nosokomialen Nachweise und somit auch die möglichen Transmissionen beschränkten sich alle auf *vanB*-VRE (siehe Abbildung 98). Zu erkennen war, dass es in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums zu einem begrenzten Ausbruch mit drei formal nosokomialen Fällen kam, jedoch ohne entsprechenden bekannten Indexpatienten im gesamten vorangehenden Untersuchungszeitraum. Eingangsscreenings waren bei keinem dieser Patienten festzustellen. In der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums kam es dann erneut relativ kurz hintereinander zu zwei möglichen Transmissionen. Die geschah zu einem Zeitpunkt als für die Station, im Vergleich zum

übrigen Zeitraum, eine hohe Belastung mit VRE-Patienten bestand. Auch hier ließen sich keine Screeninguntersuchungen bei Aufnahme verzeichnen.

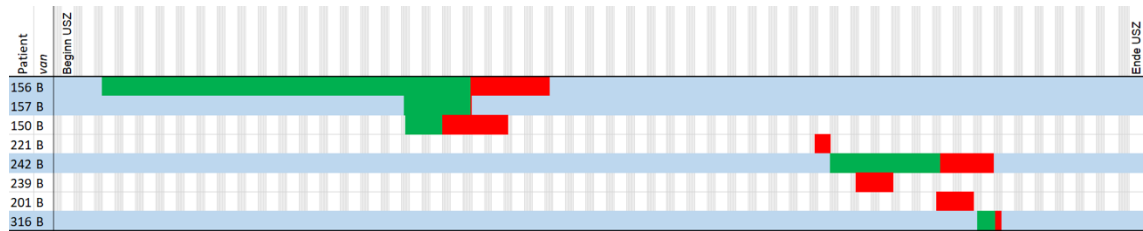


Abbildung 98: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 97 mit vier möglichen Transmissionen von *vanB*-VRE (grün = stationär und VRE-negativ, rot = stationär und VRE-positiv, blau = mögliche Transmission).

4.6 Punktuelle Sequenzierung mittels WGS

Insgesamt wurden für den Vergleich der Genome und der Verwandtschaftsanalysen 134 VRE-Proben ausgewählt und sequenziert. Diese Proben stammten von 122 Patienten. Die Diskrepanz zwischen der Probenanzahl und der Anzahl der Patienten ergab sich daraus, dass für manche Patienten mehr als eine Probe analysiert wurde (Patient 54, 84, 85, 137 und 345). Speziell für einen Patienten mit der Kennnummer 137 wurden aus der Stammsammlung neun Proben sequenziert, da hier während des Beobachtungszeitraums mehrfach ein Wechsel der Glykopeptid-Resistenzgene *vanA*, *vanB* und *vanAB* in verschiedenen Proben nachgewiesen wurde. Für die anderen Patienten mit mehr als einem Isolat waren es jeweils zwei Isolate.

Für die MLST-Klassifizierung bei den hier untersuchten *E. faecium* wurden die Allelvarianten von sieben sogenannten „Haushaltsgenen“ untersucht und damit „Sequenztypen“ (ST) definiert. In den hier untersuchten Proben wurden die MLSTypen ST17, ST78, ST80, ST117, ST721 und ST1478 nachgewiesen. Die cgMLST-Analyse, die mit Ridom SeqSphere+ durchgeführt wurde, benutzt zum Genomvergleich und zur Klassifizierung 1423 Gene.

Tabelle 11 stellt die absolute und prozentuale Verteilung der analysierten Proben übersichtlich dar. Mit 35,8 % (n= 48) ließ sich der CT1065 / ST80 in den untersuchten Proben mit Abstand am häufigsten nachweisen.

Ein Vorteil der cgMLST-Analyse gegenüber der MLSTypisierung ist eine genauere Analyse der Phylogenie, da mehr Gene betrachtet werden (siehe auch Einführung, Kapitel 1.3.4). Abbildung 99 stellt die Ergebnisse der Sequenzierung in Form eines phylogenetischen Baums dar. Als Beschriftung wurde die Patientennummer gewählt, farblich unterschieden werden die einzelnen MLSTypen dargestellt.

Der Übersichtlichkeit wegen wurden bei denjenigen fünf Patienten, bei denen mehrere Isolate untersucht wurden, nur dann mehrere Proben pro Patient in die Abbildung aufgenommen, falls Unterschiede bezüglich MLST und / oder cgMLST vorlagen. Das war nur für den Patienten mit der Kennnummer 137 der Fall, so dass zwei Proben in die Darstellung integriert wurden.

Tabelle 11: Absolute und prozentuale Verteilung der sequenzierten Isolate nach MLST – und cgMLST (n = 134). Der am häufigsten vorkommende *E. faecium* – Stamm ST80 / CT1065 ist hervorgehoben (n = 48).

MLST – ST	cgMLST – CT	Anzahl	Anteil
17	900	4	2,99 %
17	5133	1	0,75 %
17	5134	1	0,75 %
78	894	8	5,97 %
80	467	1	0,75 %
80	1013	7	5,22 %
80	1065	48	35,82 %
80	2051	1	0,75%
80	2313	2	1,49%
80	2478	1	0,75%
80	2736	2	1,49%
80	2739	3	2,24%
80	2740	2	1,49%
80	2741	1	0,75%
80	3321	1	0,75%
80	3356	1	0,75%
80	5132	1	0,75%
80	5135	1	0,75%
80	5137	1	0,75%
80	?	1	0,75%
117	24	1	0,75%
117	35	1	0,75%
117	36	2	1,49%
117	71	10	7,46%
117	469	5	3,73%
117	3247	3	2,24%
117	3280	11	8,21%
117	3291	2	1,49%
721	1573	4	2,99%
1283	2408	1	0,75%
1299	1903	1	0,75%
1478	929	1	0,75%
1478	2967	2	1,49%
MLST nicht bestimmt	1065	2	1,49%
Gesamt		134	100 %

In Abbildung 99 ist durch die detaillierte Darstellung der cgMLST-Analyse eine Aufspaltung der MLST-Gruppen zu erkennen, mit einer ausgesprochenen Heterogenität. Insbesondere ST80 vereinte mehrere Enterokokkenstämme, welche bei Betrachtung des *core genome* nur geringe Ähnlichkeit hinsichtlich der Allelvarianten aufwiesen und somit eine geringe Verwandtschaft bestand.

Für zwei Proben erfolgte durch das Programm Ridom SeqSphere+, welches für diese Auswertung verwendet wurde, keine Zuordnung zu einem der bekannten MLSTypen. Diese befanden sich jedoch im Cluster ST80 / CT1065 und waren den Patienten mit den Kennnummern 61 und 86 zuzuordnen. Eine genaue Analyse des Genoms dieser Proben zeigte Mutationen jeweils einer einzelnen Base, was einen Aminosäureaustausch zur Folge hatte. Die Probe von Patient 86 zeigte eine bis dato unbenannte Mutation im Gen *ddl*. An der Stelle der vorletzten Aminosäure fand ein Basenaustausch von A zu G statt (GAG wie bei ST80 ist ersetzt durch GGG). Dies führte zu einem Aminosäureaustausch von Glutaminsäure zu Glycin. Bei Patient 61 dagegen war eine Mutation an Position der fünften Aminosäure des für *adk* codierenden Sequenzabschnitts zu finden: das Triplet *ATT* wechselt zu *AGT*, was eine Mutation von Isoleucin nach Serin bedeutet. Die Proben von Patient 86 und 61 entsprachen jeweils bis auf eine einzige Base dem ST80, während sie bei der cgMLST-Klassifizierung eindeutig CT1065 zugeordnet werden konnten.

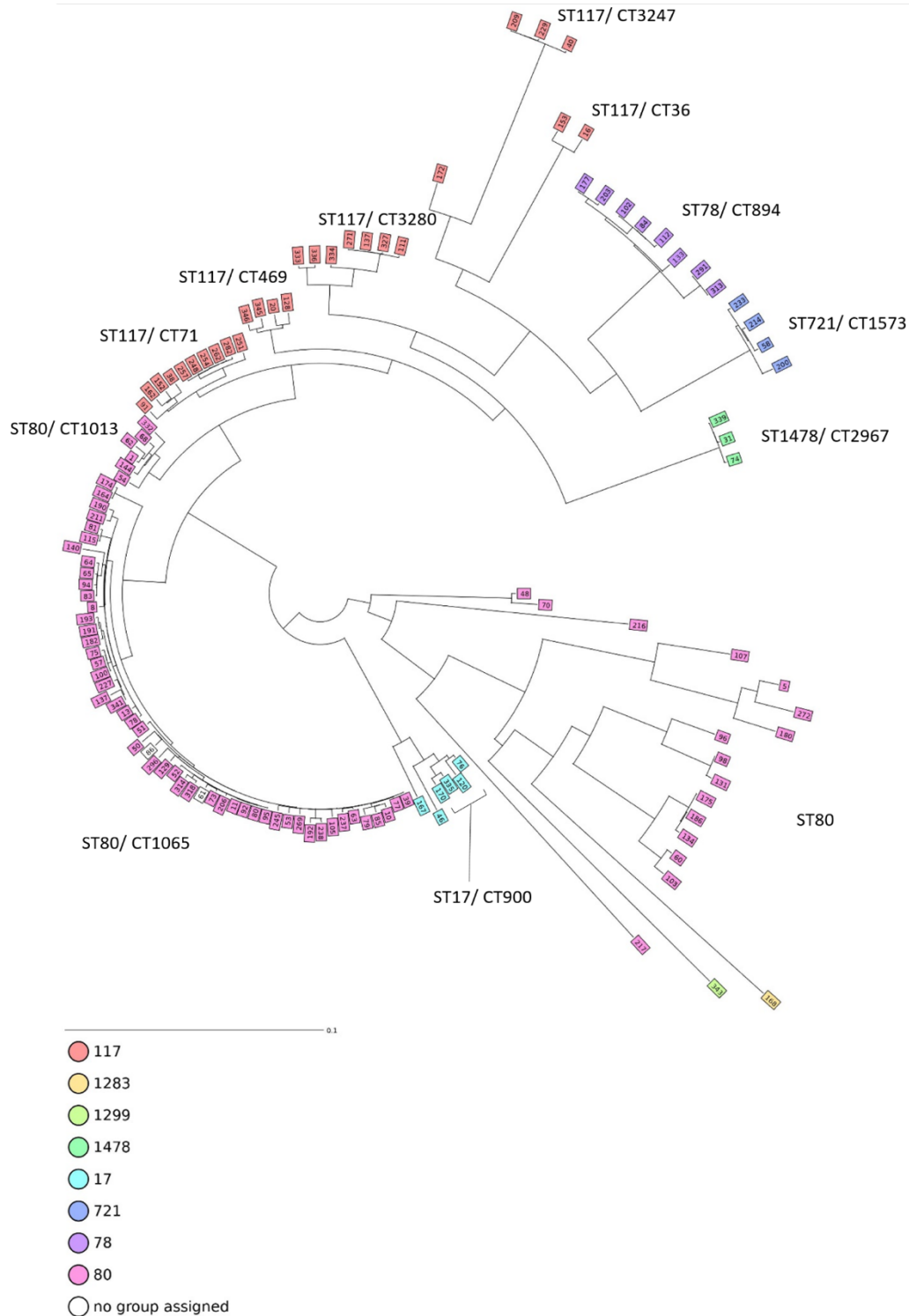


Abbildung 99: Phylogenetischer Baum der sequenzierten Proben, basierend auf 1423 Zielgenen (cgMLST Ridom SeqSphere+). Die Probenbeschriftung entspricht der Patientennummer. Die Farbe kodiert den MLST-Typ, welcher der Legende zu entnehmen ist. Für Patienten mit mehreren sequenzierten Proben wurden zur besseren Übersicht nur mehrere Proben in die Abbildung aufgenommen, wenn sie sich hinsichtlich des ST und CT unterschieden. Dies war für Patient 137 der Fall (abgebildete Proben n = 123).

4.6.1 Station 20 - Hämatookologie

Im Beobachtungszeitraum wurden auf der Station 20 drei mögliche nosokomiale Transmissionsereignisse vermutet. Von zwei der betroffenen Patienten - Patient 172 und Patient 318 - war das Erstisolat verfügbar, für Patient 86 musste auf ein Isolat zurückgegriffen werden, das aus einem folgenden stationären Aufenthalt stammte. Um mögliche Übertragungswege zu untersuchen, wurden diese drei Proben zusammen mit zehn weiteren Isolaten von Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der Station aufhielten, sequenziert und deren genetische Verwandtschaft untersucht, um potenzielle Übertragungswege zu identifizieren.

Abbildung 100 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines Minimum Spanning Tree (MST). Die Abstände zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert eingetragen.

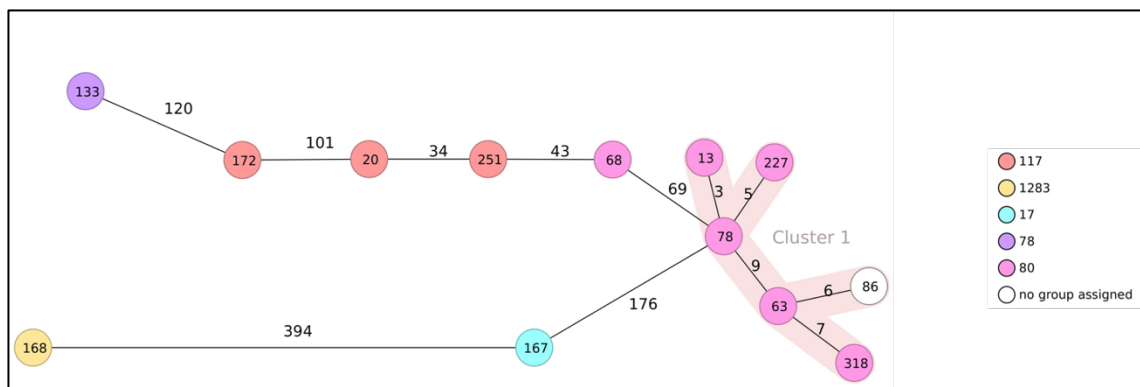


Abbildung 100: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 20 (n = 13). Die Probenbeschriftung entspricht der Patientennummer. Die Farbe kodiert den MLSTyp, welcher der Legende zu entnehmen ist. Bei den Proben handelte es sich um drei mögliche nosokomiale Fälle (Nummer 86, 172 und 318) sowie zehn Proben zeitgleich stationärer bekannter VRE-Träger. Es war ein zusammenhängendes Cluster des ST80 / CT1065 zu erkennen (Cluster 1).

Insgesamt bestand ein heterogenes Bild mit mehreren, teilweise genetisch deutlich differierenden Enterokokkenstämmen. Dabei waren sechs der 13 sequenzierten Isolate der Station 20 dem Cluster 1 als zusammenhängendem Komplex zuzuordnen. Dieses Cluster war mit einer Ausnahme (Probe des Patienten mit der Kennzahl 86, wie bereits in Abschnitt 4.6 beschrieben) dem Stamm ST80 / CT1065 zuzuordnen. Zwei der möglich nosokomialen Fälle (Nummer 86 und 318) waren durch Enterokokkenstämmen des Clusters 1 verursacht. Betrachtet man die Ergebnisse der genetischen Untersuchung im Kontext mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten, so ließ sich in keinem der drei

vermuteten nosokomialen Fälle ein Übertragungsereignis auf der Station 20 im Untersuchungszeitraum tatsächlich belegen.

Abbildung 101 stellt die Aufenthalte der drei formal nosokomialen Fälle der Patienten mit den Kennnummern 86, 172 und 318 sowie der zeitgleich stationären bekannten VRE-Träger graphisch in einer Linelist dar.

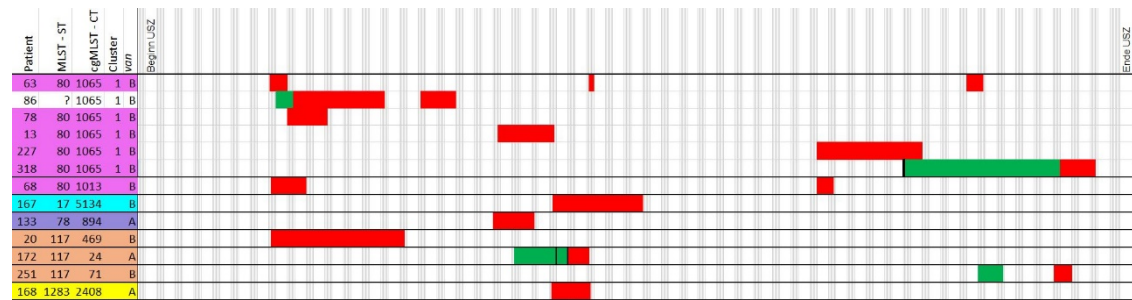


Abbildung 101: Ausschnitt der Linelist der Station 20. Abgebildet sind die stationären Aufenthalte der drei nosokomialen Fälle sowie zehn potenzielle Überträger unter Angabe des MLST, cgMLST, des Clusters sowie des Resistenzgens. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet. In Zusammenschau mit der Gesamtgenomsequenzierung ließen sich die initial vermuteten Transmissionen für die Station 20 (Patient 86, 318 und 172) nicht belegen.

Als Patient 86 seinen Erstdiagnose erhielt, waren fünf bekannte VRE-Träger zeitgleich stationär. In zwei Fällen waren die Proben dem Cluster 1 zuzuordnen. Die Genome differierten jedoch um sechs bzw. zwölf Allele, sodass zwar eine nahe Verwandtschaft bestand, eine direkte Transmission zu diesem Zeitpunkt jedoch unwahrscheinlich war (siehe auch Abbildung 100). Patient 86 wurde bei stationärer Aufnahme nicht gescreent.

Zeitgleich mit Patient 318 waren drei bekannte VRE-Träger stationär, zwei mit Nachweis desselben Clusters ST80 / CT1065. Auch hier differierten die Genome mit 20 bzw. sieben unterschiedlichen Allelen zu sehr, um von einer aktuellen Transmission ausgehen zu können.

Die Probe von Patienten 172 ergab den isolierten Nachweis des Enterokokkenstamms ST117 / CT24, die Proben der drei zeitgleich stationären VRE-Träger waren anderen Clustern zuzuordnen.

Abbildung 102 zeigt die Sequenzierungsergebnisse der Proben und der zuzuordnenden Patienten in Form eines Dendrogramms. Neben der Zuordnung des MLST und cgMLST wird auch das Abnahmedatum aufgeführt. Elf Isolate wurden im Untersuchungszeitraum abgenommen. Zwei Isolate stammten aus dem Jahr 2017, wobei es sich hier in einem Fall um den Nachweis des ST80 / CT1065 handelte.

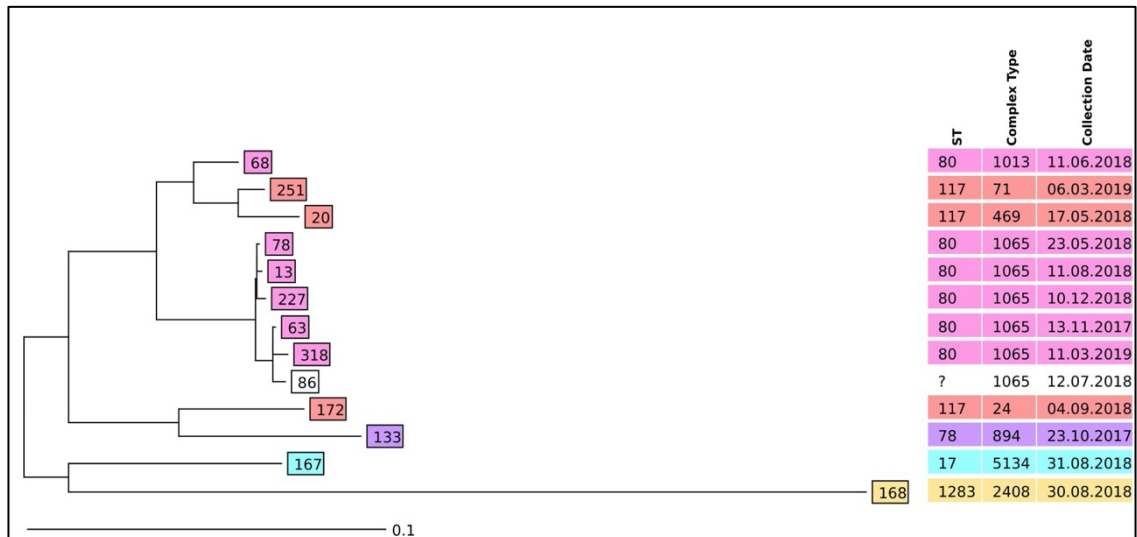


Abbildung 102: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 20 (n = 13) unter Angabe der Patientennummer (links), der MLST und cgMLST (ST bzw. Complex Type) sowie des Abnahmedatums der entsprechenden Probe (Collection Date). Für die Probe von Patient 86 konnte die Bestimmung des CT erfolgen, aufgrund einer Punktmutation innerhalb eines MLST-Gens ließ sich der ST jedoch nicht zuordnen.

4.6.2 Station 21 – Hämatookologische Isolierstation

Im Untersuchungszeitraum waren auf der Station 21 insgesamt 32 VRE-Patienten für einen oder mehrere Aufenthalte stationär. Ziel war es, für jeden Patienten ein aktuelles Isolat aus dem Untersuchungszeitraum zu sequenzieren.

Für 13 Patienten handelte es sich um einen VRE-Erstnachweis im Untersuchungszeitraum. In Fall eines Patienten (Patient 137) war ein ständiger Wechsel des Glykopeptid-Resistenzgenotyps zwischen *vanA*, *vanB* und *vanAB* zu beobachten, sodass für diesen Patienten neun unterschiedliche Isolate sequenziert wurden. Für einen weiteren Patienten (Nummer 80) war ein Wechsel des Resistenzgens von *vanB* zu *vanA* zu beobachten. Jedoch war hier nur ein Isolat (*vanB*) in der Stammsammlung enthalten.

Für insgesamt 30 Patienten stand jeweils ein Isolat zur Sequenzierung zur Verfügung. Für den Patienten 137 waren es neun Proben, so dass insgesamt 39 Proben sequenziert und miteinander verglichen werden konnten.

Abbildung 103 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines MST dar. Die Abstände zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert

eingetragen. Acht Isolate des Patienten 137 mit Nachweis von *vanA* und *vanAB* waren mit zwei Allelen Unterschied als genetisch nah verwandt bzw. nicht unterscheidbar anzusehen, sodass sie zur besseren Übersichtlichkeit nur einmal abgebildet wurden.

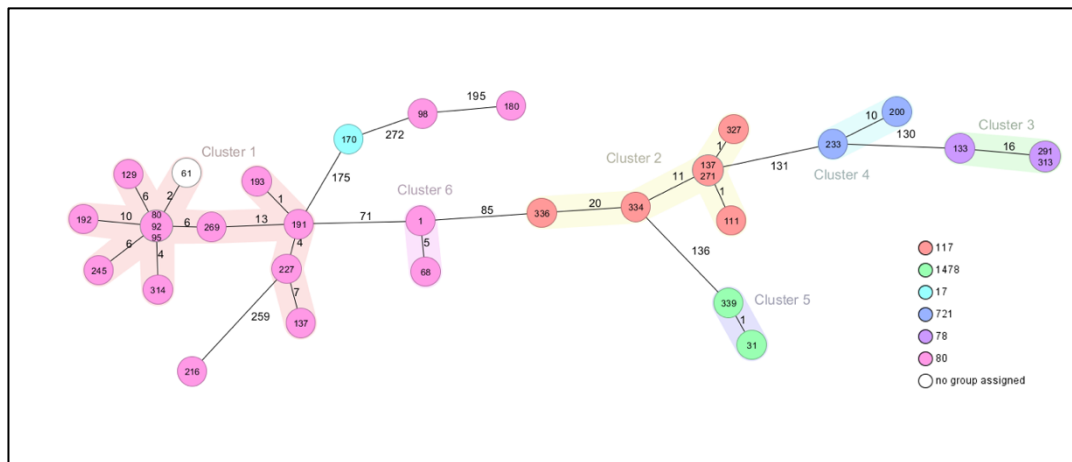


Abbildung 103: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 21 (abgebildet n = 32, 31 Patienten). Die Probenbeschriftung entspricht der Patientennummer. Die Farbe kodiert den MLSTyp, welcher der Legende zu entnehmen ist. Patient 137 war im USZ mit zwei unterschiedlichen Enterokokkenstämmen vertreten. Molekulargenetisch nicht unterscheidbare Isolate (n = 8) für diesen Patienten sind zur besseren Übersicht nur einmal abgebildet. Es ließen sich sechs zusammenhängende Cluster erkennen.

Insgesamt konnten sechs zusammenhängende Cluster identifiziert werden.

Cluster 1 beinhaltete ausschließlich VRE-Isolate der genetischen Variante ST80 / CT1065, und dominierte mit insgesamt 13 Proben unterschiedlicher Patienten auf der Station 21 (33,3 %). Hierzu gehörte auch Patient 61, welcher bis auf eine einzige Base dem ST80 zuzuordnen war, während er bei der cgMLST-Klassifizierung eindeutig CT1065 zugeordnet werden konnte (siehe Kapitel 4.6). Im ersten Drittel des Untersuchungszeitraums war ein sprunghaftes Auftreten dieses Clusters mit vier nosokomialen Fällen zu beobachten, wobei alle diese Patienten zuvor negativ gescreent wurden. Über den gesamten restlichen Untersuchungszeitraum hinweg war eine hohe Belastung mit VRE des ST80 / CT1065 zu beobachten, mit insgesamt vier weiteren möglichen nosokomialen Transmissionen sowie einem Erstdnachweis eines VRE dieses Clusters bei einem bekannten VRE-Patienten (Patient 137).

Abbildung 104 stellt die stationären Aufenthalte der gehäuft auftretenden nosokomialen Nachweise des VRE ST80 / CT1065 graphisch anhand einer Linelist dar. Die Isolate der Patienten 61, 80, 92 und 95 waren molekulargenetisch auf Basis der cgMLST nicht unterscheidbar (max. zwei Allelunterschiede), sodass hier mit ziemlicher Sicherheit nosokomiale Transmissionen stattfanden. Auffallend war jedoch, dass alle Patienten

kurz zuvor für VRE negativ gescreent wurden. Somit fehlte insbesondere für den Patienten 61, bei welchem der Nachweis dieses Stamms als erstes erfolgte, ein Indexpatient. Gleiches galt für die beiden Patienten 191 und 193 im Verlauf des Untersuchungszeitraums, welche zeitgleich den Nachweis eines mittels cgMLST nicht unterscheidbaren Enterokokkenstamms erhielten. Auch bei Patient 129 zu Beginn und bei Patient 245 gegen Ende des Untersuchungszeitraums waren nur Patienten mit einem VRE-Nachweis von ≥ 6 Allelen Unterschied zeitgleich stationär. Beide Patienten hatten kurz zuvor ein negatives Screening erhalten.

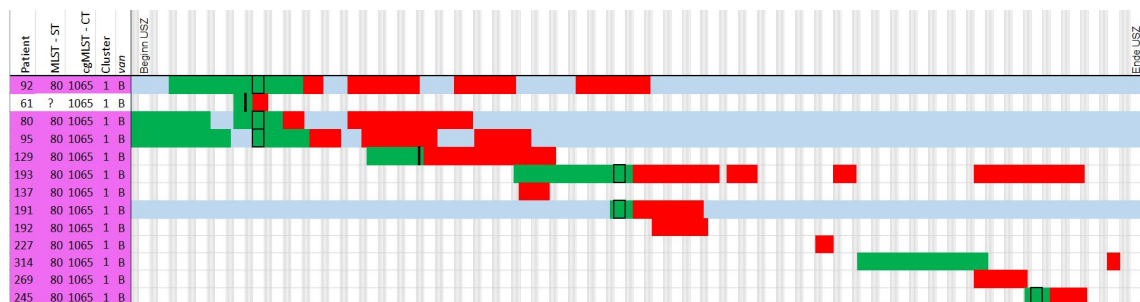


Abbildung 104: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065 (n = 13). Diese traten gehäuft bis Mitte des Untersuchungszeitraums auf. Anhand des WGS nachgewiesene Transmissionen sind blau eingefärbt (n = 4). Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 2 war durch Isolate des ST117 / CT3280 gekennzeichnet. Dieses Cluster enthielt unter anderem acht der neun Proben von Patient 137. Diese Proben wiesen einen maximalen Unterschied von zwei Allelen auf. Die Proben drei weiterer Patienten mit den Kennnummern 111, 271 und 327 waren den Proben von Patient 137 so ähnlich, dass auf Basis der cgMLST keine genetische Unterscheidung möglich war. In Zusammenschau mit den stationären Aufenthalten konnte hier von nosokomialen Übertragungsereignissen ausgegangen werden (siehe Abbildung 103 und Abbildung 105).

Insgesamt ist bei Betrachtung der Linelist in Abbildung 105 zu erkennen, dass sich Nachweise des ST117 vor allem auf den Anfang des Untersuchungszeitraums beschränkten. Graphisch miterfasst und auch sequenziert wurden hier drei nosokomiale Fälle, welche entsprechend der Einschlusskriterien außerhalb des Studienzeitraumes lagen (Patienten mit den Kennnummern 271, 334, 336). Grund hierfür war der direkte Zusammenhang mit einem nosokomialen Fall zu Beginn des Untersuchungszeitraums und dem Auftreten eines begrenzten Ausbruchgeschehens. In die statistischen Analysen mit einbezogen wurde nur der nosokomiale Fall des Patienten mit der Kennnummer 327, welcher innerhalb des Studienzeitraums lag.

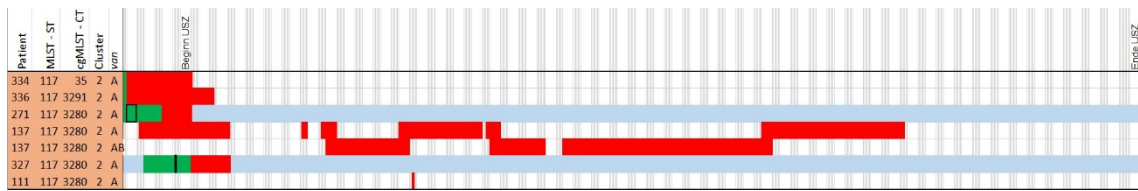


Abbildung 105: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des ST117, welche ein Cluster bildeten, jedoch aus drei verschiedenen CT bestehend. Anhand des WGS nachgewiesene Transmissionen sind blau eingefärbt (n = 2), wobei ein Nachweis außerhalb des Untersuchungszeitraums lag. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 3 war durch den Enterokokkenstamm ST78 / CT894 charakterisiert, mit zwei zeitgleich auftretenden nosokomialen Fällen und genetisch nah verwandten, auf Basis der cgMLST nicht unterscheidbaren VRE (Patient 291 und 313). Beide Patienten wurden kurz zuvor negativ gescreent, ein potenzieller Indexpatient war nicht zeitgleich stationär (siehe Abbildung 106).

Cluster 4 war durch zwei Isolate des ST721 / CT1573 gekennzeichnet, wobei es sich in einem Fall um einen nosokomialen Nachweis nach vier Tagen zuvor erfolgtem negativem Screening handelte. Ein zeitlicher Zusammenhang zu einem bekannten VRE-Träger dieses Genotyps ließ sich nicht herstellen (siehe Abbildung 106).

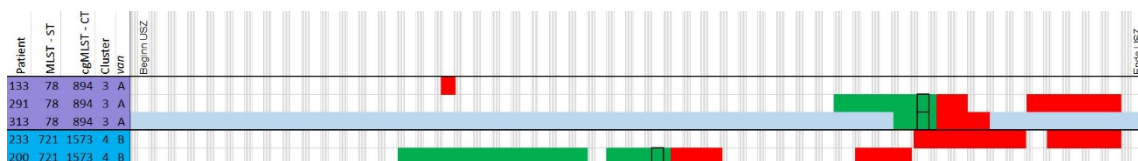


Abbildung 106: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des VRE ST78 / CT894 (n = 3) und des VRE ST721 / CT1573 (n = 2). Anhand des WGS ließ sich bei zwei Patienten gleichzeitig der Enterokokkenstamm VRE ST78 / CT894 erstmalig nachweisen und die Proben waren mittels cgMLST nicht unterscheidbar. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 5 und Cluster 6 beinhalteten keine nosokomialen Fälle. Ein weiterer nosokomialer Fall (Patient 216) des ST80 / CT2478 ließ sich keinem Cluster zuordnen und zeigte keinerlei Verwandtschaft zu den übrigen VRE-Stämmen der Station 21 im Untersuchungszeitraum (siehe MST Abbildung 103). Auch bei diesem Patienten erfolgte nur wenige Tage vor dem Erstnachweis ein negatives Screening bei Aufnahme auf die Station.

Abbildung 107 stellt die Ergebnisse aller sequenzierten Isolate in Zusammenschau mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten auf der Station 21 in Form einer Linelist dar. Dies unter Angabe des Clusters, des ST, des CT sowie des Resistenzgens. Insgesamt ließen sich sechs Transmissionen, der 13 untersuchten formal nosokomialen Fälle, durch das

WGS im Untersuchungszeitraum belegen sowie eine weitere Transmission kurz vor Beginn des Untersuchungszeitraums (Patient 271).

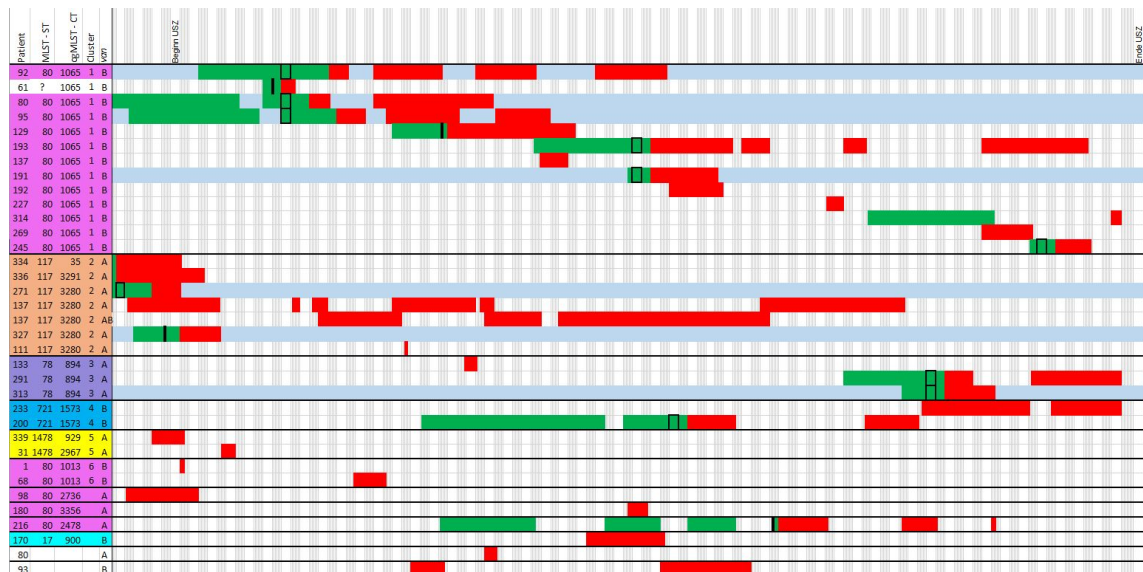


Abbildung 107: Linelist der Station 21, sortiert nach Clusterzuordnung und Patient unter Angabe des ST, des CT sowie des Resistenzgens (n = 32). Anzunehmende Transmissionen von VRE auf Basis der Gesamtgenomsequenzierung sind blau eingefärbt (n = 7), eine Transmission trat außerhalb des Untersuchungszeitraums auf. Insgesamt waren sechs unterschiedliche Cluster zu erkennen, für zwei Patienten stand keine Probe zur Sequenzierung zur Verfügung. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Abbildung 108 ist eine isolierte graphische Darstellung der Isolate des Patienten 137. Die acht Isolate mit Nachweis von *vanA*- und *vanAB*-VRE wiesen einen maximalen Unterschied von zwei Allelen auf und waren dem ST117 / CT3280 zuzuordnen. Zwischenzeitlich erfolgte bei diesem Patienten einmalig auch der Nachweis des zu diesem Zeitpunkt gehäuft auftretenden Enterokokkenstamms ST80 / CT1065. Nachfolgend Proben ergaben in der genetischen Analyse jedoch durchweg wieder den Nachweis des initialen Enterokokkenstamms ST117 / CT3280.

