

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und  
Krankenhaushygiene der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Risikofaktoren zum Auftreten von Vancomycin-resistenten  
Enterokokken (VRE) am Universitätsklinikum Magdeburg

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Philip MacKenzie  
aus East London, Südafrika  
Magdeburg, 2023

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung

MacKenzie, Philip:

Risikofaktoren zum Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) am  
Universitätsklinikum Magdeburg

- 2023. – 72 Bl., 11 Abb., 20 Tab.

## Kurzreferat

Vancomycin-resistente Enterokokken haben seit ihrer ersten Beschreibung in den 1980er Jahren weltweit zunehmend an Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen gewonnen. Auch in Europa und in Deutschland die Raten Vancomycin-resistenter Enterokokken kontinuierlich angestiegen. Im Zeitraum von der zweiten Hälfte des Jahres 2013 bis 2016 konnten wir an der Universitätsklinik Magdeburg, vor allem auf dem chirurgischen Normal- und Intensivstationen, eine deutliche Zunahme der Inzidenz von VRE-positiven Patienten feststellen. Aufgrund dieser Beobachtungen führten wir eine Fall-Kontroll-Studie durch, um mögliche Risikofaktoren für ein Auftreten von VRE zu identifizieren. Nach Identifikation aller Patienten mit positivem VRE-Nachweis im beschriebenen Zeitraum erhielten wir schlussendlich eine Stichprobengröße von 116 Patienten, die im Verhältnis von 1:1 anhand bestimmter Eigenschaften einen Kontrollpatienten zugewiesen bekamen. Nach erfolgter Datenerhebung anhand einer im Vorfeld erstellten Checkliste konnten wir nach univariater Analyse die Liegedauer im Krankenhaus, eine durchgeführte Endoskopie, eine Sonographie, die Anlage eines intravenösen Zugangs, die Durchführung bildgebender Verfahren, eine vorhergehende Antibiotikagabe sowie Dialyse als signifikante Risikofaktoren identifizieren. Nach Berücksichtigung der Liegezeit als möglicher Confounder und Anwendung der Bonferroni-Korrektur verblieben von den in der univariaten Analyse signifikanten Risikofaktoren nur eine vorherige Antibiotikagabe und Dialyse als eigenständige Risikofaktoren.

Die Implementierung von *Antibiotic Stewardship* könnte somit einen relevanten Beitrag zur Reduktion der Inzidenz von VRE in Krankenhäusern leisten.

# INHALTSVERZEICHNIS

1. <i>Einleitung</i>	6
1.1. Allgemein und Bakteriologie	6
1.2. Molekularbiologie und Typisierung	7
1.3. Resistenzen	8
1.4. Vancomycin-Resistente Enterokokken	10
1.4.1. Vancomycin-Resistenz	10
1.5. Risikofaktoren	14
1.6. Epidemiologie von VRE	17
1.7. Ökonomische Auswirkungen	20
1.8. Ziele	20
2. <i>Methoden und Material</i>	22
2.1. Studiendesign	22
2.2. Votum der Ethikkommission	23
2.3. Fallgruppe	23
2.4. Kontrollgruppe	24
2.5. Matchen	25
2.6. Material	25
2.7. Erhobene Kriterien	25
2.8. Statistische Verfahren	27
3. <i>Ergebnisse</i>	30
3.1. Deskriptive Statistik	30
3.2. Alter	31
3.3. Stationen	33
3.4. Liegedauer	37
3.5. Dialyse	38
3.6. Intravenöse Zugänge	39
3.7. Endoskopische Eingriffe	40
3.8. Sonographien	41
3.9. Bildgebende Verfahren	43
3.10. Vorangegangene antibiotische Therapie	44
3.11. Multivariate Analyse	50
3.12. Resistenzgene	52
4. <i>Diskussion</i>	53
4.1. Krankenhausaufenthalt und Liegedauer	53
4.2. Dialyse	56

4.3.	Zentrale Zugänge	57
4.4.	Endoskopie	57
4.5.	Sonographie und sonstige bildgebende Verfahren	58
4.6.	Antibiotische Therapie	59
4.7.	Limitationen	63
5.	<i>Zusammenfassung</i>	67
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	68
7.	<i>Danksagung</i>	75
8.	<i>Ehrenerklärung</i>	76
9.	<i>Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung</i>	77
10.	<i>Darstellung des Bildungsweges</i>	78

## Abkürzungsverzeichnis

AIT2I	anästhesiologische Intensivstation
ARS	Antibiotische Resistenz Surveillance
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CC	<i>Clonal Cluster</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
cgMLST	<i>core genome Multilocus Sequence Typing</i>
CHG2	Station für Gefäßchirurgie
CHI1I	chirurgische Intensivstation
CHI2/CHI3	Station für Allgemein- und Bauchchirurgie
CVVHD	Continuierliche venovenöse Hamodialyse
CI	Confidence Interval
CT	Computertomographie
D-Gluc	D-Glucose
D-Lac	D-Laktat
D-Ser	D-Serin
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>
DOT	<i>Days of Therapy</i>
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
Esp	<i>Enterococcal Surface Protein</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
HCC	Interdisziplinäre Hepatocelluläres Carcinom-Station
HGT	Horizontaler Gentransfer
Hyl	Hyaluronidase
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IHD	Intermittierende Hämodialyse
ITS	Intensivstation
L-Ala	L-Alanin
L-Lys	L-Lysin
MGE	Mobile Genetische Elemente
MBK	Minimale Bakterizide Konzentration
MHK	Minimale Hemmstoffkonzentration

MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCRAMM	<i>Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
OP	Operation
OR	<i>Odds Ratio</i>
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PCH	Station für Plastische Chirurgie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFGE	Puls-Feld-Gelelektrophorese
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TEE	Transösophageale Echokardiographie
UCH	Station für Unfallchirurgie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VREfm	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i>
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVK	Zentralvenöser Katheter
ZVZ	Zentralvenöser Zugang

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Allgemein und Bakteriologie

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Bakterien, die eine weite Verbreitung im Erdboden sowie im Süß- und Salzwasser und auf Pflanzen aufweisen (1-4). Sie sind sehr widerstandsfähig (5, 6) und resistent gegenüber hohen Salzkonzentrationen (6,5 %), Temperaturen (überleben bei 60°C für 30 min.) (7-10) sowie Austrocknen (11) und haben eine hohe intrinsische Resistenz gegenüber vielen Antibiotika. Sie werden als Kommensale der gastrointestinalen Flora von Menschen und Tieren betrachtet.

Ursprünglich als enterische Streptokokken klassifiziert, sind sie als eigene Gattung seit 1984 klassifiziert (12). Zurzeit sind 58 verschiedene Spezies von Enterokokken beschrieben(13), von denen *Enterococcus faecalis* und *E. faecium* 75 % der Enterokokken-Infektionen bei Menschen verursachen (14). Im Vergleich zu *E. faecalis* hat die Anzahl an nosokomiale Infektionen durch *E. faecium* deutlich in den letzten 10 Jahren zugenommen (15). Der Grund dafür liegt sehr wahrscheinlich an der Adaption und der klonalen Expansion von *E. faecium* im Krankenhaus. Solch eine „Spezialisierung“ auf die Krankenhausumwelt und deren Bedingungen scheint eine besondere genetische Eigenschaft von *E. faecium* zu sein (16). *E. faecalis* hingegen hat eine größere genetische Diversität behalten, die das Leben außerhalb des Krankenhauses und auch der menschlichen Darm-Mikrobiota begünstigt. *E. faecalis* ist häufiger im Darmtrakt gesunder Menschen zu finden und persistiert auch länger dort (17). Beide Spezies repräsentieren zusammen die zweithäufigste Ursache von nosokomialen Infektionen in Form von Harnwegsinfektionen, postoperativen Wundinfektionen, Katheter-assoziierten Infektionen, Endokarditis und biliären Infektionen. Gefährdet sind vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen sowie Immunsuppression. Hierzu zählen vor allem Menschen mit hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankungen, Lebertransplantierte sowie Menschen mit renaler Insuffizienz mit daraus folgender Dialysepflichtigkeit (18).

Circa 25 % der durch Enterokokken verursachten Infektionen werden durch andere Spezies, abgesehen von *E. faecalis* oder *E. faecium*, verursacht, wie z. B. *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. avium*, und *E.*

*raffinosis*. Diese Spezies sind deutlich weniger virulent als *E. faecalis* und *E. faecium* und Infektionen treten meistens nur bei immunsupprimierten Patienten auf.

Weder *E. faecalis* noch *E. faecium* sind besonders virulent und deren hohe Prävalenz bei nosokomialen Infektionen ist in der Widerstandsfähigkeit und ausgeprägten Antibiotika-Resistenz dieser Bakterien begründet. Nichtsdestotrotz besitzen Enterokokken, vor allem *E. faecalis*, einige Virulenzfaktoren, die eine Bedeutung in dem Erkrankungsprozess spielen können, z. B. Biofilm-Bildung (19) und Adhärenz-Faktoren (Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs), die bei der Entstehung von Endokarditiden eine beschriebene Rolle haben (20) und auch bei Patienten mit Fremdmaterial in situ wichtig sein könnten.

Enterokokken und insbesondere Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) haben in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung als nosokomiale Infektionserreger gewonnen (21) und sich mittlerweile zu einem der häufigsten nosokomialen Infektionserreger entwickelt (22, 23). Die WHO hat VRE auf ihrer Prioritätenliste eine hohe Priorität zugesprochen (24).

## 1.2. Molekularbiologie und Typisierung

Wie bereits erwähnt, ist in Krankenhäusern weltweit eine Verbreitung von *E. faecium* sowie ein Rückgang des Vorkommens von *E. faecalis* zu beobachten. *E. faecium*-Isolate, die im Krankenhaus und Tieren gefunden werden (Clade A), sind genetisch sehr unterschiedlich zu denen, die bei gesunden Menschen gefunden werden (Clade B) (16). Diese phylogenetische Aufspaltung scheint weit in der Vergangenheit passiert zu sein. Weiterhin ist das „clonal cluster“ (CC) 17 sehr stark im Krankenhaussetting verbreitet (25). Die Identifikation dieser Klone wurde mit der Typisierungsmethode multilocus sequence typing (MLST), also Multilokus Sequenztypisierung, durchgeführt, die große Vorteile gegenüber der vorher herrschenden Methode, der Puls-Gel-Elektrophorese (PFGE), hat, jedoch auch einige Limitationen. Vor allem durch die sehr häufige genetische Rekombination bei Enterokokken ist die Diskriminierung der MLST-Methode nicht hoch genug, um nosokomiale Übertragungsketten zuverlässig aufzudecken. Daher würde man zurzeit die „whole genome sequencing“ (WGS), also Ganzgenom-Sequenzierung, präferieren und eine weiter entwickelte MLST, die sogenannte cgMLST (core

genome MLST) verwenden, um nicht nur 7 bis 10 Gensequenzen zu vergleichen, sondern über 1000 (26). Die Verwendung von WGS und cgMLST umgeht das Problem der häufigen Rekombination durch konjugativen horizontalen Gentransfer, der den Enterokokken als Überlebensstrategie dienen dürfte, auf der anderen Seite aber die Typisierung sehr erschwert (27). Bis zu 25 % des Genoms von *E. faecalis* wird durch mobile genetische Elemente (MGE) gebildet, die durch solche horizontale Gentransfers (HGT) akquiriert werden. *E. faecium* hat wenige solcher MGE, dennoch viele Gene, vor allem Resistenzgene, die über Zeit mittels HGT aufgenommen wurden. Die Phylogenie von *E. faecium* ist relativ komplex und es gibt, wie oben beschrieben, eine klare Trennbarkeit zwischen Krankenhaus-assoziierte Clades (A1), kommensale Enterokokken bei nicht-hospitalisierten Menschen (B) und Umwelt Clades (A2) (28). Eine Studie von Kathy Raven et al. hat allerdings diese These in Frage gestellt und die letzteren beiden Clades in eine vereint (29).

### 1.3. Resistenzen

Enterokokken besitzen eine Vielzahl an Antibiotika-Resistenzgenen. Antibiotika-Resistenz kann als natürliche, auch intrinsische Resistenz genannt, oder als erworbene Resistenz vorkommen. Vor allem *E. faecium* besitzt eine Vielzahl an Resistenzen gegenüber diversen antibiotischen Substanzen.

Zu den natürlichen Resistenzen der Enterokokken zählen zum einen die Resistenz gegenüber allen Cephalosporinen, die eine so genannte „Enterokokkenlücke“ aufweisen. Diese entsteht durch die Expression von penicillin-binding-protein (PBP) mit verringerter Affinität zu Cephalosporine (und z. T. anderen Beta-Laktam-Antibiotika), wie PBP4 in *E. faecalis* und PBP5 in *E. faecium* (30). Zusätzlich weisen Enterokokken eine *low-level*-Resistenz gegenüber Aminoglykosiden durch verminderte Zellwandpermeabilität auf. Zudem zeigen Enterokokken eine hohe Toleranz gegenüber Beta-Laktam Antibiotika, was heißt, dass eine sehr große Diskrepanz zwischen dem MHK (minimale Hemm-Konzentration) -Wert und dem MBK (minimale bakterizide Konzentration) -Wert des Antibiotikums besteht. Damit wird bei Therapie mit Penicillinen wie Ampicillin, obwohl formal als wirksam getestet, eine relativ niedrige Erfolgsrate und hohe Rezidivrate beobachtet. Die Kombination von Ampicillin und Aminoglykosid hat sich als sehr effektiv gegen Enterokokken

erwiesen. Vermutlich kann durch die Wirkung des zellwandaktiven Ampicillins eine größere Menge an Aminoglykosid durch die Zellwand passieren. Als Beispiel hierfür gilt die Enterokokken-Endokarditis, bei der die oben genannte Kombination als empfohlene Therapie gilt und in Studien eine deutlich niedrigere Rezidivrate zeigt (31, 32). Sind Enterokokken jedoch gegen eines dieser Antibiotika resistent, erlischt der synergistische Effekt (33). Außerdem zeigen Enterokokken eine natürliche Resistenz gegenüber Monobactamen, Polymyxinen und Lincosamiden.

*Enterococcus gallinarum* sowie *Enterococcus casseliflavus* haben zudem eine low-level-Resistenz gegenüber Vancomycin, die auf dem Resistenzgen *vanC* beruht. *E. faecalis* weist zudem noch Resistenzen gegenüber Streptograminen sowie Mupirocin auf.

Zusätzlich zu diesen natürlich vorkommenden Resistenzen können Enterokokken außerdem noch Resistenzen gegen weitere Antibiotika erwerben. Hierzu zählen Resistenzen gegen Ampicillin, wobei hier vor allem *E. faecium* eine Resistenz mit über 90% zeigt (30), *E. faecalis* hingegen in nur weniger als 1%. Außerdem können Resistenzen gegen Makrolide, Chloramphenicol, Tetrazykline und Oxazolidinone bestehen. *E. faecium* ist zudem in der Lage, eine high-level-Resistenz gegen Aminoglykoside sowie gegen Streptogramine zu entwickeln. Weiterhin kommen vor allem bei Hospital-assoziierten *E. faecium*-Stämmen Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen mit Raten von >90% vor. Zuletzt ist noch die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Glykopeptiden, allen voran Vancomycin, zu nennen. Wenn Enterokokken diese Resistenz entwickeln, wird von Vancomycin-resistenten Enterokokken gesprochen (VRE). Innerhalb dieser Gruppe von Enterokokken spielt *E. faecium* die dominierende Rolle, die Resistenzraten gegenüber Vancomycin sind bei *E. faecalis* <1% angegeben (34-37).

Die aktuellen Resistenzlagen von *E. faecalis* und *E. faecium* sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Resistenzraten für *E. faecalis* sowie *E. faecium* in Deutschland 2018

Antibiotikum	% Sensibel	
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Ampicillin	99,6	7,3
Levofloxacin	67,9	7,1
Moxifloxacin	49,1	3,0
Gentamicin (high level)	76,6	85,0
Streptomycin (high level)	77,6	50,1
Teicoplanin	99,9	91,8
Vancomycin	99,9	75,7

Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 13.04.2020

## 1.4. Vancomycin-Resistente Enterokokken

### 1.4.1. Vancomycin-Resistenz

Eine Resistenz gegen Vancomycin bei *E. faecium* liegt nach Definition des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vor, wenn die minimale Hemmstoffkonzentration (MHK)  $\geq 4$  mg/L beträgt (EUCAST, [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)). Die vorliegenden Resistenzgene bestimmen die MHK von Vancomycin für das Bakterium. Vancomycin-Resistenz wird durch die Anwesenheit von Operons bedingt, die für Enzyme kodieren, welche für die Synthese von Vorstufen von Peptidoglykanen unterschiedlicher Affinität verantwortlich sind. Diese Peptidoglykane sind für die Zellwandsynthese grampositiver Bakterien notwendig. Die beschriebenen Operons befinden sich auf einem Transposon Tn1546, welches ein mobiler DNA-Abschnitt ist, der seine Position innerhalb des bakteriellen Chromosoms verändern kann und bei Bakterien auch auf Plasmiden vorzufinden ist. Die *vanA*-kodierte Resistenz wurde als Erste beschrieben und sorgt für eine Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin, gekennzeichnet durch sehr hohe MHK für beide Substanzen. Das Gen *vanB* ist *vanA* sehr ähnlich, außer, dass es nicht durch Teicoplanin induzierbar ist und daher die MHKs für Teicoplanin bei *vanB* niedrig und im sensiblen Bereich bleiben.

Bei Vorliegen des *vanA*-Gens beträgt die MHK gegenüber Vancomycin 64-128 mg/L, bei Ausstattung mit *vanB* rangiert die MHK zwischen 4 und 1024 mg/L. Die *vanB*-vermittelte Resistenz ist nicht durch Teicoplanin induzierbar und daher liegt hier die

MHK gegenüber Teicoplanin bei 0,5 bis 1 mg/L im Gegensatz zur *vanA*-vermittelten Resistenz, die sowohl durch Vancomycin als auch durch Teicoplanin induzierbar ist und bei der die MHK für Teicoplanin zwischen 16 und 512 mg/L liegt.

Es gibt multiple Genotypen, die eine Vancomycin-Resistenz bedingen können (21). Die beiden häufigsten und damit wichtigsten Genotypen sind jedoch durch die Gene *vanA* sowie *vanB* vermittelt. Hierbei war in den letzten Jahrzehnten *vanA* deutlich häufiger vertreten (36, 38, 39). Aktuellere Daten zeigen, dass sich dieses Verhältnis in den letzten Jahren umgekehrt hat (40).

*vanA* spielt vor allem für die horizontale Übertragung auf andere Bakterien eine besonders wichtige Rolle, da es überwiegend auf einem Plasmid in Form eines Transposons lokalisiert ist, wodurch eine schnelle und leichte Übertragung auf andere Bakterien durch Konjugation möglich ist. Auch *vanB* ist oftmals auf einem Plasmid präsent, jedoch häufiger Teil des bakteriellen Chromosoms, wodurch eine Übertragung nicht so problemlos möglich ist. Der Transfer von *vanA* und *vanB* mittels Transposonen und Plasmiden wurde von Arthur et al. dargestellt (41).

Die Resistenzgene *vanA* und *vanB* sind auf so genannten Genclustern lokalisiert.

Die Resistenzgene *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* und *vanL* kommen alle ausschließlich chromosomal vor. Das Resistenzgen *vanC* wurde nur bei *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* nachgewiesen. Die Resistenzgene *vanM* und *vanN* kommen ausschließlich bei *E. faecium* vor, die Resistenzgene *vanE*, *vanG* und *vanL* nur bei *E. faecalis* (7, 21).

Allen Resistenzgenen ist gemein, dass sie für eine Ligase kodieren, die das üblicherweise vorkommende Pentapeptid L-Ala-D-Gluc-L-Lys-D-Ala-D-Ala des Peptidoglykan-Vorläufers der Mureinschicht modifizieren. Dieses Pentapeptid sorgt normalerweise für die Quervernetzungen und die Biosynthese der Mureinschicht, die grampositive Bakterien besitzen. Vancomycin bindet an das terminale D-Ala des Pentapeptids und verhindert so die Quervernetzung der Mureinschicht, was die bakterizide Wirkung bedingt und zum Zelltod führt.

Die beiden Resistenzgencluster *vanA* und *vanB* kodieren unter anderem für eine Ligase, die das terminale D-Ala abspalten und stattdessen D-Lac binden, sodass das terminale Dipeptid D-Ala-D-Lac entsteht. An dieses kann Vancomycin nicht

mehr effektiv binden, wodurch es zur Resistenz des Bakteriums gegenüber Vancomycin kommt.

Das Resistenzgencluster von *vanA* ist am besten untersucht. Es besteht aus 9 Genen, die auf einem Transposon lokalisiert sind. Zwei dieser Gene kodieren für die Fähigkeit der Transposition und die anderen 7 Gene bilden das so genannte *vanA*-Gen-Cluster. *vanS* und *vanR* dienen als Initiierungskomplex, bei dem *vanS* als Histidinkinase-Sensor entweder durch Anwesenheit von Vancomycin oder durch den Effekt von Vancomycin auf die Zellwandsynthese eine Autophosphorylierung durchläuft und nachfolgend aktiviert wird (35). *vanS* aktiviert wiederum *vanR*, ein Regulatorgen, welches durch Bindung an die Promotorregion der nachfolgenden Gene dafür verantwortlich ist, diese zu aktivieren.

Zum einen wird das Gen *vanH* aktiviert, welches für eine Dehydrogenase kodiert, die D-Laktat (D-Lac) produziert. Dieses produzierte D-Laktat wird wiederum von der durch *vanA* kodierten Ligase an D-Alanin (D-Ala) gebunden, wodurch das Dipeptid D-Alanyl-D-Laktat (D-Ala-D-Lac) entsteht, an welches Vancomycin nicht mehr effektiv binden kann. *vanX* kodiert für eine Dipeptidase, welche noch weiterhin produziertes D-Alanyl-D-Alanin-Dipeptid (D-Ala-D-Ala) spaltet, womit eine vollständige Vancomycin-Resistenz erreicht wird. *vanY* kodiert für eine Karboxydipeptidase, welche von produzierten und der durch *vanX* kodierten Dipeptidase entgangenem D-Alanyl-D-Alanin (D-Ala-D-Ala)-Dipeptiden das terminale D-Alanin abspaltet, sodass ein Tetrapeptid entsteht. An dieses kann Vancomycin ebenfalls nicht mehr binden.

Außerdem existiert noch das Gen *vanZ*, dessen genaue Funktion unklar ist, dem jedoch eine Rolle bei der Resistenz gegen Teicoplanin zugesprochen wird. *vanZ* fehlt im *vanB*-Gen-Cluster. Hierdurch wäre zu erklären, dass Enterokokken mit der *vanA*-Resistenz ebenfalls eine Resistenz gegenüber Teicoplanin aufweisen, wohingegen solche mit der *vanB*-Resistenz noch gegen Teicoplanin sensibel sind. Teicoplanin induziert ebenfalls die Aktivierung des *vanA*-Gen-Clusters, das von *vanB* hingegen nicht (35, 36, 39).

Neben den beschriebenen Resistenzgenen gibt es auch Vancomycin-abhängige Enterokokken. Diese Bakterien haben die Fähigkeit der ursprünglichen Peptidoglykansynthese verloren und sind vom alternativen Weg durch Induktion von

Vancomycin abhängig. Das bedeutet, dass die Peptidoglykansynthese auf die Anwesenheit von Vancomycin angewiesen ist (35).

*vanC*-Phänotypen, die fast ausschließlich bei *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* nachgewiesen wurden, kodieren für Proteine, die zu einer Produktion von D-Alanyl-D-Serin (D-Ala-D-Ser) führen. An dieses Dipeptid kann Vancomycin nur schwach binden (35).

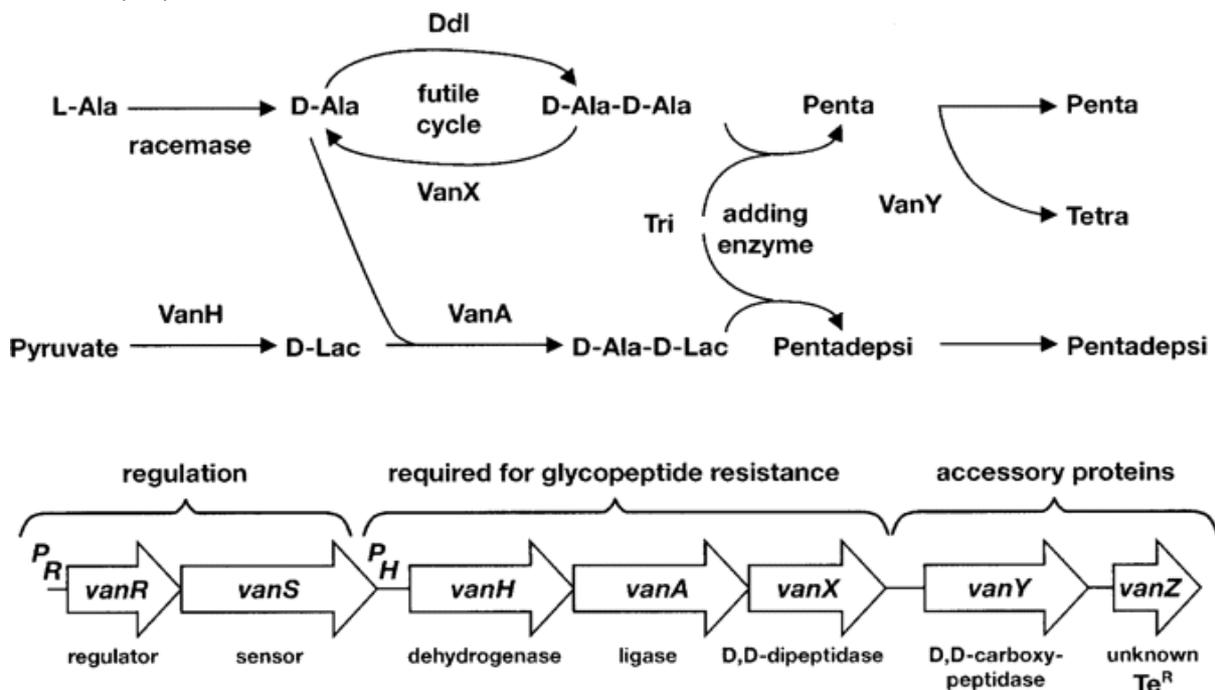


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Genlocus der Vancomycinresistenz, modifiziert aus *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue Supplement\_1, January 2006

Ddl, D-Alanin-D-Alanin-Ligase

Enterokokken besitzen multiple natürliche Resistenzen gegenüber vielen der gängigen Antibiotika, was eine antibiotische Therapie erschwert. Besteht zusätzlich noch eine Resistenz gegenüber Vancomycin oder Teicoplanin, fällt eine wichtige therapeutische Achse weg und es stehen nur noch wenige Substanzen für eine Therapie zur Auswahl.

Weiterhin sind bestimmte Pathogenitätsfaktoren bekannt, die im Verdacht stehen, eine invasive Infektion mit VRE zu begünstigen. Hierzu zählt beispielsweise das Oberflächenprotein *esp* (Enterococcal surface protein), welches häufig im klonalen Komplex 17 (CC17) vorkommt. Dieser wurde als bedeutendster nosokomialer Erregerkomplex ausgemacht (25, 42-44). *Esp* führt zur Ausbildung eines Biofilms, mit dem Enterokokken besser an Oberflächen haften und verharren können (45).

Allerdings kamen Heikens et al. in der gleichen Studie zu dem Ergebnis, dass die Adhäsion und Kolonisation im Darm nicht erhöht war. Andere Studien konnte eine Assoziation zwischen der Expression des Merkmals *esp* und einem erhöhten Risiko für eine Infektion feststellen. Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass das *esp*-Gen mittels Konjugation auf andere Bakterien übertragbar ist (46). Weiterhin spielt auch die Expression des Merkmals *hyl* eine Rolle bei einer Infektion mit VRE. *Hyl* ist eine Hyaluronidase, deren genaue Rolle noch nicht bekannt ist, allerdings mit einer erhöhten Infektionsrate mit VRE assoziiert ist und in nosokomial-assoziierten Stammtypen besonders häufig vorkommt (47). Die Übertragung vom *hyl* erfolgt mittels Plasmiden, ist also leicht zwischen Bakterien austauschbar und so ein potentieller Pathogenitätsfaktor für andere Bakterien (48).

Es bleibt also festzuhalten, dass multiple Faktoren eine Rolle in der erfolgreichen Etablierung von VRE als einem der bedeutendsten nosokomialen Krankheitserreger in Deutschland und dem globalen Gesundheitswesen spielen.

### 1.5. Risikofaktoren

Enterokokken wird nicht eine sehr ausgeprägte Pathogenität zugesprochen, allerdings ist VRE einer der bedeutendsten und häufigsten nosokomialen Erreger (21-23). Es gibt bestimmte Risikofaktoren, die in der Literatur beschrieben und mit einer VRE-Besiedlung und sogar VRE-Infektion assoziiert werden. Hierzu zählen vor allem die Verwendung von Antibiotika, eine vorangegangene Hospitalisation sowie invasive Maßnahmen. Außerdem konnten auch Risikogruppen ausgemacht werden, bei denen eine gehäufte Besiedlung mit VRE und vor allem eine invasive VRE-Infektion beobachtet werden konnte. Hierzu zählen vor allem immunsupprimierte Patienten wie zum Beispiel hämatologisch-onkologische Patienten, Lebertransplantierte sowie Patienten, die einer Lebertransplantation zugeführt werden sollen, dialysepflichtige Patienten sowie Neugeborene (18, 49, 50). Es konnte nachgewiesen werden, dass VRE-Bakteriämien mit einer erhöhten Mortalität einhergehen im Vergleich zu Vancomycin-sensiblen Enterokokken-Bakteriämien (50), vor allem wenn es sich bei den Patienten um neutropene bzw. hämatologisch-onkologischen Patienten handelt (51-55).

Doch nicht nur eine VRE-Infektion, sondern auch eine Besiedlung mit VRE geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (56).

Andere Studien konnten außerdem noch weitere Risikofaktoren bzw. -situationen für eine mögliche VRE-Besiedlung oder -übertragung ausmachen. Hierzu zählen ein lokaler VRE-Ausbruch, Durchfall bzw. Stuhlinkontinenz sowie schlechte hygienische Adhärenz des Krankenhauspersonals (18).

Dem gegenüber stehen Ergebnisse anderer Studien, die einer Übertragung von Patient zu Patient eine untergeordnete Rolle zusprechen (57, 58).

Aber auch weitere Risikofaktoren werden in der Literatur beschrieben. So wird ein dem Nachweis der VRE-Besiedlung vorangegangener Krankenhausaufenthalt als ein wichtiger Risikofaktor beschrieben (49, 53, 59-61). Eine längere Krankenhausliegedauer wird ebenfalls mit einer erhöhten Gefahr der VRE-Besiedlung assoziiert (56, 60, 62-65), vor allem wenn ein Aufenthalt auf einer Intensivstation nötig ist (65, 66) und wenn die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation einen längeren Zeitraum umfasst (60, 67).

Auch invasive Maßnahmen sowie Dialysepflichtigkeit wurden als Risikofaktor ausgemacht (18, 49, 53, 56).

Ein weiterer Risikofaktor, der in der Literatur häufig und sehr kontrovers diskutiert wird, ist eine vorangegangene antibiotische Therapie.

Es gibt sowohl Studien, die grundsätzlich eine antibiotische Therapie als Risikofaktor ausmachten (49, 53, 60, 62, 68), als auch Studien, die vor allem einzelnen Antibiotikaklassen eine besondere Bedeutung zukommen lassen.

Donskey et al. beschrieben die Konstellation, dass bei 62% der VRE-besiedelten Patienten, die zwischenzeitlich VRE-negativ getestet wurden, unter einer neuerlichen antibiotischen Therapie wieder ein Nachweis einer VRE im Stuhl möglich war (81), was als direkter Effekt der Selektion von residualen persistierenden VRE interpretiert werden kann.

Cephalosporine der 3. Generation sind eine häufig genannte Antibiotikaklasse, die als Risikofaktor ausgemacht wurde, allen voran Ceftriaxon (50, 65, 66, 69-75). Diese Substanz hat keine direkte antimikrobielle Wirkung gegenüber Enterokokken, da diese, wie bereits oben erwähnt, eine intrinsische Resistenz gegenüber dieser Antibiotikaklasse aufweisen. Allerdings wird die Hypothese vertreten, dass diese vor allem gegen gramnegative Bakterien wirksamen Antibiotika einen Großteil der mikrobiellen Flora des Darmes dezimieren und so zu einer Situation mit verminderter

Konkurrenz für Enterokokken mit erhöhtem Nährstoffangebot für diese führen. Cephalosporine der 3. Generation, vor allem Ceftriaxon, werden auch nach intravenöser Applikation verstärkt über die Galle ausgeschieden und gelangen so in den Darmtrakt, wo sie mit der Darmflora interagieren und diese stören können.

Auch für Piperacillin/Tazobactam, ein Beta-Laktam-Antibiotikum kombiniert mit einem Beta-Laktamaseinhibitor, wurden Ergebnisse erhoben, die ein Risiko für eine VRE-Besiedlung nach Therapie mit Piperacillin/Tazobactam feststellen konnten (50, 64, 71, 73, 76). Dieses Antibiotikum wird ebenfalls über die Galle ausgeschieden und gelangt so in den Darmtrakt, wo es, in Analogie zu Ceftriaxon, die Darmflora beeinflusst und modifiziert. Piperacillin/Tazobactam hat jedoch prinzipiell eine antimikrobielle Wirkung gegen Enterokokken, nur eine vorliegende Resistenz schützt hier die Enterokokken. Es gibt jedoch auch Studien, die keine Assoziation zwischen dem Gebrauch von Piperacillin/Tazobactam und einer erhöhten Gefahr für eine VRE-Besiedlung feststellen konnten (75).

Gleiches gilt für antianaerob wirkende Antibiotika, beispielsweise Metronidazol, ein Antibiotikum aus der Klasse der Nitroimidazole. Die ausgeprägte Wirkung gegen Anaerobier, welche in der Darmflora gehäuft vorkommen, hat ebenfalls einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora mit dem Resultat eines Selektionsvorteils für Enterokokken (63, 64, 69, 77, 78).

Gegenüber Fluorchinolonen weisen Enterokokken, vor allem *E. faecium*, eine hohe Resistenzrate auf, wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist. Fluorchinolone haben jedoch ein sehr breites Wirkspektrum und beeinflussen dementsprechend stark die Komposition der Darmflora, wodurch es, wie bereits bei den Cephalosporinen und Piperacillin/Tazobactam dargestellt, zu einer Dysbalance kommt und so wiederum zu einem Selektionsvorteil der Enterokokken. Zu diesem Ergebnis kamen zahlreiche Studien (50, 61, 62, 66, 69-71, 79).

Besonders bei der Gruppe der Glykopeptide gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse, was die Assoziation zwischen einer vorangegangenen Therapie und dem erhöhten Risiko der Akquirierung von VRE betrifft. Viele Studien kommen zu dem Schluss, dass eine antibiotische Therapie mit Vancomycin zu einem erhöhten Risiko führt (49, 50, 61, 65, 70, 71, 80). Dies klingt plausibel, wenn man überlegt, dass durch die genetische Resistenz gegenüber Vancomycin der Selektionsdruck

erhöht wird und nur diejenigen Enterokokken, die mit einer Vancomycinresistenz ausgestattet sind, von dieser antibiotischen Therapie unbeeinträchtigt bleiben und überleben können. Auf der anderen Seite bleibt festzuhalten, dass Vancomycin ein Antibiotikum ist, welches ausschließlich gegen grampositive Erreger wirkt. Der Großteil der Darmflora wird jedoch von gramnegativen Bakterien gebildet, welche von einer Vancomycin-Therapie nicht betroffen sind. Daher gibt es auch zahlreiche Studien, die nach einer vorangegangenen antibiotischen Therapie mit Vancomycin kein erhöhtes Risiko einer VRE-Besiedlung nachweisen konnten (62, 69, 75).

Eine weitere wichtige und häufig verwendete Antibiotikaklasse sind die Carbapeneme. Hierbei ist zu beachten, dass nur Imipenem eine adäquate antimikrobielle Wirkung gegenüber Enterokokken aufweist. Carbapeneme sind Antibiotika aus der Gruppe der Beta-Laktame und weisen ein sehr breites Wirkspektrum auf. Daher ist es auch nachvollziehbar, dass eine antibiotische Therapie mit diesen Substanzen eine große Auswirkung auf die Zusammensetzung der Darmflora hat. In der Literatur wird ebenfalls häufig eine vorangegangene Therapie mit Carbapenemen mit einer erhöhten Rate an VRE-Besiedlungen bzw. -infektionen assoziiert (50, 62, 64, 76).

Moemen et al. erfassten außerdem eine Assoziation zwischen einer VRE-Besiedlung und dem Gebrauch von Gentamicin (66). Enterokokken besitzen, wie oben erwähnt, eine intrinsische low-level Resistenz gegenüber Aminoglykosiden.

### 1.6. Epidemiologie von VRE

Seit den ersten Berichten aus dem Jahr 1986 aus Europa (83) bzw. 1988 (34, 82) aus den USA haben sich VRE weltweit verbreitet und gehören heute zu den häufigsten nosokomialen Erregern (21). Der wichtigste und häufigste Vertreter unter den Vancomycin-resistenten Enterokokken ist *Enterococcus faecium* (VRE<sub>fm</sub>). So gibt die European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) eine Entwicklung der Resistenzraten von VRE<sub>fm</sub> in Europa von 7,3% in 2008 über 10,5% in 2015 bis auf 18,3% in 2019 an (37).

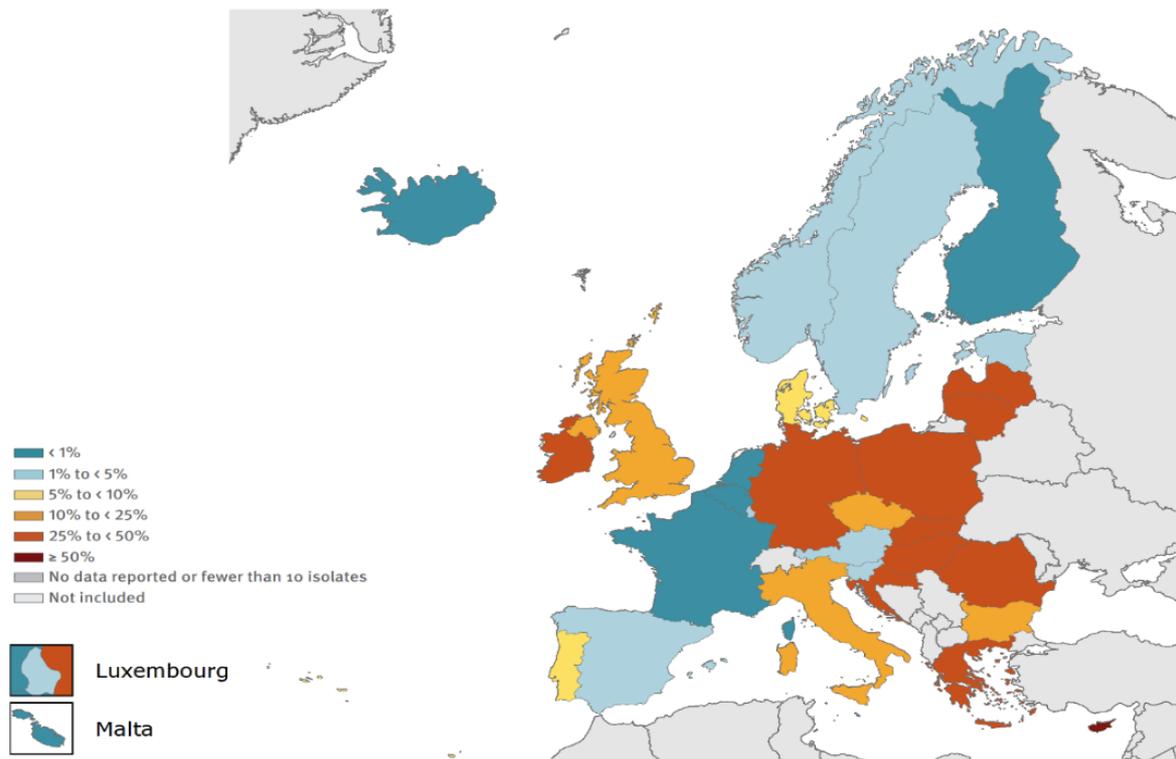


Abbildung 2: VRE-Resistenzraten in Europa 2019, nach Angaben der ECDC

In Deutschland wurde eine Häufung von VREfm erstmals 2003 in Baden-Württemberg beschrieben, als hier ein Ausbruch beobachtet werden konnte (21). Seitdem hat sich VREfm bis heute in ganz Deutschland etabliert. Die Entwicklung der Resistenzrate von VREfm in Deutschland verlief über die Jahre in Analogie zur europäischen Entwicklung. Betrug die Resistenzrate in Deutschland im Jahr 2008 noch 7,3 %, konnte im Jahr 2019 eine Resistenzrate von 25,6 % registriert werden (84). Allerdings werden innerhalb Deutschlands regional große Unterschiede beschrieben. Zwischen 2012 und 2016 konnte eine Verteilung in Deutschland mit den höchsten Resistenzraten von VRE entlang eines Gürtels von West nach Ost in den Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Hessen, Thüringen und Sachsen beobachtet werden. Mit dieser Verteilung stieg auch die Rate der VRE-Infektionen, vor allem Blutstrom- und Wundinfektionen nach chirurgischen Maßnahmen, in diesen Bundesländern signifikant an (85). Aktuellere Daten lassen eine Verteilung entlang dieses Gürtels nicht mehr erkennen. Eher kann man eine deutliche Häufung von VRE-Resistenzraten vor allem im Südwesten sowie Südosten der Republik feststellen (86). Außerdem ist den Daten auch eine steigende Resistenzrate von VRE in Sachsen-Anhalt in diesem Zeitraum zu entnehmen.

Der Anteil von VRE an allen Enterokokkeninfektionen hat ebenfalls in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dies geht mit einer erhöhten Prävalenz von VRE in der Gesellschaft einher (23).