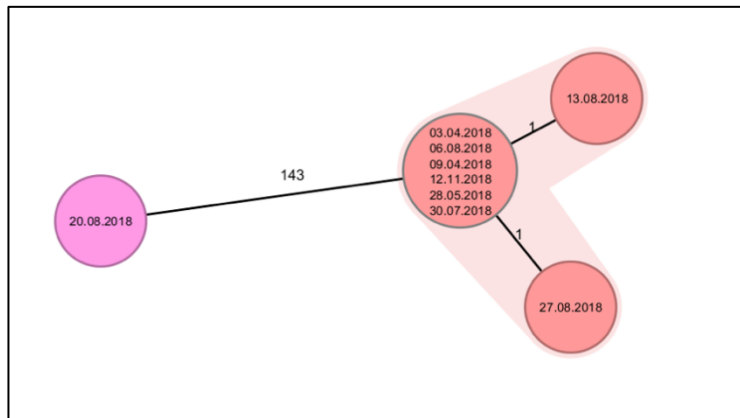


Abbildung 108: Neun Isolate von Patient 137 im Zeitraum April 2018 bis November 2018 unter Angabe des Entnahmedatums. Acht Isolate waren dem ST117 / CT3280 zuzuordnen (orange hinterlegt) und mit maximal zwei Allelen Unterschied auf Basis der cgMLST nicht unterscheidbar. Ein weiteres Isolat war dem Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 zuzuordnen (magenta).

Abbildung 109 zeigt die Sequenzierergebnisse der Proben und der zuzuordnenden Patienten in Form eines Dendrogramms. Neben der Zuordnung des MLST und cgMLST wird auch das Abnahmedatum aufgeführt. Neben enger Verwandtschaftsbeziehungen innerhalb eines CT war parallel eine hohe Divergenz des ST80 bei Betrachtung des *core genome* zu erkennen. Allein auf dieser Station beinhaltete der ST80 insgesamt vier unterschiedliche CT, welche genetisch stark differierten. Nachvollziehbare Transmissionsereignisse waren jedoch nur für den ST80 / CT1065 zu beobachten (siehe auch Abbildung 107).

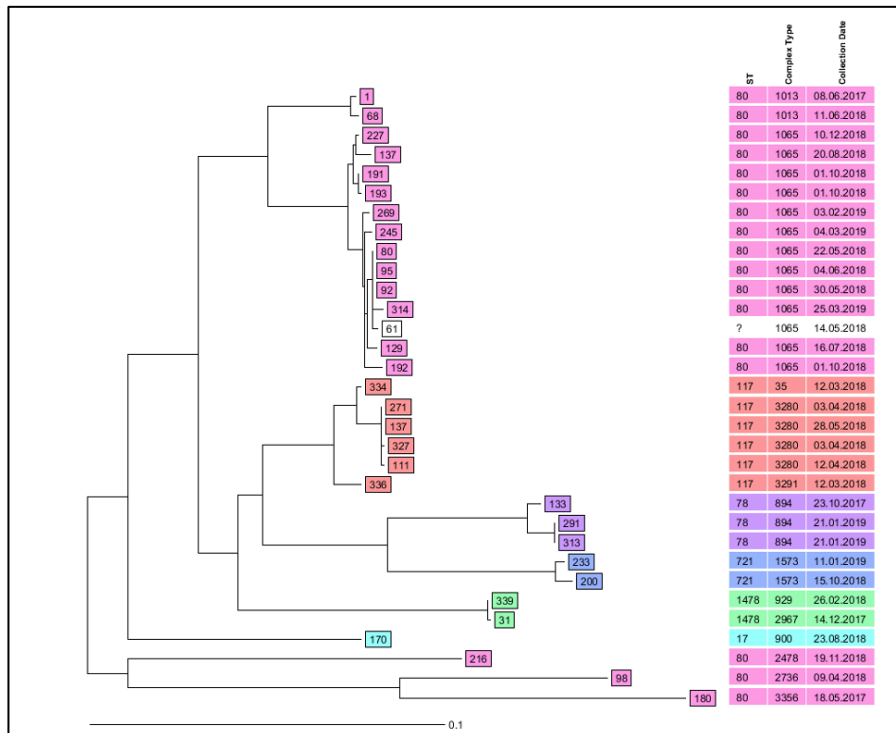


Abbildung 109: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 21 (n = 32) unter Angabe der Patientennummer (links), der MLST und cgMLST (ST bzw. Complex Type) sowie des Abnahmedatums der entsprechenden Probe (Collection Date). Patient 137 war mit zwei unterschiedlichen Enterokokkenstämmen vertreten. Genetisch anhand der cgMLST nah verwandte und nicht unterscheidbare Isolate (n = 8) für diesen Patienten wurden zur besseren Übersicht nur einmal abgebildet. Für die Probe von Patient 61 konnte die Bestimmung des cgMLST erfolgen, aufgrund einer Punktmutation innerhalb eines MLST-Gens ließ sich der ST jedoch nicht zuordnen. Insbesondere der ST80 zeigte eine hohe Divergenz mit Dominanz des CT1065.

4.6.3 Station 90 – Operative Intensivstation

Auf der Station 90 ließ sich ein prolongiertes Ausbruchsgeschehen über drei Monate hinweg in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums vermuten. Es ließen sich hier zehn nosokomiale Fälle mit 15 zeitgleich stationären VRE-Trägern verzeichnen. Insgesamt 27 VRE-Isolate von 24 Patienten standen für diese Station zur Genomanalyse zur Verfügung. Für drei der Patienten (Kennnummern 54, 85 und 345) wurden jeweils zwei Proben ausgewertet. Diese wurden innerhalb eines Zeitraums von weniger als einem Monat abgenommen. Die Auswertung zeigte jeweils eine große genetische Ähnlichkeit der beiden zu vergleichenden Proben mit sowohl gleichem MLST als auch gleichem cgMLST: Bei den Proben des Patienten 345 waren bei der cgMLST-Analyse sämtliche Sequenzabschnitte identisch, bei Patient 85 zeigten sich zwei Unterschiede auf Basenebene, bei Patient 54 waren es fünf Unterschiede.

Abbildung 110 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines Minimum Spanning Tree. Die Abstände zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert eingetragen.

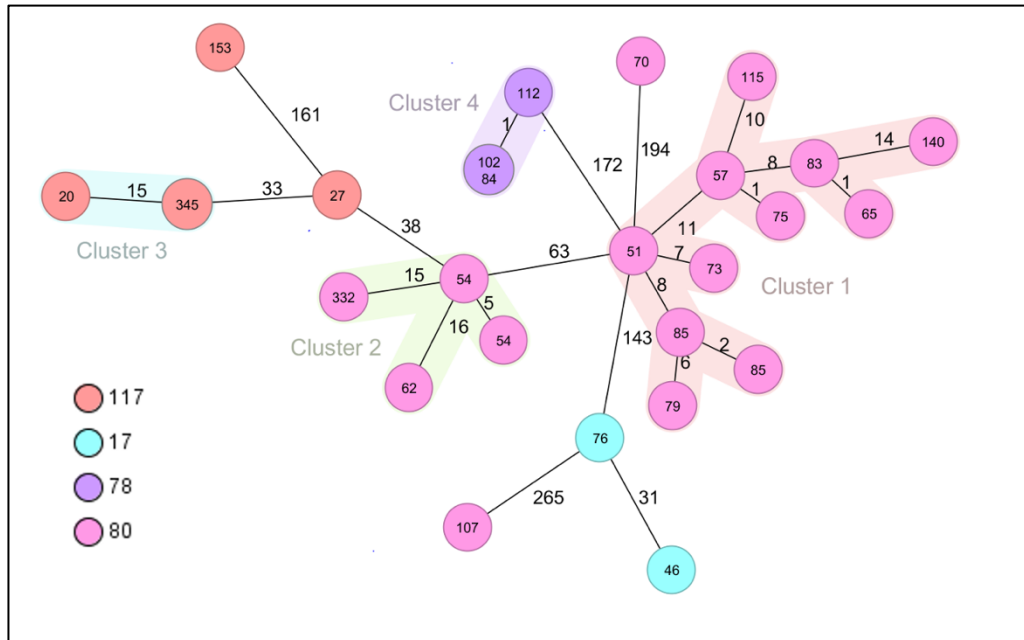


Abbildung 110: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 90 (n = 27, 24 Patienten). Die Probenbeschriftung entspricht der Patientennummer. Die Farbe kodiert den MLSTyp, welcher der Legende zu entnehmen ist. Für die Patienten 54, 85 und 345 wurden jeweils zwei Isolate sequenziert. Die beiden Isolate von Patient 345 waren mittels cgMLST nicht unterscheidbar (nur einmal abgebildet). Die Proben von Patient 54 und 85 zeigten zwei bzw. fünf Allelunterschiede. Es ließen sich vier zusammenhängende Cluster erkennen.

Cluster 1 war durch Isolate des Genotyps ST80 / CT1065 gekennzeichnet, welcher mit elf Proben, bzw. bei 40% der Patienten (n = 10) am häufigsten nachzuweisen war. Sechs der zehn untersuchten nosokomialen Fälle waren diesem Cluster zuzuordnen, sodass der Verdacht einer zeitlich begrenzte Ausbruchssituation des Enterokokkenstamms ST80 / CT1065 bestand (siehe Abbildung 111). Die Isolate der Patienten 57 und 75 wiesen ein differierendes Allel auf. Demzufolge konnte hier tatsächlich von einer Transmission ausgegangen werden. Ebenfalls nah verwandt waren die Isolate des Patienten 83 und 65, welche jedoch zeitlich versetzte Aufenthalte auf der Station 90 hatten. Die Transmission konnte somit nicht auf der Station 90 erfolgt sein, jedoch waren die Patienten rund zwei Monate im Vorfeld zeitgleich auf der Station 55, ohne ein zwischenzeitlich erfolgtes Screening mit einer hier potentiellen unbemerkten Übertragung. Bei allen anderen nosokomialen Fällen des CT1065 ließ sich keine

Transmission aufgrund einer Alleldifferenz von > 3 sicher belegen (siehe MST Abbildung 110).



Abbildung 111: Ausschnitt der Linelist der Station 90 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065 (n = 10). Für die in diesem Zeitraum gehäuft aufgetretenen Erstnachweise (n = 6) ließ sich anhand des WGS nur eine Transmission nachweisen (blau eingefärbt). Keiner der Patienten war zuvor gescreent worden.

Cluster 2 war durch Isolate des ST80 / CT1013, Cluster 3 durch Isolate des ST117 / CT469 gekennzeichnet. In beiden Fällen handelte es sich ausschließlich um bekannte VRE-Träger, bei denen keine enge genetische Verwandtschaft zu den anderen hier ausgewerteten VRE-Proben bestand und somit keine Transmission anzunehmen war (siehe MST Abbildung 110 und Abbildung 113).

Cluster 4 war durch den Enterokokkenstamm ST78 / CT894 charakterisiert, mit insgesamt drei Patienten, wobei es sich in zwei Fällen um Erstnachweise handelte. Die drei Isolate waren anhand der cgMLST nicht unterscheidbar (Alleldifferenz ≤ 1) und alle drei Patienten waren zeitgleich stationär auf der Station 90. Screeninguntersuchungen wurden im Vorfeld nicht durchgeführt. Die beiden Patienten mit VRE-Erstnachweise waren jedoch bereits länger auf der Station 90, als der bekannte VRE-Träger dieses Genotyps, dessen Aufenthalt sich nur mit einem der beiden neu detektierten VRE-Fälle überschneidet. Auch ließen sich bei Voraufenthalten keine gemeinsamen stationären Aufenthalte nachweisen. Der nosokomiale Transmissionsweg blieb zumindest für Patient 102 somit unklar (siehe MST Abbildung 110 und Abbildung 112).



Abbildung 112: Ausschnitt der Linelist der Station 90 mit Nachweis des VRE ST78 / CT894 (n = 3). Für die in diesem Zeitraum aufgetretenen Erstrnachweise (n = 2) ließ sich anhand des WGS eine Transmission nachweisen (blau eingefärbt). Keiner der beiden Patienten war zuvor gescreent worden.

Ein weiterer nosokomialer Fall (Patient 107) des ST80 / CT5132 ließ sich keinem Cluster zuordnen und zeigte keinerlei Verwandtschaft zu den übrigen Genotypen der VRE der Station 90. Für Patient 344, welcher ebenfalls auf der Station 90 den Erstrnachweis eines VRE erhielt, war keine Probe in der Stammsammlung enthalten.

Abbildung 113 stellt die Ergebnisse der Sequenzierung aller Isolate in Zusammenschau mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten auf der Station 90 dar. Dies unter Angabe des CT, des ST, des Clusters sowie des Resistenzgens. Insgesamt ließen sich anhand des WGS zwei Transmissionen der vermuteten zehn nosokomialen Fälle belegen.

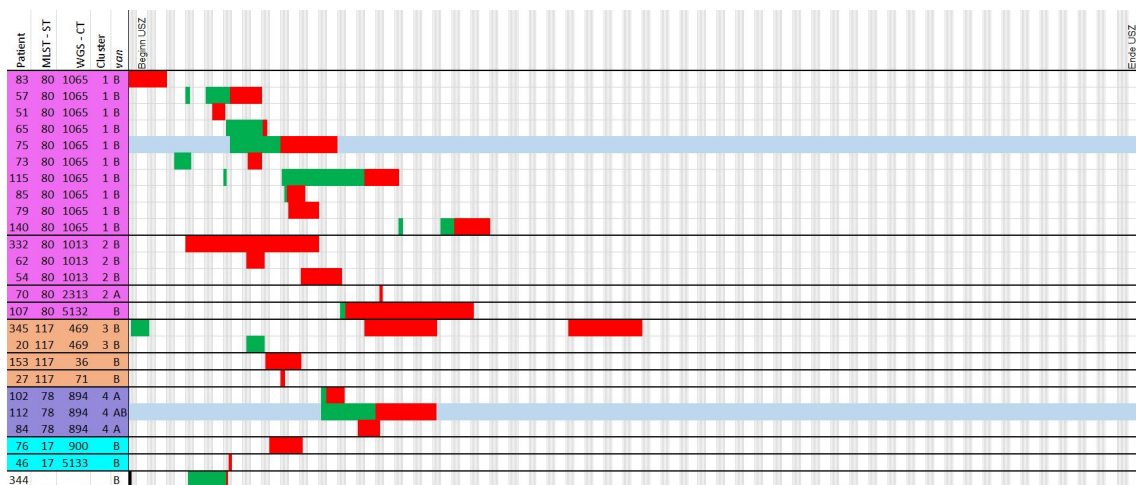


Abbildung 113: Ausschnitt der Linelist der Station 90. Abgebildet sind die stationären Aufenthalte der nosokomialen im Rahmen eines Ausbruchs sowie potenzielle Überträger unter Angabe des ST, des CT, des Clusters sowie des Resistenzgens (n = 25). Anzunehmende Transmissionen von VRE auf Basis der Gesamtgenomsequenzierung sind blau eingefärbt (n = 2), eine Transmission trat außerhalb des Untersuchungszeitraumes auf. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet. Für einen Patienten stand keine Probe zur Sequenzierung zur Verfügung.

Abbildung 114 zeigt die Sequenzierergebnisse der Proben und der zuzuordnenden Patienten in Form eines Dendrogramms. Neben der Zuordnung der MLST und cgMLST wird auch das Abnahmedatum aufgeführt. 22 Isolate (84,6 %) stammten aus dem Untersuchungszeitraum. Die am längsten zurückliegende Probe stammte von Patient 79 vom November 2017 und war dem ST80 / CT1065 zuzuordnen.

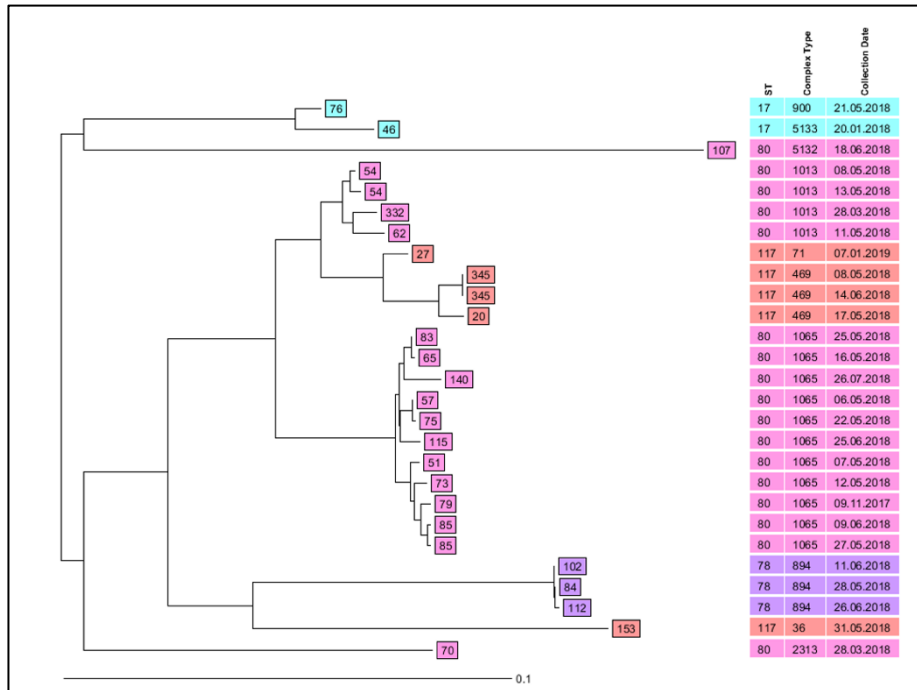


Abbildung 114: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 90 (n = 27) unter Angabe der Patientennummer (links), der MLST und cgMLST (ST bzw. Complex Type) sowie des Abnahmedatums der entsprechenden Probe (Collection Date). Innerhalb des ST80 zeigte sich eine hohe Divergenz mit Dominanz des CT1065.

4.6.4 Station 92 – Internistische Intensivstation

Zur Identifikation möglicher Transmissionen auf der Station 92 wurden insgesamt 34 Proben sequenziert. Hierbei handelte es sich um zehn Proben möglicher nosokomialer Fälle sowie 24 Proben bekannter VRE-Träger, welche zeitgleich stationär waren. Ein bekannter VRE-Träger war kurz vor Beginn des Untersuchungszeitraums detektiert worden (Patient 206).

Die anhand des zeitlichen Auftretens als nosokomial klassifizierten Fälle hatten die Patientennummern 53, 128, 175, 186, 203, 209, 214, 229, 262 und 296.

Abbildung 115 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines Minimum Spanning Tree. Die Abstände

zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert eingetragen.

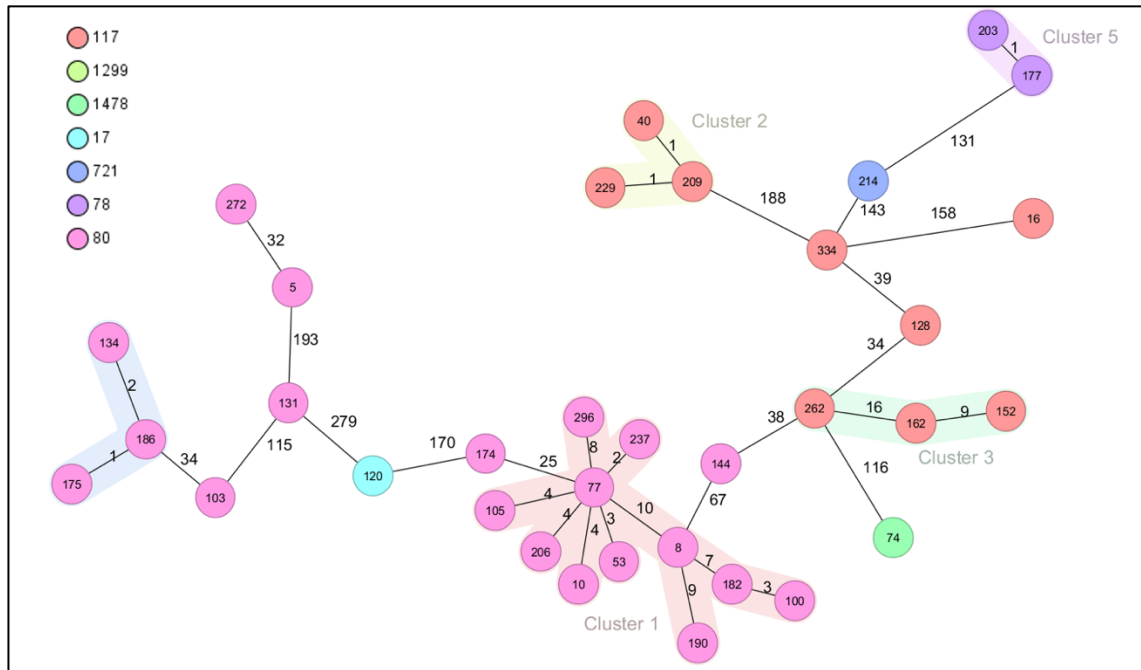


Abbildung 115: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 92, wobei pro Patienten eine Probe sequenziert wurde (n = 34). Die Probenbeschriftung entspricht der Patientenummer. Die Farbe kodiert den MLSTyp, welcher der Legende zu entnehmen ist. Es ließen sich fünf zusammenhängende Cluster nachweisen.

Das größte zusammenhängende Cluster 1 war durch Isolate des Genotyps ST80 / CT1065 definiert, mit insgesamt 11 Proben (32,3 %). Zwei dieser Proben waren Patienten mit einem VRE-Erstnachweis im Untersuchungszeitraum zuzuordnen (Patient 53 und 296). Patient 53 hatte zuvor einen negativen Screeningbefund erhalten. Ein weiterer Patient war als bekannter VRE-Träger miterfasst der Erstnachweis erfolgte kurz vor Beginn des Untersuchungszeitraums (Patient 206). Auf Grundlage des MST und der erstellten Linelist ließ sich keiner dieser beiden formal nosokomialen Fälle belegen.

Die Isolate von Patient 53 und Patient 77 zu Beginn des Untersuchungszeitraums waren interessanterweise molekulargenetisch nicht zu unterscheiden, jedoch erfolgte der Nachweis des VRE bei Patienten 53 vor dem stationären Aufenthalt von Patient 77 auf der Station 92. Auch im Vorfeld waren diese Patienten nicht gleichzeitig auf einer anderen Station hospitalisiert.

Die Isolate der zeitgleich stationären Patienten 296 (formal nosokomialer Fall) und 237 (bekannter VRE-Träger) gegen Ende des Untersuchungszeitraums unterschieden sich

in zehn Genloci zu sehr, als dass eine Transmission auf der Station 92 angenommen werden konnte (siehe MST Abbildung 115 und Abbildung 116).

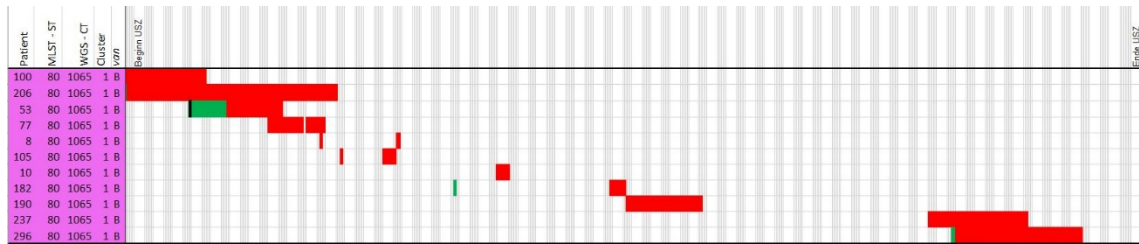


Abbildung 116: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065 (n = 11). Für die in diesem Zeitraum aufgetretenen Erstnachweise (n = 2) ließ sich anhand des WGS keine Transmission nachweisen. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 4 beinhaltete drei Isolate des Genotyps ST80 / CT2739, wobei es sich in allen drei Fällen um VRE-Erstnachweise handelte, welche in engem zeitlichem Zusammenhang standen. Für die Patienten 134 und 175 war ein vorangehendes negatives Screening während des Aufenthaltes auf der Station 92 zu verzeichnen. Auch Patient 186 erhielt kurz vor der Aufnahme auf die Station 92 ein negatives VRE-Screening im Rahmen des stationären Aufenthaltes am UKR auf einer anderen Station. Mit 1 – 2 differierenden Allelen waren die Isolate dieser drei Patienten anhand der cgMLST nicht unterscheidbar (siehe MST Abbildung 115). Aufgrund der zeitlichen Abfolge war eine Übertragung von Patient 134 auf den Patienten 175 und von diesem wiederum auf Patienten 186 anzunehmen, für Patient 134 fehlte jedoch ein eindeutiger Indexpatient, insbesondere in Hinblick auf das erfolgte Screening bei Aufnahme (siehe Abbildung 117).

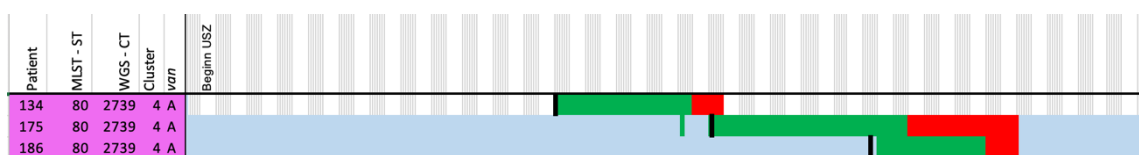


Abbildung 117: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST80 / CT2739 (n = 3). Die VRE-Proben der diesem Cluster zugehörigen Patienten waren genetisch anhand des WGS nicht unterscheidbar. In allen drei Fällen handelte es sich um den Erstnachweis nach negativem Screening. Zwei Transmissionen ließen sich somit belegen (blau eingefärbt). Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 2 wurde durch drei Proben des ST117 / CT3247 determiniert, die Proben waren molekulargenetisch nicht zu unterscheiden (maximal zwei Allelunterschiede). Eine nosokomiale Transmission zwischen den Patienten 209 und Patient 229 auf der Station 92 ist wahrscheinlich. Patient 40 war der einzige bekannte VRE-Träger, war jedoch erst nach den beiden nosokomialen Nachweisen auf der Station 92 stationär (siehe MST

Abbildung 115 und Abbildung 118). Auch im Vorfeld waren die Patienten 40, 209 und 229 nicht auf einer anderen Station zeitgleich stationär gewesen.

Cluster 3 war durch drei Proben des Enterokokkenstamms ST117 / CT71 definiert. In einem Fall handelte es sich um einen VRE-Erstnachweis, welcher jedoch in großem zeitlichem Abstand zu den beiden bekannten VRE-Trägern auftrat. Ein Screening bei Aufnahme auf die Station war zuvor nicht erfolgt (siehe MST Abbildung 115 und Abbildung 118).

Cluster 5 war durch zwei Proben mit dem Nachweis des Genotyps ST78 / CT894 determiniert. Die Patienten, welchen die Proben zuzuordnen waren, waren zeitgleich auf der Station 92, wobei es sich in einem Fall um einen VRE-Erstnachweis mit negativem Screeningbefund bei Aufnahme auf der Station handelte. Bei Unterschieden von maximal einem Allel war in diesem Fall von einer nosokomialen Transmission auszugehen (siehe MST Abbildung 115 und Abbildung 118).

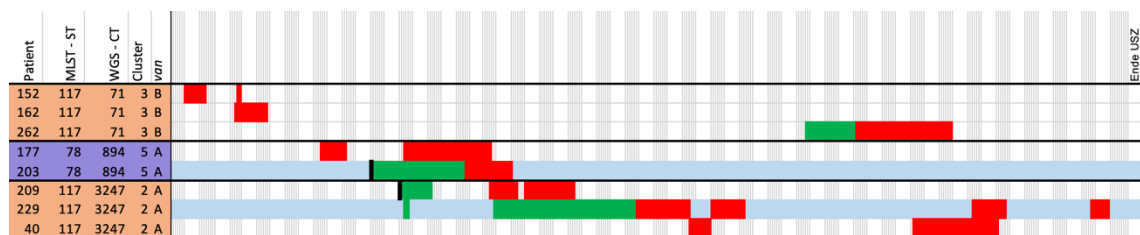


Abbildung 118: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST117 / CT71 (n = 3), ST78 / CT894 (n = 2), ST117 / CT3247 (n = 3). Von vier Erstnachweisen ließen sich insgesamt zwei Transmissionen nachweisen (blau eingefärbt), einmal des ST78 / CT894 und einmal des ST117 / CT3247. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Ein weiterer nosokomialer Fall wurde durch VRE des Genotyps ST721 / CT1673 verursacht. Zeitgleich befand sich jedoch kein bekannter VRE-Träger mit Nachweis desselben Genotyps auf der Station 92. Für einen weiteren nosokomialen Fall (Patient 176) war keine Probe für die Sequenzierung in der Stammsammlung enthalten.

Abbildung 119 stellt die Ergebnisse der sequenzierten Isolate der Station 92 in Zusammenschau mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten in ihrer Gesamtheit dar. Dies unter Angabe des CT, des ST, des Clusters sowie des Resistenzgens. Insgesamt ließen sich anhand des WGS vier Transmissionen der vermuteten 13 nosokomialen Fälle belegen.

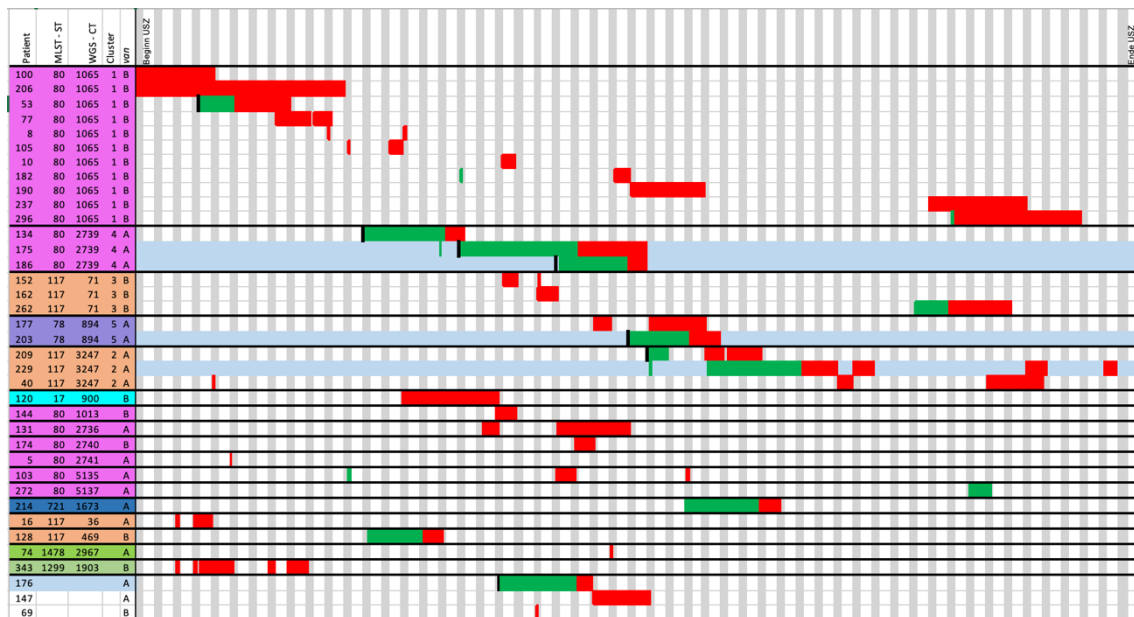


Abbildung 119: Ausschnitt der Linelist der Station 92. Abgebildet sind die stationären Aufenthalte der auf dieser Station erfolgten Erstdiagnosen im erfassten Zeitraum sowie zeitgleich stationäre bekannte VRE-Träger. Dies unter Angabe des ST, des CT, des Clusters sowie des Resistenzgens. Nachgewiesene Transmissionen sind blau eingefärbt (n = 4). Die Proben von drei Patienten standen nicht zur Sequenzierung zur Verfügung.

Abbildung 120 zeigt die Sequenzierungsergebnisse der Proben und der zuzuordnenden Patienten in Form eines Dendrogramms. Neben der Zuordnung des MLST und cgMLST wird auch das Abnahmedatum aufgeführt. 31 der 34 Isolate (91,2 %) entstammten dem Untersuchungszeitraum. Das am weitesten zurückliegende Abnahmedatum war von April 2017.

Auffallend war auf der Station 92 das zeitgleiche Auftreten mehrerer Enterokokkenstämme und hiermit verbundener beobachteter Transmissionsereignisse. Innerhalb des ST80 waren – wie bereits auf den zuvor beschriebenen Stationen – ein Großteil der sequenzierten Proben dem CT1065 zuzuordnen. Gleichzeitig war jedoch eine hohe Divergenz des ST80 bei Betrachtung des *core genome* zu erkennen. Allein auf dieser Station beinhaltete der ST80 insgesamt sieben unterschiedliche CT, welche genetisch stark differierten. Lediglich für den CT2739 waren jedoch Transmissionen nachzuweisen.