Mittels Multilocus Sequenztypisierung (MLST) sowie Pulsed-field Gel Electrophorese (PFGE) kann der Stammtyp und die Klonalität der verschiedenen Enterokokkenstämme bestimmt werden. Der Stammtyp 117 repräsentiert laut Robert Koch-Institut mit 58% im Jahr 2018 hierbei den häufigsten Stammtyp in Deutschland. Vor allem VRE, die mit den Resistenzgenen *vanA* und *vanB* ausgestattet sind, stellen bei der Kolonisation von Menschen den überwiegenden Teil dar (87).

Die Entstehung und die rasante Zunahme von VRE in Europa wird vor allem auf den gehäuften Gebrauch von Glykpeptiden in Form von Avoparcin in der Tierzucht zurückgeführt. Durch den enormen Verbrauch dieses Antibiotikums wurde ein hoher Selektionsdruck auf die Flora der Tiere ausgeübt, was zu einem gehäuften Auftreten von VRE in diesen Zuchttieren führte und möglicherweise durch den anschließenden Verzehr der tierischen Produkte auf den Menschen übertragen wurde (88-90).

In den USA hingegen wurde die Zunahme von VRE eher im Gesundheitswesen beobachtet, und auf den vermehrten Gebrauch von Glykopenetiden, namentlich Vancomycin (88), zurückgeführt.

Im Uniklinikum Magdeburg wurde Ende 2013 erstmals eine Zunahme Vancomycin-resistenter Enterokokken beobachtet. Hierbei kam es vor allem auf den chirurgischen sowie auf den Intensivstationen zu einer deutlichen erhöhten Inzidenz (91). In Reaktion auf diese erhöhte VRE-Inzidenz wurde ein Bündel von Maßnahmen implementiert, welches ein allgemeines, risikoadaptiertes Aufnahmescreening, die Einführung eines Routine-Screenings in den Bereichen mit einer erhöhten VRE-Prävalenz, eine Isolierung von VRE-positiven Patienten sowie eine intensiviertere Reinigung der Umgebung der Patienten und Schlussdesinfektion der Patientenzimmer von VRE-positiven Patienten nach Entlassung beinhaltete. Außerdem erfolgte eine Schulung der Mitarbeiter zu VRE-spezifischen Hygienemaßnahmen, welche aus einer patientenbezogene Personenschutzrüstung mit Kittel, Mund-Nasen-Schutz und Handschuhe bestand, sowie zur hygienischen Händedesinfektion.

Resultierend kam es zunächst zu einem deutlichen Abfall der VRE-Inzidenzraten im Uniklinikum, allerdings musste 2016 erneut ein Anstieg festgestellt werden.

### 1.7. Ökonomische Auswirkungen

Es sind jedoch nicht nur gesundheitliche Folgen, die von Bedeutung sind, wenn man die Problematik einer Besiedlung bzw. Infektion mit VRE betrachtet. Auch aus ökonomischer Sicht hat eine VRE-Besiedlung bzw. -infektion deutliche Auswirkungen. Es gibt zahlreiche Studien, die feststellten, dass VRE-Infektionen zu erheblich mehr Kosten für das Gesundheitswesen führen (92-94).

Die erhöhten Kosten sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einer VRE-Bakteriämie eine deutlich längere Liegedauer im Krankenhaus bzw. auf Intensivstationen aufweisen und es durch den längeren Krankenhausaufenthalt zu erhöhten Komplikationsraten mit der gehäuften Anwendung von invasiven Maßnahmen kommt (56). Außerdem sind bei VRE-Bakteriämien erweiterte antimikrobielle Therapien notwendig. In den zitierten Studien werden allerdings Blutstrominfektionen mit VRE betrachtet und nicht Besiedlungen. Jedoch ist eine VRE-Bakteriämie in den meisten Fällen die Folge einer vorangegangenen VRE-Besiedlung und daher kommt schon der Prävention einer Besiedlung eine große Bedeutung zu.

Aber nicht nur VRE-Infektionen, sondern auch eine Besiedlung mit VRE wird mit einer erhöhten Morbidität bzw. Mortalität und verlängerter Liegedauer sowohl im Krankenhaus als auch insbesondere auf einer Intensivstation assoziiert (56, 95). Vor allem ein längerer Aufenthalt auf einer Intensivstation trägt maßgeblich dazu bei, dass die entstehenden Kosten bei Patienten mit einer VRE-Besiedlung im Vergleich zu Patienten ohne VRE-Besiedlung deutlich höher liegen.

### 1.8. Ziele

Ziel der vorliegenden Studie war es, Risikofaktoren von Patienten der Allgemein- und Gefäßchirurgie zu identifizieren, die im Untersuchungszeitraum mit einer VRE-Besiedlung assoziiert waren und daher möglicherweise zu der beobachteten Zunahme der Inzidenz von VRE auf den eingeschlossenen chirurgischen und assoziierten intensivmedizinischen Stationen des Uniklinikums Magdeburg im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 beigetragen haben. Zu diesem Zweck sollte eine

Fall-Kontroll-Studie mit Patienten durchgeführt werden, bei denen im Beobachtungszeitraum eine nosokomiale VRE-Besiedlung oder VRE-Infektion auftrat.

## 2. METHODEN UND MATERIAL

### 2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die den Zeitraum von der zweiten Hälfte des Jahres 2013 bis Dezember 2016 erfasst, da in der zweiten Jahreshälfte 2013 ein gehäuftes Auftreten von VRE-besiedelten Patienten auf bestimmten chirurgischen Stationen beobachtet werden konnte (91). In der ersten Jahreshälfte 2015 kam es zu einem erneuten Anstieg der Prävalenz von VRE-besiedelten Patienten auf den chirurgischen Stationen, weshalb wir diesen Zeitpunkt und die Entwicklung über den Zeitraum bis Ende 2016 beobachtet wollten. Im Fokus standen alle chirurgischen Stationen der Universitätsklinik sowie die als chirurgisch erfassten Patienten auf den Intensivstationen, die sich alle in einem Gebäude befanden, da auf diesen ein gehäuftes Auftreten von VRE-positiven Patienten in der zweiten Hälfte des Jahres 2013 beobachtet werden konnte (91). Diese Stationen beinhalteten die Unfall-(UCH), die Gefäß-(CHG2), die Allgemein- und Viszeralchirurgie (CHI2 und CHI3), die Plastische Chirurgie (PCH), die interdisziplinäre Hepatozelluläres Carcinom-Station (HCC) und chirurgische Intensivstation (CHI1I) sowie die anästhesiologische Intensivstation (AIT2I), bei der es sich um eine Station handelt, die sowohl internistische als auch chirurgische Patienten versorgt.

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie sollten mögliche mit einem gehäuften Auftreten von VRE assoziierte Risikofaktoren identifiziert werden.

Auf Basis einer Literaturrecherche (siehe Einleitung) sowie eigener Überlegungen wurde eine VRE-Risiko-Checkliste mit bekannten Risikofaktoren entwickelt, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit einer Besiedlung von Patienten mit VRE assoziiert werden. Anhand dieser Checkliste analysierten wir anonymisierte digitalisierte Patientenakten sowie die elektronischen Daten auf den Intensivstationen. Lagen unvollständige Datensätze vor oder fehlten diese komplett, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

## 2.2. Votum der Ethikkommission

Die Durchführung der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurde durch die Ethikkommission des Uniklinikums Magdeburg unter dem Aktenzeichen 126/17 geprüft und freigegeben. Es erfolgte eine ausschließlich anonymisierte Datenverarbeitung der erhobenen Patientendaten.

## 2.3. Fallgruppe

Zuerst schlossen wir alle Patienten in die Fallgruppe ein, die im oben erwähnten Untersuchungszeitraum einen positiven VRE-Nachweis erhalten hatten und deren Proben von einer der oben genannten Stationen eingesandt wurde. Diese Daten extrahierten wir aus dem Programm Hybase™ (epiNet AG, Bochum). Lagen für einen Patienten mehrere positive Proben vor, so wurde nur die erstdatierte Probe verwendet. Mit diesem Vorgehen lagen für 239 Patienten VRE-positive Proben vor.

Um eine homogene Fallgruppe zu erzeugen und damit eine Vergleichbarkeit der Patienten zu ermöglichen, schlossen wir alle Patienten aus, die vor der Aufnahme auf eine der oben erwähnten Stationen länger als 2 Tage auf einer nicht-chirurgischen Station der Universitätsklinik lagen. Hiervon ausgenommen war die Universitäts-Frauenklinik, da sich diese in einem anderen Stadtteil von Magdeburg befindet und mit eigenem Personal ausgestattet ist. Die Patienten wurden folglich als auswärtige Verlegungen in die Universitätsklinik gewertet. Außerdem wurden alle Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, ausgeschlossen, da pädiatrische Patienten sich in Erkrankungsbildern und Komorbiditäten sowie der medizinischen Versorgung von Erwachsenen unterscheiden und somit nur schwer mit erwachsenen Patienten zu vergleichen sind.

Ursprünglich wollten wir sämtliche chirurgische Patienten mit positivem VRE-Nachweis im beschriebenen Zeitraum einschließen um ebenfalls Risikofaktoren für eine mitgebrachte VRE-Besiedlung zu identifizieren. Wir mussten jedoch feststellen, dass für die Patienten, bei denen ein positiver VRE-Nachweis bereits bei Aufnahme, am ersten oder zweiten stationären Tag vorlag, die zu untersuchenden Daten unvollständig oder gar nicht zu erheben waren, da in vielen Fällen eine Vorbehandlung in externen Krankenhäusern erfolgte. Deshalb entschieden wir uns dazu, nur diejenigen Patienten einzuschließen, deren VRE-Besiedlung bzw. Infektion gemäß Definition des Center for Disease Control and Prevention (CDC) als

nosokomial zu bewerten war, da diese später als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme nachgewiesen wurde.

Nach Ausschluss der Patienten nach den oben beschriebenen Kriterien erhielten wir eine Fallgruppe mit 118 Patienten von ursprünglich 239 Patienten. Ein Patient musste außerdem ausgeschlossen werden, da für diesen keine Akten aufzufinden waren und eine Datenerhebung somit nicht möglich war. Ein weiterer Patient wurde außerdem ausgeschlossen, da sein gematchter Partner aus der Kontrollgruppe aufgrund von mangelnden Daten ausgeschlossen werden musste. Somit hatte die finale Stichprobe eine Größe von  $n = 116$ .

#### 2.4. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe generierten wir eine Liste mit möglichen Patienten mithilfe des Programms Hybase™ (epiNet AG, Bochum). Es wurden alle VRE-negativen Proben im betrachteten Zeitraum erfasst ( $n = 8078$ ). Anschließend wurden die Proben derjenigen Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt einen positiven VRE-Nachweis erhielten, eliminiert. Außerdem wurden bei Vorliegen mehrerer Proben für einen Patienten nur die letztdatierte betrachtet, da der Patient bis zu diesem Zeitpunkt als nicht VRE-besiedelt betrachtet werden konnte. Anfangs wollten wir eine Mindestaufenthaltsdauer von 14 Tagen für die Kontrollgruppe festlegen, um einen ausreichend großen Zeitraum analysieren zu können. Allerdings bestand hierdurch die Gefahr, die durchschnittliche Liegedauer der Patienten der Kontrollgruppe fälschlicherweise zu vergrößern und damit die Patienten theoretisch einem erhöhten Risiko einer VRE-Besiedlung auszusetzen, sowie unkomplizierte Fälle, die einen kürzeren Aufenthalt als die 14 Tage betrogen, auszuwählen, sodass die Kontrollgruppe "kränker" erscheinen könnte als die Fallgruppe, was kontraintuitiv erschien. Daher entschlossen wir uns, in Analogie zur Fallgruppe, nur Patienten einzuschließen, deren letzter Abstrich länger als 2 Tage nach stationärer Aufnahme durchgeführt wurde.

Wie schon in der Fallgruppe schlossen wir diejenigen Patienten aus, die vor Aufnahme auf eine der aufgelisteten Stationen auf einer nicht-chirurgischen Station lagen, um so eine Homogenität und Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs zu erzeugen. Letztendlich erhielten wir eine Stichprobengröße von 1424 Patienten.

## 2.5. Matchen

Das Matchen der Fallgruppe mit der Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis von 1:1 und anhand folgender Kriterien:

1. Alter  $\pm$  2 Jahre
2. Geschlecht
3. Zeitraum der Probenentnahme in 2 Kategorien (2013/14 oder 2015/16)

Tabelle 2: Stichprobengröße der unterschiedlichen Kohorten zu verschiedenen Zeitpunkten

	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Insgesamt	239	8078
Nach Anwendung der Kriterien	118	1424
Nach Matchen	118	118
Ausschluss aufgrund fehlender Daten	1	1
Ausschluss aufgrund fehlender Daten des gematchten Partners	1	1

## 2.6. Material

Als Material zur Erhebung der Daten dienten zum Einen digitalisierte Patientenakten, die mit Hilfe des Programms "Medico" eingesehen werden konnten sowie für die Erhebung der Daten für die Aufenthaltszeiträume der Patienten auf den Intensivstationen das Programm "Imeso". Es wurden ausschließlich die vorliegenden Daten genutzt, bei Unvollständigkeit wurden Patienten ausgeschlossen und es wurden keine externen Daten angefordert.

Ein Patient der Fallgruppe sowie ein Patient aus der Kontrollgruppe mussten ausgeschlossen werden, da für sie nicht für den ganzen stationären Aufenthalt Akten vorlagen und somit keine vollständige Datenerhebung zu garantieren war.

## 2.7. Erhobene Kriterien

1. Demographische Daten
  - Geschlecht
  - Alter

- Einsendende Station
- Befundmaterial
- Abnahmezeitraum
- Vorangegangenes Screening
- Aufenthaltsdauer im Uniklinikum
- Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation während des stationären Aufenthaltes
- vorheriger Krankenhausaufenthalt in den letzten 8 Wochen/Verlegung
- vorheriger Aufenthalt in Pflegeeinrichtung
- vorheriger Aufenthalt in Rehabilitationszentren
- Verlegungshistorie während des Krankenhausaufenthaltes
- Aufnahmediagnose
- Clostridioides-difficile-Infektion

## 2. Nicht-invasive Verfahren

- Bildgebende Verfahren (Röntgen/CT/MRT)
- Physiotherapie
- Sonographie
- EKG

## 3. Invasive Verfahren

- Dialyse
- Zentralvenöse Zugänge (ZVK, Shaldonkatheter, PiCC-Line, Demerskatheter, Portsystem)
- Blasendauerkatheter/Percutane Nephrostomie/Suprapubischer Blasendauerkatheter
- Drainagen
- Bronchoskopie

- Stomata
- Endoskopie

#### 4. Therapie

- Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 4 Wochen
- Art des Eingriffs
- Notwendigkeit mehrmaliger Eingriffe

Außerdem erhoben wir in der Fallgruppe sowohl die genetische Resistenz des VRE-Stammes als auch den VRE-Stammtyp.

#### 2.8. Statistische Verfahren

Zuerst wurden von allen verfügbaren Patienten mit positivem VRE-Nachweis („Fälle“) und allen anderen Patienten im untersuchten Zeitraum („Kontrollen“) das Geschlecht, das Alter (in Jahren sowie in Altersgruppen zu je 10 Jahren), das Aufnahmequartal und die Station erfasst und zwischen den beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test bzw. U-Test nach Mann und Whitney verglichen. Da sich Fälle und Kontrolle ungleichmäßig über den Zeitraum, die Stationen und über das Alter der Patienten verteilen und die Zahl der Kontrollen die der Fälle naturgemäß bei weitem übersteigt, wurden für die weiteren Analysen gematchte Paare von Fällen und Kontrollen gebildet. Hierzu kam die SPSS-Prozedur Fuzzy zum Einsatz mit der Vorgabe, dass sich die beiden Paar-Partner nicht im Geschlecht und im Zeitabschnitt (bis 2014 oder ab 2015) unterscheiden und im Alter höchstens um zwei Jahre abweichen. Eine Abgleichung nach Station erfolgte nicht, da dies eine der möglichen Zielgrößen war und Patienten teilweise auch die Stationen während ihres Krankenhausaufenthaltes wechselten. Eine feinere Unterteilung des Zeitabschnitts hätte dazu geführt, dass zu vielen Fällen kein Match-Partner gefunden worden wäre. Mit den gegebenen Vorgaben wurden 118 Paare gefunden, wovon eins noch wegen fehlender Unterlagen des Falles und eins wegen fehlender Unterlagen der Kontrolle ausgesondert werden musste.

Von diesen ausgewählten Patienten wurden ausführliche Daten zum Krankenhausaufenthalt, zu durchgeführten diagnostischen und therapeutischen

Verfahren und zu verabreichten Antibiotika erfasst. Neben den verschiedenen Einzelvariablen wurden zusammenfassende Konstrukte (z.B. Anzahl bildgebender Verfahren oder Zusammenfassung von Antibiotika in Wirkstoffgruppen) berechnet. Die genauere Beschreibung der Konstrukte erfolgt im Zusammenhang mit den zugehörigen Analyse-Ergebnissen im Ergebnisteil der Arbeit. Sowohl die Einzelvariablen als auch die zusammenfassenden Konstrukte wurden zunächst mittels Maßzahlen der beschreibenden Statistik (absolute und relative Häufigkeiten bzw. Median und Quantile) und Grafiken zwischen beiden Gruppen verglichen.

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen erfolgte in zwei Ausführungen. Die primären Analysen berücksichtigten die Paarbildung und wurden als Tests zwischen abhängigen Stichproben durchgeführt (McNemar- oder Bowker-Tests für kategoriale Variable und Wilcoxon-Paardifferenzentests für metrische Variable). Da es sich aber bei den Paaren um unabhängige Individuen handelt, erfolgte eine Überprüfung im Sinne einer Sensitivitätsanalyse mittels Tests für unabhängige Stichproben (Chi-Quadrat-Test bzw. U-Tests nach Mann und Whitney). Die Vergleiche hinsichtlich der vielen Einzelvariablen erfolgten im explorativen Sinne alle zum unkorrigierten Signifikanzniveau von 5%. Bei der Analyse von Einzelvariablen sind die rechnerischen Signifikanzniveaus angegeben und wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant bewertet. Für eine vorab festgelegte Auswahl von wenigen Einzelvariablen und Konstrukten erfolgte eine confirmatorische Analyse mit Bonferroni-korrigiertem Testniveau. Diese vorab festgelegten Variablen wurden durch Literaturrecherche sowie eigene Überlegungen bestimmt. Hierzu zählten die Liegedauer im Krankenhaus, die Liegedauer auf Intensivstationen, eine durchgeführte Dialyse, der Antibiotikaverbrauch, durchgeführte bildgebende Verfahren sowie endoskopische Eingriffe während des Aufenthaltes bis zum Nachweis einer VRE-Besiedlung/-infektion. Da es sich hierbei um 6 Faktoren handelte, entsprach das korrigierte Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $0,05/6 = 0,0083$ . Bei der confirmatorischen Analyse unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur ist das rechnerische Signifikanzniveau angegeben und wurden bei  $p < 0,0083$  als signifikant bewertet.

Nach Erfassung der Daten bestand der Verdacht, dass die Liegedauer einen möglichen Confounder darstellen könnte, so dass weitere multivariate Analysen erfolgten. Um abzusichern, dass Signifikanzen aus dem Vergleich wichtiger

Einzelvariablen oder Konstrukte nicht nur eine Folge der unterschiedlichen Liegedauern von Fällen und Kontrollen sind, wurden hierzu Kontrollrechnungen durchgeführt, in denen neben der Gruppeneinteilung auch die Liegedauer als potenzielle Einflussfaktoren einfließen. In den Analysen für abhängige Stichproben waren das verallgemeinerte gemischte lineare Modelle für binäre Zielgrößen und gemischte lineare Modelle für metrische Zielgrößen. In den Sensitivitätsanalysen für unabhängige Stichproben wurden entsprechend logistische Regressionen für binäre Zielgrößen und Varianzanalysen für metrische Zielgrößen durchgeführt.

Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen ausgewählten Variablen getrennt nach Gruppen in Spearman-Tests untersucht.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik unter Nutzung des Statistiksystems IBM SPSS Statistics, Version 25.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Deskriptive Statistik

Die im Rahmen der Arbeit durchgeführte Fall-Kontroll-Studie umfasst den Zeitraum von September 2013 bis Dezember 2016. Zu Beginn dieses Zeitraumes fiel ein gehäuftes Auftreten an Patienten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) auf den chirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Magdeburg im Vergleich zu den Vorjahren auf. Im letzten Halbjahr 2013 wurden 10 positive VRE-Nachweise registriert. Das erste Halbjahr 2014 stellte mit 32 nachgewiesenen Fällen den Höhepunkt dar, das zweite Halbjahr 2014 ergab mit 20 positiven Resultaten ein weiterhin über dem Durchschnitt der letzten Jahre liegendes Ergebnis. Nach einem erneuten Anstieg im ersten Halbjahr 2015 mit 27 Fällen, kam es anschließend zu einem sukzessiven Abfall der Inzidenz von weiteren VRE-Nachweisen. So konnten im zweiten Halbjahr 2015 sowie im ersten Halbjahr 2016 immer noch jeweils 11 neu nachgewiesene VRE-besiedelte Patienten detektiert werden, im zweiten Halbjahr 2016 allerdings nur noch 5. Zwischendurch wurden hygienische Maßnahmen (s.o.) implementiert.

Die Geschlechterverteilung lag bei der Fallgruppe bei 66,7 % (n = 78) männlichen und 33,3 % (n = 39) weiblichen Patienten, in der Gruppe der VRE-negativ getesteten Patienten 61,6 % (n = 877) Männern und 38,4 % (n = 546) Frauen. Die Ergebnisse sind Abbildung 2 zu entnehmen.

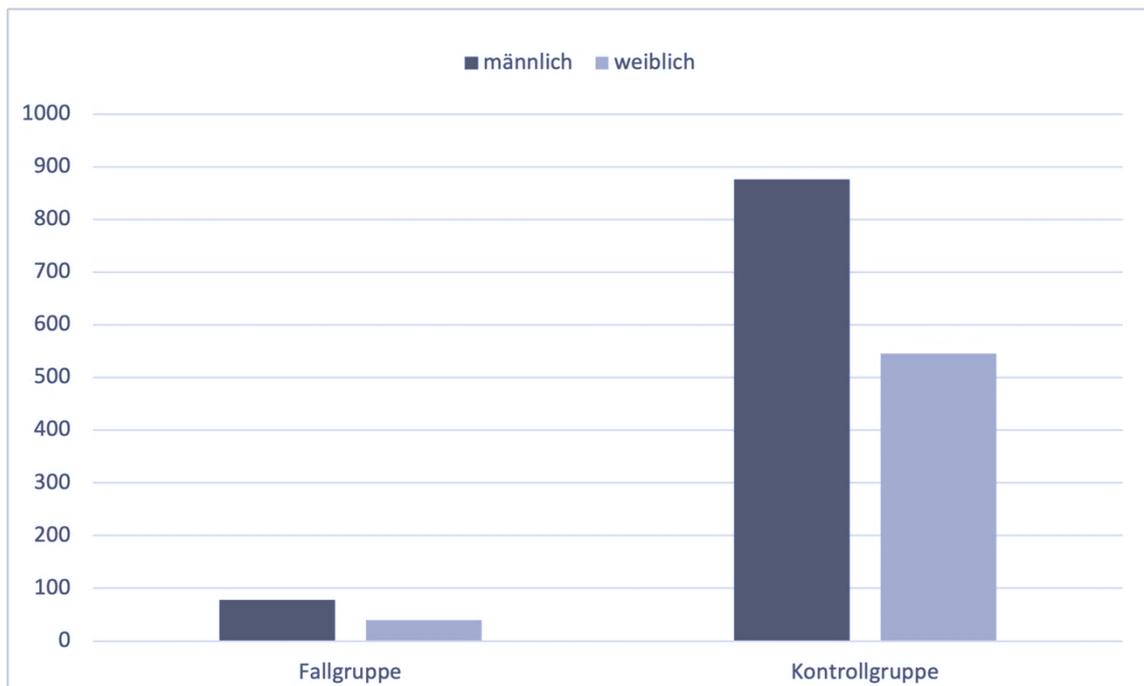


Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach Geschlecht.

### 3.2. Alter

Das durchschnittliche Alter lag in der Fallgruppe bei 69,2 Jahren, in der Gruppe der VRE-negativen Patienten bei 65,5 Jahren. Wir teilten die Patienten außerdem in Altersgruppen auf. Die Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Beim Vergleich der Fall- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Altersgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied, jedoch zeigte sich beim Vergleich des Alters in absoluten Zahlen ein signifikanter Unterschied. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr Patienten über 70 Jahre vertreten waren. Hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen am deutlichsten. Die Kontrollgruppe war in der Kategorie der 51-60-jährigen stärker vertreten. Das hohe Alter kann einen Risikofaktor zur Akquirierung von VRE darstellen, da alte Menschen häufiger an chronischen Krankheiten leiden, häufiger Krankenhausaufenthalte durchleben und vermehrten Kontakt zum Gesundheitswesen haben sowie vermehrt Medikamente wie Antibiotika einnehmen.

Tabelle 3: Verteilung der Gruppen in Altersgruppen. Dargestellt wird die Anteil der Fall- und Kontrollpatienten in Prozent innerhalb der Altersgruppen.

Altersgruppe (Jahre)	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)
≤ 30	2 (1,7)	36 (2,5)
31-40	3 (2,6)	43 (3)
41-50	3 (2,6)	97 (6,8)
51-60	16 (13,7)	275 (19,3)
61-70	29 (24,8)	355 (24,9)
71-80	46 (39,3)	476 (33,5)
≥ 81	18 (15,4)	141 (9,9)

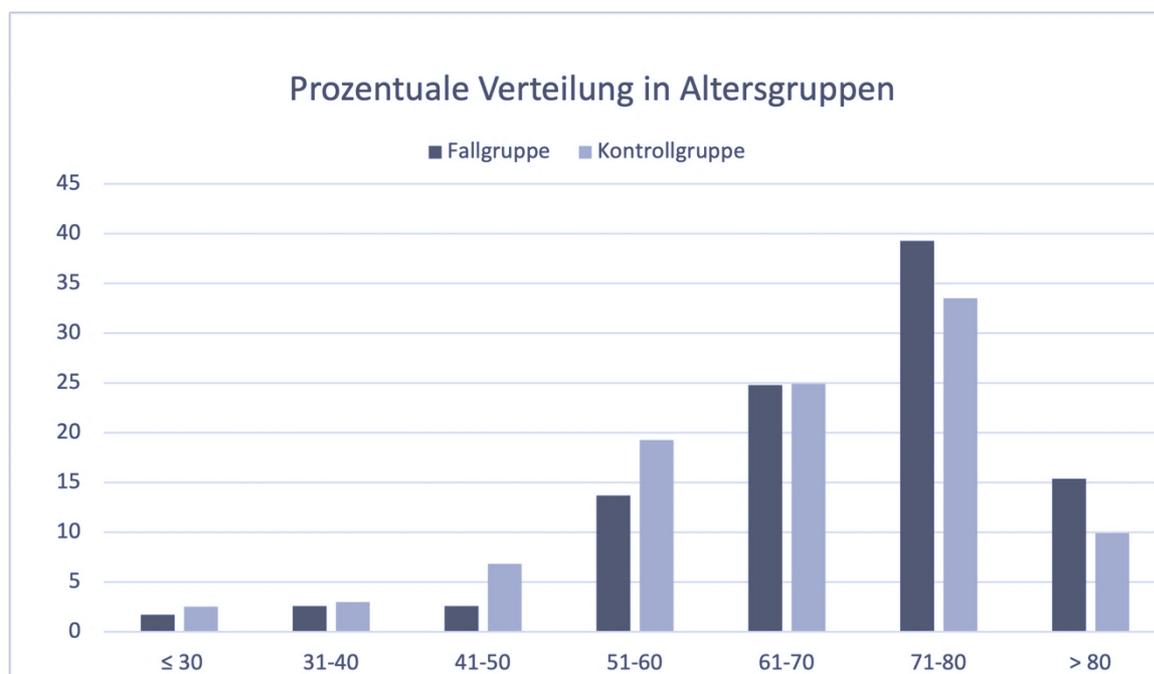


Abbildung 4: Vergleich der Alter der Fall und Kontrollgruppen. Verteilung der Alter in beiden Gruppen mit Median und Interquartilbereich.

Wenn das Alter nicht in Gruppen eingeteilt, sondern die absoluten Zahlenwerte verglichen wurden, so konnte man einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen. In der Fallgruppe betrug der Median 72 Jahre mit einem Interquartilbereich von 64 bis 78 Jahre. In der Kontrollgruppe hingegen betrug der Median 67 Jahre mit einem Interquartilbereich von 57 bis 75 Jahre. Dieser

Unterschied zwischen beiden Gruppe war signifikant ( $p < 0,005$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

### 3.3. Stationen

Wenn man vor dem Matchen die Verteilung der Stationen anhand der betrachteten eingesandten Proben betrachtete, fiel auf, dass Patienten in der Fallgruppe signifikant häufiger auf einer Intensivstationen lagen. Dies spricht dafür, dass ein Aufenthalt auf einer Intensivstation möglicherweise ein Risiko für VRE-Besiedlung birgt (mehr und intensiverer Kontakt zu Personal, mehr medizinische Verfahren, mehr invasive Zugänge, etc).

In der Fallgruppe betrug der jeweilige Anteil der eingesandten Proben an der Gesamtmenge für die chirurgische Intensivstation CHI1I 47,9 % ( $n = 56$ ), in der Kontrollgruppe 32,8 % ( $n = 467$ ), für die anästhesiologische Intensivstation AIT2I in der Fallgruppe 8,5 % ( $n = 9$ ), in der Kontrollgruppe hingegen 8,4 % ( $n = 120$ ). Für die allgemein- und viszeralchirurgischen Stationen betrug der Anteil in der Fallgruppe 11,1 % ( $n = 13$ ) für die CHI1 und 20,5 % ( $n = 24$ ) für die CHI2 und CHI3. In der Kontrollgruppe betrug die Anteile respektive 18 % ( $n = 256$ ) für die CHI1 und 19,7 % ( $n = 280$ ) für die CHI2 und CHI3. Für die interdisziplinäre Hepatozelluläres Karzinom-Station CHI HCC betrug der Anteil in der Fallgruppe 0,9 % ( $n = 1$ ) im Vergleich zu 2 % ( $n = 28$ ) in der Kontrollgruppe, für die gefäßchirurgische Station CHG2 in der Fallgruppe 11,1 % ( $n = 13$ ), in der Kontrollgruppe 19,1 % ( $n = 272$ ).

Tabelle 4: Verteilung der Patienten nach Stationen

Station	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)
AIT2I	10 (8,5)	120 (8,4)
CHI1I	56 (47,9)	467 (32,8)
CHI 1	13 (11,1)	256 (18)
CHI 2/3	24 (20,5)	280 (19,7)
CHG2	13 (11,1)	272 (19,1)
CHI HCC	1 (0,9)	28 (2)

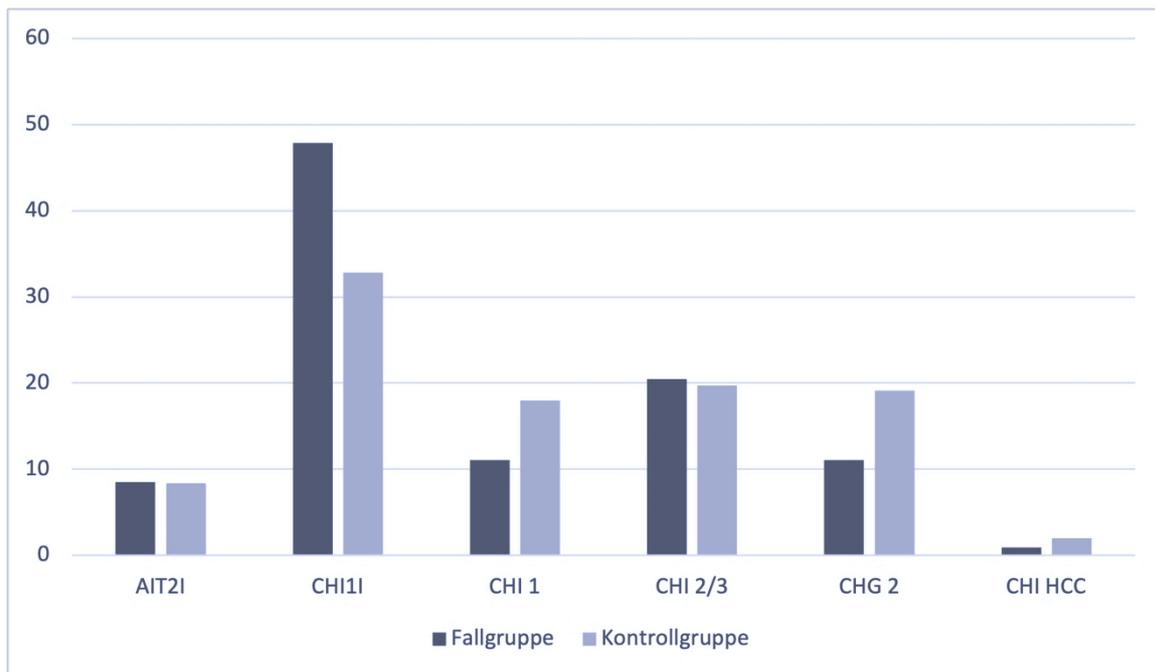


Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Station. Dargestellt wird der prozentuale Anteil der Patienten pro Station nach Fall- und Kontrollgruppe gruppiert.

CHI 1, allgemein und viszeral chirurgische Station 1; CHI 2, allgemein und viszeral chirurgische Station 2; CHI 3, allgemein und viszeral chirurgische Station 3; CHI1I, chirurgische Intensivstation; AIT2I, anästhesiologische interdisziplinäre Intensivstation; CHI HCC, chirurgische Hepatozelluläres-Karzinom; CHG 2, gefäßchirurgische Station

Tabelle 5: Verteilung der Patienten nach Intensiv- bzw. Normalstation

Stationstyp	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)
Normalstation	51 (43,6)	836 (58,7)
Intensivstation	66 (56,4)**	587 (41,3)

\*\*p ≤ 0,01, ITS, Intensivstation

Vor allem im Anteil der von den Intensivstationen (AIT2I und CHI1I) eingesandten Proben zeigte sich ein signifikanter Unterschied wie in Tabelle 5 dargestellt. Dieser Unterschied war nach dem Paaren nicht mehr festzustellen, da vor allem zu Beginn des Untersuchungszeitraums in der Kontrollgruppe fast ausschließlich Proben von den Intensivstationen eingesandt wurde, da diese generell höhere Abstrichraten zu verzeichnen haben und als Bereiche mit erhöhten VRE-Prävalenzen ein Routine-Screening implementierten.

Tabelle 6: Verteilung der eingesandten Patientenproben in den 2 unterschiedlichen Zeiträumen nach Stationstyp

Gruppe	Anzahl (%) der eingesandten Proben bis Q4/2014		Anzahl (%) der eingesandten Proben ab Q1/2015	
	ITS	Andere	ITS	Andere
Fallgruppe	35 (55,6)	28 (44,4)	31 (57,4)	23 (42,6)
Kontrollgruppe	143 (97,3)	4 (2,7)	444 (34,8)	836 (58,7)

ITS = Intensivstation

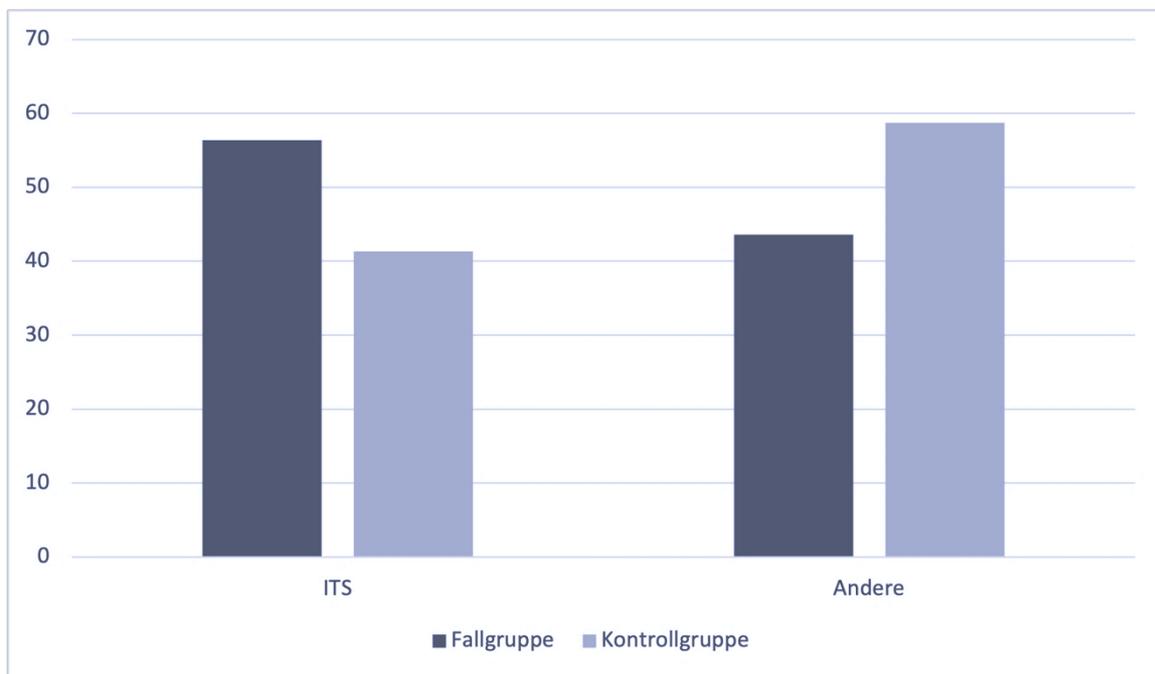


Abbildung 6: Verteilung der Patienten nach Stationstyp. Dargestellt wird der prozentuale Anteil der Patienten pro Stationstyp nach Fall- und Kontrollgruppe gruppiert.

ITS, Intensivstation

In der Quartalsbetrachtung (Abb. 7) fiel auf, dass die Fallzahlen in der Fallgruppe bis Mitte 2015 erhöhte waren und es ab Q3/2015 zu einem deutlichen Abfall der VRE-Nachweise kam. Dies ist möglicherweise durch eine Schulung des Personals sowie die Umsetzung von diversen hygienischen Maßnahmen auf den Stationen zu erklären, die Anfang 2015 eingeführt wurden. Der erneute Anstieg im Jahr 2016 ist

möglicherweise durch eine abnehmende Sensibilisierung/Adhärenz des Personals zu erklären.

In der Kontrollgruppe hingegen waren in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums wenige Abstriche zu registrieren, die eingingen. Von diesen waren jedoch fast ausschließlich alle Proben von den Intensivstationen.

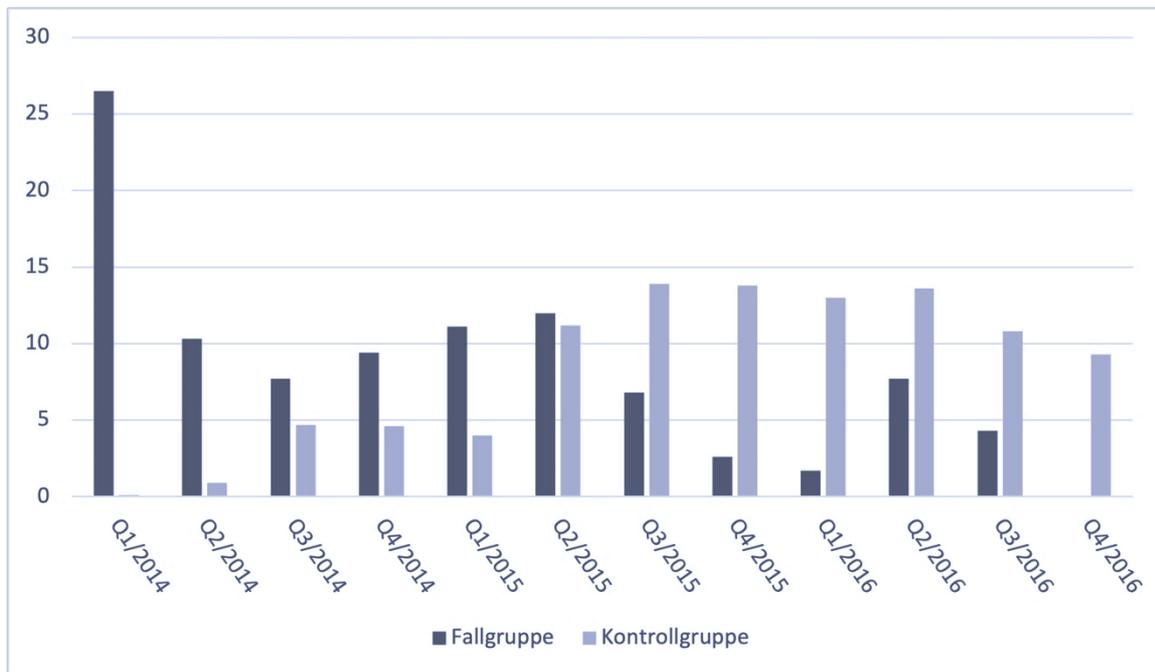


Abbildung 7: Verteilung der Patienten nach Quartal. Dargestellt wird der prozentuale Anteil der Patienten pro Quartal in den Jahren 2014 bis 2016 nach Fall- und Kontrollgruppe gruppiert.

Durch die große Varianz in den Mengen der Abstriche zu den verschiedenen Zeitpunkten war ein Matching anhand der Quartale und Stationen nicht möglich, da am Anfang vor allem in der Kontrollgruppe die Mengen an eingesandten Abstrichen sehr niedrig war, allerdings durch die Intensivstationen überrepräsentiert, da diese Stationen ein Screening als erste Stationen implementierten. So entschieden wir uns dazu, ein Matching anhand größerer Zeiträume durchzuführen, um so noch vergleichbare Rahmenbedingungen in beiden Kohorten zu haben und vor allem nach dem Einführen von Hygienemaßnahmen eine Vergleichbarkeit der infrastrukturellen Bedingungen zu gewährleisten. So teilten wir den Untersuchungszeitraum in 2 Abschnitte: einen bis Ende 2014 und einen von Anfang

2015 an. Außerdem paarten wir beide Kohorten noch zusätzlich anhand des Alters und des Geschlechts, um so ebenfalls ähnliche Patienten vergleichen zu können.

Ab diesem Zeitpunkt beziehen sich die Ergebnisse auf die Kohorten nach Durchführung des Matchings, sodass die Daten aus der Kontrollgruppe sich auf eine Stichprobengröße von 116 Patienten beziehen und nicht mehr auf die ursprüngliche Größe von 1424 Patienten.