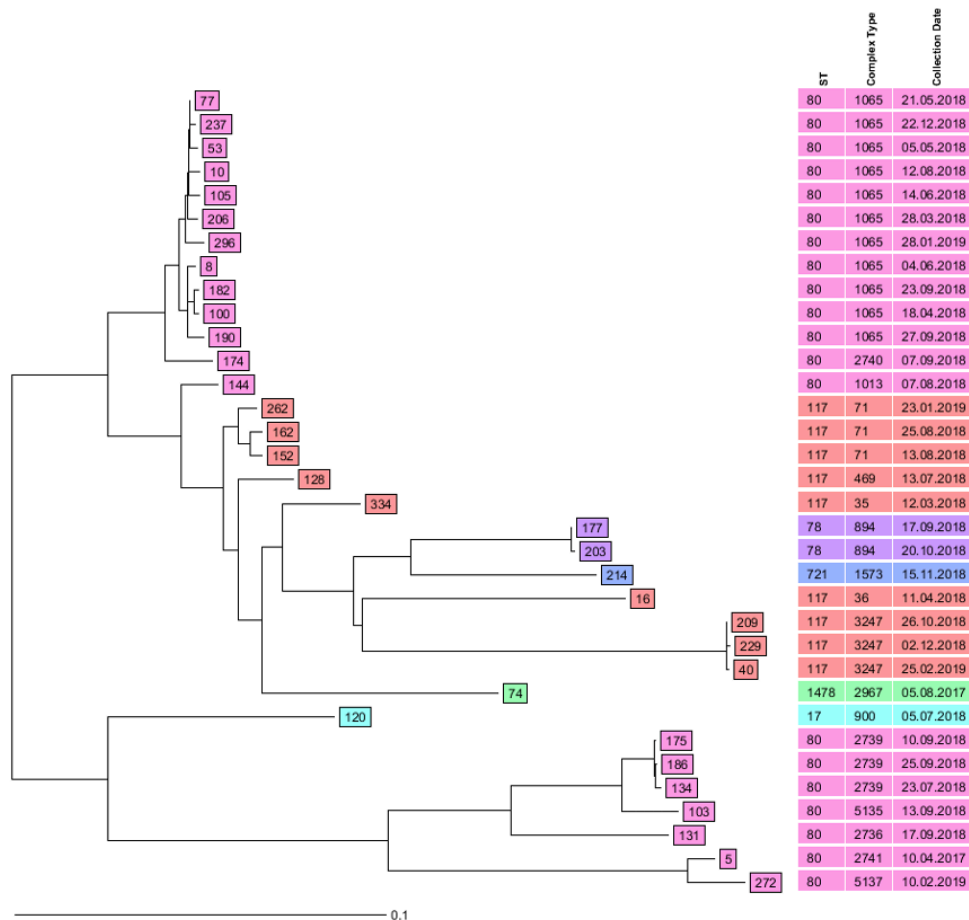


Abbildung 120: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 92 (n = 34) unter Angabe der Patientennummer (links), der MLST und cgMLST (ST bzw. Complex Type) sowie des Abnahmedatums der entsprechenden Probe (Collection Date). Innerhalb des ST80 zeigt sich eine hohe Divergenz mit Dominanz des CT1065.

4.6.5 Station 93 – Internistische Intensivstation

Für die Station 93 wurden insgesamt 16 Proben sequenziert. Hierbei handelte es sich um fünf Proben möglicher nosokomialer Fälle mit vorangegangenem negativem Screening (Patient 38, 164, 248, 257 und 341) sowie elf Proben bekannter VRE-Träger, welche zeitgleich stationär waren.

Abbildung 121 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines Minimum Spanning Tree. Die Abstände zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert eingetragen.

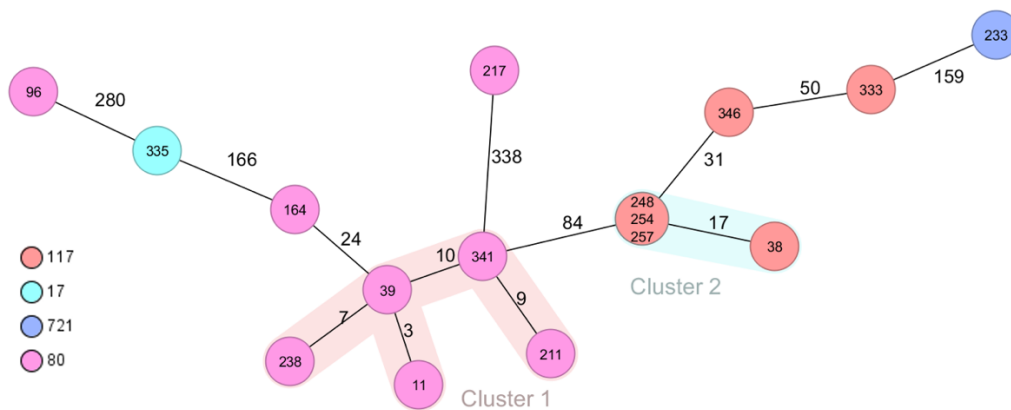


Abbildung 121: MST der ausgewählten VRE-Isolate der Station 93 unter Angabe der Allelunterschiede, basierend auf 1423 cgMLST Zielgenen (n = 16). Es ließen sich zwei zusammenhängende Cluster erkennen: ST80 / CT1065 (Cluster 1), ST117 / CT71 (Cluster 2).

Cluster 1 wurde durch Isolate des Genotyps ST80 / CT1065 determiniert, mit zwei nosokomialen Fällen (Patienten mit den Kennzahlen 341 und 39) zu Beginn des Untersuchungszeitraumes. Die Isolate der Patienten 11 und 39 waren mit drei Allelen Unterschied noch im Rahmen der möglichen Messungengenauigkeit als nah verwandt und mittels WGS nicht unterscheidbar anzusehen. Deshalb konnte hier von einer nosokomialen Transmission ausgegangen werden. Patient 341 erhielt zwar im Vorfeld ein negatives Screening, wich jedoch mit zehn bzw. 13 unterschiedlichen Allelen zu stark von den Isolaten der anderen beiden Patienten ab, sodass eine nosokomiale Transmission auf der Station 93 unwahrscheinlich war (siehe Abbildung 121 und Abbildung 122).

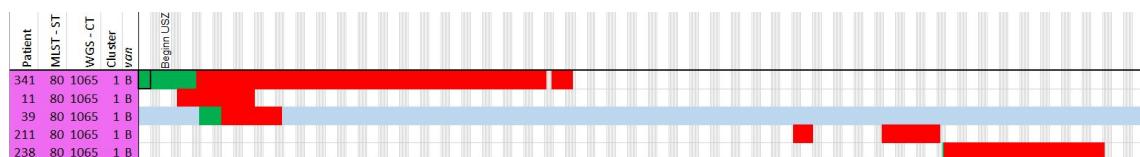


Abbildung 122: Ausschnitt der Linelist der Station 93 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065 (n = 5). Für die in diesem Zeitraum aufgetretenen Erstdiagnosen (n = 2) ließ sich anhand des WGS eine Transmission nachweisen. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Cluster 2 war durch Isolate des Genotyps ST117 / CT71 charakterisiert. vier VRE-Erstdiagnosen waren auf diesen Enterokokkenstamm zurückzuführen, in drei Fällen erfolgte bei Aufnahme auf die Station initial ein negatives Screening. Ein erstmaliges Auftreten war zu Beginn des Untersuchungszeitraums mit einem einzelnen Fall zu beobachten (siehe Abbildung 123). Obwohl kein VRE-Träger mit dem gleichen

Enterokokkenstamm besiedelt war, kam es bei diesem Patienten nach negativem Aufnahmescreening nach kurzer Zeit zu einem positiven Nachweis. Nach einer Latenz von mehreren Monaten kam es zum Auftreten drei weiterer nosokomiale Fälle dieses Enterokokkenstamms mit nah verwandtem Genom. Zwei Patienten waren bei Aufnahme auf die Station negativ gescreent worden. Im dritten Fall (Patient 254) wurde dies versäumt, sodass dieser Patient bei unbekanntem Trägerstatus als Ausgangspunkt des begrenzten Ausbruchs gesehen werden musste, obwohl der VRE-Nachweis bei Patient 254 zeitlich gesehen zuletzt erfolgte.

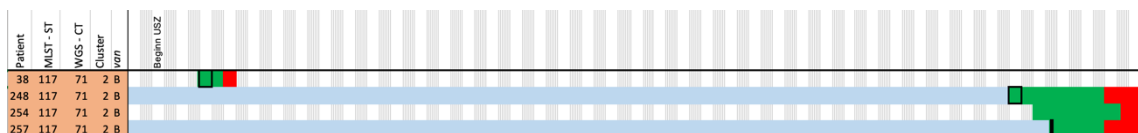


Abbildung 123: Ausschnitt der Linelist der Station 93 mit Nachweis des VRE ST117 / CT71 (n = 4). Die in diesem Zeitraum zeitgleich aufgetretenen VRE-Erstnachweise (n = 3) waren genetisch mittels WGS nicht unterscheidbar. In zwei Fällen ließ sich eine Transmission nachweisen. Negative Screeningergebnisse sind schwarz umrandet.

Abbildung 124 stellt die Ergebnisse aller sequenzierten Proben in Zusammenschau mit dem zeitlichen Aufenthalt der Patienten auf der Station 93 dar. Dies unter Angabe des CT, des ST, des Clusters sowie des Resistenzgens. Insgesamt ließen sich anhand des WGS drei Transmissionen der vermuteten sechs nosokomialen Fälle belegen.

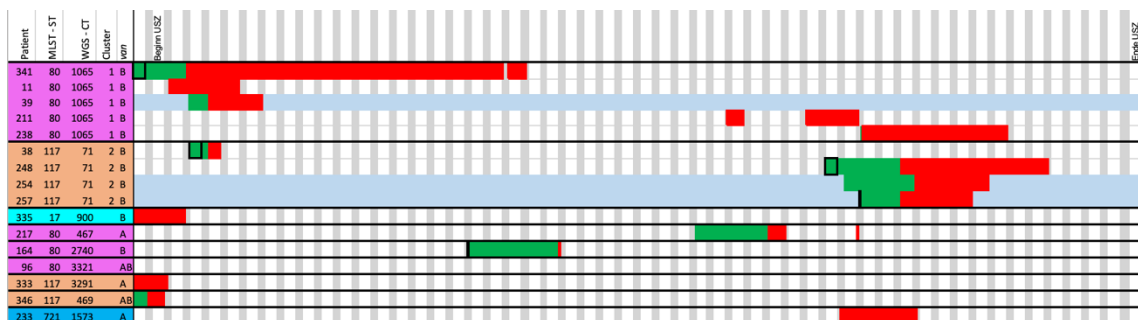


Abbildung 124: Ausschnitt der Linelist der Station 93 (n = 16). Abgebildet sind die stationären Aufenthalte der auf dieser Station erfolgten Erstnachweise im erfassten Zeitraum sowie zeitgleich stationäre bekannte VRE-Träger. Dies unter Angabe des ST, des CT, des Clusters sowie des Resistenzgens. Nachgewiesene Transmissionen sind blau eingefärbt (n = 3).

Patient 164 (ST80 / CT2740) erhielt ebenfalls ein negatives Screening bei Aufnahme auf die Station und wurde im Verlauf bei erneutem Screening VRE-positiv getestet. Ein potenzieller Überträger des gleichen Genotyps war jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht stationär. Auch bei Patient 217 war kein Patient mit Nachweis eines genetisch nah verwandten VRE zeitgleich stationär (ST80 / CT467), allerdings erfolgte hier kein Screening bei Aufnahme auf die Station. Somit besteht die Möglichkeit, dass das

Transmissionsereignis auf einer anderen Station stattfand und der Trägerstatus erst auf der Station 93 detektiert wurde. Gleiches traf auch für den Patient 346 zu. Der VRE-Nachweis erfolgte jedoch kurz vor Beginn des Untersuchungszeitraums, sodass dieser Patient formal als bekannter VRE-Träger galt.

Abbildung 125 zeigt die Sequenzierergebnisse der Proben und der zuzuordnenden Patienten in Form eines Dendrogramms. Neben der Zuordnung der MLST und cgMLST wird auch das Abnahmedatum aufgeführt. Zwölf der 16 Isolate stammten aus dem Untersuchungszeitraum (75 %). Das am längsten zurückliegende Isolat stammte vom 05.03.2018. Auffallend war, dass auf den ersten Blick beinahe alle Isolate ST80 oder ST117 zuzuordnen waren. Dank der vollständigen Sequenzierung des *core genome* war jedoch eine Divergenz innerhalb der MLST-Typen zu erkennen.

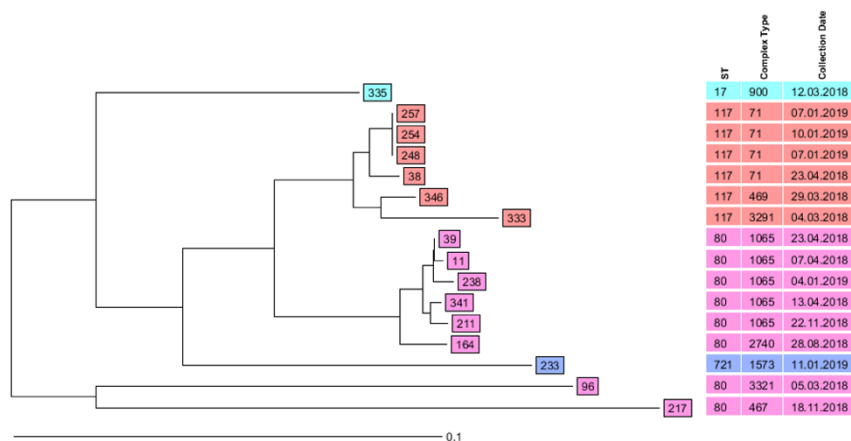


Abbildung 125: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 92 (n = 34) unter Angabe der Patientenummer (links), der MLST und cgMLST (ST bzw. Complex Type) sowie des Abnahmedatums der entsprechenden Probe (Collection Date). Dominanz des ST80 / CT1065 und ST117 / CT71 was in letzterem Fall auf ein Ausbruchsgeschehen zurückzuführen ist.

4.6.6 Erstnachweise Mai 2018

Im Mai wurden klinikweit 32 VRE-Erstnachweise registriert. Eine so hohe Anzahl wurde in keinem anderen Monat im Untersuchungszeitraum erreicht. Hierbei handelte es sich um 18 nosokomiale Fälle, neun Fälle wurden im Rahmen eines Screenings detektiert. Außerdem wurde bei fünf bekannten VRE-Trägern ein Wechsel des *van*-Genotyps beobachtet. Dies kann ein Indiz dafür sein, dass es zu einer Kolonisation mit einem neuen VRE-Stamm gekommen war und somit eine potenzielle Transmission darstellt.

Von diesen 32 Proben waren fünf nicht in der Stammsammlung enthalten, in drei Fällen stand jedoch ein zeitnahes Folgeisolat zur Verfügung (Patient 69, 86 und 153). Somit konnten 30 Proben von 30 Patienten sequenziert werden.

Abbildung 126 zeigt die phylogenetische Verwandtschaft der analysierten Proben unter Angabe der Patientennummer in Form eines Minimum Spanning Tree. Die Abstände zwischen den einzelnen Patientennummern ergeben sich durch die Anzahl der Unterschiede in der DNA-Sequenz auf Grundlage der cgMLST-Analyse und sind als Zahlenwert eingetragen.

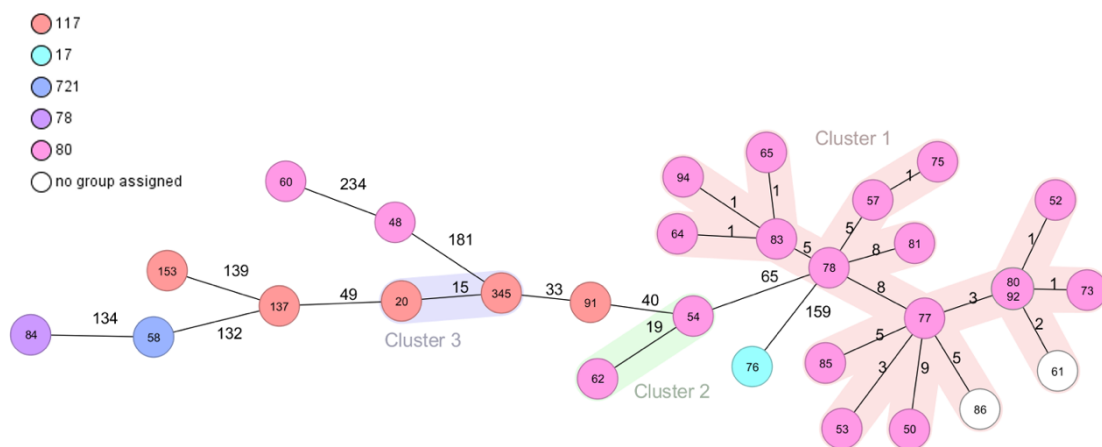


Abbildung 126: MST der VRE-Erstnachweise im Mai 2018 unter Angabe der Allelunterschiede, basierend auf 1423 cgMLST Zielgenen (n = 30). Es ließen sich drei zusammenhängende Cluster erkennen: ST80 / CT1065 (Cluster 1), ST80 / CT1013 (Cluster 2), ST117 / CT469. Die meisten Isolate waren Cluster 1 zuzuordnen (n = 18).

Im Mai war das Auftreten mehrerer unterschiedlicher Enterokokkenstämme zu beobachten. Der Anstieg der VRE-Erstnachweise im Mai 2018 war jedoch primär auf den Nachweis des ST80 / CT1065 zurückzuführen, während andere Enterokokkenstämme nur singularär auftraten. Somit waren mit 64,3 % (n = 18) mehr als die Hälfte der nosokomialen sowie im Rahmen von Screening erfolgten Erstnachweise auf Enterokokken des ST80 / CT1065 zurückzuführen. Dieses Cluster bestand bis auf zwei Proben, welche keinem MLST-Typ zugeordnet werden konnten (wohl aber dem CT1065) aus Enterokokken des Genotyps ST80 / CT1065. Die Zuordnung zum ST80 war bei den erwähnten zwei Proben aufgrund von Punktmutationen innerhalb eines der MLST-Gene nicht möglich. Bei Betrachtung der Isolate dieses Clusters fiel auf, dass sich die einzelnen Proben anhand der differierenden Allele teilweise zu sehr unterschieden, als dass alle Erstnachweise im Mai 2018 von genetisch nah verwandten Enterokokken ausgehen konnten. Es ließen sich hier Unterschiede von bis zu 23 Allelen (beispielsweise Patient 94 und Patient 50 in Abbildung 126) innerhalb des ST80 / CT1065 beobachten.

Die prozentuale Verteilung der nachgewiesenen cgMLST CT ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verteilung der sequenzierten Isolate, im Mai 2018 zu einem Erstnachweis von VRE führten (n = 28). *Aufgrund einer Basenmutation in einem der Haushaltsgene konnte keine MLST-Zuordnung erfolgen, die Isolate sind jedoch im gleichen Cluster wie Proben des ST80 / CT1065.

ST	CT	Anzahl	Anteil
80	1065	16	53,57 %
.*	1065	2	3,57%
80	1013	2	10,71 %
117	469	2	7,14 %
17	900	1	3,57 %
78	894	1	3,57 %
80	2313	1	3,57 %
80	2051	1	3,57 %
117	36	1	3,57 %
117	71	1	3,57 %
117	3280	1	3,57 %
721	1573	1	3,57 %
Gesamt		30	100,00 %

Auf Basis der cgMLST-Analyse genetisch nah verwandt und mit dieser Methode nicht unterscheidbar waren zum einen die Proben der Patienten mit den Kennnummern 64, 65, 83 und 94. Hier unterschieden sich die Proben in maximal ein bis zwei Allelen. Screeninguntersuchungen waren bei diesen Patienten im Vorfeld nicht erfolgt. Im Fall

des Patienten 83 war ein Wechsel des *van*-Gens von *vanA* zu *vanB* im Mai 2018 zu beobachten. Die Patienten mit den Kennnummern 65, 83 und 94 hatten gemein, dass sie alle auf chirurgischen Stationen stationär waren, wohingegen der Patient mit der Kennnummer 64 nur einen einzelnen stationären Aufenthalt auf der nephrologischen Station aufwies, ohne gleichzeitigen Aufenthalt auf einer Station mit den übrigen Patienten. Es muss somit von mindestens einem weiteren unerkannten VRE-Träger ausgegangen werden, als Schnittstelle zwischen den Patienten der chirurgischen und der nephrologischen Stationen. Die Aufenthalte dieser Patienten sind in Abbildung 127 dargestellt.

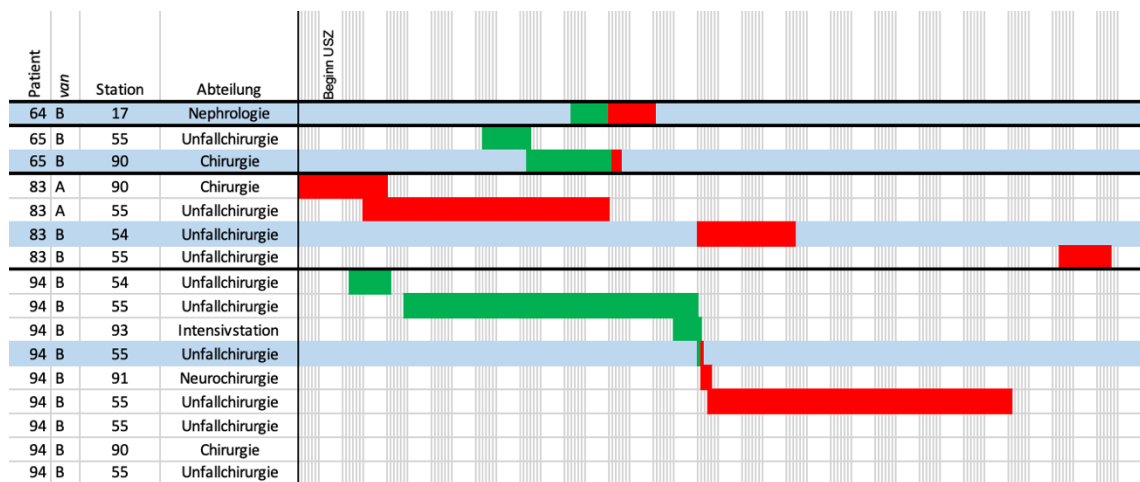


Abbildung 127: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 64, 65, 83 und 94 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018. Für Patient 83 handelte es sich um einen Wechsel des VRE-Stamms bei zuvor bekannter Kolonisation. Die Patienten 65, 83 und 94 hatten Aufenthalte auf chirurgischen Stationen zu verzeichnen. Patient 64 war einmalig auf der nephrologischen Station 17 stationär, ohne örtlichen Zusammenhang zu den übrigen Patienten. Bei keinem Patienten war vorgängig ein negatives Screening im Untersuchungszeitraum erfolgt. Die Aufenthalte der Erstnachweise sind blau gekennzeichnet.

Gleiches galt auch für die Proben der Patienten mit den Kennnummern 52, 61, 73, 80 und 92. Hier unterschieden sich die Proben in maximal ein bis drei Allelen. Die Patienten 61, 80 und 92 waren alle ausschließlich auf der Station 21 stationär und wurden bereits in Kapitel 4.6.2 erfasst. Der Patient mit der Kennnummer 73, wurde im Rahmen einer Screeninguntersuchung auf der Intensivstation 90 detektiert und war primär in gefäßchirurgischer Behandlung, bis zuletzt die Verlegung auf die Palliativstation erfolgte. Patient 52 hatte lediglich einen einzelnen stationären Aufenthalt auf der Dermatologie ohne einen zeitgleich bekannten stationären VRE-Träger. Die Aufenthalte dieser Patienten sind in Abbildung 128 dargestellt.

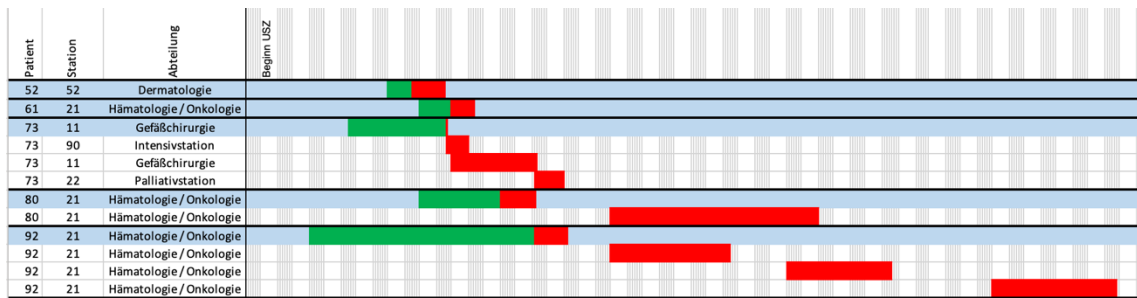


Abbildung 128: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 52, 61, 73, 80 und 92 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018. Die Patienten 61, 80 und 92 waren alle Patienten der hämatoonkologischen Station 21. Patient 52 war einmalig auf der dermatologischen Station 52, Patient 93 auf der Intensivstation 90, der Gefäßchirurgie sowie der Palliativstation. Die Aufenthalte der Erstnachweise sind blau gekennzeichnet.

Ebenfalls drei Allele Unterschied waren zwischen den Patienten mit den Kennnummern 53 und 77 einerseits sowie 77, 80 und 92 andererseits zu erkennen. Patient 53 und 77 hatten Aufenthalte auf viszeralchirurgischen und gastroenterologischen Normalstationen sowie der zugehörigen Intensivstation 92 gemein, ohne Bezug zu den primär hämatoonkologisch betreuten Patienten 80 und 92. Die Linelist der Patienten sind im Folgenden dargestellt, die Aufenthalte der Patienten 80 und 92 wurden zudem bereits in Kapitel 4.6.2 näher beleuchtet. Die Aufenthalte der Patienten sind in Abbildung 129 dargestellt.

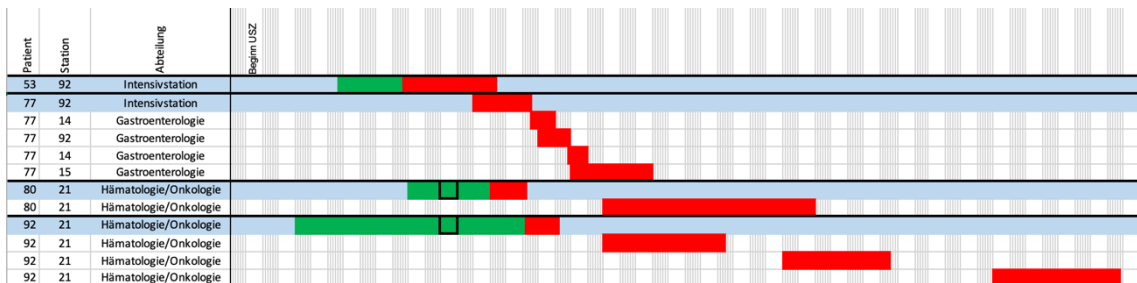


Abbildung 129: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 53, 77, 80 und 92 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018. Die Patienten 55 und 77 waren beide auf der intensivmedizinischen Station 92, während die Patienten 80 und 92 ausschließlich auf der hämatoonkologischen Station 21 stationär waren. Die Aufenthalte der Erstnachweise sind blau gekennzeichnet, negative Screeningbefunde schwarz umrandet.

Die genetisch nah verwandten Proben der Patienten 57 und 75 mit einem Allelunterschied waren Patienten zuzuordnen, die beide viszeralchirurgisch sowohl auf Normal- als auch Intensivstationen behandelt wurden. Der Erstnachweis erfolgte bei beiden Patienten auf der Intensivstation 90 (siehe Kapitel 4.6.3).

5 Diskussion

Multiresistente Erreger (MRE) stellen eine der großen medizinischen Herausforderungen in der Patientenversorgung unserer Zeit dar und führen zu einer realen Bedrohung aufgrund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten. Hierzu zählen insbesondere auch Vancomycin-resistente Enterokokken, deren Nachweis als nosokomiale Krankheitserreger in den letzten Jahren explodiert ist, wie den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des NRZ zu entnehmen ist [44, 175]. Allgemein werden Enterokokken als nur bedingt pathogen eingestuft, können jedoch bei bestimmten Risikogruppen zu schwerwiegenden Infektionen führen [1,6,7,46]. Umso besorgniserregender ist die seit Jahren zunehmende Verbreitung von VRE weltweit [3,120]. Auch am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) sind steigende VRE-Fälle zu verzeichnen, mittlerweile herrscht eine hyperendemische Situation. Dies geschieht, obwohl verschiedene Maßnahmen wie Screening im Hochrisikobereich, Kontaktisolierung und eine verstärkte Basishygiene zuverlässig umgesetzt werden.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die stationären Aufenthalte bekannter oder neu nachgewiesener VRE-Träger über den Zeitraum eines Jahres hinweg nachverfolgt. Hierdurch konnten mögliche nosokomiale Transmissionsereignisse detektiert sowie eine Risikobewertung der einzelnen Stationen erfolgen.

Auf Basis dieser Ergebnisse konnte als weiterer wichtiger Schritt zum Verständnis der Ausbreitung von VRE die Gesamtgenomsequenzierung (WGS) eingesetzt werden, um vermutete nosokomiale Transmissionen besser beurteilen zu können. Hierfür wurden die VRE-Isolate einzelner Stationen mit gehäuftem Auftreten von VRE sowie vermutete Ausbruchsgeschehnisse auf molekulargenetischer Ebene analysiert. Somit ließ sich beurteilen, ob es sich bei formal nosokomialen VRE-Fällen tatsächlich um Transmissionsereignisse handelte oder die nachgewiesenen VRE genetisch zu stark differierten, als dass eine Transmission angenommen werden konnte.

Hierfür wurden in die Studie insgesamt 331 Patienten und 647 VRE-Isolate dieser Patienten eingeschlossen und analysiert. Für den Vergleich des Genoms und der Verwandtschaftsanalyse mittels WGS wurden 134 Proben von 122 Patienten ausgewählt und sequenziert.

Im Folgenden werden die Einzelaspekte der Ergebnisse beleuchtet und diskutiert.

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Mit 62,5 % (n = 207) gehörte die Mehrheit der Studienpopulation dem männlichen Geschlecht an. Mehrere vorangegangene Studien zur Untersuchung von Risikofaktoren zeigten ebenfalls eine Verteilung mit höherem Anteil des männlichen Geschlechts, ohne die Ursachen jedoch näher zu beleuchten [58,59,121,122]. Zaas et al. stellten 2002 im Rahmen einer Untersuchung onkologischer Patienten zwar fest, dass Männer häufiger von VRE-Infektionen betroffen seien, verwarfen dieses Ergebnis jedoch aufgrund fehlender biologischer Plausibilität [123]. Kaki et al. kamen 2012 im Rahmen einer Untersuchung der Risikofaktoren einer VRE-Kolonisation zu dem Schluss, dass das Geschlecht nicht mit einem erhöhten Risiko für eine VRE-Kolonisation einhergeht. Zu bedenken ist im Fall des UKR, dass ein großer Anteil der Patienten, welche einen VRE-Nachweis vorwiesen, auf Stationen der gastroenterologischen Abteilungen behandelt wurden. So lag die Anzahl der VRE-Patienten im Untersuchungszeitraum auf den gastroenterologischen Stationen 14 (n = 61) und 15 (n = 57) deutlich über dem klinikinternen Median von elf VRE-Patienten pro Station (Stationen n = 37). Männer sind statistisch gesehen häufiger von gastroenterologischen Erkrankungen betroffen, welche der Behandlung an einer universitären Klinik bedürfen. Zu nennen sind hier Malignome wie das hepatozelluläre Karzinom (Männer: 70,2 %) oder das kolorektale Karzinom (Männer: 54,0 %) die alkoholische Leberzirrhose (Männer: 71,0 %) und chronische Hepatitiden [124]. Zudem wurde die Anzahl der Patientinnen am UKR im Untersuchungszeitraum durch eine fehlende Abteilung für Gynäkologie reduziert.

Betrachtet man die Altersverteilung der VRE-Patienten am UKR, so war eine Zunahme von VRE-Patienten ab der fünften Lebensdekade zu erkennen mit einem Peak im Alter zwischen 60 und 70 Jahren. In vorangegangenen Studien wurde das Patientenalter bereits als unabhängiger Risikofaktor für die Kolonisation und Infektion mit VRE beschrieben [58,121]. Dies veranlasste Tacconelli et al. 2004 dazu, ein Alter über 60 Jahren mit in die Erstellung eines Risikoscores aufzunehmen, welcher die Detektion von VRE-Patienten erleichtern soll [125]. Als ein möglicher Grund für die Zunahme von VRE im höheren Lebensalter kann die häufigere medikamentöse Behandlung mit Antibiotika und einer hieraus resultierenden Selektion von VRE genannt werden. Auch muss bedacht werden, dass mit zunehmendem Lebensalter das Ausmaß der vorhandenen Komorbiditäten und somit auch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte zunimmt [126]. Ab dem 81. Lebensjahr bestand in dieser Studie wieder eine annähernde Gleichverteilung der VRE-Patienten hinsichtlich der Geschlechter. Hier muss bedacht werden, dass in

Deutschland die Lebenserwartung von Frauen über derjenigen der Männer liegt. Zudem befinden sich ab dem 75. Lebensjahr in Deutschland mehr Frauen als Männer in stationärer Behandlung, während sich in den Lebensjahren zuvor ein gegensätzliches Verhältnis zeigt [127,128].

5.1.2 Nachweis des VRE

Mit 68,6 % (n = 227) erhielt mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten den erstmaligen VRE-Nachweis im Untersuchungszeitraum. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle (50,2 %, n = 166) wurden VRE sogar im Sinne einer nosokomialen Kolonisation bzw. Infektion auf der Station nachgewiesen. Hier ist zu bedenken, dass die Bezeichnung „nosokomial“ lediglich auf eine VRE-Detektion ab Tag drei nach stationärer Aufnahme bei bisher nicht bekannten VRE-Trägern zurückzuführen ist und nicht mit einer tatsächlichen Übertragung zum aktuellen Zeitpunkt im Krankenhaus gleichzusetzen ist. Der große Anteil formal nosokomialer Ereignisse im Rahmen dieser Studie kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass zum Zeitpunkt der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen ein Screening auf VRE durchgeführt wurde und kein systematisches Eingangsscreening erfolgte. Bei einem solchen Vorgehen werden kolonisierte Patienten häufig nur zufällig detektiert, unter anderem bei vermuteten Ausbruchsgeschehen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind sie jedoch eine nicht bekannte Transmissionsquelle. Dies ist insbesondere in Anbetracht des hohen Verbreitungspotentials über das Krankenhauspersonal und die Fähigkeit von Enterokokken, lange auf Oberflächen zu persistieren, problematisch [8,26]. Weitere Risikoquellen sind Patienten, welche bereits in der Vergangenheit VRE-Träger waren, nach drei aufeinander folgenden negativen Abstrichen jedoch als VRE-negativ gewertet wurden. Sie wurden daher nicht in Hybase (LIS) oder der MRE-Liste als VRE-Patienten aufgelistet. Sohn et al. (2012) untersuchten die Dauer einer VRE-Kolonisation nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Es zeigte sich im Median eine Kolonisationsdauer von 8,8 Wochen [129]. Einzelne Patienten waren nach drei aufeinanderfolgenden negativen Perianal- / Rektalabstrichen jedoch erneut positiv, was auch in anderen Studien beschrieben wurde [62,113]. Eine weitere Ursache für die hohe Anzahl an Erstnachweisen könnte der universitäre Status des UKR als Krankenhaus der Maximalversorgung sein. Mutters et al. veröffentlichten 2013 eine retrospektive Studie zu VRE-Screeningergebnissen am Universitätsklinikum Heidelberg über einen Zeitraum von fünf Jahren. Im Rahmen dieser Studie handelte es sich sogar bei 90,1 % aller eingeschlossenen Patienten um einen Erstnachweis von VRE. Als möglicher Grund wurde in der Studie genannt, dass infolge

des universitären und somit spezialisierten Status der Klinik, Patienten häufig für spezielle Therapien von extern zuverlegt werden und somit ein hoher Patientenumsatz besteht [51]. Gleiches trifft auf das UKR zu, sodass diese Überlegung als einer der Gründe für die hohe Anzahl von VRE-Erstnachweisen zu diskutieren ist.