### 3.4. Liegedauer

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe ließ sich in der durchschnittlichen Liegedauer der untersuchten Patienten feststellen. So lag die durchschnittliche Liegedauer der Patienten in der Fallgruppe bei 19,6 Tagen, in der Kontrollgruppe nur bei 10,9 Tagen ( $p \leq 0,001$ ).

Wenn man zusätzlich die Aufenthaltsdauer der Patienten auf den Intensivstationen betrachtete, konnte man hierbei ebenfalls einen signifikanten Unterschied erkennen. So verbrachten in der Fallgruppe die Patienten durchschnittlich 7,8 Tage in intensivmedizinischer Betreuung, in der Kontrollgruppe lag dieser Wert jedoch bei lediglich 2,6 Tagen ( $p \leq 0,001$ ).

Tabelle 7: Analyse der Patienten nach Alter, Liegedauer und Liegerdauer auf der Intensivstation

		Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
Alter	Fall	69,22	71,50	13,010	25	93
	Kontrolle	69,09	72,00	13,127	25	93
Liegedauer	Fall	19,56***	15,00	14,935	3	72
	Kontrolle	10,90	7,00	12,654	3	83
Liegedauer ITS	Fall	7,84***	4,00	10,726	0	56
	Kontrolle	2,62	1,00	5,511	0	37

\*\*\* $p \leq 0,001$ , ITS = Intensivstation

### 3.5. Dialyse

Hinsichtlich der Dialysebehandlung zwischen den beiden Gruppen erhielten signifikant mehr Patienten der Fallgruppe eine Dialyse (28 (24,1 %),  $p \leq 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8 (6,9 %)).

Tabelle 8: Patienten, die ein Dialyseverfahren erhielten

Dialyse	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds Ratio, (95% CI)
Ja	28 (24,1)***	8 (6,9)	4,3 (1,9; 9,9)
Nein	88 (75,9)	108 (93,1)	

\*\*\* $p \leq 0,001$

Bezüglich der Form der Dialyse erhielten 11 (9,5 %) Patienten in der Fallgruppe sowohl eine kontinuierliche als auch intermittierende Hämodialyse im Vergleich zu 1 (0,9 %) Patienten in der Kontrollgruppe. Vier (3,5 %) Patienten in der Fallgruppe und 2 (1,7 %) in der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich kontinuierliche Hämodialyse und 13 (11,2 %) Patienten in der Fallgruppe im Vergleich zu 5 (4,3 %) in der Kontrollgruppe bekamen eine intermittierende Hämodialyse.

Tabelle 9: Unterschiedliche Dialyseverfahren der Studienpatienten

Dialyseform	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)
CVVHD	4 (3,5)**	2 (1,7)
CVVHD + iHD	11 (9,5)**	1 (0,9)
iHD	13 (11,2)	5 (4,3)
Keine	88 (75,9)	108 (93,1)

\*\* $p \leq 0,01$ , CVVHD, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse; iHD, intermittierende Hämodialyse

### 3.6. Intravenöse Zugänge

In der Fallgruppe erhielten signifikant mehr Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes einen zentralen venösen Zugang (104, 89,7 %). In der Kontrollgruppe waren es 89 (76,7 %;  $p \leq ,05$ , OR 2.7, 95 % CI 1.26- 5.5).

In der Fallgruppe wurden insgesamt 162 zentralvenöse Zugänge gelegt im Vergleich zu 113 in der Kontrollgruppe (durchschnittlich 1.56 Zugänge pro Patient in der Fallgruppe im Vergleich zu 1.3 in der Kontrollgruppe).

Bei genauerer Betrachtung, um welche Art des zentralen venösen Katheters es sich handelte, zeigte sich, dass in der Fallgruppe insgesamt 86 (74,1 %) Patienten einen Zentralvenösen Katheter (ZVK) aufwiesen, in der Kontrollgruppe hingegen 76 (65,5 %). 3 (2,6 %) Patienten erhielten in der Fallgruppe einen Demerskatheter, in der Kontrollgruppe kein Patient. 33 (28,4 %) Patienten erhielten in der Fallgruppe eine PICC-Line, in der Kontrollgruppe 14 (12,1 %). 15 (12,9 %) Patienten besaßen in der Fallgruppe einen Port-Zugang und 25 (21,6 %) einen Shaldon-Katheter. In der Kontrollgruppe waren es 12 (10,3 %) Patienten bzw. 11 (9,5 %).

Tabelle 10: Verteilung der Patienten nach der Anwesenheit eines zentralen venösen Zugangs während der Studienzeit

ZVZ	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	104 (89,7)*	89 (76,7)	2,63 (1,26; 5,5)
Nein	12 (10,3)	27 (23,3)	

\* $p \leq 0,05$ ; ZVZ, zentraler venöser Zugang

### 3.7. Endoskopische Eingriffe

Insgesamt erhielten 51 (44 %) Patienten der Fallgruppe mindestens einen endoskopischen Eingriff, in der Kontrollgruppe waren dies im Vergleich 30 (25,9 %). Dies stellte einen signifikanten Unterschied beider Gruppen dar ( $p \leq 0.01$ , 95 % CI, 1.27 - 3.73). Insgesamt wurden in der Fallgruppe 72 Untersuchungen, in der Kontrollgruppe 46 endoskopische Eingriffe durchgeführt (durchschnittlich 0,62 bzw. 0,4 Untersuchungen pro Patienten).

In der Fallgruppe wurde bei 17 (14,7 %) Patienten eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt, in der Kontrollgruppe war dies bei 20 (17,2 %) Patienten der Fall. In der Fallgruppe wurden 4 (3,4 %) Patienten transösophageal echokardiographiert (TEE) und ebenfalls 4 (3,4 %) wurden endosonographiert, in der Kontrollgruppe erhielt kein Patient eine dieser Untersuchungen. Außerdem wurde bei 5 (4,3 %) Patienten in der Fallgruppe eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt und bei 7 (6 %) Patienten eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angelegt, in der Kontrollgruppe waren es 2 (1,7 %) bzw. 8 (6,9 %) Patienten. Eine Koloskopie erhielten in der Fallgruppe 12 (10,3 %) Patienten, in der Kontrollgruppe 7 (6 %). Außerdem wurde in der Fallgruppe 1 (0,9 %) Patient fiberoptisch intubiert, bei 4 (3,4 %) Patienten wurde eine bronchoalveoläre Lavage (BAL), bei 18 (15,5 %) Patienten eine Bronchoskopie durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls bei 4 Patienten (3,4 %) eine BAL und bei 5 Patienten (4,3 %) eine Bronchoskopie durchgeführt. Fiberoptisch wurde kein Patient intubiert.

Tabelle 11: Verteilung der Patienten bezugnehmend auf endoskopische Eingriffe in der Studienzeit

Endoskopische Eingriffe	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	55 (47,4)**	34 (29,3)	2,17 (1,27; 3,73)
Nein	61 (52,6)	82 (70,7)	

\*\* $p \leq 0,01$

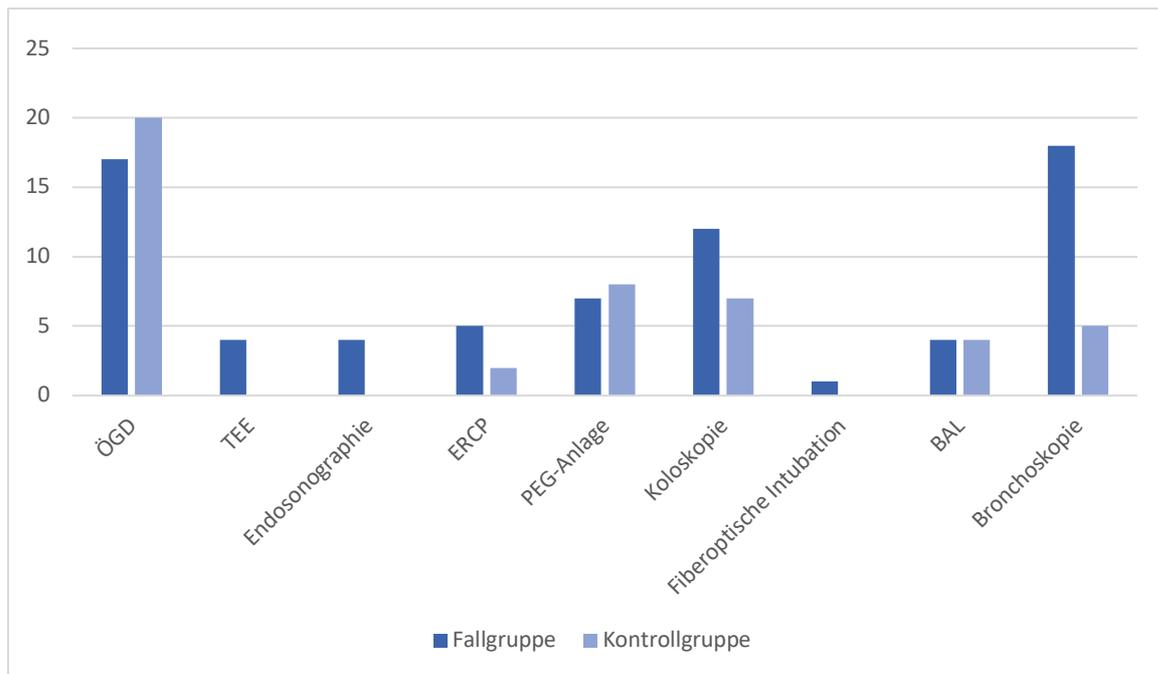


Abbildung 8: Endoskopische Untersuchungen der Patienten. Dargestellt sind die unterschiedlichen endoskopischen Verfahren, die die Patienten in der Studienzeit erhielten, gruppiert nach Verfahrenstyp.

### 3.8. Sonographien

Wir konnten einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Anzahl der Sonographien feststellen, die beide Kohorten erhielten. In der Fallgruppe wurde bei 90 (77,6 %) Patienten eine Sonographie durchgeführt, in der Kontrollgruppe bei 64 (55,2 %) ( $p \leq 0,001$ , OR, 3.95, 95 % CI, 1.59 - 4.98)

Bei genauerer Betrachtung der Art der Sonographie wurde in beiden Kohorten bei jeweils 25 (21,6 %) Patienten eine Dopplersonographie durchgeführt. Bei 19 (16,4 %) Patienten der Fallgruppe wurde eine transthorakale Echokardiographie und bei 52 (44,8 %) eine Abdomensonographie als diagnostische Maßnahme angewandt. In der Kontrollgruppe waren dies respektive 9 (7,8 %) bzw. 35 (30,2 %) Patienten. Außerdem erhielten in der Fallgruppe 43 (37,1 %) Patienten eine Sonographie des Thorax, in der Kontrollgruppe 10 (8,6 %). 3 (2,6 %) Patienten in der Fallgruppe erhielten eine Sonographie der Halsregion sowie 4 (3,4 %) eine Sonographie der Leistenregion. In der Kontrollgruppe war dies bei 1 (0,9 %) für die Sonographie der Hals- und für 3 (2,6 %) Patienten für die Sonographie der Leistenregion der Fall.

Betrachtet man die Gesamtanzahl aller sonographischen Untersuchungen, so wurden 164 Untersuchungen in der VRE-positiven Gruppe (durchschnittlich 1.23 pro Patienten) und 83 bei der Kontrollgruppe (durchschnittlich 0.72 pro Patienten) durchgeführt. Dieses Ergebnis war signifikant.

Tabelle 12: Anzahl und proportionale Anteil der Patienten, die eine sonographische Untersuchung erhielten

Sonographie	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	90 (77,6) <sup>***</sup>	64 (55,2)	3,95 (1,59; 4,98)
Nein	26 (22,4)	52 (44,8)	

<sup>\*\*\*</sup>p ≤ 0,001; 95 % CI, 95% Konfidenzintervall

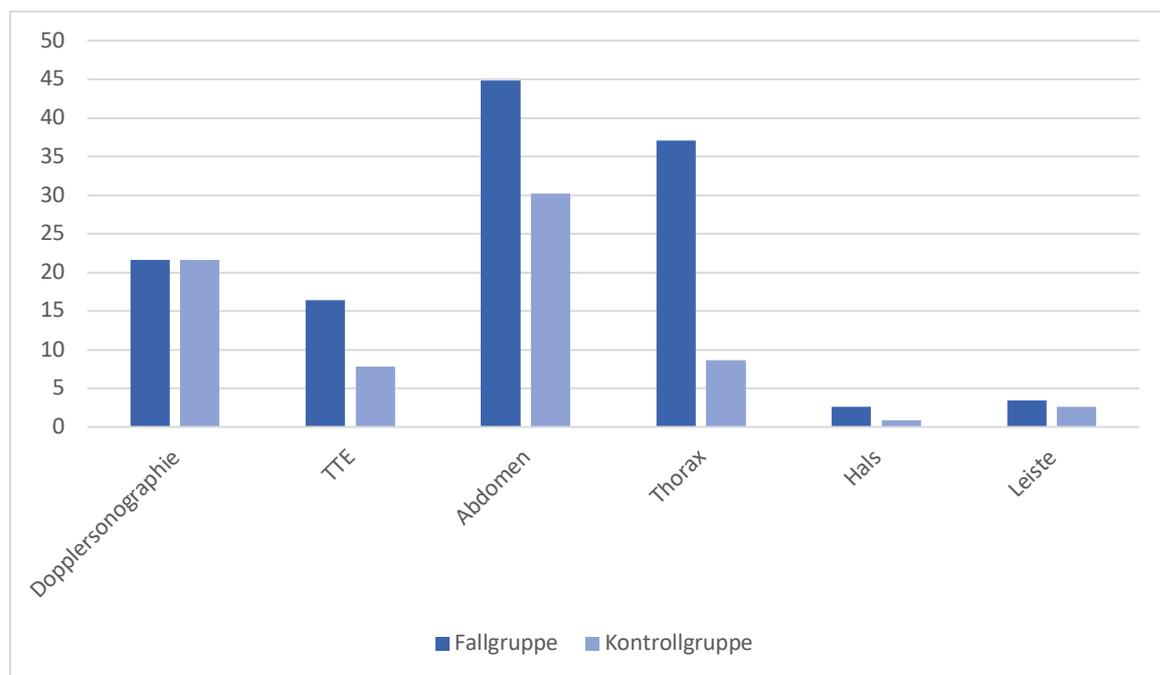


Abbildung 9: Aufteilung der sonographischen Untersuchungen der Patienten nach Untersuchungstyp. Dargestellt sind die unterschiedlichen sonographischen Verfahren, die die Patienten gruppiert nach Verfahrenstyp.

### 3.9. Bildgebende Verfahren

In der Fallgruppe wurde bei 102 (87,9 %) Patienten mindestens eine Form der Bildgebung während ihres Aufenthaltes in unserem Krankenhaus durchgeführt, in der Kontrollgruppe waren es 78 (67,2 %) ( $p \leq 0.001$ , OR 3,55, 95 % CI, 1.8 – 7.0).

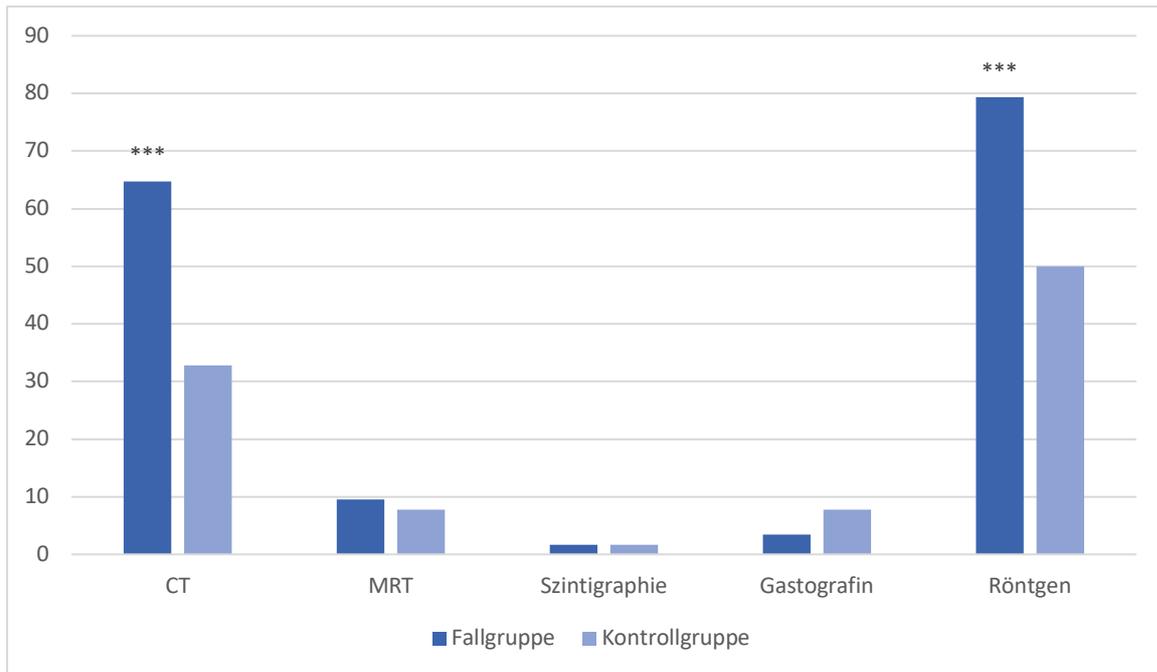
Bei 75 (64,7 %) Patienten in der Fallgruppe wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt im Vergleich zu 38 (32,8%) in der Kontrollgruppe. Bei 4 (3,4 %) Patienten wurde in der Fallgruppe ein Gastrografinschluck und bei 11 (9.5 %) eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. In der Kontrollgruppe waren es respektive 9 (7,8 %), die eine Gastrografinuntersuchung erhielten und ebenfalls 9 (7,8 %) erhielten eine MRT. 92 (79,3%) Patienten der Fallgruppe erhielten eine Röntgenuntersuchung, in der Kontrollgruppe waren es 58 (50 %). In beiden Kohorten erhielten jeweils 2 (1,7 %) Patienten eine Szintigraphie.

Insgesamt wurden in der Fallgruppe 184 Bildgebungen durchgeführt (durchschnittlich 1,59 Untersuchungen pro Patient). In der Kontrollgruppe waren es 116 Untersuchungen (durchschnittlich 1 pro Patienten). Die Unterschiede in der Häufigkeit bildgebender Verfahren zwischen beiden Kohorten war signifikant..

Tabelle 13: Anzahl und proportionale Anteil der Patienten, die eine bildgebende Untersuchung erhielten

Bildgebende Verfahren	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	102 (87,9)***	78 (67,2)	3,55 (1,8; 6,99)
Nein	14 (12,1)	38 (32,8)	

\*\*\* $p \leq 0,001$



\*\*\*p ≤ 0,001

Abbildung 10: Aufteilung der bildgebenden Untersuchungen der Patienten nach Untersuchungstyp. Dargestellt sind die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, die die Patienten gruppiert nach Verfahrenstyp.

### 3.10. Vorangegangene antibiotische Therapie

Ein Faktor, der in der Literatur wiederholt mit der Besiedlung von VRE assoziiert wird, ist eine vorangegangene Antibiotikatherapie. Aus diesem Grund analysierten wir, welche antibiotischen Therapien die Patienten in den vorangegangenen 28 Tagen erhalten hatten. Da die Anamnese einer antibiotischen Therapie nicht immer über einen längeren Zeitraum zuverlässig erhoben werden kann und der Effekt einer antibiotischen Therapie unmittelbar nach einer Therapie am höchsten ist, wurde ein Zeitraum von 4 Wochen zur Analyse gewählt.

In der Fallgruppe konnte bei zwei Patienten nicht vollständig eruiert werden, wie lange sie in einem anderen Krankenhaus Antibiotika erhalten hatten, in der Kontrollgruppe war dies ebenfalls bei zwei Patienten der Fall. In diesen Fällen wurde folglich für diese einzelnen Substanzgruppen kein Wert ermittelt.

Es wurde jeder Tag gezählt, an dem mindestens eine Gabe eines Antibiotikums dokumentiert wurde. Es wurde nicht zwischen oraler und parenteraler Gabe diskriminiert. Außerdem wurden die Verabreichung der Antibiotika zur perioperativen Prophylaxe separat erhoben.

In der Fallgruppe wurden Antibiotika an 2257 Tagen (*days of therapy*, DOT) der insgesamt betrachteten 3248 Tage verabreicht (69,5 %), wenn man die OP-Gaben berücksichtigte. 2202 DOT (67,8 %) waren es, wenn man die perioperativen Gaben nicht miterfasste.

In der Kontrollgruppe hingegen wurden Antibiotika an 1040 der 3248 Tage verabreicht (32 %) und an 904 Tagen (27,8 %), wenn man die perioperativen Gaben nicht berücksichtigte.

In der Fallgruppe machten 1209 (53,6 %) der 2257 Tage Betalaktam-Antibiotika aus. Hierbei repräsentierten 546 (45,2 %) DOT Gaben aus der Gruppe der Penicilline. Das am häufigsten verwendete Antibiotikum aus der Penicillingruppe war Piperacillin/Tazobactam mit 452 (82,8 %) DOT, Ampicillin/Sulbactam mit 82 (15 %) DOT und Flucloxacillin mit 12 (2,2 %) DOT. Carbapeneme (Imipenem (37) und Meropenem (455)) stellten mit 492 (40,7 %) DOT ebenfalls einen großen Anteil der verabreichten Antibiotika dar. Außerdem stellte die Gruppe der Cephalosporine mit 171 (14,1 %) DOT ebenfalls einen großen Anteil dar, hierbei vor allem die Cephalosporine der 2. Generation in Form von Cefuroxim (94 DOT) und der 3. Generation in Form von Ceftriaxon mit 67 DOT, Cefixim mit 7 und Cefotaxim mit 3 DOT. Ceftazidim und Cephalosporine der 4. Generation wurden nicht verabreicht.

In der Kontrollgruppe stellten die Betalaktam-Antibiotika mit 547 DOT (52,6 %) ebenfalls den überwiegenden Teil der applizierten Antibiotika dar. Von diesen 547 DOT waren die Penicilline der Hauptanteil (DOT = 253, 46,3 %), Piperacillin/Tazobactam mit 225 DOT (88,9 %) und Aminopenicilline mit 28 DOT (11,1 %). Carbapeneme mit 119 DOT (21,8 %) wurden ebenfalls häufig verschrieben (Meropenem 87, Imipenem 32 DOT). Die Cephalosporine wiesen 175 DOT (32 %) auf, hiervon Cephalosporine der 2. Generation in Form von Cefuroxim mit 123 DOT und Cephalosporine der 3. Generation in Form von Ceftriaxon mit 49 und Cefixim mit 3 DOT.

Die Gruppe der Chinolone wurde in der Fallgruppe mit 273 (12,1 %) DOT häufig verschrieben, hier war der Hauptvertreter Ciprofloxacin (Chinolon der 2. Generation) mit 240 DOT (87,9 %), gefolgt von Levofloxacin (3. Generation) mit 24 (8,8 %) und Moxifloxacin (4. Generation) mit 7 (2,6 %) DOT.

Auch in der Kontrollgruppe wurden Chinolone mit 111 DOT (10,7 %) häufig verabreicht, hierbei Ciprofloxacin 82 (73,9 %), Levofloxacin 19 (17,1 %) und Moxifloxacin 10 (9 %) DOT.

Nitroimidazole wurden ausschließlich in Form von Metronidazol verwendet. In der Fallgruppe war dies an 238 (10,1 %) DOT der Fall, in der Kontrollgruppe waren es 181 (17,4 %) DOT.

In der Fallgruppe wurden ebenfalls Glykopeptide (14,1 %) in Form von Vancomycin (316 DOT) und Teicoplanin (2 DOT) verschrieben. In der Kontrollgruppe hingegen wurden Glykopeptide nur an 72 (6,9 %) Tagen verschrieben. Den Hauptteil präsentierte jedoch auch hier Vancomycin mit 61 DOT. Teicoplanin wurde an 11 Tagen verabreicht.

Makrolide wurden in der Fallgruppe an 105 (4,7 %) Tagen verabreicht, Tetrazykline an 12 (0,5 %), Aminoglykoside an 11 (0,5 %), Linezolid an 33 (1,5 %), Rifampicin an 9 (0,4 %), Nitrofurantoin an 1, Trimethoprim/Sulfamethoxazol an 19 (0,8 %) und Clindamycin an 29 (1,3 %) Tagen.

In der Kontrollgruppe hingegen wurden Makrolide an 32 (3,1 %), Tetrazykline an 4 (0,4 %), Linezolid an 29 (2,8 %), Rifampicin an 23 (2,2 %), Trimethoprim/Sulfamethoxazol an 26 (2,5 %) und Clindamycin an 15 (1,4 %) Tagen.

Wenn man die perioperativen Gaben nicht betrachtete, war dies vor allem in der Kontrollgruppe von Bedeutung. So fiel in der Kontrollgruppe die DOT bei Cefuroxim von 123 auf 46, der Hauptteil der DOT waren dementsprechend ausschließlich einmalige Gaben. Auch bei Metronidazol zeigte sich dieser Unterschied. Ohne die perioperativen Gaben fiel die DOT von 181 auf 128.

In der Fallgruppe ergab sich für Cefuroxim ebenfalls ein deutlicher Unterschied von 94 auf 63 DOT, bei Metronidazol zeigte sich eine Reduktion von 238 auf 220 DOT.

Tabelle 14: Verteilung der *days of therapy* (DOT) der einzelnen Antibiotika in beiden Kohorten

Antibiotika	Fallgruppe (DOT)	Mean Fallgruppe	Kontrollgruppe (DOT)	Mean Kontrollgruppe	Signifikanz
Penicilline	546	4,66	253	2,18	<0,001
P./T	452	3,9	225	1,94	<0,001
A/S	82	0,7	28	0,23	0,084
Flucloxacillin	12	0,1	0	0	1,0
Carbapeneme	492	4,24	119	1,03	<0,001
Meropenem	455	3,92	87	0,76	<0,001
Imipinem	37	0,32	32	0,28	0,817
Cephalosporine	171	1,47	175	1,51	0,115
2. Gen.	94	0,81	123	1,06	ns
3. Gen.	77	0,66	52	0,45	0,028
Fluorchinolone	273	2,35	111	0,96	0,013
Ciprofloxacin	240	2,07	82	0,71	0,006
Levofloxacin	24	0,21	19	0,16	0,643
Moxifloxacin	9	0,08	10	0,09	0,794
Metronidazol	238	2,05	181	1,56	0,554
Glykopeptide	318	2,74	72	0,62	<0,001
Vancomycin	316	2,72	61	0,53	<0,001
Teicoplanin	2	0,02	11	0,09	1
Makrolide	105	0,91	32	0,28	0,024
Tetracycline	12	0,1	4	0,03	1
Aminoglykoside	11	0,09	0	0r	0,247
Linezolid	33	0,28	29	0,25	0,652
Rifampicin	9	0,08	23	0,2	1
Nitrofurantoin	1	0,01	0	0	1
T-S	19	0,16	26	0,22	0,119
Clindamycin	29	0,25	15	0,13	0,160
Summe	2257	19,46	1040	8,97	<0,001

P/T, Piperacillin/Tazobactam; A/S, Ampicillin/Sulbactam; T-S, Trimethoprim-Sulfamethoxazol; ns, nicht signifikant

Wenn man die beiden Kohorten dahingehend betrachtete, ob Patienten überhaupt eine antibiotische Therapie erhielten, unabhängig davon, wie lange, konnten wir einen hoch signifikanten Unterschied feststellen, wenn die perioperativen Einzelgaben von Antibiotika nicht betrachtet wurden. So erhielten in der Fallgruppe 114 (98,3%) Patienten eine Art von antibiotischer Therapie im Vergleich zu 64 (55,2%) Patienten in der Kontrollgruppe, wenn die perioperativen Gaben exkludiert wurden.

Auch wenn man die perioperativen Gaben mitzählte, war der Unterschied zwischen beiden Gruppen weiterhin signifikant. In der Fallgruppe erhielten inklusive perioperativer Einzelgaben 115 (99,1%) Patienten eine Art von antibiotischer Therapie, in der Kontrollgruppe waren es hingegen 106 (91,4%).

Tabelle 15: Verteilung der Patienten in beiden Gruppe, die eine antibiotische Therapie erhielten ohne Beachtung der perioperativen Einzelgaben

Antibiotikagabe	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	114 (98,3)****	64 (55,2)	45,45 (10,9; 200)
Nein	2 (1,7)	52 (44,8)	

\*\*\*p ≤ 0,0001

Tabelle 16: Verteilung der Patienten in beiden Gruppe, die eine antibiotische Therapie erhielten mit Beachtung der perioperativen Einzelgaben

Antibiotikagabe	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	115 (99,1)*	106 (91,4)	10,9 (1,4; 83,3)
Nein	1 (0,9)	10 (8,6)	

\*p ≤ 0,05

Wir konnten bei weiterführender Analyse der einzelnen Antibiotikagruppen bei bestimmten Antibiotikagruppen in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten feststellen. Zum einen war bei den Fluorchinolonen, vor allem beim Wirkstoff Ciprofloxacin, ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Ebenfalls bei den Penicillinen gab es signifikante Unterschiede, hier allen voran bei Piperacillin/Tazobactam. Außerdem bestand bei den Carbapenemen ein signifikanter Unterschied, hier repräsentativ beim Wirkstoff Meropenem.

Ebenfalls bei den Glykopeptiden in Form von Vancomycin gab es einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 17: Verteilung der Patienten mit Gaben der einzelnen Antibiotika innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe

Gabe des Antibiotikums	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	p-Wert	Odds-Ratio (95% CI)
Amoxicillin/Clavulansäure	0 (0)	1 (0,9)	ns	
Ampicillin/Sulbactam ohne OP	12 (10,3)	5 (4,3)	ns	
Ampicillin/Sulbactam mit OP	12 (10,3)	5 (4,3)	ns	
Cefixim	1 (0,9)	1 (0,9)	ns	
Cefotaxim	2 (1,7)	0 (0)	ns	
Cefuroxim ohne OP	15 (12,9)	9 (7,8)	ns	
Cefuroxim mit OP	43 (37,1)	76 (66,1)	< 0,0001	
Ceftriaxon ohne OP	17 (14,7)	8 (6,9)	ns	
Ceftriaxon mit OP	18 (15,5)	9 (7,8)	ns	
Ciprofloxacin ohne OP	31 (26,7)	15 (12,9)	< 0,05	2,5 (1,2; 4,9)
Ciprofloxacin mit OP	34 (29,3)	18 (15,5)	< 0,05	2,3 (1,2; 4,3)
Clarithromycin	2 (1,7)	0 (0)	ns	
Clindamycin	7 (6)	2 (1,7)	ns	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6 (5,2)	1 (0,9)	ns	
Doxycyclin	0 (0)	1 (0,9)	ns	
Erythromycin	16 (13,8)	8 (6,9)	ns	
Flucloxacillin	1 (0,9)	0 (0)	ns	
Gentamycin	2 (1,7)	0 (0)	ns	
Imipenem	4 (3,4)	4 (3,4)	ns	
Levofloxacin	5 (4,3)	3 (2,6)	ns	
Linezolid	4 (3,4)	2 (1,7)	ns	
Meropenem	50 (43,1)	9 (7,8)	< 0,0001	8,9 (4,1; 19,2)
Metronidazol ohne OP	37 (31,9)	26 (22,4)	ns	
Metronidazol mit OP	51 (44)	64 (55,2)	ns	
Moxifloxacin	3 (2,6)	4 (3,4)	ns	
Nitrofurantoin	1 (0,9)	0 (0)	ns	
Rifampicin	1 (0,9)	1 (0,9)	ns	
Piperacillin/Tazobactam ohne OP	72 (62,1)	34 (29,3)	< 0,0001	4 (2,3; 6,8)
Piperacillin/Tazobactam mit OP	73 (62,9)	35 (30,2)	< 0,0001	3,9 (2,3; 6,8)
Teicoplanin	1 (0,9)	1 (0,9)	ns	
Tigecyclin	1 (0,9)	0 (0)	ns	
Tobramycin	1 (0,9)	0 (0)	ns	
Vancomycin	39 (33,6)	7 (6)	< 0,0001	7,9 (3,4; 18,5)

ns, nicht signifikant

Tabelle 18: Verteilung in beiden Gruppen, ob Penicilline gegeben wurden ohne Berücksichtigung der perioperativen Gaben

Penicillingabe	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	78 (67,2)****	37 (31,9)	4,4 (2,5; 7,6)
Nein	38 (32,8)	79 (68,1)	

\*\*\*\*p ≤ 0,0001

Tabelle 19: Verteilung in beiden Gruppen, ob Penicilline gegeben wurden mit Berücksichtigung der perioperativen Gaben

Penicillingabe	Fallgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	Odds-Ratio (95% CI)
Ja	79 (68,1)****	38 (32,8)	4,4 (2,5; 7,6)
Nein	37 (31,9)	78 (67,2)	

\*\*\*\*p ≤ 0,0001

### 3.11. Multivariate Analyse

Im oben beschriebenen Ergebnisteil wurden die unterschiedlichen Charakteristika der Kohorten univariat analysiert. Mögliche Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Charakteristika wurden nicht betrachtet. Es ist allerdings sehr wahrscheinlich, dass Patienten, die sich länger im Krankenhaus aufhalten, mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte diagnostische Maßnahmen und Therapien erhalten. Daher kann ein langer Krankenhausaufenthalt per se als Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation betrachtet werden und gleichzeitig als möglicher Einflussfaktor auf andere Variablen auswirken, die mit einer verlängerten Liegezeit korrelieren.

Daher wurde zur weiterführenden Analyse eine multifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, in der die Liegedauer zusätzlich als möglicher Confounder berücksichtigt wurde. Die statistische Analyse der Datensätze wurde sowohl für die Betrachtung als abhängige, wie als unabhängige Stichproben durchgeführt (siehe Material und Methoden) und ergab die in der Tabelle 20 zusammenfassend dargestellten Ergebnisse.

Nach Berücksichtigung der Liegedauer als Einflussfaktor fielen die Endoskopie, Sonographie, intravenöse Zugänge sowie bildgebende Verfahren unter das korrigierte Signifikanzniveau. Als signifikante Risikofaktoren zwischen den Gruppen

verblieben ausschließlich eine Dialyse sowie eine vorhergehende Antibiotikatherapie.

Bei der Antibiotikatherapie war nach Berücksichtigung der Liegedauer der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Multivarianzanalyse nicht mehr signifikant, wenn man die perioperativen Antibiotikagaben in die Antibiotikatherapie inkludierte und diese als binäre Größe betrachtete, d.h. es wurde nur bewertet, ob Patienten eine Antibiotikatherapie erhalten hatten oder nicht. Wurde hingegen die Antibiotikatherapie als metrische Größe, d.h. jeder einzelne DOT, an dem ein Antibiotikum appliziert wurde, bewertet, so blieb der Unterschied zwischen beiden Gruppen auch nach Berücksichtigung der Liegedauer und der Korrektur des Signifikanzniveaus für die multifaktorielle Analyse, signifikant.

Tabelle 20: Vergleich der Signifikanzen anhand der p-Werte zwischen beiden Kohorten nach multifaktorieller Analyse, unter Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder

Charakteristikum	p-Werte für unabhängige Stichproben		p-Werte für abhängige Stichproben	
	ohne Berücksichtigung der Liegedauer	mit Berücksichtigung der Liegedauer	ohne Berücksichtigung der Liegedauer	Mit Berücksichtigung der Liegedauer
Dialyse	< 0,001	0,005	0,001	0,008
Antibiotika gesamt ohne OP-Gaben (ja/nein)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Antibiotika gesamt inkl. OP-Gaben (ja/nein)	0,010	0,037	0,12	0,12
Antibiotika gesamt (metrisch)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Antibiotika gesamt inkl. OP-Gaben (metrisch)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Endoskopie	0,007	0,0232	0,006	0,233
Sonographie	< 0,001	0,014	0,001	0,014
Intravenöser Zugang	0,013	0,579	0,017	0,344
Bildgebende Verfahren	< 0,001	0,113	< 0,001	0,062

### 3.12. Resistenzgene

In der Fallgruppe konnte bei 76 Patienten (65,5 %) das Resistenzgen *vanA* nachgewiesen werden, bei 40 Patienten (34,5 %) *vanB*.

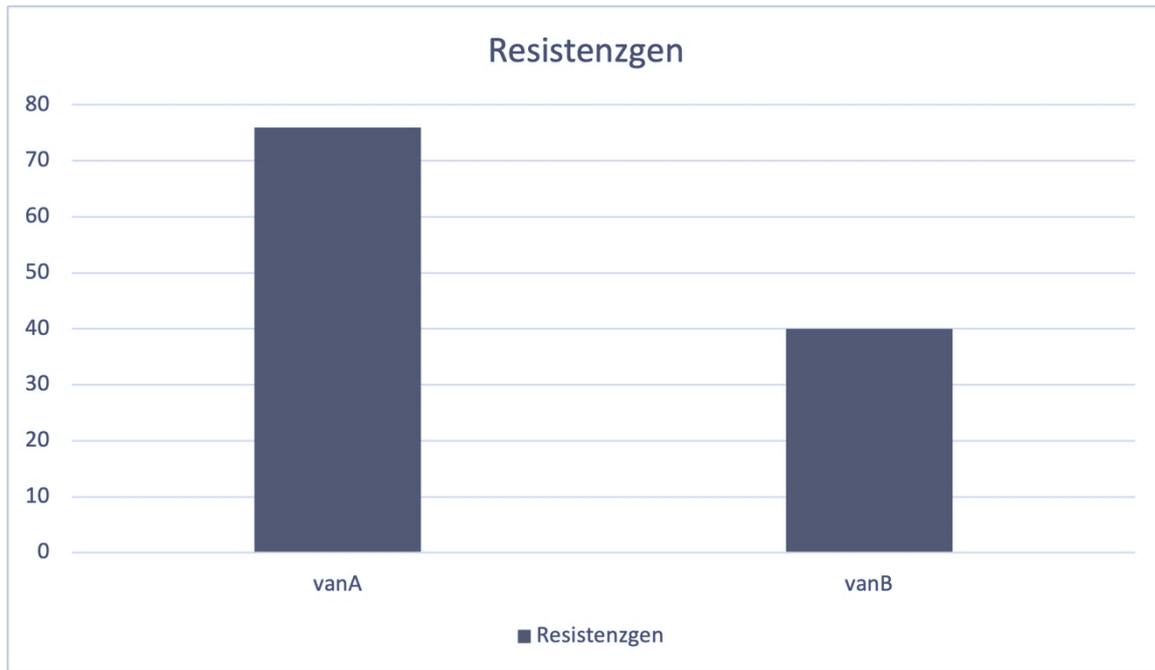


Abbildung 11: Verteilung der unterschiedlichen Resistenzgene in der Fallgruppe

## 4. DISKUSSION

Aufgrund der kontinuierlichen Zunahme von VRE in den letzten 2 Jahrzehnten wurden Risikofaktoren für eine nosokomiale Akquirierung von VRE bereits in zahlreichen Studien untersucht. In der vorliegende Arbeit wurden diverse in früheren Studien identifizierte Risikofaktoren im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie in einem Zeitraum untersucht, in dem es in dem untersuchten Bereich zu einer deutlichen Zunahme von VRE kam. Nach Berücksichtigung der Liegezeit als möglicher Confounder und Anwendung der Bonferroni-Korrektur verblieben von den in der univariaten Analyse signifikanten Risikofaktoren Liegedauer, Endoskopie, Sonographie, Intravenöser Zugang, bildgebende Verfahren, vorhergehende Antibiotikagabe und sowie Dialyse nur Liegedauer, Antibiotikagabe und Dialyse als eigenständige Risikofaktoren.

### 4.1. Krankenhausaufenthalt und Liegedauer

In publizierten Studien wurden ein dem aktuellen Krankenhausaufenthalt vorangegangener Krankenhausaufenthalt sowie die Liegedauer im Krankenhaus als mögliche Risikofaktoren ausgemacht (49, 53, 56, 59-65). Außerdem wird häufig ein Aufenthalt auf einer Intensivstation (60, 65-67) mit den hier gehäuft durchgeführten Maßnahmen (Gefäßzugänge, Sonographien, bildgebende Verfahren) sowie Dialyse in Zusammenhang mit dem Risiko einer VRE-Besiedlung beschrieben (18, 49, 53, 56). Die Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation wurde in einigen Studien ebenfalls als Risikofaktor identifiziert (60, 67).

Eine vorangegangene antibiotische Therapie wird kontrovers in der Literatur diskutiert. Es gibt mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer antibiotischen Therapie und einer Besiedlung mit VRE zeigen konnten.

Weiterhin wird ein gehäufte Kontakt mit Krankenhauspersonal als Risikofaktor beschrieben, da vor allem durch diese eine Übertragung über die Hände durch mangelnde Hygiene möglich ist (18, 33, 96, 97).

Grundsätzlich muss diskutiert werden, ob es sich bei dem Nachweis einer VRE-Besiedlung bzw. -infektion um eine Neubesiedlung im nosokomialen Setting handelt, d.h. eine nosokomiale Übertragung, oder aber um eine bereits vorbestehende VRE-Besiedlung handelt, die möglicherweise erst zu diesem Zeitpunkt, beispielsweise durch eine vorangegangene antibiotische Therapie und der damit verbundenen

höheren Kolonisationsdichte im Darm, erkannt wurde. Dieser Sachverhalt wurde in mehreren Studien beschrieben (78, 79, 81, 98).

Wir untersuchten in unserer Studie retrospektiv multiple Charakteristika anhand digitalisierter Patientenakten, die gemäß Literatur bedeutsam sein könnten, eine Besiedlung mit VRE zu begünstigen bzw. deren Risiko zu erhöhen.

In unserem Klinikum fiel im zweiten Halbjahr des Jahres 2013 ein gehäuftes Auftreten von VRE-Nachweisen auf den chirurgischen Stationen auf, weshalb wir genauer untersuchen wollten, ob hier bestimmte Risikofaktoren auszumachen waren, die zu der erhöhten Nachweisrate führten und somit eine Besiedlung mit VRE begünstigen.

In unserer Studie konnten wir zahlreiche Charakteristika erfassen, die signifikante Unterschiede zwischen beiden untersuchten Kohorten aufwiesen.