5.1.3 Zeitraum bis zur Kolonisation

Als ein relevanter unabhängiger Risikofaktor für den Erwerb eines VRE gilt unter anderem eine vorangegangene Hospitalisierung, weshalb die Anzahl der stationären Voraufenthalte und die stationären Tage im zurückliegenden Zeitraum vor dem Erstnachweis aller VRE-Patienten erfasst wurden [46,121]. Je nach Studienpopulation erhöht sich das Risiko einer VRE-Kolonisation durch einen oder mehrere vorangegangene Krankenhausaufenthalte um den 3,7 – 39,8-fachen Faktor [46]. Tacconelli et al. stellten 2002 fest, dass Patienten mit einem neuen VRE-Nachweis im Mittel 3,1 Voraufenthalte im Jahr zuvor zu verzeichnen hatten. Auch spätere Studien konstatierten hohe Raten vorheriger Krankenhausaufenthalte mit signifikant häufigeren stationären Aufnahmen als bei VRE-negativen Kontrollgruppen [129–132]. Sakka et al. (2008) in Griechenland beschrieben beispielsweise bei einer Studiengruppe von 53 VRE-Trägern, dass 80% der Patienten in den vorherigen sechs Monaten einen stationären Aufenthalt hatten [130].

Interessanterweise wurden im Rahmen unserer Studie 56,7 % der eingeschlossenen Patienten zum ersten Mal im Zeitraum eines Jahres stationär am UKR aufgenommen bzw. die vorherigen Aufenthalte dieser Patienten lagen über ein Jahr zurück. Im Mittel waren für jeden Patienten $1,0 \pm \text{SD } 1,6$ Voraufenthalte zu verzeichnen. Eine mögliche Erklärung für die verhältnismäßig wenigen stationären Voraufenthalte im Jahr vor dem VRE-Nachweis kann sein, dass die Voraufenthalte an anderen Kliniken nicht in die Statistik mit einbezogen wurden. Neben dem UKR existiert in näherer Umgebung eine Vielzahl weiterer Kliniken, welche häufig Patienten zur spezifischen Therapie zuverlegen. Betrachtet man die Tage bis zum Nachweis eines VRE, so waren die Patienten unserer Studienpopulation im Median 22 Tage zuvor stationär bei einem Interquartilsabstand von 9,0 – 43,0 Tagen. Auch die Dauer eines Krankenaufenthaltes bzw. die kumulativen stationären Tage gelten als Risikofaktor und sind eng verknüpft mit der Anzahl vorangegangener Hospitalisierungen [129,133,134].

5.1.4 Patienten mit mehreren negativen VRE-Abstrichen

Für die Patienten wurden neben den VRE-positiven Isolaten auch negative Screeningbefunde dokumentiert. Die KRINKO empfiehlt zur Bestätigung, dass ein Patient kein VRE-Träger mehr ist, drei negative Abstriche an unterschiedlichen Tagen zu entnehmen, wobei im Idealfall mindestens eine Woche zwischen den Kontrollabstrichen liegen sollte [6]. Insgesamt 28 der 331 Patienten hatten im Untersuchungszeitraum einen dritten negativen Abstrich in Folge, sodass eine Aufhebung der verstärkten Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen theoretisch möglich war. Die Patienten wurden jedoch im Rahmen dieser Studie auch weiter als VRE-Träger im Untersuchungszeitraum gewertet, da diese Empfehlung der KRINKO durchaus kritisch zu beurteilen ist und in ihrer Formulierung viel Interpretationsraum lässt. Blickt man über die Landesgrenze, so hat das nationale Zentrum für Infektionsprävention der Schweiz im gleichen Jahr die dringliche Empfehlung herausgegeben, dass erst nach drei negativen Abstrichen in vier Wochen und drei weiteren nach sechs Monaten, kolonisierte Patienten als VRE-frei zu bezeichnen sind [112].

Bei kulturellem VRE-Nachweis muss mit einer relevanten Anzahl falsch-negativer Ergebnisse gerechnet werden. D'Agata et al. untersuchten 2002 den Zusammenhang zwischen der VRE-Erregerdichte im Stuhl und dem hieraus resultierenden Testergebnis bei Abnahme eines Abstrichs. Hier zeigte sich, dass bei einer VRE-Erregerdichte von $\geq 7,5$ log KBE/g Stuhl die Sensitivität noch bei 100 % lag und ab einer Erregerdichte von $\leq 4,5$ log₁₀ KBE/g gegen 0 % tendierte [62]. Park et al. zeigten 2011 in einer Studie, dass zehn von 36 Patienten mit drei negativen Abstrichen im Abstand einer Woche, einen erneuten VRE-Nachweis in der Follow-Up Untersuchung zu verzeichnen hatten [113]. Zu bedenken ist jedoch, dass die Autoren nicht darauf eingingen, dass es sich auch um eine erneute VRE-Besiedlung mit einem anderen Enterokokkenstamm handeln könnte.

Die meisten Screenings am UKR wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme abgenommen, um den Trägerstatus eines bekannten VRE-Patienten zu überprüfen. Hier kann, bei einem intakten Darmmikrobiom, die Erregerdichte an VRE durchaus unter der Nachweisgrenze liegen. Ein Großteil der Patienten am UKR erfährt jedoch im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine antibiotische Therapie. Unter dieser kann es infolge des Selektionsdrucks zu einer erhöhten VRE-Erregerdichte kommen [3,62,113]. Hieraus resultiert, dass initial VRE-negativ getestete Patienten durch den genannten Selektionsdruck eine erhöhte VRE-Dichte im Stuhl aufweisen können. Durch den unerkannten VRE-Trägerstatus geht dies mit einer erhöhten Transmissionsgefahr auf andere Patienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes einher.

5.2 VRE-Isolate

5.2.1 Anzahl, und Entnahmestellen der VRE-Isolate

Die Gesamtheit aller 647 Isolate mit positivem VRE-Befund und die 226 Erstisolate dieser Studie unterschieden sich kaum hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Entnahmestellen der klinischen Materialien.

Die meisten VRE-Isolate, sowohl bei Betrachtung aller VRE-Nachweise als auch der Erstisolate, entstammten mit über 40 % Perianal- / Rektalabstrichen, gefolgt von Nachweisen im Urin und Wundabstrichen. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit den vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) in Wernigerode herausgegebenen Daten zur aktuellen VRE-Situation in Deutschland in den Jahren 2017 und 2018 [21]. Diese beruhten im Jahr 2018 auf insgesamt 1562 VRE-Isolaten von 139 verschiedenen Krankenhäusern. Es gilt zu beachten, dass klinische Isolate häufig im Rahmen akuter und schwer zu bewältigender Ausbruchssituationen an das NRZ zur Typisierung versendet werden. Zudem machen die 139 Kliniken nur einen kleinen Teil der insgesamt rund 1940 Krankenhäuser in Deutschland aus, sodass hierdurch nicht die VRE-Situation in ihrer Gesamtheit in Deutschland abgebildet wird [135]. Feststellen ließ sich jedoch eine steigende Tendenz der Einsendungen – allein seit 2014 hat sich die Zahl der eingesendeten Isolate an das NRZ mehr als verdoppelt. Dies spiegelt mit Sicherheit auch das vermehrte Bewusstsein der Krankenhäuser für die VRE-Problematik wider. Diese Vermutung würde auch den hohen Anteil der Perianal- / Rektalabstriche erklären, da es sich hierbei in den meisten Fällen um Screeningmaßnahmen handelt, welche in Ausbruchssituationen oder bei entsprechenden Risikopatienten durchgeführt werden. Zudem ist der Gastrointestinaltrakt der natürliche Lebensraum von Enterokokken mit optimalen Bedingungen sowohl für VSE als auch VRE [21,29].

Mit rund 20 % wurden VRE auch häufig im Urin der Patienten des UKR nachgewiesen. Harnwegsinfektionen zählen zu den zweithäufigsten nosokomialen Infektionen und sind unter anderem mit transurethralen Dauerkathetern assoziiert. Häufig ist der Nachweis von Enterokokken bzw. VRE im Urin nicht als Infektion, sondern als Kontamination oder Teil einer Mischflora zu werten [136]. Renschmidt et al (2018) werteten die Daten des KISS zu nosokomialen primären Bakteriämien, Harnwegsinfekten auf Intensivstationen (Intensiv Care Unit-KISS) und postoperativen Wundinfekten (OP-KISS) in den Jahren 2007 bis 2016 aus. Hier verwiesen die Autoren eindrücklich darauf, dass in den letzten Jahren ein Anstieg, der durch VRE bedingten Harnwegsinfekte mit Enterokokken-nachweis zu verzeichnen war (siehe Abbildung 130), [44]. Eine besondere Schwierigkeit

im klinischen Alltag besteht darin, dass der VRE-Nachweis im Urin von den behandelnden Ärzten adäquat eingeschätzt werden muss und es im Fall einer Kolonisation auf der einen Seite nicht zu unnötigen antibiotischen Therapien kommt, auf der anderen Seite jedoch in klinisch relevanten Situationen rechtzeitig eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm und ggf. mit Reserveantibiotika wie Linezolid oder Daptomycin eingeleitet wird, welche auch VRE erfassen [137].

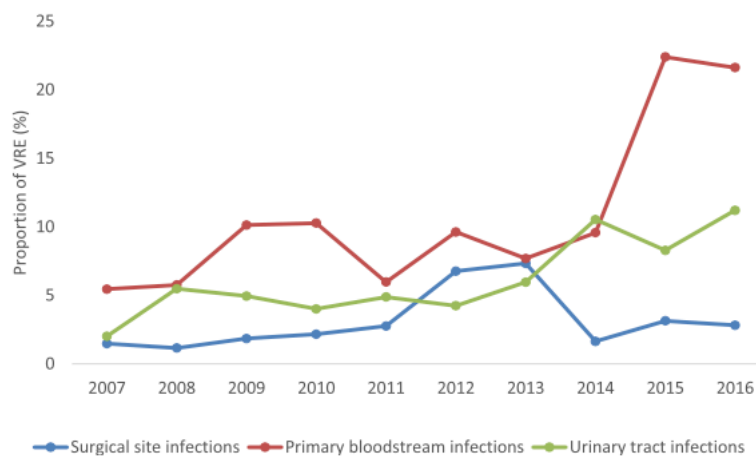


Abbildung 130: Prozentualer Anteil von VRE an Enterokokkeninfektionen unterteilt nach den Lokalisationen Urogenital-Trakt, postoperative Wundinfektionen und Blutkulturen auf Grundlage der Krankenhäuser, welche kontinuierlich am KISS teilgenommen haben (Intensivstationen und chirurgische Stationen). Abbildung aus Remschmidt et al. (2018), [44].

Aus der Abbildung 130 ist ein sprunghafter Anstieg des VRE-Anteils an positiven Blutkulturen mit Enterokokken-Nachweis seit dem Jahr 2014 zu entnehmen. Diese Zunahme an VRE-Infektionen beschränkt sich nicht nur auf die Ergebnisse des KISS, sondern spiegelt sich auch in den Daten der Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) wider. Hier verzeichneten die Autoren ebenfalls einen Anstieg des Anteils von VRE an positiven Blutkulturen mit Enterokokken-Nachweis von 15,1 % im Jahr 2012 auf 21,1 % im Jahr 2017 [21].

Blutkulturen machten in dieser Studie mit 5,3 % einen relevanten Anteil aller Isolate aus. Relevant insbesondere daher, da eine VRE-Bakteriämie als nahezu sichere Infektion zu werten ist und diese mit einem schlechteren Outcome für die Patienten assoziiert werden kann, im Vergleich zu einer VSE-Bakteriämie bzw. Infektion [10,46]. Interessanterweise war der Anteil positiver Blutkulturen im Vergleich zu den Daten des NRZ für 2018 (10,6 %) deutlich niedriger [21]. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass – wie eingangs erwähnt – häufig Isolate von schwer zu kontrollierenden Ausbrüchen unter kritisch kranken Patienten an das NRZ gesendet wurden und somit hier der Anteil an VRE-Bakteriämien bei risikobehafteten Subpopulationen höher lag.

Darüber hinaus ließ sich im Rahmen dieser Studie keine Aussage über den Anteil von VRE-Infektionen treffen da die Unterscheidung zwischen Infektion und Kolonisation auch klinische und laboranalytische Parameter erfordert [138]. Dies war aufgrund fehlender Einsicht in die Krankenakten und Laborbefunde nicht möglich und auch nicht das Ziel der Arbeit.

5.2.2 Folgeisolate und Prävalenz der positiven Screeningbefunde

Seit Anfang des 21. Jahrhunderts ist ein zunehmendes Bewusstsein zu beobachten, VRE als problematischen Erreger zu erfassen mit konsekutiv vermehrten Screeningmaßnahmen [12,21,51]. Dies spiegelt sich auch in steigenden Einsendungen von Perianal- / Rektalabstrichen an das NRZ in den letzten Jahren wider [12,21,49,50]. Betrachtet man allein die absolute Anzahl der positiven VRE-Isolate, so besteht die Gefahr, die Situation zu überschätzen, da Mehrfachtestungen eines Patienten innerhalb eines Zeitraumes die Ergebnisse stark beeinflussen können. Hierbei handelt es sich um eine Reaktion, welche häufig bei MRE-Nachweisen zu beobachten ist [51]. Es erfolgte daher im Rahmen dieser Arbeit die Erfassung der Folgeisolate für jeden eingeschlossenen Patienten.

Es zeigte sich, dass im Mittel fast doppelt so viele VRE-Isolate wie Patienten (1,9 VRE-Isolate pro Patient) im Untersuchungszeitraum dokumentiert wurden. Die Anzahl der Folgeisolate verteilte sich jedoch nicht gleichmäßig auf alle Patienten. Mit 51,7 % (n = 171) erfolgte in dieser Studie jedoch bei mehr als der Hälfte der Patienten – entgegen der Grundannahme der Mehrfachtestung – keine erneute Materialgewinnung mit dem Ergebnis eines VRE-Nachweises im Untersuchungszeitraum, bzw. es war kein positives Folgeisolat nach vorangegangenem Nachweis vorhanden. Dass die Anzahl der Folgeisolate dennoch so hoch war, lässt sich dadurch erklären, dass beispielsweise auf den hämatoonkologischen Stationen ein regelmäßiges wöchentliches Screening auf MRE inklusive VRE erfolgte, wodurch bei gleichzeitig langer Liegedauer der Patienten eine hohe Anzahl an positiven Abstrichen bei VRE-Trägern generiert wurde. Mutters et al. (2013) beschrieben in einer breit angelegten Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren die vermehrte Screeningbereitschaft der Abteilungen des Universitätsklinikums Heidelberg als einen relevanten Confounder. So stieg im Zeitraum zwischen 2006 und 2010 zwar die absolute Anzahl der positiven VRE-Nachweise, der Anteil positiver Screeningnachweise an allen Screeningbefunden nahm zunächst jedoch sogar ab und blieb dann konstant [51].

Um die Situation am UKR vor diesem Hintergrund zu beurteilen, erfolgte daher noch einmal die Betrachtung der 274 positiven VRE-Nachweise in Relation zur Gesamtanzahl aller Screeningbefunde (siehe Kapitel 4.3.1). Hier zeigt sich, dass mit 9,11 % ein relevanter Anteil der Screeningbefunde eine Kolonisation mit VRE zeigte. Bei patientenbereinigter Betrachtung fiel der Anteil positiver gescreeenter Patienten mit 11,6 % im Untersuchungszeitraum von einem Jahr sogar noch höher aus. Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten am UKR ein Screening erhielten, sondern nur unter bestimmten Voraussetzungen. Die reale Prävalenz kann hiervon durchaus deutlich abweichen. Mutters et al. beschrieben in ihren Ergebnissen eine Prävalenz von VRE-Kolonisationen von 8,9 % bzw. patientenbereinigt von 8,1 % [51]. Studien zur Prävalenz der VRE-Kolonisation beschränken sich ansonsten häufig auf Hochrisikobereiche wie Intensivstationen und hämatoonkologische Stationen, da hier systematische Screenings durchgeführt werden [1,2].

5.2.3 Stationen und Abteilungen als Einsender von VRE-Isolaten

Die meisten VRE-Isolate stammten von den gastroenterologischen Normalstationen (n = 117 bzw. 18,1 %) und der zugehörigen Intensivstation (n = 74 bzw. 11,4 %), den hämatoonkologischen Stationen (n = 116 bzw. 17,9 %) sowie der chirurgischen Intensivstation (n = 41 bzw. 6,3 %). Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Auswertungen der deutschlandweit eingesendeten Isolate an das NRZ aus den Jahren 2017 und 2018. So wurden die Bereiche der Inneren Medizin sowie der chirurgischen und internistischen Intensivstationen als vorrangige Einsender von VRE-Isolaten verzeichnet und somit als Risikobereiche für VRE eingestuft [21].

In dieser Studie hervorzuheben ist, dass die Normalstationen der Gastroenterologie zwar mit die meisten Einsendungen an VRE-Isolaten in ihrer Gesamtheit verzeichneten, jedoch nicht bei Betrachtung der Erstisolate. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass viele bekannte VRE-Träger wiederholt auf den Stationen 14 und 15 aufgenommen wurden. Hieraus ergibt sich eine hyperendemische Situation für diese Stationen mit mehrfachen VRE-Isolaten bzw. Folgeisolaten bekannter VRE-Träger als relevantem Confounder und Überschätzung der VRE-Belastung [51].

Für die Hämatoonkologie ist sowohl eine große Anzahl an Gesamtisolaten als auch an Erstisolaten zu verzeichnen. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass auf den beiden Stationen 20 und 21 häufig Eingangsscreenings stattfanden. Auf der Station 21,

mit Patienten nach Stammzelltransplantation, fand im Idealfall zusätzlich ein wöchentliches MRE-Screening statt. Zudem vereinten diese Patienten mehrere patienteneigene Charakteristika, Therapiemaßnahmen und hieraus resultierende Defizite, welche mit einem erhöhten VRE-Risiko assoziiert werden können [46,134,139,140]. In einer Übersichtsarbeit von 34 Artikeln berichteten Alevizarkos et al. (2016) eine mittlere Kolonisationsrate von 20 %, welche je nach Studienpopulation bis 40 % betragen könne [59,139,141]. Zusammenfassend ist die hohe Anzahl an VRE-Isolaten bei diesen Patienten sicherlich durch eine erhöhte Vulnerabilität der Patienten gegenüber VRE-Kolonisationen, aber auch durch Mehrfachtestung zu erklären.

Die meisten Erstisolate stammten von Patienten der internistischen Intensivstationen. Hier erfolgte die Behandlung schwerkranker Patienten mit vielen Komorbiditäten und häufig langen stationären Aufenthalten, wodurch das Risiko einer VRE-Kolonisation und -Infektion steigt [131,142]. Weitere relevante Einsender waren die chirurgischen Intensivstationen, auf welche o.g. Risikokonstellationen der internistischen Intensivstationen ebenfalls zutreffen und die Station 17 der Abteilung für Nephrologie. Chronische Dialysepflicht ist ebenfalls ein Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation [46,113,125].

5.2.4 Verteilung und zeitliche Entwicklung der Resistenzgenotypen

Im Jahresverlauf des Untersuchungszeitraumes zeigte sich eine wechselnde Häufigkeitsverteilung der VRE-Isolate auf die einzelnen Monate. Diese fluktuierende Dynamik lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass es neben einer endemischen VRE-Situation am UKR zu unterschiedlich lang andauernden begrenzten Ausbruchsgeschehen kam. Diese sind als besonders problematisch anzusehen, da VRE-Ausbrüche ohne korrigierende Maßnahmenbündel nicht selbstlimitierend sind [29]. Neben einer verstärkten Basishygiene und Isolierungsmaßnahmen sind auch vermehrte Screeningmaßnahmen von Kontakt- und Risikopatienten Teil möglicher Maßnahmenbündel zur schnellen Ausbruchskontrolle [6].

Damit erklärt sich beispielsweise auch die Beobachtung, dass infolge vermehrter Erstdiagnose im Mai 2018 die Gesamtanzahl der Isolate sowohl in den Monaten Mai 2018 als auch Juni 2018 deutlich erhöht waren, wohingegen Erstdiagnose im Juni (möglicherweise) als Zeichen greifender ausbruchskontrollierender Maßnahmen, zurückgingen. Es erfolgte somit im Rahmen vermehrter Screeningmaßnahmen die Mehrfachtestung bekannter VRE-Träger mit konsekutiv erhöhter Gesamtanzahl der Isolate. Ebenfalls für ein Ausbruchsgeschehen im Mai 2018 spricht das deutliche Ungleichgewicht zwischen

den Glykopeptid-Resistenzgenen *vanA* und *vanB* sowie nachzuvollziehende potenziellen Transmissionsereignisse auf den Stationen 21 und 90 (siehe Kapitel 4.2.4, 4.5.10 und 4.5.29). Eine ähnliche Dynamik war Anfang 2019 zu erkennen. Hier folgte auf einen sprunghaften Anstieg neu detektierter VRE-Patienten im Januar 2019 eine hohe Anzahl an Gesamtisolaten im Februar 2019. Die gehäuften Erstnachweise ab Januar 2019 blieben bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes erhöht. Außerdem beruhten sie gleichermaßen auf dem Nachweis von Isolaten des Genotyps *vanA* und *vanB*. Hier ließ sich ein polyklonales Geschehen vermuten. Wichtig ist zu bedenken, dass die beschriebenen Häufigkeitsverteilungen nicht die gesamte VRE-Situation am UKR abbilden können, da zum Zeitpunkt der Studie kein systematisch durchgeführtes Screening im gesamten UKR durchgeführt wurde. Durch Entscheidungen der Fachärzte der Abteilung für Hygiene und der behandelnden Ärzte auf den Stationen, ob Patienten gescreent werden oder nicht, erfolgte eine Modulation dieser absoluten Zahlen. Steigende Screeningmaßnahmen im Rahmen eines Ausbruchs führen zwangsläufig auch zu einer steigenden absoluten Anzahl an detektierten VRE-Fällen und somit auch an positiven Isolaten [51]. Daher wurde zuvor in Kapitel 5.2.2 der Anteil positiver Screeningbefunde an Perianal- / Rektalabstrichen i.R. der durchgeführten Screenings beleuchtet. Auch Monteserin et al. (2016) beobachteten eine fluktuierende Dynamik innerhalb des Zeitraums von einem Jahr. Die Autoren bezogen sich hier jedoch auf VRE-Infektionen mit steigenden Zahlen im Winter und Frühjahr infolge eines jahreszeitenabhängigen Immundefizites [134]. Eine ähnlich wechselnde Dynamik der absoluten Anzahl an VRE-Isolaten wie in unserer Studie, allerdings über einen Zeitraum von mehreren Jahren, beschrieben Kuo et al. (2018). Die Autoren erkannten einen Zusammenhang dieser Beobachtungen zu Fluktuationen der Enterokokkenstämme anhand ihres MLST-Profiles sowie Änderungen im Hygienemanagement [143]. Möglich ist auch, dass vereinzelte Enterokokkenstämme ein höheres Ausbreitungspotential besitzen, unterstützt durch die hohe Anpassungsfähigkeit und Plastizität des Genoms der Enterokokken. Beruhend auf dieser Annahme kommt es hierdurch akut zur vermehrten Transmission einzelner optimal angepasster Stämme trotz gleichbleibender Hygienemaßnahmen [96,143].

Über das ganze Jahr hinweg betrachtet, ließen sich im Untersuchungszeitraum, mit einem Anteil von 60,4 %, deutlich mehr VRE-Isolate des Genotyps *vanB* registrieren. Auch das RKI veröffentlichte zuletzt im epidemiologischen Bulletin 2019 einen Anteil von *vanB*-positiven *E. faecium* von 68,0 % an allen Enterokokkenisolaten für das Jahr 2018 [21]. Diese *vanB*-Dominanz in Deutschland ist eine relativ aktuelle Entwicklung, welche seit dem Jahr 2016 zu beobachten ist. Zuvor registrierte man bis auf das anfänglich

vermehrte Auftreten von *vanA*-VRE in den Jahren 2006-2008 eine annähernde Gleichverteilung zwischen *vanA*- und *vanB*-positiven *E. faecium* (siehe Kapitel 1.2.3 und Abbildung 4), [12,21,47–50]. Wichtig zu bemerken ist, dass sich die Dynamik am UKR und in den umliegenden Kliniken diesbezüglich vom Rest der Bundesrepublik unterscheidet. Bis zum Jahr 2012 dominierten am UKR Enterokokkenstämme mit dem Resistenzgen *vanB*, erst ab 2012 zeigte sich dann ebenfalls ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis von *vanA* und *vanB*. In den letzten Jahren konnte auch am UKR, konkordant zur Entwicklung der Gesamtsituation in Deutschland, eine erneute Zunahme der *vanB*-positiven VRE-Isolate beobachtet werden.

Interessanterweise zeigte sich im Rahmen unserer Studie, dass sich der vermehrte Nachweis von *vanB*-positiven VRE nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg fortsetzte, sondern sich vor allem auf die Monate April bis August 2018 beschränkte. Insbesondere bei Betrachtung der neu aufgetretenen VRE-Fälle war ab September 2018 eine annähernde Gleichverteilung zu erkennen. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es in den vorherigen Monaten zur Ausbreitung eines oder mehrerer dominanter *vanB*-positiver Enterokokkenstämme gekommen sein könnte, mit konsekutiver Verdrängung anderer Stämme, welche vorwiegend das *vanA*-Gen exprimierten.

Unterschiede bezüglich der Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen *vanA*, *vanAB* und *vanB* ließen sich auch bei Betrachtung der einzelnen Fachabteilungen feststellen. Hier war eine Häufung von *vanA*-VRE in der Nephrologie und der Pädiatrie bzw. von *vanB*-VRE auf den Intensivstationen zu beobachten. Eine mögliche Erklärung könnte hier die Spezialisierung einzelner Enterokokkenstämme auf bestimmte Patientenpopulationen, im Sinne einer ökologischen Nische sein. Die Patienten wurden jedoch häufig auf verschiedenen Stationen und von unterschiedlichen Fachabteilungen interdisziplinär behandelt. Zudem sind beispielsweise Patienten der von *vanA*-VRE dominierten Nephrologie auch Teil der Patientenpopulation der von *vanB*-VRE dominierten Station 93, sodass diese Erklärung hier zu kurz greift. Möglich ist auch, dass die Verteilung der Genotypen auf die einzelnen Stationen zufällig sind und lokale Ausbrüche insgesamt dominanter Enterokokkenstämme mit dem jeweiligen VRE-Resistenzgen abbilden.

Um sich hier ein detailliertes Bild zu machen, solche Entwicklungen zu begreifen und dann entsprechend entgegenzusteuern, ist es wichtig, die Populationsstruktur von *E. faecium* zu beschreiben und zu verstehen. Erste Schritte in diese Richtung wurden in den letzten Jahren durch die MLSTypisierung gemacht. Diese beschränkt sich jedoch auf sieben Haushaltsgene und ist somit nur bedingt diskriminativ. Insbesondere vor dem

Hintergrund der hohen Plastizität des Enterokokkengenoms mit häufigen Rekombinationen auch im Bereich der MLST-Loci [96,97]. Für eine detailliertere Betrachtung phylogenetischer Verwandtschaften und um Ausbreitungsmechanismen zu erklären, hat sich in den letzten Jahren die Gesamtgenomsequenzierung als Goldstandard hervorgetan [40,94,110,144]. Dies wird derzeit am UKR angewendet, die Ergebnisse sind teilweise in diese Arbeit eingeflossen und werden in den folgenden Kapiteln im Rahmen der Risikobeurteilung einzelner Stationen beleuchtet (Kapitel 5.2.5 und Kapitel 5.4).

5.2.5 Ergebnisse des WGS und der Erstnachweise im Mai 2018

Die 134 VRE-positiven Proben, welche sequenziert und anhand des cgMLST Schemas analysiert wurden (siehe Kapitel 1.3.3.2), bilden einen kleinen Ausschnitt der genetischen Variabilität der Enterokokkenstämme am UKR im Untersuchungszeitraum ab. Es muss bedacht werden, dass die Proben gezielt ausgewählt wurden, für Stationen mit einer hohen VRE-Belastung oder im Fall vermuteter Transmissionsereignisse, sodass eine verzerrte Darstellung nicht auszuschließen ist. Die Isolate stammten jedoch von unterschiedlichen Stationen, wodurch eine Heterogenität der Patientenpopulation erzielt werden konnte und die Ergebnisse somit einen realistischen Einblick in die aktuelle Resistenzlage, u.a. in Hochrisikobereichen für VRE am UKR liefern konnten.

Bereits bei Betrachtung der geringer differenzierenden MLST, welche sich auf die Analyse von sieben Haushaltsgenen beschränkt, lässt sich am UKR im Untersuchungszeitraum mit acht unterschiedlichen Subgruppen (ST17, ST78, ST80, ST117, ST721, ST1283, ST1299 und ST1478) ein polyklonales Geschehen vermuten. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass hospitaladaptierte Stämme häufig einem sogenannten Klonalen Komplex (CC17) zugeordnet werden können. Anhand verschiedener Algorithmen wie eBURST oder BAPS (bayesian analysis of population structure) verdichteten sich die Hinweise, dass diese VRE-Stämme nicht von einem Vorfahren abstammten, sondern es sich hier um gleichzeitig parallel verlaufende evolutionäre Vorgänge handelte [40,105]. Die meisten Isolate dieser Studie konnten dem ST80 ($n = 74$ bzw. 55,2 %) oder ST117 ($n = 35$, bzw. 26,1 %) zugeordnet werden. Auch das RKI konstatierte im epidemiologischen Bulletin 2019, dass diese beiden MLSTypen am häufigsten unter den aus ganz Deutschland eingesendeten Isolaten auftraten. Deutschlandweit am häufigsten unter den Einsendungen war mit 50 % der ST117, sodass es sich am UKR zum Zeitpunkt der Studie um eine regionale Dominanz des ST80 zu handeln scheint [21].

Durch Gesamtgenomsequenzierung und Auswertung des *core genome* zeigte sich in dieser Studie, dass innerhalb der ST80-Isolate – unter anderem infolge von Rekombinationen – eine hohe genetische Heterogenität bestand. Es konnten für den ST80 insgesamt 16 unterschiedliche Komplextypen (CT) unterschieden werden, wobei in einem Fall keine Zuordnung zu einem bekannten CT erfolgen konnte. Die genetische Variabilität war somit um ein Vielfaches größer, als sich allein bei Betrachtung der MLST vermuten ließ. Die Anzahl der abweichenden Genloci waren hier teilweise so groß, dass die Aufspaltung zeitlich weit zurück liegen muss, noch vor der Ausbreitung von VRE im hospitalen Umfeld [40,98]. So sprachen sich Howden et al. beispielsweise für eine Mutationsrate von ca. fünf SNPs pro Jahr aus [96]. Ähnliche Beobachtungen machten Bender et al. bereits 2015. Damals verglichen sie insgesamt 103 *E. faecium* Isolate, welche während Ausbrüchen in insgesamt 5 Krankenhäusern konserviert wurden. Isolate des gleichen ST zeigten bei Anwendung des cgMLST-Schemas epidemiologische Unterschiede. Hierdurch konnte für das WGS eine höhere Auflösung und Diskriminierungsfähigkeit im Vergleich zur MLST-Analyse belegt werden [98].

Innerhalb des ST80 wurden mit Abstand am häufigsten VRE des CT1065 nachgewiesen. Dieser Stamm schien im Untersuchungszeitraum im Unterschied zu den übrigen nachgewiesenen VRE-Stämmen, ein höheres Verbreitungspotential aufzuweisen. Interessant ist insbesondere auch die Beobachtung, dass sich trotz des bereits erwähnten zeitgleichen Auftretens mehrerer molekulargenetisch unterschiedlicher Enterokokkenstämme mit dem ST80 / CT1065 ein dominierender Stamm herauskristallisierte. In Kombination mit dem zeitlichen Verlauf anhand der Abnahmedaten konnte sogar beobachtet werden, dass ab Mai 2018 der zuvor vorherrschende Stamm ST117 durch den ST80 bzw. im Speziellen des ST80 / CT1065 abgelöst wurde. Fluktuationen des MLST-Typs konnten bereits in den Jahren zuvor am UKR und auch im Rahmen anderer Studien beobachtet werden [143].

Am Universitätsklinikum Tübingen war im Jahr 2015 ein Anstieg nosokomialer VRE-Fälle zu beobachten, welche ST117 und – wie auch zum Zeitpunkt der Studie am UKR – ST80 angehörten. Untersuchungen mittels WGS konnten zeigen, dass es sich hier um das Auftreten und die rasante Verbreitung neuer dominanter Cluster handelte [145]. Die Überlegung ist somit, dass einzelne Enterokokkenstämme, wie hier der Stamm ST80 / CT1065, spezielle genetische Eigenschaften mitbringen, welche eine Verbreitung im Krankenhaus begünstigen. Welche Eigenschaften dies sind, ist jedoch weiterhin unklar [96,110].

Im Mai 2018 war am UKR ein sprunghafter Anstieg positiver VRE-Erstisolate bei gleichzeitiger Zunahme des Nachweises von VRE mit dem *vanB*-Resistenzgen zu beobachten. Bei Betrachtung der MLST ergab sich der Verdacht auf einen großen Ausbruch mit Enterokokken des ST80 (n = 16 bzw. 60,1 %) und somit einer unzureichenden Transmissionskontrolle. Anhand der molekulargenetischen Typisierung ließ sich diese Dynamik dann tatsächlich primär auf die Ausbreitung des Enterokokkenstamms des Clusters ST80 / CT1065 zurückzuführen. Dies konnte in mehr als der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden. Auch das RKI konstatierte im epidemiologischen Bulletin für das Jahr 2018 einen vermehrten Nachweis des CT1065 in eingesendeten Isolaten aus Blutkulturen aus Südwestdeutschland. Dies wurde als Hinweis auf eine regionale Verbreitung gedeutet [21]. Nachdem Regensburg im Südosten Deutschlands liegt, muss die Möglichkeit bedacht werden, dass zum Zeitpunkt der Studie vielmehr auch eine Verbreitung im süddeutschen Raum vorlag, welche sich in den an das RKI eingesandten Isolaten noch nicht in vollem Umfang widerspiegelte.

In Zusammenschau der epidemiologischen und phylogenetischen Daten ließen sich einige Transmissionen, insbesondere des ST80 / CT1065 nachweisen, jedoch in einem geringeren Ausmaß als vermutet. Innerhalb dieses Clusters unterschieden sich die Proben anhand der differierenden Genabschnitte teilweise so sehr, als dass eine direkte Transmission im Mai 2018 zugrunde liegen konnte. Zwar ist das Enterokokkengenom durch eine ausgeprägte Plastizität gekennzeichnet, jedoch nicht in diesem Ausmaß [96,143]. Dies zeigten auch die neun von uns sequenzierten Isolate des Patienten 137, welche über einen Zeitraum von einem Jahr eine maximale Allelabweichung von zwei Allelen aufwiesen.