So kamen wir in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass ein längerer Krankenhausaufenthalt ein erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit VRE darstellt. Durch eine längere Liegedauer werden Patienten in einem risikobehafteten Setting weiteren potentiellen Risikofaktoren exponiert. Hierzu zählen beispielsweise der gehäufte Kontakt zu Personal im Krankenhaus mit den damit verbundenen Risiken einer Akquirierung von VRE durch Übertragung über die Hände (96), da Enterokokken für einen längeren Zeitraum auf Händen von Personal ohne adäquate Händehygiene überlebensfähig sind (33, 97). Daher sind Patienten bei Untersuchungen wie beispielsweise einer Ultraschalluntersuchung einem längeren und engen Kontakt mit Personal ausgesetzt, was die Gefahr einer Übertragung deutlich erhöht. Weiterhin sind Patienten dem Risiko ausgesetzt, mit anderen, möglicherweise mit VRE besiedelten, Patienten, die jedoch nicht als solche erfasst sind, eine gemeinsame Toilette zu teilen beziehungsweise im gleichen Zimmer untergebracht zu sein. Dadurch, dass Enterokokken lange auf unbelebten Oberflächen überleben können (5, 6) sowie gegen Hitze resistent sind (7-10), ist eine Übertragung vorstellbar. Ebenfalls ist ein zeitlich versetzter Aufenthalt in einem Zimmer, in dem vorher ein VRE-besiedelter Patient gelegen hatte, bereits als ein möglicher Risikofaktor beschrieben worden. Zimmer und deren Oberflächen, in denen VRE-besiedelte Patienten lagen, sind schnell mit VRE kontaminiert (99, 100). Mangelnde desinfizierende Maßnahmen eines von VRE-besiedelten Patienten

bewohntem Zimmer kann das Risiko einer Übertragung auf den nächsten Patienten in diesem Zimmer erhöhen. Durch die übliche Flächendesinfektion werden die Erreger nicht zwingend vollständig abgetötet (33).

Widersprüche gibt es hinsichtlich der Bedeutung einer Übertragung zwischen Patienten, die sich zur gleichen Zeit in einem Zimmer befanden. So kommen Remschmidt et al. in einer Studie zu dem Ergebnis, dass das Risiko für eine VRE-Kolonisation signifikant erhöht ist, wenn sich auf derselben Station im vorangegangenen Monat ein *community-acquired*-VRE-Patient befand (80). Andere Studien hingegen kommen zu dem Schluss, dass eine Übertragung von Patienten mit VRE-Infektionen auf andere Patienten äußerst selten sind und nur bei sehr langer Kontaktdauer (>72 Stunden) zwischen den Patienten erfolgt (58).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte multivariate Analyse zeigte letztlich, dass die Liegezeit als Confounder ebenfalls für die vermuteten Risikofaktoren Endoskopie, Sonographie, Intravenöser Zugang und bildgebende Verfahren als Confounder verantwortlich ist und diese nicht als eigenständig zu bewerten sind.

Es ist zu diskutieren, ob die längere Liegedauer im Krankenhaus durch oben genannte Szenarien das Risiko einer Besiedlung mit VRE erhöht oder aber ob eine bereits bestehende VRE-Besiedlung mit einer erhöhten Morbidität und somit einer längeren Liegedauer einhergeht (53, 56). Diesem Argument widerspricht die Annahme, dass Enterokokken eine geringe Pathogenität besitzen und nur bei immunsupprimierten und schwer kranken Patienten zu Infektionen und damit zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität nur bei solchen Patienten führen.

Eine längere Liegedauer im nosokomialen Setting geht zudem mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer antibiotischen Therapie bzw. erhöhter Anzahl invasiver Maßnahmen einher, die möglicherweise selbst eigenständige Risikofaktoren darstellen, eine VRE-Kolonisation zu begünstigen.

Vor allem wenn im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes eine Behandlung auf einer Intensivstation nötig wird, ist das Risiko einer Besiedlung mit VRE stark erhöht. Zahlreiche Studien verglichen Patienten mit VRE-Nachweis mit solchen ohne Nachweis, die auf Intensivstationen behandelt wurden, auf diverse Charakteristika (53, 56, 77, 103, 104). Hierbei wurde ein Aufenthalt auf einer Intensivstation als

besonderer Risikofaktor identifiziert (60, 65-67, 95). In unserer Studie war die Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation in der Fallgruppe dreimal so lang wie in der Kontrollgruppe (7,8 vs. 2,6 Tage,  $p < 0,001$ ). In diesem besonderen Setting kommt es einerseits zu einem verstärkten Kontakt mit Pflegepersonal, andererseits auch zu einer erhöhten Exposition gegenüber antibiotischen Therapien und Anwendung invasiver Maßnahmen wie zentralen Zugängen und Intubation. All diesen Merkmalen wird ein erhöhtes Risiko einer Besiedlung mit VRE in der Literatur zugesprochen (18).

Besonders bei schwer erkrankten Patienten spielt VRE eine bedeutende Rolle, da hier eine Besiedlung zu einer VRE-Infektion führen kann, welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (50, 53, 56). Dieses Patientenkontingent ist häufig auf Intensivstationen anzutreffen.

Die Gefahr eines Ausbruchs ist nicht nur auf Ebene des individuellen Patienten von Bedeutung, sondern auch für das Krankenhaus führt ein Ausbruch zu erhöhten Kosten durch Patientenisolation und Sperrung von Betten sowie die mit einer VRE-Infektion assoziierten verlängerten Liegedauer (101, 105).

#### 4.2. Dialyse

In die Gruppe der immunsupprimierten Patienten fallen unter anderem solche, die auf eine Dialyse angewiesen sind. Dialysepatienten wurden in der Literatur häufig als Patienten beschrieben, bei denen ein gehäuftes Vorkommen von VRE-Besiedlungen beobachtet werden konnte (49). In unserer Studie gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Anwendung einer Dialyse, die auch nach der multivariaten Analyse nach Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder bestehen blieben. So bestand eine vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient in der Fallgruppe eine Art von Dialyse erhalten hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR 4,3, 95% CI 1,9; 9,9). Eine mögliche Erklärung für den deutlichen Unterschied und somit für ein erhöhtes Risiko einer VRE-Besiedlung bei dialysepflichtigen Patienten könnte der intensive und gehäufte Kontakt zu medizinischem Personal sowie zu den angewandten Medizinprodukten sein, die eine Therapie mittels Dialyse mit sich bringt. Eine andere Erklärung könnte die chronische Erkrankung der Patienten sein, die eine Dialyse bedingen. Durch diese sind gegebenenfalls gehäuft Krankenhausaufenthalte sowie eine mit der

chronischen Erkrankung assoziierten Immunschwäche mit gehäuften Infektionen und hiermit einhergehenden antibiotischen Therapien notwendig. Es ist also nicht klar zu eruieren, ob ein einzelnes der genannten Kriterien für ein erhöhtes Risiko einer VRE-Besiedlung oder ob ein Zusammenspiel aller genannten Faktoren verantwortlich zu machen ist. Zudem erscheint eine VRE-Besiedlung für diese Patienten besonders problematisch, da eine resultierende Infektion bei immunsupprimierten Patienten zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen kann (49) (53, 61).

#### 4.3. Zentrale Zugänge

Häufigeren Kontakt mit Personal haben auch Patienten, die invasive Maßnahmen wie beispielsweise zentrale venöse Katheter im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes erhalten, was mit einem erhöhten Risiko einer VRE-Besiedlung assoziiert wird (18, 49, 53, 56). Besonders häufig erhalten Patienten, die größeren Operationen unterzogen werden, einen solchen Katheter, weshalb wir in unserer Studie dieses Kriterium untersuchten. Wir konnten im Vergleich beider Kohorten unserer Studie einen signifikanten Unterschied in der Menge an zentralen venösen Zugängen (ZVZ) feststellen. Das Vorkommen eines zentralen venösen Zugangs war zweieinhalbmal (OR 2,6, 95% CI 1,26; 5,5) häufiger in der Fallgruppe zu beobachten als in der Kontrollgruppe.

In unserer Studie war ein zentraler Zugang nach der multivariaten Analyse und nach Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder kein signifikanter eigenständiger Risikofaktor.

#### 4.4. Endoskopie

Endoskopische Eingriffe stellen ebenfalls invasive Maßnahmen dar, denen ein erhöhtes Risiko zugesprochen wird. In unserer Studie wurden endoskopische Eingriffe in der Fallgruppe doppelt so häufig durchgeführt im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR 2,17, 95% CI 1,27; 3,73). Bei diesen Eingriffen werden oft zusätzliche Vorbereitungsmaßnahmen getroffen (z.B. Darmreinigung vor einer Koloskopie, beschleunigte Magenentleerung mit Erythromycin), welche ebenfalls einen Einfluss auf das Mikrobiom der Patienten haben könnten mit einer daraus resultierender erhöhten Perzeptibilität einer Besiedlung mit VRE. Darüber hinaus

besteht bei diesen Eingriffen ein verlängerter und enger Kontakt zwischen Patienten und Personal. Diese verlängerte Kontaktdauer stellt zum einen eine Gefahr für den Patienten dar, VRE durch den Kontakt mit dem Personal zu erwerben, eine andere Gefahrenquelle stellt zudem das Instrumentarium dar, welches gegebenenfalls zwischen den Anwendungen inadäquat gereinigt wird und so zu einer Übertragung beitragen könnte.

In der vorliegenden Studie war eine Endoskopie nach der multivariaten Analyse und nach Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder kein signifikanter eigenständiger Risikofaktor.

#### 4.5. Sonographie und sonstige bildgebende Verfahren

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten, die eine sonographische Untersuchung erhielten, ein fast vierfach (OR 3,95, 95% CI 1,59; 4,98) erhöhtes Risiko eines VRE-Nachweises hatten. Hierfür kann man mehrere hypothetische Faktoren zu Grunde legen. Zum einen sind Sonographien Maßnahmen, die oftmals einen sehr engen Kontakt zwischen Untersucher und Patient bedingen und meistens auch für eine Dauer von mehreren Minuten durchgeführt werden. Hierdurch ist die Gefahr einer Übertragung von VRE durch den Kontakt mit medizinischem Personal potenziert. Zum Anderen ist durch eine möglicherweise mangelhafte Reinigung und Desinfektion der Geräte, Schallköpfe sowie Patientenliegen eine Kontamination dieser Oberflächen mit VRE und anschließender Besiedlung der Patienten vorstellbar.

Eine Übertragung durch kontaminierte Oberflächen ist ebenfalls bei bildgebenden Verfahren wie CT, MRT oder Röntgenuntersuchungen eine mögliche Gefahr. Hier kommt ebenfalls ein erhöhter Kontakt zu Personal, welches darüber hinaus zu vielen verschiedenen Patientenkollektiven von unterschiedlichen Stationen Kontakt hat, als potentieller Risikofaktor in Frage sowie ebenfalls Kontakt zu Oberflächen, die möglicherweise mangelhaft gereinigt werden. In unserer Studie konnte bei der Anzahl der durchgeführten bildgebenden Verfahren ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Vor allem bei der CT- und Röntgenuntersuchung waren hier gravierende Unterschiede erkennbar. Bildgebende Verfahren wurden in der Fallgruppe dreieinhalbmal häufiger angewandt als in der Kontrollgruppe (OR 3,55, 95% CI 1,8; 6,99).

Insgesamt waren in der vorliegenden Studie die Durchführung von Sonographien oder sonstigen bildgebenden Verfahren nach der multivariaten Analyse und nach Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder keine signifikanten eigenständigen Risikofaktoren.

#### 4.6. Antibiotische Therapie

Ein weiterer, sehr häufig untersuchter und beschriebener Risikofaktor, der mit einer VRE-Besiedlung bzw. -Infektion assoziiert wird, jedoch sehr kontrovers diskutiert wird, ist eine vorangegangene antibiotische Therapie. Es gibt auf der einen Seite mehrere Studien, die generell eine antibiotische Therapie mit einer erhöhten Gefahr der VRE-Besiedlung in Verbindung setzen (49, 53, 60, 62, 68). Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche Studien, die einzelne Substanzklassen hervorheben, die eine VRE-Besiedlung begünstigen.

Insgesamt zeigt die vorliegende Studie, dass eine vorhergehende Antibiotikatherapie auch in der multivariaten Analyse und nach Berücksichtigung der Liegedauer als Confounder als signifikanter eigenständiger Risikofaktor fungierte.

In unserer Studie konnten wir einen mehr als doppelt so hohen Gebrauch an Antibiotika in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen ( $p < 0,0001$ ).

Den überwiegenden Teil der verwendeten Antibiotika repräsentierten die Penicilline, allen voran Piperacillin/Tazobactam, sowie Carbapeneme, hierbei besonders Meropenem. Diese Ergebnisse gehen mit den Ergebnissen multipler andere Studien konform (64) (71) (73) (76) (50). Piperacillin/Tazobactam gelangt über die Gallenwege in den Darm, wo es seine Wirkung auf die Darmflora entfalten kann. Grundsätzlich ist diese Substanz gegenüber Enterokokken wirksam, bei vorliegender Resistenz werden diese Stämme jedoch verstärkt selektioniert. Die übrige Darmflora wird dezimiert, wodurch es zu einer verringerten Konkurrenz um Nährstoffe sowie Lebensraum kommt und so die resistenten Stämme sich ungehemmt vermehren können.

Auch bei Ceftriaxon, einem Cephalosporin der 3. Generation, konnten wir in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten feststellen ( $p < 0,05$ ). Enterokokken besitzen eine natürliche Resistenz gegenüber

Cephalosporinen. Ceftriaxon wird ebenfalls über die Gallenwege in den Darmtrakt ausgeschieden, wo es seine Wirkung vor allem gegenüber gramnegativen Bakterien entfalten kann und so Einfluss auf die Komposition der Darmflora nimmt. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Studien (50, 65) (66) (69, 70) (71) (72, 74) (75). Allerdings war die Anwendung von Cephalosporinen in unserer Studie insgesamt nicht besonders hoch im Vergleich zu anderen Antibiotikaklassen. Besonders auffällig war vor allem die vermehrte Anwendung von Cefuroxim, ein Cephalosporin der 2. Generation, in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Fallgruppe. Bei diesen Gaben handelte es sich zum weit überwiegenden Teil um perioperative Einmalgaben, die im Anschluss nicht fortgeführt wurden. So fiel die Zahl an DOT von Cefuroxim von 43 auf 15 in der Fallgruppe und von 76 auf 9 DOT in der Kontrollgruppe, wenn man die perioperativen Gaben exkludierte, das heißt, dass ein erhöhter Selektionsdruck über einen längeren Zeitraum somit ausblieb. Zusätzlich kommt noch hinzu, dass Cefuroxim eine im Vergleich zu Ceftriaxon nicht so stark ausgeprägte Wirkung gegenüber gramnegativen Erregern besitzt, die den Großteil der Darmflora darstellen.

Carbapeneme wurden in unserer Studie ebenfalls sehr häufig angewendet, hier allen voran Meropenem. Wie weiter oben beschrieben hat nur Imipenem eine ausreichende Wirkung gegenüber *E. faecalis*. In unserer Studie war die Anwendung von Imipenem in beiden Gruppen nahezu gleich (37 vs 32 DOT), bei Meropenem hingegen gab es jedoch in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied in der Anwendung zwischen Fall- und Kontrollgruppe (455 vs 87 DOT,  $p < 0,001$ ). Meropenem hat ein sehr breites Wirkspektrum und folglich ist es gut nachvollziehbar, dass durch die Anwendung dieser Substanz die Darmflora besonders stark beeinflusst wird. Hierdurch entsteht wiederum ein Selektionsvorteil für Enterokokken durch die bereits weiter oben beschriebene Konstellation einer verminderten Konkurrenz um Nährstoffe und Lebensraum. Multiple Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (50, 62, 64, 76).

Fluorchinolone stehen ebenfalls im Verdacht, eine Besiedlung mit VRE bzw. Infektion zu fördern (50, 61, 62, 66, 69-71, 79). In unserer Studie wurde vor allem Ciprofloxacin verordnet, zu geringeren Teilen Levofloxacin und Moxifloxacin. Wir konnten in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Anwendung von Ciprofloxacin in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (240 vs 82

DOT,  $p < 0,01$ ). Fluorchinolone besitzen ebenfalls ein sehr breites Wirkspektrum, allerdings zeigen Enterokokken, vor allem *E. faecium*, sehr hohe Resistenzraten von über 90 % gegenüber dieser Antibiotikaklasse. Folglich kommt es bei Anwendung dieser Antibiotika zur Dezimierung der Darmflora, ohne eine nennenswerte Wirkung gegen Enterokokken zu erzielen, was wiederum zu einem Selektionsvorteil für diese führt.

Die Rolle von Vancomycin in Zusammenhang mit einer VRE-Besiedlung bzw. -Infektion wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite gibt es viele Studien, die Vancomycin als Risikofaktor ausmachen konnten (49, 50, 61, 65, 70, 71, 80), auf der anderen Seite gibt es auch Studien, die keine signifikanten Ergebnisse diesbezüglich erzielen konnten (62, 69, 75).

In unserer Studie konnten wir einen besonders großen und damit in der univariaten Analyse hoch signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten in der Anwendung von Vancomycin registrieren. In der Fallgruppe konnten 316 DOT im Vergleich zu 61 DOT in der Kontrollgruppe erfasst werden ( $p < 0,0001$ ). Da Vancomycin ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksam ist, wird die Darmflora durch dessen Anwendung nur zu einem geringen Teil affiziert, was im Gegensatz zu den anderen oben beschriebenen Szenarien mit anderen Substanzklassen keinen Vorteil für VRE durch mangelnde Konkurrenz um Lebensraum und Nährstoffe bedingt, allerdings wird durch die Applikation von Vancomycin diejenige Population an Enterokokken selektiert, die die oben beschriebene Resistenz besitzt, das heißt, dass nur solche Enterokokken mit einer Vancomycin-Resistenz die Anwesenheit von Vancomycin überlebt. Dadurch, dass die übrigen grampositiven Erreger durch Vancomycin abgetötet werden, entstehen erneut Bedingungen, die eine Vervielfältigung von VRE fördern.

Eine weitere häufig mit VRE-Besiedlungen und -infektionen assoziierte Antibiotikaklasse sind die Nitroimidazole mit ihrem bedeutendsten Vertreter Metronidazol (63, 64, 69, 77, 78). In der von uns durchgeführten Studie kamen wir nicht zu denselben Ergebnissen. Es konnte ein erhöhter Gebrauch von Metronidazol in der Fallgruppe beobachtet werden, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Metronidazol wirkt ausschließlich gegenüber Anaerobiern, die einen Großteil der Darmflora repräsentieren. Durch seine Wirkung auf diese Gruppe von Bakterien kommt es zu einem erneuten Selektionsvorteil für Enterokokken, die sich leichter

vermehrten können. Donskey et al. kamen in einer Studie zu dem Ergebnis, dass bei bekannterweise VRE-besiedelten Patienten nach Pausieren einer Therapie mit antianaeroben Substanzen über mehr als 4 Wochen ein erneuter Nachweis einer VRE-Besiedlung im Stuhl unter neuerlicher Therapie nicht mehr möglich war (81). Dies legt den Verdacht nahe, dass bei Anwendung antianaerob wirkender Substanzen die Vermehrung von Enterokokken begünstigt wird, nach Absetzen der Therapie die Anaerobier sich jedoch wieder vermehren und so zu einem verminderten Kolonisationsdichte der Enterokokken führt. Hierdurch wird die Sensitivität eines Nachweises von VRE stark beeinflusst wie oben beschrieben. Man kann aus dieser Beobachtung nun schlussfolgern, dass möglicherweise die Übertragung von VRE eines besiedelten Patienten auf Oberflächen bzw. andere Menschen wie Patienten oder Personal durch hohe Kolonisationsdichten sehr viel wahrscheinlicher ist, als bei niedrigen VRE-Kolonisationsdichten. Dieser Gedankengang lässt sich jedoch nicht ausschließlich für antianaerob wirkende Substanzen anwenden, sondern für alle Antibiotikaklassen, gegen die VRE eine Resistenz aufweist, die aber einen Einfluss auf die Darmflora haben und so ideale Bedingungen für VRE schaffen, sich zu vermehren.

Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Sensitivität des Abstrichergebnisses stark von der VRE-Kolonisationsdichte abhängig ist. Wijesuriya et al. zeigten, dass die Konzentration von VRE in Stuhlproben durch eine vorangegangene antibiotische Therapie deutlich anstieg und hiermit auch die Sensitivität eines VRE-Abstrichs (98). Auch andere Studien kamen zu diesem Ergebnis (78). Donskey et al. zeigten weiterhin, dass vormals VRE-positive Patienten mit anschließend 3 negativen Abstrichen nach erneuter antibiotischen Therapie wieder erhöhte Kolonisationsdichten von VRE hatten und ein erneuter Abstrich positiv ausfiel (81). Dies bestätigt den Verdacht, dass die Sensitivität der Tests stark von der Dichte an Kolonie-bildenden Einheiten abhängt. In der genannten Studie kamen die Autoren außerdem zu dem Schluss, dass ein regelmäßiges Testen bei Patienten mit positiver VRE-Besiedlung in der Anamnese nach erfolgter Antibiotika-Therapie zu einer frühen Detektion und damit Eindämmung einer Verbreitung führen könnte. D'Agata et al. führten eine Studie durch, in der sie die Sensitivität von Rektalabstrichen bei unterschiedlichen Kolonisationsdichten mit VRE analysierten. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität stark von der Höhe der Kolonie-bildenden

Einheiten abhängt. Sie stellten zudem fest, dass eine vorangegangene Antibiotika-Therapie die Kolonisationsdichte signifikant erhöhte (79). Durch die niedrige Sensitivität des Rektalabstrichs bei geringer Kolonisationsdichte ist die Gefahr hoch, dass bereits mit VRE besiedelte Patienten als solche nicht erkannt werden und so mit anderen Patienten in Kontakt kommen könnten und so eine Übertragung ermöglicht wird. Durch eine folgende antibiotische Therapie im stationären Aufenthalt kommt es zu einem Anstieg der Dichte von VRE-Kolonien und ein erneuter Abstrich weist ein positives Ergebnis auf. Damit würde der Patient fälschlicherweise als nosokomial neu besiedelt erfasst werden, obwohl bereits schon vorher eine Besiedlung bestand, als solche aber nicht erkannt wurde.