Somit lässt sich der im Untersuchungszeitraum beobachtete Anstieg an VRE-Nachweisen aus unserer Sicht durch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren erklären. Es kann davon ausgegangen werden, dass Enterokokken des ST80 / CT1065 bereits vor Mai 2018 am UKR präsent waren. So stammte der zeitlich am längsten zurückliegende Nachweis dieses Stammes unter den von uns sequenzierten Isolaten vom 09.11.2017. Auch das RKI hatte 2017 erstmalig vom Auftreten des ST80 / CT1065 berichtet [21]. Denkbar ist somit eine Ausbreitung des ST80 / CT1065 im Vorfeld, verbunden mit mehreren unbemerkten Transmissionen am UKR oder auch an Krankenhäusern im Umland. Durch den Anstieg der VRE-Nachweise im April und Mai 2018 wurden im Rahmen von Maßnahmenbündeln zur Transmissionskontrolle vermehrt Screeninguntersuchungen durchgeführt, wodurch diese Ausbreitung erst offensichtlich wurde.

Wir haben es somit mit einem an das Krankenhaus optimal angepassten Enterokokkenstamm zu tun, welcher ein hohes Ausbreitungspotential aufzuweisen scheint. Erst aufgrund vermehrter Transmissionsereignisse im Mai 2018, beispielsweise aufgrund einer unzureichenden Basishygiene durch das Krankenhauspersonal, einer mangelnden Oberflächenhygiene oder auch einer eingeschränkten Compliance bekannter VRE-Träger, ist dieser Stamm in unser Blickfeld geraten und konnte durch die Methode des WGS von anderen VRE des ST80 klar differenziert werden [46,66,67].

5.3 Screening

Zur Prävention der VRE-Transmission und -Infektion empfiehlt die KRINKO unter anderem das Screening in Risikobereichen und bei entsprechenden Risikopatienten [6]. Sowohl in Frankreich als auch in der Schweiz wird – neben insgesamt strengeren Maßnahmen zur Transmissionskontrolle – ein konsequentes Screening von Risikopatienten umgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass in diesen Ländern – bei zuvor ebenfalls endemischer Situation – ein deutlicher Rückgang an VRE beobachtet werden konnte [112,146]. Auch am UKR hat man sich für das Screening von Hochrisikopatienten entschieden, das Vorgehen ist in Kapitel 3.3.1 beschrieben. Insgesamt 29,1 % der 247 neu identifizierten VRE-Patienten waren im Zeitraum eines Jahres vor dem Erstnachweis bereits einmal negativ auf VRE gescreent worden. Sie waren also bereits zum damaligen Zeitpunkt als Risikopatienten erfasst worden oder waren im Rahmen eines VRE-Ausbruchs stationär und wurden daher gescreent. Wichtig ist hier zu bemerken, dass bei Betrachtung aller neu aufgetretenen VRE-Fälle 56,7 % der Patienten im Zeitraum eines Jahres das erste Mal am UKR waren und somit gar nicht die Möglichkeit einer vorangehenden Screeninguntersuchung bestand.

Die Spannweite der Anzahl negativer Perianal- / Rektalabstriche im Jahr vor dem Erstnachweis war sehr groß mit 1 – 14 (im Vorfeld gescreente Patienten $n = 72$). Teilweise kamen auf einen Patienten mehr als zehn negative Screeningergebnisse. In einer Stellungnahme mehrerer deutschen Fachgesellschaften zu den von der KRINKO veröffentlichten Hygieneempfehlungen zur Prävention von VRE-Infektionen wurde unter anderem bemängelt, dass Screeninguntersuchungen mittlerweile erhebliche Kosten verursachten, welche über jenen der mikrobiologischen Diagnostik lägen [6,147]. Demgegenüber stehen jedoch mehrere Studien, die eine Reduktion der Krankenhauskosten durch aktives statt passives Screening zeigen konnten [148–150]. Insbesondere durch Anwendung der PCR-Diagnostik ist eine schnelle Detektion von VRE-Trägern und das Einleiten angemessener Hygienemaßnahmen möglich, sodass der Nutzen hier die höheren Kosten und die geringere Spezifität bei *vanB*-positiven VRE-Isolaten überwiegt [26,46]. Perencevich et al. entwickelten ein mathematisches Modell, um den Nutzen der aktiven und passiven Surveillance zu beurteilen. Hier zeigte sich, dass passive Screeningmaßnahmen VRE-Infektionen nur um schätzungsweise 4,2 % senken können, im Gegensatz zu 39 % bei Durchführung einer aktiven Surveillance bei Intensivpatienten [151].

Die Patienten mit bereits vorangegangenen negativem Screeningergebnis vor dem Erstnachweis stammten vorwiegend von der hämatoonkologischen Station, da hier

standardisierte Aufnahmescreenings durchgeführt wurden und auf der Knochenmark-Transplantationsstation sogar wöchentliche MRE-Screenings erfolgten. Mehrere Perianal- / Rektalabstriche ließen sich auch durch wiederholte stationäre Aufnahmen – im Abstand einiger Wochen – erklären. Insbesondere unter hämatoonkologischen Patienten hat sich das aktive Screening als effektiv erwiesen [70]. Price et al. zeigten bereits 2003, dass in einer endemischen VRE-Situation unter Risikopatienten eine aktive Surveillance geringere Raten an Bakteriämien auftraten und sich die Rate an horizontalen Gentransfers, welche mittels PFGE untersucht wurden, reduzieren ließen. Zuletzt konnten auch Kampmeier et al (2017) durch Implementierung eines wöchentlichen Screenings die Inzidenz von VRE-Kolonisationen und -Infektionen signifikant und dauerhaft senken. Auch hier wurden hämatoonkologische Patienten, wie auf den hämatoonkologischen Stationen des UKR, häufig im 3-Wochen-Turnus wiederholt stationär aufgenommen, sodass eine vergleichbare Patientenpopulation vorlag [152].

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen wird insgesamt kontrovers diskutiert. In einer breit angelegten Interventionsstudie aus dem Jahr 2011 in Amerika konnten Huskin et al. keine Reduktion nosokomialer VRE-Raten durch aktives Screening auf Intensivstationen feststellen. Hier muss bemerkt werden, dass im Mittel $5,4 \pm \text{SD } 1,4$ Tage vergingen, bis das Ergebnis an die betreffende Intensivstation weitergeleitet wurde, da es sich um kulturelle Nachweise handelte [153]. Also eine relevante Verzögerung mit erst spät greifenden Maßnahmen. Auch Derde et al. konnten durch Screening allein keine Reduktion nosokomialer Transmissionen erreichen, sondern nur in Verbindung mit anderen Maßnahmen, welche über den Erfolg der Transmissionskontrolle entschieden [154]. Interessant war bei unseren Untersuchungen am UKR, dass 51,4 % ($n = 37$) der Patienten den VRE-Erstnachweis noch auf der gleichen Station als nosokomialen Fall erhalten haben, auf welcher zuvor auch das negative Screening durchgeführt worden war. In der Summe sogar 73,6 % der Patienten während des gleichen stationären Aufenthalts ($n = 53$). Der Erstnachweis erfolgte hier zumeist im Rahmen erneuter Screeninguntersuchungen. Perianal- / Rektalabstriche machten mit 61,1 % ($n = 44$) den deutlich größten Anteil der Erstbefunde nach negativem Screening aus. Dies legt zunächst einmal die Vermutung nahe, dass durch das implementierte Screeningmanagement eine Transmission nicht aufzuhalten war [153]. Allerdings muss betont werden, dass hier nur Patienten betrachtet werden, welche im Verlauf auch VRE-positiv werden. Dies führt zu einer Verzerrung. Hochrisikopatienten ausschließlich mit negativen Screeningergebnissen wurden nicht erfasst. Unklar ist auch, ob es sich hier um tatsächliche Transmissionsereignisse handelte oder es infolge einer antibiotischen Therapie zur Kultivierung von VRE infolge des Selektionsdrucks kam und eine vorbestehende VRE-Kolonisation erst hierdurch

detektiert wurde [61,62]. Hier kommt insbesondere der Gesamtgenomsequenzierung eine herausragende Bedeutung zu. Eine detaillierte Beurteilung nosokomialer Transmissionereignisse von VRE lässt sich hierdurch realisieren.

Insgesamt lässt sich sagen, dass der Vorteil des Screenings insbesondere darin liegt, dass verstärkte Hygienemaßnahmen implementiert werden können und das aktive Bewusstsein der Mitarbeiter und auch der Patienten selbst für die VRE-Problematik entsteht. Werden im nächsten Schritt Hygienemaßnahmen jedoch nicht konsequent umgesetzt – und hier ist beispielsweise eine häufig unzureichende Basishygiene zu nennen – können auch Screeningmaßnahmen nicht greifen [26,155]. Die große Problematik der VRE besteht in einer dauerhaften Umgebungskontamination mit Verbreitung über das Personal. Zudem ließ sich zeigen, dass das Risiko VRE zu erwerben, für Patienten um den Faktor 1,4 größer ist, wenn zuvor ein VRE-Patient das Zimmer bewohnt hat, also nicht einmal mehr zeitgleich stationär war, sondern bereits entlassen worden war [9,67,102]. So erzielten Fournier et al. (2012) bei einer anfänglich endemischen Situation durch Implementierung strikter Screening- und Kontaktisierungsmaßnahmen in einer Multicenter-Studie mit 38 Kliniken in Frankreich eine signifikante Reduktion nosokomialer VRE-Fälle innerhalb von sieben Jahren. Bodily et al. (2013) wählten einen entgegengesetzten Ansatz. Sie reduzierten laut einer Studie ihre bisherige aktive Surveillance und verzichteten auf eine bis dahin durchgeführte Testung aller Patienten mit Nachweis einer *Clostridium-difficile*-Infektion auf VRE. Dies führte innerhalb eines Jahres zu einem signifikanten Anstieg von VRE-Infektionen um 71 % [156]. Insgesamt scheint somit ein konsequentes Screening-, Hygiene- und Isolierungsregime am effektivsten, wenn nicht sogar notwendig zu sein.

5.4 VRE-Belastung und Transmission der Stationen am UKR

Im Rahmen dieser Arbeit war eines der Ziele, potenzielle Transmissionsereignisse von VRE auf den einzelnen Stationen aufzudecken und eine Risikobewertung der Stationen durchzuführen. Die Stratifizierung erfolgte durch Orientierung an den Referenzraten des NRZ zum MRSA-KISS [157], welche die MRSA-Situation an unterschiedlichen Krankenhäusern in Deutschland bereits erfolgreich abbilden. Der Verfasserin dieser Arbeit ist bewusst, dass die einzelnen Stationen des UKR sich teilweise sehr unterschieden. Die Stationsgrößen und Patiententage variierten teilweise stark, auch unterschieden sich die Patientenpopulationen hinsichtlich der Grunderkrankungen und Risikoprofile. Einige Stationen wiesen allein durch die patienteneigenen Charakteristika ein deutlich höheres VRE-Risiko auf. Dementsprechend wurden auch Screeningmaßnahmen für VRE auf diesen Stationen vermehrt eingesetzt bzw. waren diese auf den hämatonkologischen Stationen 20 und 21 Teil der standardisierten Patientenbehandlung, wohingegen von anderen Stationen kaum Screeningbefunde vorlagen.

Für Fachrichtungen wie die der Dermatologie und HNO haben VRE kaum eine Bedeutung. Letztere haben vielmehr mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen zu kämpfen, u.a. bei tracheotomierten Patienten [158]. Dies spiegelte sich auch am UKR wider, mit nur wenigen VRE-Tagen und -Fällen (Station 50 und 51). Gleiches galt auch für die Stationen der Nuklear- und Strahlenmedizin, wo Patienten hauptsächlich ambulant betreut wurden (Station 12 und 13).

Die Normal- und Intensivstationen der Neurochirurgie (Station 58, 59 und 91) zeigten im Untersuchungszeitraum ebenfalls eine geringe Anzahl an VRE-Tagen, -Patienten und -Fällen. Auf der Station 58 kam es im Untersuchungszeitraum zu keinen nosokomialen VRE-Ereignissen. Für die Stationen 59 und 91 war die VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate allerdings sehr hoch, verbunden mit einer gleichzeitig unterdurchschnittlichen mittleren täglichen VRE-Last. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das Stationspersonal bei wenigen Fällen kaum Erfahrung mit VRE-Patienten hat und Transmissionen begünstigt werden, wenn VRE-Patienten auf der Station verweilen. Zudem wird diese Rate stark durch die Screening-Frequenz der entsprechenden Station beeinflusst [159,160].

Ähnliches galt auch für die Intensivstation 97 der HTG-Chirurgie, welche neben der Station 59 und 91 die höchste VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate aufwies. Auf der Station 60 der HTG-Chirurgie verweilten die Patienten mit 18,1 VRE-Tagen pro Fall sehr lange. Hier war auch ein prolongiertes Ausbruchsgeschehen zu beobachten. Im Gegensatz hierzu war bei den anderen beiden Stationen der HTG-Chirurgie (Station

11 und 61) die Belastung mit VRE-Tagen, VRE-Patienten und VRE-Fällen unterdurchschnittlich. Im Untersuchungszeitraum war für jede Station jeweils nur eine mögliche Transmission nachzuvollziehen.

Die kardiologische Abteilung wurde durch die beiden Stationen 18 und 19 abgebildet. Beide Stationen hatten nur eine geringe Anzahl an VRE-Tagen zu verzeichnen, im Verhältnis hierzu jedoch eine höhere Anzahl an VRE-Fällen und -Patienten. Dies war unter anderem hierauf zurückzuführen, dass Patienten in der Kardiologie häufig im Mittel nur eine kurze Verweildauer aufweisen und somit ein hoher Patientenumsatz besteht [161]. Dies galt auch für die VRE-Patienten am UKR. Beide Stationen hatten aufgrund vieler Patiententage im Verhältnis zu wenigen VRE-Tagen eine geringe mittlere tägliche VRE-Last zu tragen. Die VRE-Tage-assoziierte-nosokomiale VRE-Rate war jedoch weit überdurchschnittlich. Hier können dieselben Gründe genannt werden, welche zuvor für die neurochirurgischen Stationen angeführt wurden. Auf der Station 19 war ein begrenzter Ausbruch mit drei nosokomialen Fällen zu Beginn des Untersuchungszeitraums zu erkennen. Zusätzlich muss bedacht werden, dass durch einen hohen Patientenumsatz eine rasche Neubelegung von Zimmern erfolgt. Auch hier besteht aufgrund der hohen Umweltresistenz der Enterokokken die Gefahr der Transmission, bei unvollständiger Reinigung der Zimmer [43,67,162].

Die unfallchirurgische Abteilung, welche auch die Disziplinen der Hand- und der plastischen Chirurgie umfasste, wurde durch die Stationen 54 und 55 repräsentiert. Auch diese beiden Stationen hatten eine leicht unterdurchschnittliche Anzahl an VRE-Tagen zu verzeichnen, die Station 54 bestach mit 20,7 VRE-Tagen pro Fall mit der längsten Verweildauer. Gleichzeitig fielen kaum mögliche nosokomiale Transmissionen im Untersuchungszeitraum auf. Sowohl die mittlere tägliche VRE-Last als auch die Inzidenzdichte und die VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate waren gering. Zwar können VRE durchaus auch in der Unfallchirurgie Probleme bereiten, sind jedoch selten. Viel häufiger kommt es hier zu Infektionen mit Staphylokokken bzw. betrachtet man MRE, sind hier MRSA-Infektionen zu nennen [163].

Die Abteilung der Pädiatrie wurde durch die Stationen 81, 82, 83 und 84 repräsentiert. Die Stationen 82 und 83, welche hämatoonkologische Patienten, u.a. auch nach Stammzelltransplantation betreuen, hatten keine VRE-Tage zu verzeichnen. Dies ist insofern verwunderlich, als dass Flokas et al. 2016 in einer Übersichtsarbeit mittlere Kolonisationsraten von 23 % bei Kindern mit hämatoonkologischen Erkrankungen konstatierten. Keine der untersuchten Studien zu hämatoonkologischen Patienten stammte jedoch aus Deutschland [164]. Auch auf der pädiatrischen Intensivstation wurden nur wenige VRE-

Patienten behandelt. Allerdings muss hier bemerkt werden, dass es sich bei der Station 81 mit sechs bis acht Betten um eine der kleinsten Stationen am UKR handelte. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug hier 3,0 %, dies deckt sich annähernd mit der von Flokas et al. gemittelten VRE-Prävalenz von 5 % auf pädiatrischen Intensivstationen [164]. Die Station 84, welche schwerpunktmäßig Kinder mit hepatischen Erkrankungen behandelte, hatte die meisten VRE-Tage vorzuweisen. Hier wurden unter anderem Kinder mit angeborener Leberfunktionsstörung zur Durchführung einer Lebertransplantation behandelt, waren immunsupprimiert und wurden häufig mehrmals im Untersuchungszeitraum stationär aufgenommen. In der Folge kam es zu einer Kumulation mehrerer Risikofaktoren [131,164,165].

Nachstehend erfolgt eine detaillierte Betrachtung der Stationen, welche sich als Risikobereiche mit hoher VRE-Belastung unter endemischen Bedingungen am UKR herauskristallisierten. Hierbei handelte es sich primär um Patienten der Gastroenterologie, der Hämatonkologie, der Nephrologie, sowie der operativen und internistischen Intensivstationen. Eine Mittelposition nahmen die viszeralchirurgischen Normalstationen ein.

5.4.1 Gastroenterologie – die Stationen 14 und 15

Die beiden gastroenterologischen Stationen verzeichneten die mit Abstand meisten VRE-Fälle im Untersuchungszeitraum (Station 14 n = 119, Station 15 n = 98). Dies erklärt sich unter anderem dadurch, dass viele bekannte VRE-Träger stationär aufgenommen wurden, häufig auch mehrmals im Untersuchungszeitraum. Diese wiederholten stationären Aufnahmen bekannter VRE-Träger hatten eine hohe mittlere tägliche VRE-Last und Inzidenzdichte zur Folge.

Gastroenterologische Patienten sind sowohl für Kolonisationen als auch für Infektionen mit VRE prädestiniert, wodurch sich diese hohe Belastung erklären lässt [7,166]. Enterokokken sind natürlicherweise Teil des Darmmikrobioms und können somit Teil des Erregerspektrums bei gastrointestinalen Erkrankungen wie Cholangitiden oder Peritonitiden sein. Viele der am UKR behandelten Patienten waren auf der Warteliste für eine Lebertransplantation, infolge einer Leberzirrhose unterschiedlicher Genese oder waren aufgrund letzterer in Behandlung. Ein häufiges und auch problematisches Krankheitsbild dieser Patienten ist die spontan bakterielle Peritonitis. Zuletzt wurden bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis steigende Zahlen von MRE, unter anderem auch VRE, beschrieben. Dies führten die Autoren auf den hohen Verbrauch prophylaktisch einge-

setzter Fluorchinolone zurück mit den hieraus resultierenden Resistenzen und einer Verschiebung des Erregerspektrums [167,168]. VRE-Kolonisationen bei Patienten mit Leberzirrhose sind mit einer erhöhten Mortalität und Infektionsrate assoziiert [169,170], ebenso auch bei Patienten nach einer Lebertransplantation. McNeil et al. veröffentlichten 2006 eine große Studie zur VRE-Kolonisations- und Infektionsrate bei Patienten, welche auf der Warteliste für eine Lebertransplantation gelistet waren. Insgesamt zeigte sich eine Kolonisationsrate von 13,0 %. Insgesamt 32 % der Patienten erlitten nach erfolgreicher Transplantation eine VRE-Infektion [169]. Weiterhin ist zu vermerken, dass in der Gastroenterologie am UKR häufig Carbapeneme und Vancomycin zur antibiotischen Therapie eingesetzt werden. Beide Antibiotikaklassen sind Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation bzw. -Infektion [6,54,58,133,171].

Im Untersuchungszeitraum ließen sich für die Station 14 weniger potenzielle Transmissionen beobachten als für die Station 15, obwohl hier mehr VRE-Patienten, Fälle und Tage zu verzeichnen waren. Die möglichen Transmissionen auf der Station 14 standen nicht mit größeren Ausbruchsgeschehen in Zusammenhang. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums traten zwar in kurzem Zeitraum drei nosokomiale Fälle auf, waren jedoch nicht alle dem gleichen Resistenzgenotyp zuzuordnen, sodass ein gleicher Enterokokkenstamm nicht anzunehmen war.

Die höhere Anzahl potenzieller Transmissionereignisse der Station 15 ließ sich zum größten Teil auf ein begrenztes Ausbruchsgeschehen über zwei Monate hinweg gegen Ende des Untersuchungszeitraums zurückführen. In den übrigen Monaten war die VRE-Situation stabil und ohne vermehrte potenzielle nosokomiale Transmissionen, trotz vieler bekannter VRE-Träger. Eine Typisierung mittels cgMLST war für diese Stationen nicht erfolgt. Zu beobachten waren jedoch potenzielle nosokomiale Transmissionen sowohl von *vanA*-VRE als auch *vanB*-VRE. Dies lässt das gleichzeitige gehäufte Auftreten unterschiedlicher Enterokokkenstämme vermuten. Durch die vielen gleichzeitig auftretenden nosokomialen Fälle und zusätzlichen Aufnahmen bekannter VRE-Träger entstand zu diesem Zeitpunkt eine hohe akute Belastung mit VRE-Patienten. Hieraus resultierte vermutlich ein erhöhter personeller Aufwand, welcher bei unverändertem Personalschlüssel eine Überbelastung des Personals zur Folge hatte. Eine solche Konstellation geht häufig zu Lasten der essenziellen Basishygiene, was in erhöhten Transmissionereignissen bei zugleich hoher VRE-Belastung resultieren kann [172,173].

5.4.2 Viszeralchirurgie – die Stationen 48, 56 und 57

Betrachtet man die chirurgischen Normalstationen, trugen die viszeralchirurgischen Stationen 48, 56 und 57 am meisten zur VRE-Belastung des UKR bei. So verzeichneten diese drei Stationen 127 VRE-Fälle (Station 48 n = 32, Station 56 n = 45, Station 57 n = 50) und 1149 VRE-Tage (Station 48 n = 313, Station 56 n = 407, Station 57 n = 429). Insgesamt lagen sie hier jedoch hinsichtlich der absoluten VRE-Zahlen unterhalb der gastroenterologischen Normalstationen 14 und 15, bei ähnlicher Patientenpopulation (siehe Kapitel 5.4.1). Wie auch bereits auf den gastroenterologischen Stationen zu beobachten, waren die viszeralchirurgischen Patienten häufig mehrfach im Untersuchungszeitraum stationär, wenn auch nicht in diesem Ausmaß. Die mittlere tägliche VRE-Last der Station 48 war mit 4,3 % geringer als die der beiden anderen Stationen mit 5,5 VRE-Tagen pro 100 Patiententage. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein Teil der hier behandelten Patienten der Abteilung für Augenheilkunde zuzuordnen waren und VRE hier in der Regel nur eine untergeordnete Rolle spielen [174]. Für Patienten der Viszeralchirurgie kann man ähnliche Risikofaktoren aufführen wie für die gastroenterologischen Patienten (siehe Kapitel 5.4.1). Die Patienten wurden im Idealfall in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von beiden Abteilungen gemeinsam betreut. Die höhere Inzidenzdichte der gastroenterologischen Stationen ließe sich hierdurch erklären, dass dort die langfristige Behandlung – nach Abschluss chirurgischer Versorgungsmaßnahmen – erfolgte und es häufig erst im Verlauf eines oder mehrerer stationärer Aufenthalte zu einer Kolonisation mit VRE kommt [46,121].

Die Station 48 verzeichnete zwar die wenigsten VRE-Tage der viszeralchirurgischen Stationen, gemeinsam mit der Station 57 jedoch die meisten nosokomialen Fälle (n = 7). Daraus resultierte eine leicht überdurchschnittliche VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate. Größere Ausbrüche waren nicht zu erkennen, jedoch traten mögliche Transmissionsereignisse dreimal gepaart auf. Dies könnte hieraus resultieren, dass bei einem positiven VRE-Nachweis als Reaktion Screeningmaßnahmen eingeleitet wurden und somit die Detektion weiterer VRE-Fälle erfolgte, welche aufgrund fehlender Eingangsscreenings initial unentdeckt blieben [46,51]. Die Station 56 verzeichnete kaum nosokomiale Fälle, obwohl hier die meisten VRE-Tage der viszeralchirurgischen Normalstationen registriert wurden. Zwei potenzielle Transmissionen traten zu einem Zeitpunkt auf, als eine akut hohe Belastung mir bekannten VRE-Patienten zu beobachten war. Auf der Station 57 konnte im ersten Drittel des Untersuchungszeitraums ein Ausbruch mit drei nosokomialen Fällen beobachtet werden. Hier war jedoch kein Indexpatient zeitgleich auf der Station, sodass davon ausgegangen werden muss, dass einer der Patienten

bereits zuvor VRE-Träger war oder bis zu diesem Zeitpunkt nicht detektierte VRE-Patienten als Überträger zeitgleich stationär waren.

Insgesamt war somit nur auf der Station 57 ein limitiertes Ausbruchsgeschehen zu beobachten. Dies ist insofern als positiv zu bewerten, da laut der Ausbruchstatistik des RKI, nach internistischen und hämatologischen, am häufigsten chirurgische Stationen von Ausbrüchen betroffen sind [6]. Bei viszeralchirurgischen Eingriffen lassen sich häufig Enterokokken als Erreger nachweisen. In der Erregerstatistik des NRZ bei abdominalchirurgischen Eingriffen wurde ein Anteil an Enterokokken von 29,5 % angegeben, der Anteil von VRE mit 3,2 % [175]. Insbesondere bei Wundheilungsstörungen und Revisionseingriffen sind Enterokokken mit bis zu 58,4 % nachweisbar [176]. Da es sich jedoch häufig um polymikrobielle Wundinfektionen handelt, ist fraglich, inwieweit Enterokokken hier klinische Relevanz haben und ggf. antibiotisch therapiert werden müssen [6,176]. Nicht zu unterschätzen sind jedoch auch indirekte Folgen für solche Patienten wie eine mögliche schlechtere pflegerische und medizinische Versorgung infolge der Isolierung, welche insbesondere bei Wundinfekten essenziell ist [60,75].

5.4.3 Nephrologie – die Station 17

Die nephrologische Station 17 verzeichnete im Untersuchungszeitraum eine hohe VRE-Belastung mit einer Inzidenzdichte von 8,0 VRE-Fällen auf 1000 Patiententage, Mehrfachaufnahmen bekannter VRE-Träger und einer überdurchschnittlichen Verweildauer dieser Patienten mit 12,4 VRE-Tagen pro Aufenthalt. Dies hatte zur Folge, dass im Mittel 9,9 % der Patienten VRE-Träger waren.

Viele der hier behandelten Patienten hatten eine terminale Niereninsuffizienz und waren dementsprechend dialysepflichtig. Mehrere Studien stellten hohe VRE-Kolonisationsraten unter hämodialysepflichtigen Patienten fest, sowohl im Krankenhaus als auch in ambulanten Einrichtungen [125,177–179]. Zacharioudakis et al. (2015) konstatierten eine VRE-Prävalenz von 6,2 % in ambulanten Dialysezentren. Studien mit hospitalisierten Patienten berichteten von entsprechend höheren Prävalenzen, allerdings mit regionalen Unterschieden [179–181]. Kee et al. betonten diesbezüglich höhere Prävalenzen unter Patienten an Kliniken der Versorgungsstufe III wie dem UKR [178]. Insgesamt lässt sich von einer endemischen Situation unter diesen Patienten sprechen [46].

Ein Großteil nephrologischer Patienten weist Komorbiditäten auf. Häufig ist eine Niereninsuffizienz auch die Folge einer diabetischen oder hypertensiven Nephropathie [182]. So wurde Diabetes mellitus *per se* als Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation

identifiziert [58]. Zudem sind die Patienten häufig und für einen langen Zeitraum hospitalisiert. Dies spiegelte sich auch in dieser Studie durch die längere Verweildauer und die wiederholten stationären Aufnahmen der Patienten wider. Auf der einen Seite wird hierdurch das Risiko einer VRE-Kolonisation erhöht, auf der anderen Seite zeigt sich bei VRE-Patienten auch eine längere Dauer der Hospitalisierung [178,180,183–185]. Obgleich dieser hohen Kolonisationsraten kamen einige Studien zu dem Schluss, dass unter dialysepflichtigen Patienten keine erhöhtes Infektionsrisiko mit VRE besteht [180,181,185]. Auch im Rahmen dieser Studie stammte lediglich eine positive Blutkultur von der Station 17. Ein weiterer Risikofaktor, welcher den hohen Anteil an VRE-Kolonisationen auf der Station 17 erklären kann, ist, dass diese Patienten bei polymorbidem Zustand zum einen häufig und zum anderen auch inadäquat antibiotisch behandelt werden [186–188]. Unter den hämodialysepflichtigen Patienten stellen jene, welche auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen bzw. bereits eine solche erhalten haben eine besonders risikogefährdete Patientengruppe dar. Als zusätzliche Risikofaktoren sind hier noch eine relevante Immunsuppression sowie eine häufig vorherrschende Malnutrition zu nennen [189]. Eine Infektion mit MRE wird bei dieser Patientenpopulation insgesamt mit einer schlechteren Prognose bezüglich Abstoßungsreaktionen und der Überlebensrate in Verbindung gebracht [190].

Trotz der hohen VRE-Belastung auf der Station 17 war die VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate unterdurchschnittlich. Hier muss erwähnt werden, dass im Zeitraum vor der Datenerfassung für diese Studie sehr viele nosokomiale Fälle bei einem für die Stationsgröße unterdurchschnittlichen Verbrauch an Händedesinfektionsmitteln zu verzeichnen waren. Vergleicht man die Händedesinfektionsraten der Jahre 2017 und 2018 dieser Station, so ließ sich ein Anstieg des Verbrauches an Händedesinfektionsmittel um 33 % beobachten, die Anzahl der Händedesinfektionen pro Patiententag nahm um 37,5 % zu (2017 n = 16, 2018 n = 22)². In den ersten drei Monaten des Untersuchungszeitraums war lediglich ein mögliches Übertragungsereignis zu erkennen, obwohl insgesamt viele bekannte VRE-Patienten stationär waren. Dieser Befund sowie die insgesamt unterdurchschnittliche VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate könnten als eine erste positive Entwicklung durch ein verbessertes Hygienemanagement zu interpretieren sein.

In einem Zeitraum von drei Monaten in der Mitte des Untersuchungszeitraums fanden mehr als die Hälfte der nachzuvollziehenden potenziellen Transmissionen statt. Ein

² Unveröffentlichte Daten der Abteilung für Hygiene und Infektiologie der Universitätsklinik Regensburg. Erhebung im Rahmen des KISS zur Erfassung der Händedesinfektion.

Eingangsscreening ließ sich nur bei einem der nosokomialen Fälle auf der Station 17 verzeichnen. Aufgrund der hohen Transmissionsgefahr in der Nephrologie, die sich auch hier am UKR vermuten ließ, forderten Humphreys et al. (2014) unter anderem eine aktive Surveillance bei diesen Patienten [177]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass Park et al. im Jahr 2011 im Rahmen einer Studie zeigen konnten, dass bei dialysepflichtigen Patienten mit drei negativen Perianal- / Rektalabstrichen, ein Drittel der Patienten im Verlauf erneut einen positiven Abstrich zu verzeichnen hatten [113]. Zudem sollten das Ausmaß des Antibiotikaverbrauches und auch die Auswahl der Antibiotikaklassen bei diesen Patientengruppen mit Bedacht gewählt werden, um die modulierbaren Risikofaktoren zu minimieren.

5.4.4 Hämatoonkologie – die Stationen 20 und 21

Die beiden Stationen der Hämatoonkologie zeichneten sich im Untersuchungszeitraum durch eine sehr hohe VRE-Belastung aus. Auf der Station 21 wurden vorwiegend Patienten mit hochdosierten Chemotherapieschemata und anschließender autologer und allogener Stammzelltransplantation behandelt. Aufgrund der Immunsuppression mit entsprechendem Infektionsrisiko erfolgte auf dieser Station eine Umkehrisolierung. Die Station verzeichnete die meisten VRE-Tage (n = 985), welche sich jedoch auf nur halb so viele Patienten verteilten wie beispielsweise bei der gastroenterologischen Station 14 (n = 32). Die Patienten verweilten im Mittel für 19,3 Tage pro VRE-Fall, sodass trotz einer verhältnismäßig geringen Fall- und Patientenzahl, im Mittel 15,3 % der Patienten auf dieser Station VRE-Träger waren und ein potenzielles Transmissionsrisiko generierten. Für die Patienten der Station 21 wurde entsprechend dem Standard des UKR ein wöchentliches MRE Screening durchgeführt, welches auch VRE einschloss. Die mittlere tägliche VRE-Last bildet somit auf dieser Station ziemlich genau den tatsächlichen Kolonisationsdruck ab bzw. das Risiko anderer Patienten, einen VRE zu erwerben, da eine nahezu 100 %ige Screeningfrequenz anzunehmen war.

Verwunderlich ist die hohe Kolonisationsrate unter diesen Patienten nicht, da die Patienten multiple Risikofaktoren sowohl für eine VRE-Kolonisation als auch eine VRE-Infektion vereinten. Hierzu gehören zunächst einmal rezidivierende stationäre Aufenthalte und eine lange Verweildauer, was sich auch in unserer Studie am UKR zeigte [134,139,140]. Die Patienten dieser Station erhielten häufig eine Hochdosis-Chemotherapie mit konsekutiver Aplasie und somit auch Neutropenie. Infolge einer solchen Immunsuppression steigt das allgemeine Infektionsrisiko deutlich an

[46,59,134,139,140]. Breitbandantibiotika, um die Patienten prophylaktischen abzudecken, üben zusätzlich einen Selektionsdruck zugunsten von VRE aus und führen zu langfristigen Veränderungen des Darmmikrobioms [61,140,191]. Durch die zytostatische und antibiotische Therapie leiden die Patienten zudem häufig an Diarrhoen, welche auf der einen Seite die Transmission begünstigen, auf der anderen Seite Zeichen einer Schädigung der Darmmukosa darstellen. Hierdurch wird ein Übertritt intestinaler Bakterien – und somit auch VRE – in die Blutstrombahn erleichtert [46,191].

Insbesondere vor diesem Hintergrund ist eine hohe Kolonisationsrate – wie sie auch auf der Station 21 im Untersuchungszeitraum vorherrschte – unter diesen Patienten als problematisch anzusehen. Vydra et al. zeigten in einer Kohorte mit Patienten nach Stammzelltransplantation, dass VRE-kolonisierte Patienten ein höheres Risiko für eine VRE-Sepsis vorwiesen, was wiederum mit einer Mortalität von bis zu 38 % verbunden war [192]. Auch Tavadze et al. berichteten im Rahmen einer großen Studie über 14 Jahre hinweg über eine hohe Rate an VRE-Septikämien mit 10 % unter Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und eine Mortalität von 88 %. Letztere führten die Autoren jedoch häufig nicht auf die VRE-Infektion zurück, sondern sahen diese insgesamt als Hinweis für einen komplizierten Verlauf nach Transplantation [193]. Interessanterweise wurden am UKR im gesamten Untersuchungszeitraum keine positiven Blutkulturen erfasst, welche von der Station 21 stammten. Auch Nachweise einer Bakteriämie bei Patienten der Intensivstationen 92 und 93 stammten nicht von Patienten, welche zuvor auf der Station 21 stationär waren. Eine Erklärung hierfür könnte ein umsichtiger Einsatz antibiotischer Therapien bei bekannten VRE-Patienten auf dieser Station sein. Dies konnte jedoch aufgrund mangelnder Einsicht in die Patientenakte nicht nachvollzogen werden und ist daher nur eine Mutmaßung. So zeigten Satlin et al. zwar, dass VRE die häufigsten Erreger einer Septikämie an einem US-amerikanischen Krankenhaus waren, das Auftreten einer Bakteriämie sich jedoch maßgeblich durch die antibiotische Therapie mit Verzicht auf Meropenem und Vancomycin beeinflussen ließ [194].

Trotz einer aktiven Surveillance auf der Station 21 kam es im Untersuchungszeitraum zu 13 nosokomialen Fällen, wobei acht dieser Fälle dem dominanten Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 zuzuordnen waren. Dieser zeichnete sich durch ein sprunghaftes Auftreten einige Wochen nach Beginn des Untersuchungszeitraums aus. Vier zeitgleiche nosokomiale Fälle konnten dank des WGS auf genetisch nah verwandte VRE dieses Stamms zurückgeführt werden. Durch die Kombination der molekulargenetischen Untersuchung und vorangegangene Screeninguntersuchungen kann somit mit ziemlicher Sicherheit von Transmissionseignissen gesprochen werden. Auch zwei weitere nosokomiale Fälle des ST80 / CT1065 im Verlauf waren auf Basis der cgMLST genetisch

nicht unterscheidbar. Interessanterweise konnte jedoch in beiden Fällen kein Indexpatient nachgewiesen werden, alle Patienten waren kurz zuvor negativ gescreent worden. Gleiches galt auch für zwei weitere einzelne nosokomiale Fälle des ST80 / CT1065.

Zwei weitere zeitgleiche nosokomiale Fälle waren dank des WGS für Enterokokken des ST78 / CT894 zu belegen, einem Stamm, welcher für 2018 auch vom RKI in Deutschland gehäuft registriert wurde [21]. Weder in diesen Fällen noch für einzelne nosokomiale Fälle zuvor gescreenter Patienten mit Nachweis des ST80 / CT2478 und des ST721 / 1573 ließ sich bei bekannten VRE-Trägern ein nah verwandtes cgMLST-Muster in den Isolaten nachweisen. Dies ist insofern verwunderlich, weil die Patienten der Station 21 in Umkehrisolierung waren und somit die Station nicht verließen. Eine Transmission außerhalb der Station durch selbstständige Bewegungen im Krankenhaus war somit bei dieser Patientenpopulation sehr unwahrscheinlich. Eine unbemerkte Kolonisation sollte durch das regelmäßige MRE-Screening und das Eingangsscreening frühzeitig bemerkt werden. Denkbar ist hier, dass zum Zeitpunkt des Screenings die Erregerdichte an VRE unter der Nachweisgrenze lag und beispielsweise durch Antibiotikagabe ein Selektionsdruck, verbunden mit einer Zunahme an VRE, ausgelöst wurde (siehe auch Kapitel 5.1.4), [3,62,113]. In Zusammenhang mit dem Auftreten neuer klonaler VRE-Stämme wird auch die Transmission von *vanA*- bzw. *vanB*-Transposons auf hospital-adaptierte VSE diskutiert [96,110,111]. Im Besonderen konnten Sievertsen et al. (2013) die Transmission des *vanB*-Transposons von Anaerobiern auf VSE mit konsekutiver klonaler Ausbreitung eines neuen Stammes nachweisen [111]. Diese Überlegung kommt auch für die Station 21 durchaus in Frage.

Eine weitere Beobachtung für die Station 21 war, dass bis zum Auftreten des ST80 / CT1065 die meisten VRE-Transmissionen dem ST117 zuzuordnen waren. Hier war auch kurz vor bzw. zu Beginn des Untersuchungszeitraums ein größerer Ausbruch auf dieser Station zu beobachten. Die sequenzierten Isolate waren genetisch nah verwandt und einem Cluster zuzuordnen. Sie waren jedoch teilweise molekulargenetisch zu verschieden, als dass Transmissionen auf dieser Station anzunehmen waren. So setzte sich dieses Cluster aus drei verschiedenen CT zusammen, mit Unterschieden in bis zu 30 Genloci (CT35, CT3291, CT3280). Die Vermutung liegt nahe, dass Enterokokken dieses Clusters bereits im Vorfeld am UKR zirkulierten und es durch getrennt ablaufende Mutationen zum Auftreten unterschiedlicher CT kam. Mit vier Proben von vier Patienten waren die meisten dieser Isolate ST117 / CT3280 zuzuordnen. Diese waren anhand der cgMLST nicht unterscheidbar, sodass hier sehr wahrscheinlich nosokomiale Transmissionen stattfanden.

Unklar ist, was diesen abrupten Wechsel mit überwiegend nachzuweisenden Enterokokken des ST80 / CT1065 und nicht mehr des ST117 ausgelöst haben könnte [96,110]. Seit 2017 erfolgt auch vom RKI die molekulargenetische Sequenzierung positiver Blutkulturisolate mittels cgMLST. Deutschlandweit vorherrschend war hier insbesondere ST117 / CT71. Daneben zeigte sich erst ab 2018 das neue Auftreten des auch auf der Station 21 dominanten Enterokokkenstamms ST80 / CT1065. Während die Autoren Enterokokken des Stammes CT71 in ganz Deutschland beobachten konnten, konzentriert sich der Stamm CT1065 primär auf den süddeutschen Raum [21].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass dank des WGS mehrere Transmissionsereignisse mit hoher Wahrscheinlichkeit belegt werden konnten. Gleichzeitig waren jedoch vermutete Ausbrüche wie des ST117 zu Beginn des Untersuchungszeitraums zu widerlegen. Dies nur auf Basis der Ganzgenomsequenzierung. Zudem wurden neue Fragen aufgeworfen durch den Umstand, dass bei Patienten mit negativem Screeningergebnis im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes ein VRE-Nachweis erfolgte, trotz Fehlen eines klaren Indexpatienten. Ähnliche Beobachtungen machten Liese et. al (2019) im Rahmen einer siebenjährigen Ausbruchsstudie mittels WGS am Universitätsklinikum Tübingen. So ließen sich zwar auf der einen Seite Transmissionsereignisse nachweisen, jedoch in einem geringeren Ausmaß, als es zunächst bei alleiniger Betrachtung der epidemiologischen Daten den Anschein hatte. Als Ursache hierfür sahen die Kollegen insbesondere den regen Patientenaustausch zwischen kleineren Krankenhäusern und der Universitätsklinik als Ort der hochspezialisierten Zentrumsmedizin [145].

Ein anderes Bild zeichnete sich auf der Station 20 ab. Trotz einer hohen VRE-Belastung kam es im Untersuchungszeitraum nur zu drei möglichen Transmissionsereignissen. Zwei dieser potenziellen Transmissionen waren dem auch auf dieser Station dominierenden Enterokokkenstamm CT80 / ST1065 zuzuschreiben ($n = 6$, bzw. 46,1 %). Eine direkte nosokomiale Transmission ließ sich jedoch nicht beweisen. Die mittlere tägliche VRE-Last betrug 9,5 % und war somit niedriger als auf der Station 21. In einer Übersichtsarbeit von Alevizakos et al. aus dem Jahr 2016 wurde eine durchschnittliche VRE-Prävalenz bei onkologischen Patienten von 20 % angegeben [139]. Eine aus Deutschland stammende Studie gab eine Prävalenz der Kolonisation von 10 % unter hämatologischen Patienten an [195]. Es muss betont werden, dass nicht für alle Patienten der Station 20 Isolate sequenziert wurden, wie dies bei der Station 21 der Fall war. Hieraus ergab sich ein unvollständiges Bild. Die VRE-Tage-assoziierte nosokomiale VRE-Rate war mit 3,61 nosokomialen Fällen auf 1000 Patiententage sehr niedrig. Die meisten VRE-Patienten waren im Vorfeld bekannt oder wurden im Rahmen eines Eingangsscreenings detektiert.

Die große Diskrepanz zwischen den beiden Stationen lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass sich die Patienten der Station 21 insgesamt in einem schlechteren Allgemeinzustand befanden und somit eine Transmission durch den intensiven Pflegeaufwand eventuell begünstigt werden konnte. Auch die bereits zuvor erwähnten Möglichkeiten einer initial unbemerkten Kolonisation oder Übertragung eines *vanB*-Transposons von Anaerobiern auf VSE bei stark immunsupprimierten Patienten müssen bedacht werden. Hinzu kommt, dass die Patienten die Station nicht verlassen und somit über eine lange Zeitspanne auf geringem Raum einem hohen Risiko, infolge der hohen mittleren täglichen VRE-Last, ausgesetzt waren.

5.4.5 Internistische Intensivstationen – die Stationen 92 und 93

Zumeist sind lebensbedrohliche Zustände die Indikation für die Verlegung auf die Intensivstation, sodass diese Patienten häufig schwer krank sind. Aufgrund ihrer zu behandelnden Erkrankungen weisen sie bereits viele Risikofaktoren auf, welche sich je nach Fachabteilung unterscheiden (siehe Kapitel 5.4, 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3 und 5.4.4). Die Patienten sind meistens antibiotisch vorbehandelt, oft muss in diesen Fällen auf Reserveantibiotika zurückgegriffen werden. Papadimitriou-Olivgeris et al. (2016) stellten in einer prospektiven Studie fest, dass 59,2 % der VRE-kolonisierten Patienten Carbapeneme und sogar 66,2 % Glykopeptide zur antibiotischen Therapie erhalten hatten. Als weitere intensivmedizinisch spezifischen Risikofaktoren wurden auch eine Glukokortikoidtherapie sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten wie chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus genannt [131]. Zudem werden an den Patienten häufig invasive Maßnahmen durchgeführt. So sind nasogastrale Sonden zur Ernährung, zentralvenöse Zugänge, Blasendauerkatheter und eine invasive Beatmung ebenfalls mit einem erhöhten VRE-Risiko zu assoziieren [177,196].

Die Station 92 trug die mit Abstand größte mittlere tägliche VRE-Last mit 19,8 VRE-Tagen auf 100 Patiententage. Sie lag somit auch deutlich vor der Station 21 (15,3 %). Eine regelmäßige aktive Surveillance wurde jedoch im Gegensatz zur Station 21 nicht durchgeführt. In 37,5 % der Fälle war ein Eingangsscreening zu verzeichnen (n = 6). Die veröffentlichten Prävalenzdaten von VRE auf Intensivstationen variieren stark, haben im Verlauf der letzten Jahre jedoch zugenommen [197]. Renschmidt et al. postulierten 2017 für die Charité Berlin eine Prävalenz der VRE-Fälle von 20 % auf allen Intensivstationen, bei einer nosokomialen Inzidenzdichte von 1,2 VRE-Fällen je 1000 Patiententage [198]. Die Station 92 lag hier mit einer nosokomialen Inzidenzdichte von 3,8 VRE-Fällen je 1000 Patiententage deutlich darüber. Jedoch muss betont werden, dass es sich bei

der Studie von Remschmidt et al. um einen Mittelwert verschiedener Intensivstationen handelte. Die Station 92 bringt allein aufgrund der Risikofaktoren gastroenterologischer Patienten (siehe Kapitel 5.4.1) in Kombination mit den spezifischen Risikofaktoren der Intensivmedizin ein höheres VRE-Risiko mit sich.

Mit der operativen Intensivstation 90 waren für die Station 92 hier die häufigsten nosokomialen Fälle zu beobachten ($n = 16$), obwohl die Station nur die Hälfte der Patiententage im Vergleich zur Station 90 verzeichnete. Ziakas et al. (2013) konstatierten im Rahmen einer Metaanalyse von 37 Studien zur VRE-Prävalenz auf Intensivstationen, dass der Anteil der neu erworbenen VRE-Kolonisationen bzw. VRE-Infektionen in etwa so hoch anzusetzen sei, wie die VRE-Prävalenz bei Aufnahme [142].

Betrachtet man die nosokomialen Fälle dieser Station auf molekulargenetischer Ebene, so ergaben sich Unterschiede im Vergleich zu den anderen Stationen. Zwar war insgesamt unter den sequenzierten Isolaten der Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 vorherrschend ($n = 11$, bzw. 32,3 %), jedoch waren nur zwei nosokomiale Fälle hierdurch verursacht. Zeitgleich waren zwar Patienten mit Nachweis des gleichen Enterokokkenstamms stationär, bei sechs bzw. acht Allelen Unterschied war eine nosokomiale Transmission jedoch unwahrscheinlich, sodass für den ST80 / CT1065 auf dieser Station keine Transmissionen belegt werden konnten.

Auf den ersten Blick schien auf der Station 92 ein prolongierter Ausbruch mit *vanA*-VRE vorzuliegen, welcher sich bei molekulargenetischer Betrachtung jedoch aus drei genetisch verschiedenen Enterokokkenstämmen zusammensetzte. Die ersten drei nosokomialen Fälle ab Mitte des Untersuchungszeitraums ließen sich alle auf den Stamm ST80 / CT2739 zurückführen. Dieser Enterokokkenstamm trat im Rahmen der Typisierung dieser Arbeit nur in diesem Zusammenhang auf; bei genetisch nah verwandten VRE lagen Transmissionsereignisse mit großer Wahrscheinlichkeit vor. Auch in den bisherigen Ergebnissen der molekulargenetischen Typisierungen mittels cgMLST des NRZ wurde dieser Stamm nicht aufgeführt [21]. Inwieweit Enterokokken des ST80 / CT2739 auf den gastroenterologischen Normalstationen vertreten waren, konnte nicht beurteilt werden, da nur eine punktuelle molekulargenetische Typisierung der Patienten mit vorangegangenem Screening auf der Station 92 erfolgte. Interessant ist insbesondere, dass der Erstnachweis dieses Enterokokkenstamms bei einem Patienten mit initial negativem Screeningbefund und ohne entsprechenden Indexpatienten erfolgte. Im Vergleich zur Station 21 muss dies jedoch relativiert werden. Zwar erhielten alle Patienten ein Screening, in einem Fall jedoch auf einer anderen Station. Zudem ist bei nicht konsequent umgesetztem Eingangsscreening die tatsächliche VRE-Belastung nur

annähernd abzuschätzen, mit möglicher Transmissionsquelle bisher unentdeckter VRE-Patienten. Insgesamt ist bei isoliertem Nachweis dieses Stamms am UKR und auch auf Grundlage der bisherigen Daten des NRZ an die Möglichkeit einer Transmission des *vanA*-Transposons auf einen hospital-adaptierten VSE-Stamm zu denken. Die meisten bisherigen Studien diesbezüglich beziehen sich jedoch auf die *de-novo* Bildung von *vanB*-VRE [97,98,110]. Einzig Pinholt et al. (2015) untersuchten 132 *vanA*-positive VRE-Isolate mittels MLST und WGS (SNP), welche während eines Ausbruches in Dänemark zwischen 2012 und 2013 auftraten. Im Unterschied zur MLST konnten Pinholt et al. mittels WGS auf der einen Seite eine polyklonale Struktur der gehäuften VRE-Fälle aufzeigen, auf der anderen jedoch innerhalb der Cluster Transmissionereignisse. Als mögliche Ursache für diese Polyklonalität diskutierten die Autoren die Transmissionen des *vanA*-Gens auf hospital-adaptierte VSE [144]. Diese Überlegung kommt auch für die Station 92 infrage. Weitere Übertragungereignisse waren durch Enterokokkenstämme des ST78 / CT894 sowie den ST117 / CT3247 zu belegen, wobei in letzterem Fall wiederum erneut ein Indexpatient fehlte.

Im Unterschied zur Station 92, welche von *vanA*-VRE dominiert wurde, waren auf der Station 93 bei Betrachtung der Linelist in Zusammenschau mit den Resistenzgenotypen *vanA* und *vanB* nur mögliche Transmissionen von *vanB*-VRE zu erkennen. Zudem traten die meisten Fälle im Rahmen zweier begrenzter Ausbrüche auf und waren nicht, wie auf der Station 92, über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg zu beobachten. Die molekulargenetischen Untersuchungen konnten zeigen, dass auch auf dieser Station der unter *vanB*-positiven VRE-Isolaten am UKR dominierende Stamm ST80 / CT1065 im April aufgetreten war. Interessanterweise schien der Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 auf den beiden Intensivstationen nicht über das Ausbreitungspotential zu verfügen, wie auf den Stationen 21 und 90. Zwei nosokomiale Fälle waren auf den ST80 / CT1065 zurückzuführen. Eine Transmission ließ sich belegen. Für die Station 92 relevanter war im Unterschied hierzu der ST117 / CT71, welcher in Deutschland zeitgleich am häufigsten nachgewiesen werden konnte [21]. So ließen sich in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums zeitgleiche Erstdiagnosen bei drei Patienten mit genetisch nah verwandten VRE des ST117 / CT71 erkennen. Einer dieser Patienten war bei Aufnahme auf die Station im Unterschied zu den anderen beiden nicht gescreent worden und konnte somit als unerkannter VRE-Träger in Betracht gezogen werden. Ein weiterer Nachweis dieses Enterokokkenstamms erfolgte bereits mehrere Monate zuvor zu Beginn des Untersuchungszeitraums bei einem zuvor negativ gescreenten Patienten ohne Nachweis eines potenziellen Indexpatienten. Auch hier ist

entweder an eine bereits vorhandene Kolonisation mit einer VRE-Erregerdichte unterhalb der Nachweisgrenze oder aber die Übertragungen des *vanB*-Gens auf hospital-adaptierte VSE zu diskutieren. Hierauf wurde bereits Kapitel 5.4.4 und 5.4.5 eingegangen [62,144].

Die Inzidenzdichte der nosokomialen Fälle mit 2,8 Fällen pro 1000 Patiententage war auf der Intensivstation 93 deutlich niedriger als auf der Intensivstation 92. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass auf dieser Station neben hämatoonkologischen und nephrologischen auch kardiologische Patienten postinterventionell zur Überwachung für wenige Tage verweilten. Letztere weisen häufig nicht die Multimorbidität der Patienten der Station 92 auf.

Zusammenfassend konnte eine hohe VRE-Belastung der Intensivstationen festgestellt werden. Bei Betrachtung der Enterokokkenstämme auf molekulargenetischer Ebene offenbarten sich teilweise polyklonale Muster, welche sich mit der bisherigen MLST-Methode nicht in diesem Detail hätten aufzeigen lassen. Insbesondere der ST80 bestach auf dieser Station durch eine hohe Divergenz mit insgesamt sieben unterschiedliche CT, welche genetisch stark differierten, lediglich für den CT2739 waren nosokomiale Transmissionen nachzuweisen. Eine Erklärung für diese Beobachtungen könnte das heterogene Bild der Patienten auf Intensivstationen sein, da diese von unterschiedlichen internistischen Stationen zuverlegt wurden. Hier wäre es im nächsten Schritt von Interesse, in einer größer angelegten Studie auch die Isolate von Patienten der zugehörigen Normalstationen auf Genomebene zu analysieren. Dies hätte den Rahmen dieser Arbeit überschritten, wird jedoch derzeit von der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie am UKR angestrebt.

5.4.6 Operative Intensivstation – die Station 90

Die Station 90 verzeichnete mit einer mittleren täglichen VRE-Last von 6,2 % eine deutlich geringere VRE-Belastung über das Jahr verteilt als die internistischen Intensivstationen. Chirurgische Intensivstationen sind häufig durch eine inhomogene Patientenpopulation charakterisiert. Neben schwerkranken Patienten werden Patienten auch nur für einige Tage zur postoperativen Überwachung nach größeren Eingriffen behandelt [199,200]. Eine VRE-Kolonisation und vor allem eine VRE-Infektion kann generell als Hinweis für die Schwere der Grunderkrankung gewertet werden [193].

Trotz der vergleichsweise geringeren täglichen VRE-Last, waren auf der Station 90 die mit Abstand meisten nosokomialen Fälle zu verzeichnen (n = 19), von welchen sich rein anhand der Betrachtung der *vanA*-/*vanB*-Resistenzgene und dem zeitgleichen Auftreten 15 mögliche Transmissionen vermuten ließen. Dies war unter anderem auf ein prolongiertes Ausbruchsgeschehen mit zehn potenziellen Transmissionen über einen Zeitraum von drei Monaten einige Wochen nach Beginn des Untersuchungszeitraums zurückzuführen. Es erfolgte eine molekulargenetische Analyse der Proben dieser Erstrnachweise und der Proben zeitgleich stationärer VRE-Träger. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild wie auf der Station 21 mit einem sprunghaften Anstieg von VRE des Enterokokkenstamms ST80 / CT1065 und insgesamt sechs hierauf zurückzuführenden VRE-Erstrnachweisen. Nosokomiale Transmissionen auf der Station 90 waren lediglich in einem Fall nachzuweisen. Zwei weitere molekulargenetisch nicht unterscheidbare Proben stammten von Patienten, deren stationäre Aufenthalte sechs Wochen auseinander lagen. Die Übertragung hatte vermutlich während eines Aufenthaltes auf einer chirurgischen Normalstation stattgefunden, auf welcher sich beide Patienten vorher zeitgleich aufgehalten hatten. Die Übertragung war aufgrund fehlender Screeningmaßnahmen jedoch nicht frühzeitig detektiert worden. Insgesamt ist die Station 90 ein gutes Beispiel dafür, dass ohne standardisiertes Screening die Aussagekraft darüber, wo eine VRE-Übertragung stattgefunden hat, nur eingeschränkt möglich ist. Für die Station 90 formal registrierte „nosokomiale Fälle“, konnten nach molekulargenetischen Gesichtspunkten nicht als tatsächlich auch hier stattgefundene Transmission belegt werden.

Zeitgleich mit den gehäuften Fällen des ST80 / CT1065 ließen sich zwei Fälle von *E. faecium* ST78 / CT894 nachweisen, vermutlich im Rahmen einer aktiven Surveillance während eines vermuteten Ausbruchs [6,26,152]. In diesem Fall waren die Isolate molekulargenetisch mittels WGS nicht unterscheidbar. Aufgrund fehlender Screeningbefunde war jedoch nicht nachvollziehbar, welcher der beiden Patienten initialer Indexpatient war oder ob beide VRE erst auf der Station 90 erworben hatten.

Zusammenfassend konnte das WGS aufzeigen, dass es sich bei dem vermuteten Ausbruch mit zehn nosokomialen Fällen um ein polyklonales Geschehen handelte. Lediglich für zwei Fälle konnten nosokomiale Transmissionen belegt werden. Insbesondere fehlende Aufnahmescreenings erschwerten die Beurteilung. Gleichzeitig konnte jedoch eine Dominanz des Enterokokkenstamms ST80 /CT1065 festgestellt werden, ebenso wie auf der Station 21. Ein Austausch der Patienten zwischen diesen beiden Stationen fand in der Regel nicht statt. Dies stützt die Vermutung, dass es sich um die klonale Ausbreitung eines neuen dominanten Stammes am gesamten UKR handelte, da die Patienten von unterschiedlichen chirurgischen Stationen zuverlegt wurden.

5.5 Schlussfolgerung

Seit dem erstmaligen gehäuften Auftreten von VRE in Deutschland zu Beginn des 21. Jahrhunderts ist eine zunehmende Verbreitung von VRE an Krankenhäusern in allen Bundesländern von endemischem Ausmaß zu beobachten. So postulierte das RKI 2019 im Jahresbericht zur aktuellen VRE-Lage in Deutschland einen deutlichen Anstieg an Einsendungen an das NRZ zur Typisierung, was die Autoren als Hinweis für vermutete Ausbrüche und vermehrte Transmissionen interpretierten [21]. Deutschland steht hier im europäischen Vergleich nicht allein. Nachdem sich Vancomycin-resistente Enterokokken zunächst insbesondere in den USA ausgebreitet hatten, lag die Resistenzrate gemäß der 2016 veröffentlichten Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft im mitteleuropäischen Raum bei 24,4 % unter *E. faecium*-Isolaten. Zuletzt waren insbesondere Länder wie Frankreich, oder die Romandie (CH) erfolgreich darin, durch ein straffes Regime mit Maßnahmenbündeln aus Screening, Kontaktisolierung und Schulungen des Krankenhauspersonals mit Fokus auf die Basishygiene und Raumpflege die VRE-Zahlen erfolgreich zu senken, bzw. trotz auftretender Ausbrüche niedrig zu halten [112,201–204]. So konnten Fournier et al. (2012) durch Implementierung eines „VRE-Kontroll-Programms“ die VRE-Zahlen deutlich reduzieren. Dies bedeutete neben erweiterter Screeningmaßnahmen insbesondere eine strenge Kontaktisolierung von VRE-Trägern und auch VRE-Kontaktpatienten in einzelne Kohorten, mit separat zugewiesenem Pflegepersonal und Verzicht auf Verlegung auf andere Stationen oder an andere Krankenhäuser [201]. Hier gilt es jedoch insbesondere negative Auswirkungen auf die betroffenen Patienten zu beachten, wie eine schlechtere gesundheitlichen Versorgung und Stigmatisierung mit psychosozialen Folgen [60,75].

Die durchgeführte Studie konnte zeigen, dass am UKR trotz breit angewandter Maßnahmen wie Screening im Hochrisikobereich, Kontaktisolierung und einer verstärkten Basishygiene, einzelne Fachdisziplinen wie die Gastroenterologie, die Hämatologie oder die Intensivstationen eine hohe VRE-Belastung vorwiesen. Die VRE-Belastung auf einzelnen Stationen ist wiederum ein wichtiger Risikofaktor für die Transmission von VRE, sodass es diese Dynamik zu durchbrechen gilt [201,205]. Als universitäre Klinik bildet das UKR im Rahmen dieser Studie die im Jahr 2018/2019 vorherrschende Lage in Deutschland mit VRE als problematischem, ressourcenintensivem MRE ab. Speziell für Südostdeutschland war im Rahmen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance ein Anstieg der VRE-Resistenzraten unter klinischen Isolaten von knapp 5 % im Jahr 2014 auf 35 % im Jahr 2017 zu beobachten [21]. Strikte Isolierungsmaßnahmen wie in Frankreich oder der Schweiz sind in einer endemischen Situation mit gleichzeitig bestehendem Personalmangel nur schwer umsetzbar [206,207]. Als weiterer Ansatz ist eine Verbesserung

der Oberflächenreinigung als Ansatz zu sehen. Dies vor dem Hintergrund, dass das individuelle Risiko einer VRE-Transmission allein dadurch steigt, wenn zuvor ein bereits entlassener VRE-Patient das Zimmer bewohnte [9,67,102]. So konnte im Rahmen der REACH-Studie von Mitchell et al. (2019) gezeigt werden, dass eine sorgfältige Oberflächen- und Umgebungsreinigung die Transmission von VRE deutlich verringern kann. Der Fokus wurde hier auf Kommunikation mit Schulung des Personals und praktischer Anleitung der implementierten Maßnahmenbündel gelegt. Beispielsweise erfolgte die verstärkte Reinigung nicht nur in der Umgebung bekannter VRE-Träger, sondern universell auf den Stationen [162]. Die Implementierung und korrekte Anleitung solcher erweiterter Hygienemaßnahmen ist initial mit einem deutlichen Mehraufwand verbunden, durch langfristige Senkung der Transmissionsrate ist jedoch neben Entlastung des Personals und der Patienten auch eine effektive Kostensenkung zu erzielen [208].

Ein weiterer wichtiger Schritt zur Eindämmung der Ausbreitung ist das Verständnis der Populationsstruktur der Enterokokken im Allgemeinen und VRE im Speziellen. Hier hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr das WGS als neue hochauflösende Typisierungsmethode ergeben, Einblicke in das plastische Genom der Enterokokken zu erhalten. Während in der Vergangenheit die PFGE insbesondere für Ausbruchsanalysen und die MLST für Populationsanalysen geeignet waren, vereint das WGS diese nun in einem [79,91,98,101,102]. Daher wurde das WGS zur Analyse der besonders stark von VRE betroffener Stationen des UKR sowie einzelner Ausbruchssituationen herangezogen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich im Untersuchungszeitraum der Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 ab Mai 2018 rasant ausbreitete und andere vorherrschende Stämme verdrängte, was einen deutlichen Anstieg der VRE-Zahlen in diesem und folgender Monate zur Folge hatte. In Kombination mit der zeitlichen Auflösung ließen sich einige direkte Transmissionsereignisse nachweisen, welche dank sorgfältiger Erfassung von Risikopatienten und Screeningmaßnahmen rasch erkannt werden konnten. Gleichzeitig konnte jedoch beobachtet werden, dass viele – anhand epidemiologischer Daten, der *van*-Klassifikation und der MLST vermutete Transmissionen – sich nicht bestätigen ließen. Häufig konnten Transmissionswege nicht nachvollzogen werden. Die Isolate gehörten zwar dem gleichen ST an, waren jedoch genetisch zu unterschiedlich, um zum Zeitpunkt des jeweiligen Erstnachweises direkt übertragen worden zu sein. Durch die Betrachtung der Alleldifferenzen des cgMLST-Schemas können Abweichungen von unter drei Mutationen in 1434 Genen eine zeitnahe nosokomiale Transmission wahrscheinlich machen. Liegen die Allelabweichungen über vier,

ist die Transmission eher unwahrscheinlich, zumindest auf derselben Station zur gleichen Zeit. Die Überlegung ist somit, dass einzelne Enterokokkenstämme, wie zum Beispiel der Stamm ST80 / CT1065 spezielle genetische Eigenschaften mitbringen, welche eine Verbreitung im Krankenhaus begünstigen. Erste Nachweise des ST80 / CT1065 waren nicht nur ab Mai 2018 zu registrieren, sondern gingen in dieser Studie bei der Analyse einzelner Isolate bis ins Jahr 2017 zurück. Es ist somit davon auszugehen, dass dieser Stamm bereits im Vorfeld unbemerkt am UKR zirkulierte und die vermehrte Nachweise im Mai 2018 nur die Spitze des Eisberges darstellten. In Zusammenschau mit der Beobachtung, dass häufig auch bei initial negativ gescreenten Patienten ein VRE-Nachweis erfolgte, ohne dass Indexpatienten eruiert werden konnten, muss auch die Übertragung von *vanA* bzw. *vanB*-Transposons auf hospitaladaptierte VSE diskutiert werden [96,110,111]. Diese Beobachtungen stellen Krankenhäuser rund um den Erdball vor eine große Aufgabe. Somit ist fraglich, ob allein die Detektion und Isolierung bekannter VRE-Träger ein sinnvolles Management zur Kontrolle der Ausbreitung darstellt. Es ist somit wichtig, nicht nur VRE als problematischen Erreger anzusehen, sondern auch krankenhausedaptierte VSE in hygienerelevante Überlegungen einzuschließen [96,97,110,111].

Andererseits schienen einzelne VRE-Stämme nicht das gleiche Ausbreitungspotential zu haben wie der ST80 / CT 1065. Sie ließen sich nur vereinzelt nachweisen, sodass in diesen Fällen spekulativ unnötigerweise Isolierungsmaßnahmen in vollem Umfang erfolgten. Um bestimmte Risikokonstellationen zu erkennen und adäquat reagieren zu können, ist es daher notwendig, die Populationsstruktur von Enterokokken aufzuschlüsseln, was nur durch konsequente Sequenzierung in Zusammenschau mit der zeitlichen Auflösung via Linelist möglich ist. Um den Schutz jedes einzelnen Patienten zu gewährleisten, müssen mögliche Risikofaktoren reduziert werden, z.B. durch regelmäßige und häufig auch zeitintensive Schulungen der Krankenhausmitarbeiter und konsequent umgesetzte Hygienerichtlinien, denn viele patienteneigene Risikofaktoren lassen sich nicht beeinflussen. Dies trifft nicht nur für VRE, sondern MRE im Allgemeinen. Auch der Antibiotikaverbrauch muss deutlich reduziert werden, da hierdurch eine Selektion von VRE begünstigt wird. Hier greifen Maßnahmen des *antibiotic stewardship* (ABS), welches zunehmend an Bedeutung gewinnt [209,210].

Zusammenfassend konnte diese retrospektive Studie einen wichtigen Beitrag zum Verständnis möglicher Transmissionswege von VRE in Zusammenschau mit deren genetischer Populationsstruktur leisten. Für eine erfolgreiche Transmissionskontrolle ist ein umfassendes Verständnis der Populationsstruktur der Enterokokken – gleich ob VRE oder VSE – auf Basis des WGS essenziell. Erst hierdurch besteht die Möglichkeit, im

nationalen und internationalen Austausch präventive und Ausbruchs-kontrollierende Maßnahmen sinnvoll einzusetzen und im Sinne der Patienten bedarfsgerecht anzupassen.

5.6 Limitationen und Ausblick

Wie bereits teilweise zuvor beschrieben, hat diese Arbeit Limitationen, derer wir uns durchaus bewusst sind. Am UKR wurde, mit Ausnahme der Station 21, kein regelmäßiges und standardisiertes VRE-Screening bei stationärer Aufnahme durchgeführt. Es ist somit möglich, dass die tatsächliche VRE-Belastung des UKR höher lag und Patienten bis zum Endpunkt dieser Studie trotz einer Kolonisation nicht als VRE-Träger detektiert wurden. Insbesondere unerkannte VRE-Träger stellen eine relevante Transmissionsquelle dar. In diesem Zusammenhang muss auch gesagt werden, dass es sich bei formal nosokomialen Fällen um eine rein zeitliche Beurteilung des Kolonisationsstatus handelt. Ohne regelmäßiges VRE-Screening bei Aufnahme auf die Station können Transmissionen nur vermutet werden. Möglich ist auch der VRE-Erwerb des VRE auf einer anderen Station oder in einem anderen Krankenhaus. Auch muss bedacht werden, dass es unter einer antibiotischen Therapie zu einer Selektion von VRE und Erhöhung der Erregerdichte im Stuhl kommen kann. Somit besteht selbst bei durchgeführtem Eingangsscreening die Gefahr, eine VRE-Kolonisation initial nicht zu erkennen. Als weiteren Punkt waren nicht für alle Patienten unmittelbar zum Zeitpunkt der vermuteten Transmission abgenommene Isolate vorhanden, sodass auf vorangehende Aufenthalte zurückgegriffen werden musste. Somit kann in der Zwischenzeit in einzelnen Fällen auch bereits eine Mutation des nachgewiesenen VRE stattgefunden haben, sodass eine Allelabweichung von > 4 vorlag und fälschlicherweise eine Transmission ausgeschlossen wurde. Weiterhin erfolgte die Sequenzierung im Rahmen dieser Arbeit mittels cgMLST, das akzessorische Genom und Plasmide wurde nicht erfasst. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass in seltenen Fällen ein horizontaler Gentransfer von *vanA* oder *vanB* auf einen VSE erfolgte.

Trotz dieser Faktoren waren gewisse Muster, welche Transmissionen zwischen Patienten wahrscheinlich machen, zu erkennen. Insbesondere dann, wenn die Sequenzierung der Isolate den gleichen Enterokokkenstamm als Ergebnis lieferte. Diese Ergebnisse können als Anknüpfungspunkt für weitere Studien dienen. So haben sich neben der Station 21 insbesondere die Intensivstationen 90,92 und 93 als Risikobereiche für Transmissionen herauskristallisiert. Es wäre denkbar, auch auf diesen Stationen ein wöchent-

liches VRE-Screening zu etablieren. In Kombination mit molekulargenetischen Untersuchungen könnten Transmissionen einzelner, sich rasant verbreitender Enterokokkenstämme nicht nur retrospektiv analysiert, sondern im Idealfall auch zeitnah erkannt und die Hygienemaßnahmen entsprechend intensiviert werden. Insbesondere wenn sich für einzelne Stämme ein höheres Ausbreitungspotential herausstellen lässt – und was sich im Rahmen dieser Arbeit für den Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 vermuten lässt – können Hygienemaßnahmen gebündelt und somit auch personelle Ressourcen geschont werden – Genom-orientierte Infektionsprävention. Nur ein Teil der Stationen des UKR haben sich als hauptsächliche Quellen der VRE-Gesamtbelastung herausgestellt, sodass eine Kontrolle in diesen Bereichen zur Folge haben könnte, VRE aus dem Krankenhaus zumindest erfolgreich zurückzudrängen.

5.7 Zusammenfassung

Vancomycin-resistente Enterokokken gehören gemäß Infektionsschutzgesetz zu den in Deutschland zu erfassenden multiresistenten Erregern. In den letzten Jahrzehnten sind trotz präventiver Maßnahmen steigende VRE-Zahlen weltweit und insbesondere auch in Deutschland zu beobachten, sodass von einer hyperendemischen Situation gesprochen werden kann. Um dieser Entwicklung entgegen zu wirken und adäquate Schutzkonzepte für Patienten in Kliniken zu entwickeln ist ein besseres Verständnis der Transmissionswege notwendig.

Ziel dieser Arbeit war es potenzielle Transmissionsereignisse und Risikobereiche am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) aufzuzeigen sowie Einblicke in die Populationsstruktur der im hospitalen Umfeld zirkulierenden Enterokokkenstämme auf Genomebene zu erhalten.

Hierfür wurden in die Studie insgesamt 331 VRE-Patienten des UKR eingeschlossen und deren stationären Aufenthalte anhand einer Linelist über den Zeitraum eines Jahres hinweg dokumentiert und ausgewertet. Zudem erfolgte eine Erfassung der den Patienten zugehörigen VRE-Isolate. Hierdurch ließen sich mögliche Transmissionen und insbesondere gehäuft auftretende Erstnachweise – als Hinweise für mögliche Ausbrüche – detektieren. Es konnte so eine Risikobeurteilung einzelner Stationen und Fachabteilungen erfolgen. Ergänzend hierzu erfolgte für ausgewählte Isolate aus Hochrisikobereichen oder im Rahmen vermuteter Ausbrüche eine Gesamtgenomsequenzierung. Für die Genotypisierung wurde das Whole Genome Sequencing angewandt, mit Untersuchung von insgesamt 1423 Zielgenen und Klassifikation anhand ihres Komplextyps (CT).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass insbesondere gastroenterologische, nephrologische und hämatonkologische Normalstationen sowie Intensivstationen am UKR eine hohe VRE-Last aufwiesen, sich hinsichtlich der Häufigkeit anzunehmender Transmissionsereignisse jedoch teilweise unterschieden. So waren insbesondere für die Intensivstationen vermehrt mögliche nosokomiale Nachweise zu registrieren. Zu bemerken war hier zum einen ein fehlendes systematisches Screening und zum anderen ein hoher Patientenumsatz kritisch kranker Patienten.

Die Gesamtgenomsequenzierung konnte zeigen, dass es sich bei den am UKR vorkommenden Enterokokkenstämmen um ein polyklonales Geschehen handelte, mit vielen genetisch unterschiedlichen Enterokokkenstämmen. Einzelne Stämme waren im Rahmen der analysierten Ausbrüche und in Hochrisikobereichen jedoch dominierend als

Hinweis auf ein erhöhtes Ausbreitungspotential dieser Stämme. Hier ist insbesondere der Enterokokkenstamm ST80 / CT1065 zu nennen. In Kombination mit detaillierten tagegenauen Patientenbewegungen ließen sich einige direkte Transmissionsereignisse nachweisen. Dies unter anderem dank sorgfältiger Erfassung von Risikopatienten und erfolgter Screeningmaßnahmen auf den Stationen. Gleichzeitig konnte jedoch beobachtet werden, dass viele – anhand epidemiologischer Daten, der *van*-Klassifikation und der MLST vermutete Transmissionen – sich nicht bestätigen ließen. Passend hierzu war zu beobachten, dass häufig auch bei initial negativ gescreenten Patienten ein VRE-Nachweis erfolgte, ohne dass Indexpatienten eruiert werden konnten, die Transmissionswege also ungeklärt blieben. Zu diskutieren ist hier eine mögliche Selektion einer vorbestehenden VRE-Kolonisation unter Antibiotikatherapie ebenso wie eine Transmission des *vanB*-Transposons von Anaerobiern auf VSE mit konsekutiver klonaler Ausbreitung eines neuen Stammes.

Somit ist fraglich, ob allein die Detektion und Isolierung bekannter VRE-Träger ein sinnvolles Management zur Kontrolle der Ausbreitung darstellt. Nicht VRE *per se* sondern einzelne Enterokokkenstämme wie der ST80 / CT1085 scheinen ein erhöhtes Ausbreitungspotential zu haben. Daher sollten auch krankenhausedaptierte VSE in hygienerelevante Überlegungen eingeschlossen werden. Somit könnte neben einer wirkungsvollen Reduktion von Transmissionen auch eine unnötige Kontaktisolation bei Nachweis von VRE mit geringem Ausbreitungspotential erzielt werden. Um bestimmte Risikokonstellationen zu erkennen und adäquat reagieren zu können, ist ein tief gehendes Verständnis über die Phylogenetik und Populationsstruktur der Enterokokken – sowohl VSE als auch VRE – notwendig. Dies ist nur durch konsequente Nachverfolgung und Gesamtgenomsequenzierung möglich. Ein neuartiges Konzept, das als Genomorientierte Infektionsprävention bezeichnet wird. Bereits bestehende Datenbanken können genutzt werden, um sowohl national als auch international gewonnene Informationen auszutauschen und zusammenzuführen. Hiervon sollten nicht zuletzt die Patienten profitieren, um durch kontrollierende und präventive Maßnahmen Ausbrüche zu reduzieren und unnötige Isolationen, mit einhergehenden individuellen negativen medizinischen und psychosozialen Folgen, zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Teixeira LM, Carvalho M da GS, Facklam RR, Shewmaker PL. *Enterococcus*. In: Pfaller MA, Richter SS, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Carroll KC, et al., editors. Man. Clin. Microbiol. 11th Ed., American Society of Microbiology; 2015, p. 403–11. <https://doi.org/10.1128/9781555817381>.
- [2] Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology 2009;155:1749–57. <https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>.
- [3] Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2012;55:1387–400. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1564-6>.
- [4] Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 1984;34:31–4. <https://doi.org/10.1099/00207713-34-1-31>.
- [5] Aghdassi SJS, Behnke M, Gastmeier P, Gropmann A, Hansen S, Diaz LAP, et al. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 Abschlussbericht. Berlin: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen: Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2017.
- [6] Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2018;61:1310–61. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2811-2>.
- [7] Gatermann S. Enterokokken und weitere katalasenegative grampositive Kokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Med. Mikrobiol. Infekt., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016, p. 13–5. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48678-8_26.
- [8] Neely AN, Maley MP. Survival of Enterococci and Staphylococci on Hospital Fabrics and Plastic. J Clin Microbiol 2000;38:724–26.
- [9] Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Rüden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. J Clin Microbiol 1998;36:3734–36.

- [10] DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327–33. <https://doi.org/10.1086/430909>.
- [11] Dupont H, Friggeri A, Touzeau J, Airapetian N, Tinturier F, Lobjoie E, et al. Enterococci increase the morbidity and mortality associated with severe intra-abdominal infections in elderly patients hospitalized in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2379–85. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr308>.
- [12] Klare I, Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken 2011-2012. *Epidemiol Bull* 2013;21:303–12. <https://doi.org/10.25646/4623>.
- [13] Guiney M, Urwin G. Frequency and antimicrobial susceptibility of clinical isolates of enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:362–6. <https://doi.org/10.1007/BF01964435>.
- [14] Top J, Willems R, Bonten M. Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:297–308. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00383.x>.
- [15] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318–27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
- [16] Frank U. Antibiotika am Krankenbett 2019 - 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. ISBN 978-3-662-58338-8 <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58338-8>.
- [17] Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken – Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends. *Krankenhaushygiene Up2date* 2012;07:291–304. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325773>.
- [18] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–128.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>.

[19] Galloway-Peña JR, Rice LB, Murray BE. Analysis of PBP5 of Early U.S. Isolates of *Enterococcus faecium*: Sequence Variation Alone Does Not Explain Increasing Ampicillin Resistance over Time. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3272–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00099-11>.

[20] Schulz-Stübner S. VRE-Infektionen. In: Schulz-Stübner S, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R, editors. *Antibiot. Bei Infekt. Mit Multiresistenten Erregern*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019, p. 35–8. ISBN 3662582082

[21] Klare I, Bender JK, Werner G, Marktwart R, Reuss A, Sin MA, et al. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland Update 2017/2018. *Robert Koch Inst Epidemiol Bull* 2019;26:365–76. <https://doi.org/10.25646/6236.2>.

[22] Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61:871–8. <https://doi.org/10.1093/cid/civ444>.

[23] Höck M. Glykopeptidantibiotika. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Editors. *Med. Mikrobiol. Infekt.*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016, p. 741–3. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48678-8_98.

[24] 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dks469>.

[25] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42:S25-34. <https://doi.org/10.1086/491711>.

[26] Faron ML, Ledebner NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in the Health Care Setting. *J Clin Microbiol* 2016;54:2436–47. <https://doi.org/10.1128/JCM.00211-16>.

[27] EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01. EUCAST; 2019. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (zuletzt aufgerufen am 25.09.2022).

- [28] Choi S-H, Lee S-O, Kim TH, Chung J-W, Choo EJ, Kwak YG, et al. Clinical Features and Outcomes of Bacteremia Caused by *Enterococcus Casseliflavus* and *Enterococcus Gallinarum*: Analysis of 56 Cases. *Clin Infect Dis* 2004;38:53–61. <https://doi.org/10.1086/380452>.
- [29] Werner G, Klare I, Hübner J, Kern WV, Witte W. Vancomycin-resistente Enterokokken. *Chemother J* 2008;17:183–93.
- [30] Arthur M, Molinas C, Courvalin P. The VanS-VanR two-component regulatory system controls synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* 1992;174:2582–91. <https://doi.org/10.1128/jb.174.8.2582-2591.1992>
- [31] Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet Lond Engl* 1988;1:57–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91037-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91037-9).
- [32] Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-Mediated Resistance to Vancomycin and Teicoplanin in *Enterococcus Faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157–61. <https://doi.org/10.1056/NEJM198807213190307>.
- [33] Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:1288–301. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>.
- [34] Descheemaeker PR, Chapelle S, Devriese LA, Butaye P, Vandamme P, Goossens H. Comparison of Glycopeptide-Resistant *Enterococcus Faecium* Isolates and Glycopeptide Resistance Genes of Human and Animal Origins. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2032–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.8.2032>
- [35] Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet* 1993;342:490–1. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91613-Q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91613-Q).
- [36] Klare I, Heier H, Claus H, Böhme G, Marin S, Seltmann G, et al. *Enterococcus faecium* Strains with vanA-Mediated High-Level Glycopeptide Resistance Isolated from Animal Foodstuffs and Fecal Samples of Humans in the Community. *Microb Drug Resist* 1995;1:265–72. <https://doi.org/10.1089/mdr.1995.1.265>.
- [37] Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth

promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med* 1997;31:95–112. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(96\)01119-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(96)01119-1).

[38] Stobberingh E, van den Bogaard A, London N, Driessen C, Top J, Willems R. Enterococci with Glycopeptide Resistance in Turkeys, Turkey Farmers, Turkey Slaughterers, and (Sub)Urban Residents in the South of The Netherlands: Evidence for Transmission of Vancomycin Resistance from Animals to Humans? *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2215–21. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.9.2215>.

[39] Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, seit 2002 Bundesinstitut für Risikobewertung. Avoparcin als Futterzusatzstoff in der Tierernährung vorläufig verboten. 01/1996.

[40] Guzman Prieto AMG, van Schaik W, Rogers MRC, Coque TM, Baquero F, Corander J, et al. Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones? *Front Microbiol* 2016;7:1–15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00788>.

[41] Marshall BM, Levy SB. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:718–33. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>.

[42] Klare I, Witte W, Fahr A-M. Zum Auftreten und zur Verbreitung glykopeptidresistenter Enterokokken. *Epidemiol Bull* 2005;12:149–58.

[43] Wendt C, Rüden H, Edmond M. Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. *Dtsch Ärztebl* 1998;95:A1604–11.

[44] 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. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x>.

[45] Kresken M. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich, German Medical Science GMS Publishing House; 2018, Doc18bhs03. <https://doi.org/10.3205/18bhs03>.

[46] Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospitals. *Dtsch Ärztebl Int* 2013;110:725–31. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0725>.

- [47] Klare I, Werner G, Witte W. Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007. *Epidemiol Bull* 2008;15:179–92. ISSN 1430-0265
- [48] Klare I, Werner G. Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009. *Epidemiol Bull* 2010;17:427–40. <https://doi.org/10.25646/4479>.
- [49] Klare I, Bender JK, Werner G, Koppe U, Sin MA, Eckmanns T. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland Update 2015/2016. *Epidemiol Bull* 2017;23:519–30. <https://doi.org/10.25646/4834>.
- [50] Klare I. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland. Update 2013/14. *Epidemiol Bull* 2015;21:429–38. <https://doi.org/10.25646/4731>.
- [51] Mutters NT, Frank U. Sources of systematic errors in the epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Infection* 2013;41:305–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0410-6>.
- [52] Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002;8:802–7. <https://doi.org/10.3201/eid0808.010418>.
- [53] Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2403–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.00090-08>.
- [54] Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:31. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-1-31>.
- [55] Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a Hospital Antimicrobial Formulary to Control an Outbreak of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1996;23:1020–25. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.1020>.
- [56] Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arzteblatt Int* 2013;110:725–31. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0725>.

- [57] Mutters NT, Brooke RJ, Frank U, Heeg K. Low risk of apparent transmission of vancomycin-resistant Enterococci from bacteraemic patients to hospitalized contacts. *Am J Infect Control* 2013;41:778–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.11.019>.
- [58] Jiang H-L, Zhou Z, Wang L-S, Fang Y, Li Y-H, Chu C-I. The Risk Factors, Costs, and Survival Analysis of Invasive VRE Infections at a Medical Center in Eastern Taiwan. *Int J Infect Dis* 2017;54:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.005>.
- [59] Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2007;13:615–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.078>.
- [60] Karki S, Leder K, Cheng AC. Should we continue to isolate patients with vancomycin-resistant enterococci in hospitals? *Med J Aust* 2015;202:234–5. <https://doi.org/10.5694/mja14.00672>.
- [61] Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266–78. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>.
- [62] D'Agata EMC, Gautam S, Green WK, Tang Y. High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of Gastrointestinal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;34:167–72. <https://doi.org/10.1086/338234>.
- [63] Raven KE, Gouliouris T, Brodrick H, Coll F, Brown NM, Reynolds R, et al. Complex Routes of Nosocomial Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Transmission Revealed by Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* 2017;64:886–93. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw872>.
- [64] Xiao G, Chen Z, Lv X. Chlorhexidine-based body washing for colonization and infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*: an updated meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2018;11:1473–81. <https://doi.org/10.2147/IDR.S170497>.
- [65] Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012;82:71–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.07.005>.

- [66] Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of Vancomycin-Resistant Enterococci via Health Care Worker Hands. *Arch Intern Med* 2005;165:302–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.3.302>.
- [67] 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;46:678–85. <https://doi.org/10.1086/527394>.
- [68] Popiel KY, Miller MA. Evaluation of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)-Associated Morbidity Following Relaxation of VRE Screening and Isolation Precautions in a Tertiary Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:818–25. <https://doi.org/10.1086/676860>.
- [69] Bryce E, Grant J, Scharf S, Dempster L, Lau TTY, Laing F, et al. Horizontal infection prevention measures and a risk-managed approach to vancomycin-resistant enterococci: An evaluation. *Am J Infect Control* 2015;43:1238–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.003>.
- [70] Price CS, Paule S, Noskin GA, Peterson LR. Active surveillance reduces the incidence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003;37:921–8. <https://doi.org/10.1086/377733>.
- [71] Kalka-Moll WiM. Vancomycin-resistente Enterokokken. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun R, Kimmig P, editors. *Mikrobiol. Diagn. Bakteriell. - Mykol. - Virol. - Parasitol.* 2nd ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009, p. 292–6.
- [72] De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1185–92. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt525>.
- [73] Perugini MRE, Nomi SM, Lopes GK, Belei RA, van der Heijden IM, Mostachio AKQ, et al. Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus rates. *Infection* 2011;39:587–93. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0140-6>.
- [74] Horn K, Otter JA. Hydrogen peroxide vapor room disinfection and hand hygiene improvements reduce *Clostridium difficile* infection, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and extended-spectrum β -lactamase. *Am J Infect Control* 2015;43:1354–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.029>.

- [75] Vehreschild MJGT, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fätkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? *Infection* 2019;47:7–11. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1202-9>.
- [76] Vos P, Hogers R, Bleeker M, Reijans M, van de Lee T, Hornes M, et al. AFLP: a new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Res* 1995;23:4407–14. <https://doi.org/10.1093/nar/23.21.4407>.
- [77] Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V. Typisierungsverfahren in der Infektionsepidemiologie. *Chemother J* 2000;9:93–8.
- [78] Top J, Schouls LM, Bonten MJM, Willems RJL. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, a novel typing scheme to study the genetic relatedness and epidemiology of *Enterococcus faecium* isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42:4503–11. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4503-4511.2004>.
- [79] Salipante SJ, SenGupta DJ, Cummings LA, Land TA, Hoogestraat DR, Cookson BT. Application of Whole-Genome Sequencing for Bacterial Strain Typing in Molecular Epidemiology. *J Clin Microbiol* 2015;53:1072–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.03385-14>.
- [80] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2233-2239.1995>
- [81] 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3140–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3140>
- [82] Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus Sequence Typing Scheme for *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1963–71. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.1963-1971.2002>.
- [83] Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, Hanage WP, Spratt BG. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol* 2004;186:1518–30. <https://doi.org/10.1128/jb.186.5.1518-1530.2004>.
- [84] Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:5463–7.

- [85] Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011;470:187–97. <https://doi.org/10.1038/nature09792>.
- [86] Ronaghi M., Uhlen M, Nyren P. DNA Sequencing: a Sequencing Method Based on Real-Time Pyrophosphate. *Science* 1998;281:363–5. <https://doi.org/10.1126/science.281.5375.363>.
- [87] Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:335–41. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.013>.
- [88] Carriço JA, Rossi M, Moran-Gilad J, Van Domselaar G, Ramirez M. A primer on microbial bioinformatics for nonbioinformaticians. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:342–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.015>.
- [89] Illumina, Inc. An Introduction to Next-Generation Sequencing Technology. Pub No 770-2012-008-B 2017:16.
- [90] Kwong JC, McCallum N, Sintchenko V, Howden BP. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology (Phila)* 2015;47:199–210. <https://doi.org/10.1097/PAT.000000000000235>.
- [91] Maiden MCJ, Jansen van Rensburg MJ, Bray JE, Earle SG, Ford SA, Jolley KA, et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:728–36. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3093>.
- [92] Babouee B, Frei R, Schultheiss E, Widmer AF, Goldenberger D. Comparison of the DiversiLab Repetitive Element PCR System with *spa* Typing and Pulsed-Field Gel Electrophoresis for Clonal Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2011;49:1549–55. <https://doi.org/10.1128/JCM.02254-10>.
- [93] Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:512–30. <https://doi.org/10.1128/CMR.00025-05>.
- [94] 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. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.010>.

- [95] Price JR, Golubchik T, Cole K, Wilson DJ, Crook DW, Thwaites GE, et al. Whole-Genome Sequencing Shows That Patient-to-Patient Transmission Rarely Accounts for Acquisition of *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;58:609–18. <https://doi.org/10.1093/cid/cit807>.
- [96] 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;4:e00412-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00412-13>.
- [97] van Hal SJ, Ip CLC, Ansari MA, Wilson DJ, Espedido BA, Jensen SO, et al. Evolutionary dynamics of *Enterococcus faecium* reveals complex genomic relationships between isolates with independent emergence of vancomycin resistance. *Microb Genomics* 2016;2. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000048>.
- [98] de Been M, 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*. *J Clin Microbiol* 2015;53:3788–97. <https://doi.org/10.1128/JCM.01946-15>.
- [99] Raven KE, Reuter S, Reynolds R, Brodrick HJ, Russell JE, Török ME, et al. A decade of genomic history for healthcare-associated *Enterococcus faecium* in the United Kingdom and Ireland. *Genome Res* 2016;26:1388–96. <https://doi.org/10.1101/gr.204024.116>.
- [100] Carter GP, Buultjens AH, Ballard SA, Baines SL, Tomita T, Strachan J, et al. Emergence of endemic MLST non-typeable vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3367–71. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw314>.
- [101] Gorrie C, Higgs C, Carter G, Stinear TP, Howden B. Genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Genomics* 2019;5. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000283>.
- [102] Jackson BR, Tarr C, Strain E, Jackson KA, Conrad A, Carleton H, et al. Implementation of Nationwide Real-time Whole-genome Sequencing to Enhance Listeriosis Outbreak Detection and Investigation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63:380–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw242>.
- [103] Moura A, Tourdjman M, Leclercq A, Hamelin E, Laurent E, Fredriksen N, et al. Real-Time Whole-Genome Sequencing for Surveillance of *Listeria monocytogenes*, France. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1462–70. <https://doi.org/10.3201/eid2309.170336>.

- [104] Willems RJL, 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. <https://doi.org/10.3201/1106.041204>.
- [105] 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. <https://doi.org/10.1128/mBio.00151-12>.
- [106] Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I, Witte W. IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis* 2011;11:80. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-80>.
- [107] 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030187>.
- [108] Lebreton F, van Schaik W, Manson McGuire A, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, et al. Emergence of Epidemic Multidrug-Resistant *Enterococcus faecium* from Animal and Commensal Strains. *MBio* 2013;4:e00534-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00534-13>.
- [109] Schürch AC, Arredondo-Alonso S, Willems RJL, Goering RV. Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene-based approaches. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:350–4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.016>.
- [110] 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. *Nat - Sci Rep* 2016;6:1–13. <https://doi.org/10.1038/srep21847>.
- [111] Sivertsen A, Billström H, Melefors Ö, Liljequist BO, Wisell KT, Ullberg M, et al. A multicentre hospital outbreak in Sweden caused by introduction of a *vanB2* transposon into a stably maintained pRUM-plasmid in an *Enterococcus faecium* ST192 clone. *PloS One* 2014;9:e103274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103274>.
- [112] Vuichard-Gysin D, Schlegel M, Troillet N, Senn L, Marschall J, Blanc D, et al. Eindämmung der Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in der Schweiz: Aktualisierung der nationalen Empfehlungen. *Swissnoso* 2019:1–23.

- [113] Park I, Park RW, Lim S-K, Lee W, Shin J s., Yu S, et al. Rectal culture screening for vancomycin-resistant enterococcus in chronic haemodialysis patients: false-negative rates and duration of colonisation. *J Hosp Infect* 2011;79:147–50. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.04.011>.
- [114] KISS Protokoll. Surveillance von Erregern mit multiresistenten Erregern (MRE) und/oder Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe (CDAD) auf Intensivstationen und nicht-Intensivstationen 2018. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen am Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin. <http://www.nrz-hygiene.de> (zuletzt besucht am 27.09.2022).
- [115] Fang H, Ohlsson A-K, Jiang G-X, Ullberg M. Screening for vancomycin-resistant enterococci: an efficient and economical laboratory-developed test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:261–5. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1304-0>.
- [116] Stamper PD, Cai M, Lema C, Eskey K, Carroll KC. Comparison of the BD GeneOhm VanR Assay to Culture for Identification of Vancomycin-Resistant Enterococci in Rectal and Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 2007;45:3360–5. <https://doi.org/10.1128/JCM.01458-07>.
- [117] Definition Belegungstage. Gesundheitsberichtserstattung Bundes - Gem Getragen Von RKI DESTATIS 2012. <http://www.gbe-bund.de> (zuletzt besucht am 02.11.2022).
- [118] Schulze-Röbbecke R, Brandstädter M. Ausbruchsmanagement und Krisenkommunikation. In: Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, editors. *Prakt. Krankenhaushygiene Umweltschutz*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018, p. 159–71. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41169-4_48-1.
- [119] Ammon A, Gastmeier P, Weist K, Kramer MH, Petersen LR. Empfehlungen zur Untersuchung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen. *RKI-Hefte* 2001:1–49.
- [120] Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. PEG Resistenzstudie -Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bonn: Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH; 2016.
- [121] Fossi Djembi L, Hodille E, Chomat-Jaboulay S, Coudrais S, De Santis N, Gardes S, et al. Factors associated with Vancomycin-resistant *Enterococcus* acquisition during a large outbreak. *J Infect Public Health* 2017;10:185–90. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.010>.

- [122] Yoon YK, Kim HJ, Lee WJ, Lee SE, Yang KS, Park DW, et al. Clinical prediction rule for identifying patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) at the time of admission to the intensive care unit in a low VRE prevalence setting. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2963–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dks303>.
- [123] Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk Factors for Development of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection in Patients with Cancer Who Are Colonized with Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:1139–46. <https://doi.org/10.1086/342904>.
- [124] Lammert F, Lerch MM, Lynen Jansen P. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse - Gegenwart und Zukunft. Berlin, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2019.
- [125] Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, D'Agata EMC. Preventing the Influx of Vancomycin-Resistant Enterococci into Health Care Institutions, by Use of a Simple Validated Prediction Rule. *Clin Infect Dis* 2004;39:964–70. <https://doi.org/10.1086/423961>.
- [126] 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). *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0594-3>.
- [127] Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. Stat Bundesamt 2019. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1575737316555&accept_cookies=false (zuletzt besucht am 27.09.2022)
- [128] Schelhase T. Statistische Krankenhausdaten: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 2017. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, editors. Krankenhaus-Report 2019, Springer, Berlin, Heidelberg; 2019, p. 271–96. https://doi.org/10.1007/978-3-662-58225-1_18.
- [129] Sohn KM, Peck KR, Joo E-J, Ha YE, Kang C-I, Chung DR, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *Int J Infect Dis Off Publ Int Soc Infect Dis* 2013;17:e240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.09.019>.

- [130] Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:14–21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01840.x>.
- [131] Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, Kolonitsiou F, Liakopoulos A, Dodou V, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection* 2014;42:1013–22. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0678-1>.
- [132] Warren DK, Kollef MH, Seiler SM, Fridkin SK, Fraser VJ. The Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization in a Medical Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:257–63. <https://doi.org/10.1086/502199>.
- [133] Pan S-C, Wang J-T, Chen Y-C, Chang Y-Y, Chen M-L, Chang S-C. Incidence of and Risk Factors for Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients in the Intensive Care Unit. *PLoS ONE* 2012;7:e47297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047297>.
- [134] Monteserin N, Larson E. Temporal trends and risk factors for healthcare-associated vancomycin-resistant enterococci in adults. *J Hosp Infect* 2016;94:236–41. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.07.023>.
- [135] Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung. Stat Bundesamt n.d. <https://www.destatis.de/DE/Themen/GesellschaftUmwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html> (zuletzt besucht am 27.09.2022).
- [136] Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *N Engl J Med* 2013;369:1883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>.
- [137] Heintz BH, Cho S, Fujioka A, Li J, Halilovic J. Evaluation of the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Urinary Tract Infections in a Large Academic Medical Center. *Ann Pharmacother* 2013;47:159–69. <https://doi.org/10.1345/aph.1R419>.
- [138] NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert-Koch-Institut, editors. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Berlin: 2017.
- [139] Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Tori K, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection Among Patients With Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum*

Infect Dis 2016;4:ofw246. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw246>.

[140] Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: different patterns in patients with acute myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:47–53. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.3>.

[141] Gedik H, Şimşek F, Kantürk A, Yildirmak T, Arica D, Aydin D, Demiral N et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal – cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:743–52. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S68450>.

[142] Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and significance of VRE colonization in the ICU: a meta-analysis of published studies. *PloS One* 2013;8:e75658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075658>.

[143] Kuo A-J, Shu J-C, Liu T-P, Lu J-J, Lee M-H, Wu T-S, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a university hospital in Taiwan, 2002-2015: Fluctuation of genetic populations and emergence of a new structure type of the Tn1546-like element. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:821–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.08.008>.

[144] 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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv142>.

[145] 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63. <https://doi.org/10.1128/AAC.01978-18>.

[146] Dettenkofer M, Frank U, Fussen R, Lemmen S. Multiresistente Erreger (MRSA, VRE, MRGN). In: Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, editors. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*: Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 1–19. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41169-4_14-1.

[147] Brinkmann A, Marz G, Bauer J, Mattner F, Häcker G, Fätkenheuer G, et al. Stellungnahme zur Empfehlung der KRINKO “Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen.” BDA, DGAI, DGG, DGHO, DGHM, DGI, DGIM, DGIIN, DGKJM, DGfN, DGN, GPI, DGP, DGVS, PEG; 2018.

- [148] Morgan DJ, Day HR, Furuno JP, Young A, Johnson JK, Bradham DD, et al. Improving Efficiency in Active Surveillance for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* or Vancomycin-Resistant *Enterococcus* at Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am* 2010;31:1230–5. <https://doi.org/10.1086/657335>.
- [149] Shadel BN, Puzniak LA, Gillespie KN, Lawrence SJ, Kollef M, Mundy LM. Surveillance for vancomycin-resistant enterococci: type, rates, costs, and implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1068–75. <https://doi.org/10.1086/507960>.
- [150] Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:429–35. <https://doi.org/10.1086/502080>.
- [151] Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, Harris AD, Morris JG, Smith DL. Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004;38:1108–15. <https://doi.org/10.1086/382886>.
- [152] Kampmeier S, Knaack D, Kossow A, Willems S, Schliemann C, Berdel WE, et al. Weekly screening supports terminating nosocomial transmissions of vancomycin-resistant enterococci on an oncologic ward – a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:48. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0206-z>.
- [153] Huskins WC, Huckabee CM, O’Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011;364:1407–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000373>.
- [154] Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJL, Gnjadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:31–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70295-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70295-0).
- [155] Hoffmann M, Sendlhofer G, Gombotz V, Pregartner G, Zierler R, Schwarz C, et al. Hand hygiene compliance in intensive care units: An observational study. *Int J Nurs Pract* 2019:e12789. <https://doi.org/10.1111/ijn.12789>.
- [156] Bodily M, McMullen KM, Russo AJ, Kittur ND, Hoppe-Bauer J, Warren DK. Discontinuation of Reflex Testing of Stool Samples for Vancomycin-Resistant Enterococci Resulted in Increased Prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:838. <https://doi.org/10.1086/671276>.

- [157] Interpretationshilfe MRSA KISS Referenzdaten, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2015.
- [158] Bitterwolf K. Maßnahmenplan für multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Gesundheits-/Pflege- und Betreuungseinrichtungen. *Gesundheitswesen* 2017; 79:299–374. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601981>.
- [159] Sagel U. Resistenzstatistiken – mit Verzerrungen umgehen. *Krankenhaushygiene Up2date* 2019;14:183–200. <https://doi.org/10.1055/a-0834-5409>.
- [160] Chaberny IF, Gastmeier P. Wie präsentiert man am besten MRSA-Daten? *Hyg Med* 2007;32:10–4.
- [161] Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Methoden/fallpauschalenbezogene-krankenhausstatistik.html> (zuletzt besucht am 29.09.2022).
- [162] Mitchell BG, Hall L, White N, Barnett AG, Halton K, Paterson DL, et al. An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): a multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:410–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30714-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30714-X).
- [163] Zöllner B, Glombitza M. Multiresistente Keime in der Unfallchirurgie: Problem oder Übertreibung? *Trauma und Berufskrankheit* 2016;18:69–72. <https://doi.org/10.1007/s10039-015-0035-3>.
- [164] Flokas ME, Karageorgos SA, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonisation, risk factors and risk for infection among hospitalised paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:565–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.008>.
- [165] Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2014;14:1887–94. <https://doi.org/10.1111/ajt.12784>.
- [166] Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich*. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; München, 2017.
- [167] Allaire M, Cadranel J-F, Nguyen TTN, Garioud A, Zougmore H, Heng R, et al.

Management of infections in patients with cirrhosis in the context of increasing therapeutic resistance: A systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.10.003>.

[168] Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, Alexaki A, Tsiriga A, Toutouza M, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2013;33:975–81. <https://doi.org/10.1111/liv.12152>.

[169] McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006;42:195–203. <https://doi.org/10.1086/498903>.

[170] Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MMS, Busuttill RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2008;8:1737–43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02304.x>.

[171] Ford CD, Coombs J, Stofer MG, Lopansri BK, Webb BJ, Ostronoff F, et al. Decrease in vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with a reduction in carbapenem use as empiric therapy for febrile neutropenia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:774–9. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.93>.

[172] Daud-Gallotti RM, Costa SF, Guimarães T, Padilha KG, Inoue EN, Vasconcelos TN, et al. Nursing workload as a risk factor for healthcare associated infections in ICU: a prospective study. *PloS One* 2012;7:e52342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052342>.

[173] Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:329–33. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000136931.83167.d2>.

[174] Neß T. Multiresistente Keime in der Augenheilkunde. *Ophthalmol* 2010;40:318–22.

[175] Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2019) - Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul OP-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2018. Nationales Referenzzentrum Für Surveillance Von Nosokomialen Infektionen 2019. <https://www.nrz->

hygiene.de/KISS-Modul/referenzdaten/KISS/OP (zuletzt besucht am 29.08.2022).

[176] Pochhammer J, Kramer A, Schäffer M. Enterokokken und postoperative Wundinfektionen. *Chir* 2017;88:377–84. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0388-1>.

[177] Humphreys H. Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile? *J Hosp Infect* 2014;88:191–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.09.002>.

[178] Kee SY, Park CW, Lee JE, Kwon YJ, Pyo HJ. Healthcare-Associated Risk Factors of Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization among Outpatients Undergoing Hemodialysis *Jpn J Infect Dis*, 2012;65:57-60.

[179] Shaghaghian S, Pourabbas B, Alborzi A, Askarian M, Mardaneh J. Vancomycin-Resistant Entrococci colonization in chronic hemodialysis patients and its risk factors in southern Iran (2005-2006). *Iran Red Crescent Med J* 2012;14:686–91.

[180] Yeung C-S, Cheung C-Y, Chan Y-H, Chak W-L. Risk Factors and Outcomes of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization in Patients on Peritoneal Dialysis: A Single-Center Study in Hong Kong. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2017;37:556–61. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00278>.

[181] Humphreys H, Dolan V, Sexton T, Conlon P, Rajan L, Creamer E, et al. Implications of colonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in renal dialysis patients. Learning to live with it? *J Hosp Infect* 2004;58:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.04.022>.

[182] Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. *Dtsch Aertzblatt Online* 2016; 113:85-91 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0085>.

[183] Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Rice LB, Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonization among dialysis patients: a meta-analysis of prevalence, risk factors, and significance. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2015;65:88–97. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.016>.

[184] Barbosa D, Lima L, Silbert S, Sader H, Cendoroglo M, Draibe S, et al. Evaluation of the prevalence and risk factors for colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2004;44:337–43. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.04.038>.

- [185] Garner SE, Polkinghorne KR, Kotsanas D, Kerr PG, Korman TM, Stuart RL. Vancomycin-resistant enterococci colonization does not increase mortality in end-stage kidney failure: a case-control study. *J Hosp Infect* 2013;85:289–96. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.005>.
- [186] D'Agata EMC. Antimicrobial use and stewardship programs among dialysis centers. *Semin Dial* 2013;26:457–64. <https://doi.org/10.1111/sdi.12090>.
- [187] D'Agata EMC, Lindberg CC, Lindberg CM, Downham G, Esposito B, Shemin D, et al. The positive effects of an antimicrobial stewardship program targeting outpatient hemodialysis facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1400–5. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.237>.
- [188] Snyder GM, Patel PR, Kallen AJ, Strom JA, Tucker JK, D'Agata EMC. Antimicrobial use in outpatient hemodialysis units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:349–57. <https://doi.org/10.1086/669869>.
- [189] Freitas MCS, Pacheco-Silva A, Barbosa D, Silbert S, Sader H, Sesso R, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* fecal colonization among kidney transplant patients. *BMC Infect Dis* 2006;6:133. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-133>.
- [190] Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2222–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.061>.
- [191] Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;55:905–14. <https://doi.org/10.1093/cid/cis580>.
- [192] Vydra J, Shanley RM, George I, Ustun C, Smith AR, Weisdorf DJ, et al. Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;55:764–70. <https://doi.org/10.1093/cid/cis550>.
- [193] Tavadze M, Rybicki L, Mossad S, Avery R, Yurch M, Pohlman B, et al. Risk factors for vancomycin-resistant *enterococcus* bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1310–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.150>.

- [194] Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, Shore TB, van Besien K, Jenkins SG, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2858–65. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.896007>.
- [195] Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40:613–9. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0269-y>.
- [196] Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant *Enterococcus* blood-stream infection for colonized patients. *Am J Infect Control* 2008;36:S175.e5-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.10.010>.
- [197] Geffers C, Maechler F, Behnke M, Gastmeier P. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *AINS - Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther* 2016;51:104–11. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103348>.
- [198] Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Peña Diaz LA, Rohde AM, Gastmeier P, et al. The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci- an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0253-5>.
- [199] Metnitz PGH, Lang T, Vesely H, Valentin A, Le Gall JR. Ratios of observed to expected mortality are affected by differences in case mix and quality of care. *Intensive Care Med* 2000;26:1466–72. <https://doi.org/10.1007/s001340000638>.
- [200] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>.
- [201] Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Gillaizeau F, Akpabie A, Aubry A, et al. Long-term control of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at the scale of a large multi-hospital institution: a seven-year experience. *Eurosurveillance* 2012;17:20229. <https://doi.org/10.2807/ese.17.30.20229-en>.
- [202] Moulin E, Deggim-Messmer V, Erard V, Christin L, Petignat C, Blanc DS, et al. [Vancomycine-resistant enterococci (VRE) : a new reality in our hospitals]. *Rev Med Suisse* 2018;14:791–4.

- [203] Senn L, Petignant C, Chabanel D, Zanetti G. [Control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in several hospitals of western Switzerland]. *Rev Med Suisse* 2013;9:890–3.
- [204] Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, Klooster JE van't, Jong BAW de, Hannen EJ van, et al. Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a non-endemic hospital setting. *J Hosp Infect* 2018;100:e216–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.02.016>.
- [205] Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of “colonization pressure” in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998;158:1127–32. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1127>.
- [206] Karagiannidis C, Kluge S, Riessen R, Krakau M, Bein T, Janssens U. Auswirkungen des Pflegepersonalmanagements auf die intensivmedizinische Versorgungskapazität in Deutschland. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin* 2019;114:327–33. <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0457-3>.
- [207] Zander B, Busse R. Die aktuelle Situation der stationären Krankenpflege in Deutschland. In: Bechtel P, Smerdka-Arhelger I, Lipp K, editors. *Pflege Im Wandel Gestalt. – Eine Führ.*, Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 125–37. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54166-1_13.
- [208] White NM, Barnett AG, Hall L, Mitchell BG, Farrington A, Halton K, et al. Cost-effectiveness of an Environmental Cleaning Bundle for Reducing Healthcare-associated Infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:2461–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz717>.
- [209] Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017;23:793–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.
- [210] Chiotos K, Tamma PD, Gerber JS. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: Challenges and opportunities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:693–8. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.74>.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Darstellung, wie Glykopeptid-Antibiotika in die Peptidoglykansynthese eingreifen.....	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung des <i>vanA</i> -Operons.....	17
Abbildung 3: Regionale Verteilung der VRE-Raten bei Betrachtung nosokomialer Infektionen.....	18
Abbildung 4: Absolute Verteilung der eingesendeten VRE _{fm} -Isolate an das NRZ, aufgeteilt nach den Glykopeptid-Resistenzgenotypen <i>vanA</i> , <i>vanB</i> und <i>vanAB</i>	20
Abbildung 5: Schematische Darstellung der <i>de-novo</i> -Assemblierung.....	26
Abbildung 6: Darstellung der phylogenetischen Verwandtschaftsbeziehungen unterschiedlicher <i>E. faecium</i> -Stämme.....	30
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung einer Linelist.....	43
Abbildung 8: Prozentuale Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs .	49
Abbildung 9: Altersverteilung aller Patienten und nach Geschlecht aufgeteilt	50
Abbildung 10: Zeitpunkt der VRE-Nachweise der eingeschlossenen Patienten.	51
Abbildung 11: Absolute Häufigkeitsverteilung der Voraufenthalte ein Jahr vor dem VRE-Erstnachweis je Patient	52
Abbildung 12: Verteilung und Streuung der Anzahl der stationären Tage bei Patienten ein Jahr vor dem erstmaligen VRE-Nachweis	53
Abbildung 13: Absolute Häufigkeitsverteilung klinischer Materialien, aus denen VRE im gesamten Untersuchungszeitraum am UKR isoliert werden konnten	55
Abbildung 14: Absolute Häufigkeitsverteilung klinischer Materialien, welche im Untersuchungszeitraum zu einem Erstnachweis von VRE am UKR führten.....	56
Abbildung 15: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Nachweise, aufgeschlüsselt von welchen Stationen des UKR die Isolate eingeschendet wurden.	57
Abbildung 16: Absolute Häufigkeitsverteilung aller VRE-Isolate am UKR, aufgeschlüsselt von welchen Abteilungen des UKR die Isolate eingeschendet wurden und welcher Resistenzgenotyp vorlag.	58
Abbildung 17: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Erstnachweise, aufgeschlüsselt von welchen Stationen des UKR die Isolate eingeschendet wurden.	59
Abbildung 18: Absolute Häufigkeitsverteilung der VRE-Erstisolate am UKR, aufgeschlüsselt von welchen Abteilungen die Isolate stammten und welcher Resistenzgenotyp vorlag	60

Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen auf den einzelnen Stationen	61
Abbildung 20: Verteilung der Glykopeptid-Resistenzgenotypen <i>vanA</i> , <i>vanB</i> und <i>vanAB</i> der Isolate für das gesamte UKR und getrennt nach Intensiv- und Normalstationen...	62
Abbildung 21: Absolute Häufigkeitsverteilung der eingesendeten VRE-Isolate im Jahresverlauf	64
Abbildung 22: Absolute Häufigkeitsverteilung der eingesendeten erstmaligen VRE-Isolate mit Erstnachweis	65
Abbildung 23: Anzahl der VRE-positiven Folgeisolate bei bereits bekannter Kolonisation oder Infektion mit VRE, je Patient.....	66
Abbildung 24: Darstellung der Patienten mit einem VRE-Erstnachweis und aufgeteilt danach, ob ein Jahr vor dem Erstnachweis ein Screening auf VRE durchgeführt wurde	69
Abbildung 25: Absolute Häufigkeitsverteilung negativer Screeningbefunde ein Jahr vor dem Erst-nachweis in der Subpopulation von 72 Patienten	69
Abbildung 26: Zeitlicher Zusammenhang zwischen zuletzt stattgefundenem Screening auf VRE und dem VRE-Erstnachweis	71
Abbildung 27: Absolute Häufigkeitsverteilung der neu aufgetretenen VRE-Nachweise bei Patienten, welche zuvor im Rahmen eines Screenings keine perianale/rektale VRE-Besiedlung aufwiesen.....	72
Abbildung 28: VRE-Tage der stationären Patienten im Untersuchungszeitraum für jede Station.	74
Abbildung 29: Verteilung der VRE-Tage aufgeteilt nach <i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanAB</i> je Station	75
Abbildung 30: Verteilung der VRE-Fälle auf die einzelnen Stationen	76
Abbildung 31: Anzahl der VRE-Patienten für jede Station	77
Abbildung 32: Verhältnis der behandelten VRE-Patienten zu den VRE-Fällen je Station im Untersuchungszeitraum.....	78
Abbildung 33: Anzahl möglicher nosokomialer VRE-Transmissionsereignisse für jede Station.	80
Abbildung 34: Mögliche nosokomiale VRE-Transmissionsereignisse auf den Stationen, unterteilt nach den Resistenzgenotypen <i>vanA</i> und <i>vanB</i>	81
Abbildung 35: Darstellung der mittleren täglichen VRE-Last für jede Station.	82
Abbildung 36: Darstellung der VRE-Tage pro Fall für jede Station.	83
Abbildung 37: Darstellung der VRE-Inzidenzdichte für jede Station.	85
Abbildung 38: Darstellung der VRE-Tage assoziierten nosokomialen VRE-Rate für jede Station.	86

Abbildung 39: Statistische Daten der Station 11 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	89
Abbildung 40: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 11	89
Abbildung 41: Statistische Daten der Station 12 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	90
Abbildung 42: Statistische Daten der Station 13 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	91
Abbildung 43: Statistische Daten der Station 14 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	92
Abbildung 44: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 14	93
Abbildung 45: Statistische Daten der Station 15 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	93
Abbildung 46: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 15	94
Abbildung 47: Statistische Daten der Station 17 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	95
Abbildung 48: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 17	96
Abbildung 49: Statistische Daten der Station 18 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen UKR	97
Abbildung 50: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 18	97
Abbildung 51: Statistische Daten der Station 19 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	98
Abbildung 52: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 19	99
Abbildung 53: Statistische Daten der Station 20 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	99
Abbildung 54: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 20	100
Abbildung 55: Statistische Daten der Station 21 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	100
Abbildung 56: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 21 und Patienten mit <i>vanA</i> -VRE	101
Abbildung 57: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 21 und Patienten mit <i>vanB</i> -VRE	102
Abbildung 58: Statistische Daten der Station 22 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	103
Abbildung 59: Statistische Daten der Station 46 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	104
Abbildung 60: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 46	104

Abbildung 61: Statistische Daten der Station 48 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	105
Abbildung 62: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 48	106
Abbildung 63: Statistische Daten der Station 50 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	106
Abbildung 64: Statistische Daten der Station 51 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	107
Abbildung 65: Statistische Daten der Station 52 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	108
Abbildung 66: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 52	108
Abbildung 67: Statistische Daten der Station 53 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	109
Abbildung 68: Statistische Daten der Station 54 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	110
Abbildung 69: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 54	110
Abbildung 70: Statistische Daten der Station 55 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	111
Abbildung 71: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 55	111
Abbildung 72: Statistische Daten der Station 56 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	112
Abbildung 73: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 56	113
Abbildung 74: Statistische Daten der Station 57 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	113
Abbildung 75: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 57	114
Abbildung 76: Statistische Daten der Station 58 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	115
Abbildung 77: Statistische Daten der Station 59 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	116
Abbildung 78: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 59	117
Abbildung 79: Statistische Daten der Station 60 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	117
Abbildung 80: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 60	118
Abbildung 81: Statistische Daten der St. 61 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	119
Abbildung 82: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 61	119
Abbildung 83: Statistische Daten der St. 70 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.	120

Abbildung 84: Statistische Daten der St. 81 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	121
Abbildung 85: Statistische Daten der St. 84 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	122
Abbildung 86: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 84.....	122
Abbildung 87: Statistische Daten der Station 90 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	123
Abbildung 88: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 90.....	124
Abbildung 89: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 90.....	124
Abbildung 90: Statistische Daten der St. 91 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	125
Abbildung 91: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 91.....	125
Abbildung 92: Statistische Daten der Station 92 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	126
Abbildung 93: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 92 und Patienten mit Nachweis von <i>vanA</i> -VRE.....	127
Abbildung 94: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 92 und Patienten mit Nachweis bzw. bekannter Kolonisation von <i>vanB</i> -VRE.....	128
Abbildung 95: Statistische Daten der Station 93 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	128
Abbildung 96: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 93.....	129
Abbildung 97: Statistische Daten der St. 97 im Vergleich zum Durchschnitt aller Stationen des UKR.....	130
Abbildung 98: Ausschnitt der tageweisen Linelist der Station 97.....	131
Abbildung 99: Phylogenetischer Baum der sequenzierten Proben, basierend auf 1423 Zielgenen (cgMLST Ridom SeqSphere+).....	135
Abbildung 100: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 20.....	136
Abbildung 101: Ausschnitt der Linelist der Station 20.....	137
Abbildung 102: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 20.....	138
Abbildung 103: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 21.....	139
Abbildung 104: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065.....	140
Abbildung 105: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des ST117, welche ein Cluster bildeten, jedoch aus drei verschiedenen CT bestehend.....	141
Abbildung 106: Ausschnitt der Linelist der Station 21 mit Nachweis des VRE ST78 / CT894 (n = 3) und des VRE ST721 / CT1573 (n = 2).....	141

Abbildung 107: Linelist der Station 21, sortiert nach Clusterzuordnung und Patient unter Angabe des ST, des CT sowie des Resistenzgens.....	142
Abbildung 108: Neun Isolate von Patient 137 im Zeitraum April 2018 bis November 2018 unter Angabe des Entnahmedatums	143
Abbildung 109: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 21.....	144
Abbildung 110: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 90	145
Abbildung 111: Ausschnitt der Linelist der Station 90 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065.....	146
Abbildung 112: Ausschnitt der Linelist der Station 90 mit Nachweis des VRE ST78 / CT894.....	147
Abbildung 113: Ausschnitt der Linelist der Station 90	147
Abbildung 114: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 90.....	148
Abbildung 115: MST der ausgewählten VRE-Proben der Station 92.....	149
Abbildung 116: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065.....	150
Abbildung 117: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST80 / CT2739.....	150
Abbildung 118: Ausschnitt der Linelist der Station 92 mit Nachweis des VRE ST117 / CT71 (n = 3), ST78 / CT894 (n = 2), ST117 / CT3247 (n = 3)	151
Abbildung 119: Ausschnitt der Linelist der Station 92	152
Abbildung 120: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 92.....	153
Abbildung 121: MST der ausgewählten VRE-Isolate der Station 93.....	154
Abbildung 122: Ausschnitt der Linelist der Station 93 mit Nachweis des VRE ST80 / CT1065.....	154
Abbildung 123: Ausschnitt der Linelist der Station 93 mit Nachweis des VRE ST117 / CT71	155
Abbildung 124: Ausschnitt der Linelist der Station 93	155
Abbildung 125: Dendrogramm der ausgewählten VRE-Proben der Station 92.....	156
Abbildung 126: MST der VRE-Erstnachweise im Mai 2018	157
Abbildung 127: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 64, 65, 83 und 94 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018.....	159
Abbildung 128: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 52, 61, 73, 80 und 92 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018.....	160
Abbildung 129: Linelist der Patienten mit den Kennzahlen 53, 77, 80 und 92 mit Erstnachweisen genetisch nah verwandter VRE im Mai 2018.....	160
Abbildung 130: Prozentualer Anteil von VRE an Enterokokkeninfektionen unterteilt nach den Lokalisationen.....	167

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Natürliche und erworbene Resistenzen bei Enterokokken	14
Tabelle 2: Vergleich der humanmedizinisch relevanten Resistenzgene <i>vanA</i> und <i>vanB</i> bei Vancomycin-resistenten Enterokokken.	16
Tabelle 3: Vorgehensweise und Anwendungsbereiche verschiedener Typisierungsmethoden für Enterokokken.	23
Tabelle 4: Einteilung anhand des zeitlichen Verlaufs, ob eine VRE-Kolonisation als mitgebracht oder erworben gewertet wird.	36
Tabelle 5: Statistische Größen zur Bestimmung eines individuellen Risikoprofils der einzelnen Stationen im Vergleich zum gesamten Klinikum.	44
Tabelle 6: Rangliste, wie die VRE-Isolate potenzieller Überträger eines VRE auf einen zuvor nicht (bekannt) kolonisierten Patienten zur Sequenzierung ausgewählt wurden.	47
Tabelle 7: Anzahl der VRE-Isolate im Untersuchungszeitraum, welche für die statistische Auswertung zur Verfügung standen.	54
Tabelle 8: Anzahl VRE-positiver und -negativer Perianal- / Rektalabstriche, welche im Rahmen eines Screenings gewonnen wurden, sowie Anzahl der zugehörigen Patienten.	68
Tabelle 9: Anzahl der nosokomialen Fälle, welche hinsichtlich einer möglichen Transmission analysiert werden konnten.	79
Tabelle 10: Mittelwerte, Median und Spannweite der Parameter, welche zur Beurteilung des Risikoprofils jeder Station herangezogen werden.	88
Tabelle 11: Absolute und prozentuale Verteilung der sequenzierten Isolate nach MLST – und cgMLST	133
Tabelle 12: Verteilung der sequenzierten Isolate, im Mai 2018 zu einem Erstdnachweis von VRE führten (n = 28).....	158

8 Anhang

8.1.1 Bezeichnung mikrobiologischer Materialien

Originalisolate	Isolate NRZ
BAL	Sekret Atemwege
Trachealsekret	
Gewebebiopsie (divers)	Biopsie
Knochenbiopsie	
Biopsie Sakrum	
intraop. Biopsie	
Biopsie FG-Nekrose	
Blutkultur ZVK	Blutkultur
Blutkultur Arterie	
Blutkultur Shaldon	
Blutkultur Demers	
Blutkultur peripher	
Blutkultur	
Drainage	Drainage
PTCD-Spitze	
Drainagespitze	
Abstrich PTCD	
Abstrich Robinsondrainage	
Drainage Abdomen	
Drainage Milz	
Drainagesekret	
Drainagesekret Abdomen	
Drainagesekret Leber	
Drainagesekret Verhalt	
Drainagesekret Robinson	
Gallenflüssigkeit PTCD	
Abstrich Glans	
Leistenabstrich	
Drainagespitze DK	Katheter Harnweg
Katheterspitze (ZVK)	Katheterspitze (ZVK)
ZVK-Spitze	
Katheterspitze Shaldon	
Gefäßkatheterspitze	
Perianal/Rektabstrich	Perianal/Rektal-Abstrich
Punktat Drainage	Punktat
Gallenpunktat	
Abszesspunktat	
Punktat Abdomen	
Punktat Hämatom	
Punktat Becken	
Punktat (Organ)	
Gallenflüssigkeit	Gallenflüssigkeit
Aszites	Sekret
Abdomen Abstrich Aszites	
intraop. Sekret	
Douglasflüssigkeit	
Wundsekret	
Sekret Abdomen	Urin (Katheterurin)
Urin DK	
Klebebeutel Urin	
Urin Nierenstoma	Urin (MSU)
Urin	
Mittelstrahlurin	Wundabstrich
Wundabstrich xy	
intraoperativer Abstrich xy	
Abstrich Gallengang	
Abstrich Prothese	
Abszessabstrich	
Abszessabstrich Platzbauch	

8.1.2 Stationen und Fachdisziplinen des UKR

Stationen	Abteilung UKR	Fachrichtung	Zusammenfassung
11	Chirurgie	Gefäßchirurgie	HTG-Chirurgie
12	Strahlentherapie	Strahlentherapie	Andere
13	Nuklearmedizin	Nuklearmedizin	Andere
14	Innere 1	Gastroenterologie, Endokrinologie,	Innere Medizin
15	Innere 1	Rheumatologie, Infektiologie	
17	Nephrologie	Nephrologie	Nephrologie
18	Innere 2	Kardiologie, Pneumologie	Innere Medizin
19	Innere 2		
20	Innere 3	Hämatologie, Onkologie	Hämatologie, Onkologie
21	Innere 3	Hämatologie, Onkologie - KTM	
22	Innere 3	Palliativstation	
46	Chirurgie	Thoraxchirurgie	HTG-Chirurgie
47	Chirurgie	MKG	Andere
48	Viszeralchirurgie	Viszeralchirurgie	Viszeralchirurgie
49	Viszeralchirurgie		
50	HNO	HNO	HNO
51	HNO		
52	Dermatologie	Dermatologie	Dermatologie
53	Dermatologie		
54	Chirurgie	Unfall-, Hand- plastische Chirurgie	Unfallchirurgie
55	Unfallchirurgie	Unfallchirurgie	
56	Chirurgie	Viszeralchirurgie	Viszeralchirurgie
57	Chirurgie		
58	Neurochirurgie	Neurochirurgie	Neurochirurgie, Neurologie
59	Neurochirurgie		
60	HTG-Chirurgie	HTG-Chirurgie	HTG-Chirurgie
61	Sammelstation		
70	Aufnahmestation	Aufnahmestation	Aufnahmestation
82	Kinder-/Jugendmedizin	KJM - Schwerpunkt KTM	Kinder- und Jugend- medizin (KJM)
83	Kinder-/Jugendmedizin	KJM - Schwerpunkt Onkologie	
84	Kinder-/Jugendmedizin	KJM - Schwerpunkt Hepatologie	
81	Kinder-/Jugendmedizin	KJM - ITS	
90	Chirurgie	Viszeral-, Unfallchirurgie ITS	ITS Chirurgie
91	Neurochirurgie	Neurochirurgie ITS	
92	Innere 2	Innere Medizin ITS	ITS Innere Medizin
93	Innere 3	Innere Medizin ITS	
97	HTG-Chirurgie	HTG-Chirurgie ITS	ITS Chirurgie
Blutentnahme	Blutentnahme	Nephrologie	Nephrologie
Ambulant	Ambulanz	HTG-Chirurgie	HTG-Chirurgie
	Ambulanz	KJM	KJM
	Tagesklinik Onkologie	KJM - Schwerpunkt Onkologie	KJM
	Ambulanz	Viszeralchirurgie	Viszeralchirurgie
	Ambulanz	Unfallchirurgie	Unfallchirurgie
	Ambulanz	Gastroenterologie	Innere Medizin
	Sprechstunde		
	Tagesklinik Onkologie	Hämatologie, Onkologie	Hämatologie, Onkologie
Notaufnahme	Notaufnahme	Ambulant	
Extern	KH Donaustauf	Pneumologie	Innere Medizin
	KH Bogen	Chirurgie	Viszeralchirurgie
	KH BKH Regensburg	Neurologie	Neuroch., Neurologie

8.1.3 Patientenauswahl für die Gesamtgenomsequenzierung

Patientenauswahl Station 20

Patient	Status	Abnahmedatum	zeitlicher Bezug
13	VRE bekannt	11.08.18	gleicher Aufenthalt
20	VRE bekannt	17.05.18	gleicher Aufenthalt
63	VRE bekannt	13.11.17	Voraufenthalt
68	VRE bekannt	11.06.18	gleicher Aufenthalt*
78	VRE bekannt	23.05.18	gleicher Aufenthalt*
86	nosokomial	12.07.18	Folgeaufenthalt
133	VRE bekannt	23.10.17	Voraufenthalt
167	VRE bekannt	31.08.18	gleicher Aufenthalt
168	VRE bekannt	30.08.18	gleicher Aufenthalt
172	nosokomial	04.09.18	Erstnachweis
227	VRE bekannt	10.12.18	gleicher Aufenthalt
251	VRE bekannt	06.03.19	gleicher Aufenthalt
318	nosokomial	11.03.19	Erstnachweis

* das Isolat wurde im Rahmen des Gesamtaufenthaltes abgenommen, jedoch nicht im Zeitraum auf dieser Station

Patientenauswahl Station 21

Patient	Status	Abnahmedatum	zeitlicher Bezug
1	VRE bekannt	08.06.17	Voraufenthalt
31	VRE bekannt	14.12.17	Voraufenthalt
61	nosokomial	14.05.18	Erstnachweis
68	VRE bekannt	11.06.18	gleicher Aufenthalt
80	nosokomial	22.05.18	Erstnachweis
92	nosokomial	30.05.18	Erstnachweis
95	nosokomial	04.06.18	Erstnachweis
98	VRE bekannt	09.04.18	gleicher Aufenthalt
111	VRE bekannt	12.04.18	Voraufenthalt
129	nosokomial	16.07.18	Erstnachweis
133	VRE bekannt	23.10.17	Voraufenthalt
137	VRE bekannt	03.04.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	09.04.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	28.05.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	30.07.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	06.08.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	13.08.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	20.08.18	Erstnachweis
137	VRE bekannt	27.08.18	gleicher Aufenthalt
137	VRE bekannt	12.11.18	gleicher Aufenthalt
170	VRE bekannt	23.08.18	Voraufenthalt
180	VRE bekannt	18.05.17	Voraufenthalt
191	nosokomial	01.10.18	Erstnachweis
192	VRE bekannt	01.10.18	gleicher Aufenthalt*
193	nosokomial	01.10.18	Erstnachweis
200	nosokomial	15.10.18	Erstnachweis
216	nosokomial	19.11.18	Erstnachweis
227	VRE bekannt	10.12.18	gleicher Aufenthalt
233	VRE bekannt	11.01.19	gleicher Aufenthalt
245	VRE bekannt	04.03.19	gleicher Aufenthalt
269	VRE bekannt	03.02.19	gleicher Aufenthalt
271	VRE bekannt	03.04.18	gleicher Aufenthalt
291	nosokomial	21.01.19	gleicher Aufenthalt
313	nosokomial	21.01.19	Erstnachweis
314	nosokomial	25.03.19	Erstnachweis
327	nosokomial	03.04.18	Erstnachweis
334	VRE bekannt	12.03.18	gleicher Aufenthalt
336	VRE bekannt	12.03.18	gleicher Aufenthalt
339	VRE bekannt	26.02.18	Voraufenthalt

* das Isolat wurde im Rahmen des Gesamtaufenthaltes abgenommen, jedoch nicht im Zeitraum auf dieser Station

Patientenauswahl Station 90

Patient	Status	Abnahmedatum	zeitlicher Bezug
20	VRE bekannt	17.05.18	gleicher Aufenthalt*
27	VRE bekannt	07.01.19	Folgeaufenthalt
46	VRE bekannt	20.01.18	gleicher Aufenthalt
51	VRE bekannt	07.05.18	gleicher Aufenthalt
54	VRE bekannt	13.05.18	gleicher Aufenthalt*
54	VRE bekannt	08.05.18	gleicher Aufenthalt*
57	nosokomial	06.05.18	Erstnachweis
62	VRE bekannt	11.05.18	gleicher Aufenthalt
65	nosokomial	16.05.18	Erstnachweis
70	VRE bekannt	28.03.18	Voraufenthalt
73	nosokomial	12.05.18	Erstnachweis
75	nosokomial	22.05.18	Erstnachweis
76	VRE bekannt	21.05.18	gleicher Aufenthalt
79	VRE bekannt	09.11.17	Voraufenthalt
83	VRE bekannt	25.05.18	gleicher Aufenthalt*
84	VRE bekannt	31.05.18	Voraufenthalt
85	nosokomial	27.05.18	Erstnachweis
85	nosokomial	09.06.18	gleicher Aufenthalt*
102	nosokomial	11.06.18	Erstnachweis
107	nosokomial	18.06.18	Erstnachweis
112	nosokomial	26.06.18	Erstnachweis
115	nosokomial	25.06.18	Erstnachweis
140	nosokomial	26.07.18	Erstnachweis
153	VRE bekannt	31.05.18	gleicher Aufenthalt*
332	VRE bekannt	28.03.18	Voraufenthalt
345	VRE bekannt	08.05.18	Vorhaufenthalt
345	VRE bekannt	14.06.18	gleicher Aufenthalt*

* das Isolat wurde im Rahmen des Gesamtaufenthaltes abgenommen, jedoch nicht im Zeitraum auf dieser Station

Patientenauswahl Station 92

Patient	Status	Abnahmedatum	zeitlicher Bezug
5	VRE bekannt	10.04.17	Voraufenthalt
8	VRE bekannt	04.06.18	gleicher Aufenthalt*
10	VRE bekannt	12.08.18	gleicher Aufenthalt
16	VRE bekannt	11.04.18	gleicher Aufenthalt*
40	VRE bekannt	25.02.19	Folgeaufenthalt
53	nosokomial	05.05.18	Erstnachweis
74	VRE bekannt	05.08.17	Voraufenthalt
77	Screening	21.05.18	Erstnachweis
100	VRE bekannt	18.04.18	gleicher Aufenthalt
103	VRE bekannt	13.09.18	gleicher Aufenthalt*
105	VRE bekannt	14.06.18	gleicher Aufenthalt
120	VRE bekannt	05.07.18	gleicher Aufenthalt
128	nosokomial	13.07.18	Erstnachweis
131	VRE bekannt	17.09.18	gleicher Aufenthalt
134	nosokomial	23.07.18	Erstnachweis
144	VRE bekannt	07.08.18	gleicher Aufenthalt
152	VRE bekannt	13.08.18	gleicher Aufenthalt
162	VRE bekannt	25.08.18	gleicher Aufenthalt
174	VRE bekannt	07.09.18	gleicher Aufenthalt
175	nosokomial	10.09.18	Erstnachweis
177	VRE bekannt	17.09.18	gleicher Aufenthalt
182	VRE bekannt*	23.09.18	gleicher Aufenthalt*
186	nosokomial	25.09.18	Erstnachweis
190	VRE bekannt	27.09.18	gleicher Aufenthalt
203	nosokomial	20.10.18	gleicher Aufenthalt
206	VRE bekannt	28.03.18	gleicher Aufenthalt
209	nosokomial	26.10.18	Erstnachweis
214	nosokomial	15.11.18	Erstnachweis
229	nosokomial	02.12.18	Erstnachweis
237	VRE bekannt	22.12.18	Voraufenthalt
262	nosokomial	23.01.19	Erstnachweis
272	nosokomial	10.02.19	Erstnachweis
296	nosokomial	28.01.19	Erstnachweis
343	VRE bekannt	12.04.18	gleicher Aufenthalt

* das Isolat wurde im Rahmen des Gesamtaufenthaltes abgenommen, jedoch nicht im Zeitraum auf dieser Station

Patientenauswahl Station 93

Patient	Status	Abnahmedatum	zeitlicher Bezug
11	VRE bekannt	07.04.18	gleicher Aufenthalt
38	nosokomial	23.04.18	Erstnachweis
39	VRE bekannt	23.04.18	gleicher Aufenthalt
96	VRE bekannt	05.03.18	gleicher Aufenthalt
164	nosokomial	28.08.18	Erstnachweis
211	VRE bekannt	22.11.18	gleicher Aufenthalt*
217	VRE bekannt	18.11.18	Voraufenthalt
233	VRE bekannt	11.01.19	gleicher Aufenthalt
238	VRE bekannt	04.01.19	gleicher Aufenthalt
248	nosokomial	07.01.19	Erstnachweis
254	VRE bekannt	10.01.19	gleicher Aufenthalt
257	nosokomial	07.01.19	Erstnachweis
333	VRE bekannt	04.03.18	gleicher Aufenthalt
335	VRE bekannt	12.03.18	gleicher Aufenthalt*
341	nosokomial	13.04.18	Erstnachweis
346	VRE bekannt	29.03.18	gleicher Aufenthalt

* das Isolat wurde im Rahmen des Gesamtaufenthaltes abgenommen, jedoch nicht im Zeitraum auf dieser Station

Erstnachweise Mai 2018

Patient	Status	Abnahmedatum
20	Wechsel Resistenzgen	17.05.18
48	Screening	02.05.18
50	Wechsel Resistenzgen	07.05.18
52	nosokomial	04.05.18
53	nosokomial	05.05.18
54	Screening	08.05.18
57	nosokomial	06.05.18
58	Wechsel Resistenzgen	11.05.18
60	nosokomial	11.05.18
61	nosokomial	14.05.18
62	Screening	11.05.18
64	nosokomial	15.05.18
65	nosokomial	16.05.18
73	nosokomial	12.05.18
75	nosokomial	22.05.18
76	Screening	21.05.18
77	Screening	21.05.18
78	Screening	23.05.18
80	nosokomial	22.05.18
81	nosokomial	25.05.18
83	Wechsel Resistenzgen	25.05.18
84	nosokomial	28.05.18
85	nosokomial*	09.06.18
86	nosokomial*	12.07.18
91	Screening	31.05.18
92	nosokomial	30.05.18
94	nosokomial	30.05.18
137	Wechsel Resistenzgen	28.05.18
153	Screening*	31.05.18
345	nosokomial	08.05.18

* alternatives Isolat, da das initial ausgewählte Isolat nicht in der Stammsammlung enthalten ist

Danksagungen

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Wulf Schneider, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt hat und bei jedem einzelnen Schritt dieser Arbeit ein geduldiger und freundlicher Unterstützer war. In vielen zeitintensiven Gesprächen hat er es geschafft, mir die Thematik näher zu bringen und so eigene Denkansätze anzustoßen und zu fördern. Dies nicht nur während meiner Zeit am Universitätsklinikum Regensburg, sondern auch nach meinem Wegzug allen Widrigkeiten zum Trotz via Videokonferenz.

Herrn PD Dr. Frank Hanes, dem stellvertretenden Leiter der Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg, möchte ich für die aufmerksame Durchsicht und die Übernahme des Koreferats danken.

Frau Dr. Bärbel Kieninger möchte ich für die immer angenehme, freundliche Zusammenarbeit und gemeinsame (oft mehrfache) Erstellung der Abbildungen der Gesamtgenomsequenzierung danken. Auch für ihre Unterstützung in allen technischen und statistischen Fragen, die zwischenzeitlich aufkamen.

Danken möchte ich weiterhin dem Team der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, das mich für sechs Monate bei sich aufgenommen und einen Arbeitsplatz bereitgestellt hat – inklusive konstanter Versorgung mit Kaffee und aufgeschäumter Milch. Hier ist insbesondere auch Frau Doreen Möbius zu nennen, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und auch im dichtesten Terminkalender von Herrn Professor Schneider noch eine Lücke ausfindig machen konnte.

Dem Team des mikrobiologischen Ausbruchslabors und Herrn Dr. Jürgen Fritsch möchte ich danken, die sich um die Sequenzierung meiner Isolate gekümmert haben und mir geduldig den Ablauf der Gesamtgenomsequenzierung nähergebracht haben.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie. Für ihren Rückhalt bei all meinen Entscheidungen und die stetige Motivation. Ohne sie wären weder diese Doktorarbeit noch mein Medizinstudium möglich gewesen wären.

Gedenken möchte ich außerdem Dr. Thomas Holzmann, der leider viel zu früh aus dem Leben scheiden musste. Ich durfte ihn im Rahmen meiner Arbeit dieser Doktorarbeit noch als einen unglaublich warmherzigen, offenen und positiven Menschen kennenlernen.