Auf der anderen Seite kann man sich gut vorstellen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von VRE mit der Kolonisationsdichte steigt, so dass bei niedrigen Besiedlungsdichten die Übertragungswahrscheinlichkeit möglicherweise geringer ist.

Einen Einfluss auf die Sensitivität scheint der Unterschied zwischen rektalen und perirektalen Abstrichen nicht zu haben. So ist das Testergebnis nicht entscheidend vom Ort des Abstriches abhängig (106). Dieses Ergebnis wirkt auf den ersten Blick nicht plausibel, da man vermuten würde, dass die Kolonisationsdichte rektal höher ist, als perirektal und somit bei Betrachtung der oben genannten Kausalität zwischen Kolonisationsdichte und Sensitivität des Abstrichs die Sensitivität damit bei rektalen Abstrichen höher liegen sollte.

#### 4.7. Limitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen, die zum einen der beschränkten Datenlage, zum anderen dem Studiendesign zuzuschreiben sind.

Zum Einen besteht ein gewisser Bias in der Patientenselektion, wie es für retrospektive Studien typisch ist. Wir unternahmen den Versuch, eine Homogenität und damit gute Vergleichbarkeit der Patienten zu erzeugen, indem wir nur Patienten berücksichtigten, dessen Abstrich von einer der chirurgischen Stationen oder den inkludierten Intensivstationen stammte, da vor allem auf diesen Stationen ein gehäuftes Vorkommen von VRE beobachtet wurde. Allerdings kam es im Verlauf der stationären Aufenthalte der Patienten zu Verlegung auf nicht-chirurgische Stationen, was wiederum zu einer Vermischung der Patienten unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen, vor allem auch Kontakt mit anderem medizinischem Personal,

verursachte. Hier hätte es auch zu Kontakt mit VRE-besiedelten Patienten anderer medizinischer Fachgebiete kommen können, die wir in unserer Studie jedoch nicht erfassten.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass nicht für alle Patienten ein eingangs negativer Abstrich vorlag. Dadurch ist nicht eindeutig nachweisbar, dass die Patienten vor dem Krankenhausaufenthalt negativ waren und erst im nosokomialen Setting eine Besiedlung stattfand. Hier ist jedoch anzumerken, dass selbst bei eingangs negativem Abstrich möglicherweise bereits eine VRE-Kolonisation vorgelegen haben könnte, allerdings bei geringer Kolonisationsdichte die Sensitivität des Abstrichs zu gering war wie oben detailliert eruiert.

Wir definierten eine nosokomiale Besiedlung bzw. Infektion als ein am 3. Tag nach Aufnahme oder später nachgewiesenes positives Ergebnis. Dies entspricht der in Deutschland verwendeten Definition für nosokomiale Infektionen des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC). Allerdings ist damit nicht ausgeschlossen, dass Patienten bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus mit VRE besiedelt waren. Somit könnte es sein, dass wir die Rate an nosokomialen Besiedlungen bzw. Infektionen überschätzen. Einen ähnlichen Verdacht äußerten auch Erb et al. in einer Studie, die ebenfalls bei ausschließlicher Anwendung der Definition einer nosokomialen Infektion nach CDC eine Überschätzung der nosokomialen Infektionen feststellten (112). Die von uns gewählte Definition wird als Standard in vielen Studien verwendet wie zum Beispiel in der von Remscheidt et al in ihrer Studie zum Einfluss von Antibiotikatherapie bei der Prävalenz von nosokomialen VRE (80). Ein einheitliches Screening bei Aufnahme mit anschließend regelmäßigen Abstrichen würde eine bessere Verfolgung des Ereignisses einer Besiedlung und somit eine genauere Differenzierung zwischen nosokomialen (hospital-acquired, HA) und ambulanten (community-acquired, CA) möglicherweise erlauben (113), wobei die vorher diskutierte Nachweisgrenze in Untersuchungsmaterialien nicht vernachlässigt werden darf. Kampmeier et al. führten in ihrer Arbeit regelmäßige Screening-Tests vor Aufnahme durch und konnten dabei eine Reduktion der Inzidenz an nosokomialen VRE-Nachweisen feststellen (113). In der Literatur wird kontrovers über den Einfluss des Screenings per se diskutiert. So gibt es einige Studien, die zeigen konnten, dass die Durchführung von regelmäßigen VRE-Screenings mit anschließender Isolation VRE-besiedelter Patienten zu einer

deutliche Reduzierung der Inzidenz von VRE-Nachweisen in Krankenhäusern führte (101, 102).

Die nosokomiale Übertragung bzw. Akquisition von VRE in unserer Studie wird durch die Tatsache unterstützt, dass bei unseren untersuchten Patienten die dem klonalen Komplex CC17 zugeordneten Stämme überwiegend vertreten waren, die besonders mit nosokomialen Infektionen assoziiert sind.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass vor dem Krankenhausaufenthalt durchgeführte Diagnostik und Therapien kaum oder gar nicht dokumentiert und somit nicht zu erheben waren. Zum Beispiel waren oft vorangegangene Krankenhausaufenthalte noch nachvollziehbar, jedoch gab es keine Möglichkeit zur Erhebung etwaiger Therapien, wie beispielsweise ambulant durchgeführter bildgebender Diagnostik oder antibiotische Therapien durch niedergelassene Ärzte.

Wir haben uns in dieser Studie ausschließlich auf chirurgischen Stationen befindliche Patienten beschränkt, da die Daten, die wir vorab erhoben, eine erhöhte VRE-Inzidenz auf diesen Stationen zeigte. Die Daten sind damit nicht unbedingt auf anderen Fachrichtungen zu übertragen. Dies könnte zu einer Selektion bezüglich der Grunderkrankungen der Patienten, der therapeutischen Verfahren sowie die von diesen Fachrichtungen favorisierten Antibiotika geführt haben und so unsere Ergebnisse gegebenenfalls verzerrt haben. Jedoch sind die erhobenen Antibiotikaklassen oftmals Breitspektrum-Antibiotika gewesen, die ebenfalls in anderen Fachrichtungen geläufig sind und häufig verwendet werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Antibiotikaverbrauch von den chirurgisch behandelten Patienten stark von denen der in anderen Fachrichtungen behandelten Patienten abweicht.

Wir haben in unserer Studie ausschließlich chirurgische Patienten betrachtet. Dies war jedoch auch beabsichtigt, da im Untersuchungszeitraum vor allem auf den chirurgischen Stationen eine Zunahme von VRE zu verzeichnen war. Außerdem litt ein Großteil der untersuchten Patienten an onkologischen Grunderkrankungen, so dass eine Analyse in diesem Patientenkollektiv sinnvoll wäre. In aktuellen Studien wurde in den letzten Jahren vor allem im Bereich chirurgischer Wunden erhöhte Nachweisraten von VRE beschrieben (23, 85), weshalb es für uns umso bedeutsamer war, mögliche Ursachen und Risikofaktoren der Ausbrüche auf unseren chirurgischen Stationen zu identifizieren.

Darüber hinaus konnte die Intensität eines Kontakts zwischen Pflege und Ärzten zu den Patienten, abgesehen von oben genannten Eingriffen und Interventionen, nicht präzise erhoben werden, wodurch der wichtige Faktor der Intensität und Dauer des Kontakts zwischen Personal und Patienten nicht erfasst wurde. Wir gehen aber davon aus, dass diese Kontakte in der Fall und Kontrollgruppe vergleichbar waren.

Ein weiterer Punkt, den wir in einer retrospektiven Studie nicht einschließen konnten, ist das hygienische Verhalten der Pflege und der Ärzte sowie die Qualität der Endreinigung durch Reinigungskräfte, was nachweislich einen hohen Beitrag zur Übertragung von VRE durch Personal sowie das Überleben von VRE auf Oberflächen leistet (5, 6, 33). Einen Hinweis diesbezüglich geben unsere Daten, da nach Implementierung der hygienischen Intervention und Schulung Anfang 2015 die Raten an VRE zunächst sanken.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Uniklinikum Magdeburg nahm zwischen 2013 und 2016 die Häufigkeit von VRE auf Stationen der Allgemein- Bauch und Gefäßchirurgie und den assoziierten intensivmedizinischen Stationen zu. Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie zielte darauf ab, Risikofaktoren zu identifizieren, die möglicherweise eine Besiedlung bzw. Infektion mit VRE begünstigten.

Hierfür wurden retrospektiv Patientenakten auf das Vorliegen definierter Risikofaktoren untersucht. Im Rahmen der durchgeführten Fall-Kontroll-Studie konnten mehrere statistisch signifikante Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einer VRE-Besiedlung assoziiert waren. Nach Berücksichtigung der Liegezeit als möglicher Confounder und Anwendung der Bonferroni-Korrektur verblieben von den in der univariaten Analyse signifikanten Risikofaktoren Liegedauer, Endoskopie, Sonographie, Intravenöser Zugang, bildgebende Verfahren, vorhergehende Antibiotikagabe und sowie Dialyse nur eine vorherige Antibiotikagabe und Dialyse als eigenständige Risikofaktoren. Besonders erwähnenswert erscheint uns die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, vor allem wenn ein Aufenthalt auf einer Intensivstation notwendig war. Die Liegedauer war in der Fallgruppe doppelt so hoch, die Dauer eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation dreimal so lang, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin konnten wir einen hoch signifikanten Unterschied in der Menge an verbrauchten Antibiotika zwischen beiden Kohorten feststellen. In der Fallgruppe wurden doppelt so viele Tage registriert, an denen mindestens eine Gabe eines Antibiotikums (DOT) erfolgte. Bei den Substanzen Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Vancomycin gab es den höchsten Unterschied bezüglich des Antibiotikaverbrauchs zwischen beiden Kohorten. Piperacillin/Tazobactam wurde in der Fallgruppe mehr als doppelt so häufig verabreicht (2252 vs. 1040 DOT). Für Meropenem und Vancomycin war es sogar die mehr als fünffache Menge (455 vs. 87 bzw. 316 vs. 61).

Es bleibt somit zusammenfassend festzuhalten, dass die möglichen Faktoren, die zu einer Besiedlung mit VRE beitragen könnten, multifaktoriell sind. Durch die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse kommen wir jedoch zu dem Schluss, dass vor allem der Gebrauch an Antibiotika eine besondere Rolle zu spielen scheint und somit die Implementierung von Antibiotic Stewardship einen relevanten Beitrag zur Reduktion der Inzidenz von VRE in Krankenhäusern leisten kann.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Mundt JO. Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. *Appl Microbiol.* 1963;11:136-40.
2. Mundt JO. Occurrence of enterococci on plants in a wild environment. *Appl Microbiol.* 1963;11:141-4.
3. Martin JD, Mundt JO. Enterococci in insects. *Appl Microbiol.* 1972;24(4):575-80.
4. Muller T, Ulrich A, Ott EM, Muller M. Identification of plant-associated enterococci. *J Appl Microbiol.* 2001;91(2):268-78.
5. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1998;36(12):3734-6.
6. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):724-6.
7. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. [Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(11-12):1387-400.
8. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* 2009;155(Pt 6):1749-57.
9. Bradley CR, Fraiese AP. Heat and chemical resistance of enterococci. *J Hosp Infect.* 1996;34(3):191-6.
10. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(10):577-81.
11. Byappanahalli MN, Nevers MB, Korajkic A, Staley ZR, Harwood VJ. Enterococci in the environment. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(4):685-706.
12. Karl H. Schleifer RK-B. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1984;34(1):31-4.
13. Ludwig W SK-H, Whitman WB. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* 2 ed. New York: Springer; 2009.
14. 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(11):1288-301.
15. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(4):266-78.
16. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MR, Coque TM, Baquero F, Corander J, et al. Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788.
17. Ruiz-Garbajosa P, del Campo R, Coque TM, Asensio A, Bonten M, Willems R, et al. Longer intestinal persistence of *Enterococcus faecalis* compared to *Enterococcus faecium* clones in intensive-care-unit patients. *J Clin Microbiol.* 2009;47(2):345-51.
18. 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 Arztebl Int.* 2013;110(43):725-31.

19. Mohamed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 12):1581-8.
20. Patti JM, Hook M. Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):752-8.
21. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47).
22. Brunke M WG, Arvand M, Mielke M. Treffen der Moderatoren der MRE-Netzwerke am RKI: Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. *Epid Bull* 2019;27:237-45.
23. Remschmidt C, Schroder 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.
24. Taconelli E. MN. Global Priority List of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics 2017 [Available from: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1).
25. Top J, Willems R, Bonten M. Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;52(3):297-308.
26. 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(12):3788-97.
27. Manson JM, Hancock LE, Gilmore MS. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12269-74.
28. Palmer KL, Godfrey P, Griggs A, Kos VN, Zucker J, Desjardins C, et al. Comparative genomics of enterococci: variation in *Enterococcus faecalis*, clade structure in *E. faecium*, and defining characteristics of *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*. *mBio.* 2012;3(1):e00318-11.
29. Raven KE, Reuter S, Reynolds R, Brodrick HJ, Russell JE, Torok ME, et al. A decade of genomic history for healthcare-associated *Enterococcus faecium* in the United Kingdom and Ireland. *Genome Res.* 2016;26(10):1388-96.
30. Rice LB, Bellais S, Carias LL, Hutton-Thomas R, Bonomo RA, Caspers P, et al. Impact of specific *pbp5* mutations on expression of beta-lactam resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):3028-32.
31. Jawetz E, Sonne M. Penicillin-streptomycin treatment of enterococcal endocarditis. A re-evaluation. *N Engl J Med.* 1966;274(13):710-5.
32. Moellering RC, Jr., Wennersten C, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterococci. I. Bacteriologic studies. *J Lab Clin Med.* 1971;77(5):821-8.
33. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):686-707.
34. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46-65.
35. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):210-9.

36. Faron ML, Ledebouer NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant Enterococcus in the Health Care Setting. *J Clin Microbiol*. 2016;54(10):2436-47.
37. ECDC. Surveillance on antimicrobial resistance in Europe 2019 Stockholm2020 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>].
38. Borgmann S, Schulte B, Wolz C, Gruber H, Werner G, Goerke C, et al. Discrimination between epidemic and non-epidemic glycopeptide-resistant *E. faecium* in a post-outbreak situation. *J Hosp Infect*. 2007;67(1):49-55.
39. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med*. 1997;102(3):284-93.
40. Klare I, Bender JK, Werner G, Koppe U, Abu Sin M, Eckmanns T. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland. Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2017.
41. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol*. 1993;175(1):117-27.
42. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):821-8.
43. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(12):815-25.
44. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4):384-90.
45. Heikens E, Bonten MJ, Willems RJ. Enterococcal surface protein *Esp* is important for biofilm formation of *Enterococcus faecium* E1162. *J Bacteriol*. 2007;189(22):8233-40.
46. Oancea C, Klare I, Witte W, Werner G. Conjugative transfer of the virulence gene, *esp*, among isolates of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):232-5.
47. Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, Goossens H, Konstabel C, et al. A potential virulence gene, *hylEfm*, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis*. 2003;187(3):508-12.
48. Arias CA, Panesso D, Singh KV, Rice LB, Murray BE. Cotransfer of antibiotic resistance genes and a *hylEfm*-containing virulence plasmid in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4240-6.
49. 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*. 2015;65(1):88-97.
50. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, Deinhart JA, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;36(3):145-58.
51. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis*. 2005;191(4):588-95.

52. 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.
53. Byun SJ, Kang J. [Risk factors and clinical outcomes for vancomycin-resistant enterococcus colonization on intensive care unit admission]. *J Korean Acad Nurs*. 2013;43(2):287-95.
54. 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*. 2006;42(2):195-203.
55. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MM, Busuttill RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(8):1737-43.
56. Jung E, Byun S, Lee H, Moon SY, Lee H. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in the intensive care unit: clinical outcomes and attributable costs of hospitalization. *Am J Infect Control*. 2014;42(10):1062-6.
57. Grundmann H, Barwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med*. 2005;33(5):946-51.
58. 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(9):778-81.
59. Cohen MJ, Adler A, Block C, Gross I, Minster N, Roval V, et al. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. *Am J Infect Control*. 2009;37(2):111-6.
60. Monteserin N, Larson E. Temporal trends and risk factors for healthcare-associated vancomycin-resistant enterococci in adults. *J Hosp Infect*. 2016;94(3):236-41.
61. 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(6):1013-22.
62. 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(1):31.
63. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Flexner CW, Moore RD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1127-33.
64. Metallidis S, Chatzidimitriou M, Tsona A, Bisiklis A, Lazaraki G, Koumentaki E, et al. Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(3):179-84.
65. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):767-72.
66. Moemen D, Tawfeek D, Badawy W. Healthcare-associated vancomycin resistant *Enterococcus faecium* infections in the Mansoura University Hospitals intensive care units, Egypt. *Braz J Microbiol*. 2015;46(3):777-83.
67. Pan SC, Wang JT, Chen YC, Chang YY, Chen ML, Chang SC. Incidence of and risk factors for infection or colonization of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. *PLoS One*. 2012;7(10):e47297.

68. Ulrich N, Vonberg RP, Gastmeier P. Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon*. 2017;3(12):e00473.
69. 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(8):802-7.
70. Forstner C, Diab-Elschahawi M, Kivaranovic D, Graninger W, Mitteregger D, Macher M, et al. Non-linear significant relationship between use of glycopeptides and isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in a university hospital setting. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:25.
71. Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(8):747-54.
72. Rice LB. The complex dynamics of antimicrobial activity in the human gastrointestinal tract. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:123-32.
73. Rice LB, Hutton-Thomas R, Lakticova V, Helfand MS, Donskey CJ. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*. 2004;189(6):1113-8.
74. Moulin F, Dumontier S, Saulnier P, Chachaty E, Loubeyre C, Brugieres L, et al. Surveillance of intestinal colonization and of infection by vancomycin-resistant enterococci in hospitalized cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 1996;2(3):192-201.
75. McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, Patel M, Shirley RM, Moser SA, et al. Association between vancomycin-resistant *Enterococci* bacteremia and ceftriaxone usage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(7):718-24.
76. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(50):858-65.
77. A. MJ, Kunz DF, Moser SA, Vangala S, Tseng CH, Shapiro M, et al. Patient-level analysis of incident vancomycin-resistant enterococci colonization and antibiotic days of therapy. *Epidemiol Infect*. 2016;144(8):1748-55.
78. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1925-32.
79. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. 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(2):167-72.
80. Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Pena 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;6:95.
81. Donskey CJ, Hoyen CK, Das SM, Helfand MS, Hecker MT. Recurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* stool colonization during antibiotic therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(8):436-40.
82. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(10):1221-36.
83. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:217-30.

84. Robert-Koch-Institut. ARS, Resistenzstatistik Enterococcus faecium. 2021.
85. Gastmeier P, Schroder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1660-4.
86. 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;8:147.
87. Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect.* 1989;103(1):173-81.
88. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(1):37-47.
89. Aarestrup FM, Ahrens P, Madsen M, Pallesen LV, Poulsen RL, Westh H. Glycopeptide susceptibility among Danish Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the VanA cluster. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1938-40.
90. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *Lancet.* 1993;342(8869):490-1.
91. Post M. Surveillance Vancomycin-resistenter Enterokokken am Universitätsklinikum Magdeburg. 2019.
92. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:1.
93. Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM. Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):251-6.
94. Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltje KF, Camins BC, et al. Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(1):28-35.
95. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2223-8.
96. Jackson SS, Thom KA, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, et al. Patient contact is the main risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus contamination of healthcare workers' gloves and gowns in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(9):1063-7.
97. 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(3):302-7.
98. Wijesuriya TM, Perry P, Pryce T, Boehm J, Kay I, Flexman J, et al. Low vancomycin MICs and fecal densities reduce the sensitivity of screening methods for vancomycin resistance in Enterococci. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2829-33.
99. Correa-Martinez CL, Tonnie H, Frobose NJ, Mellmann A, Kampmeier S. Transmission of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Hospital Setting: Uncovering the Patient-Environment Interplay. *Microorganisms.* 2020;8(2).
100. Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(2):149-54.

101. Sagel U, Schulte B, Heeg P, Borgmann S. Vancomycin-resistant enterococci outbreak, Germany, and calculation of outbreak start. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):317-9.
102. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med.* 1999;131(4):269-72.
103. Batistao DW, Gontijo-Filho PP, Conceicao N, Oliveira AG, Ribas RM. Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonisation in critically ill patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(1):57-63.
104. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect.* 2009;73(3):239-45.
105. Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci - from disaster to ongoing control. *J Hosp Infect.* 2006;63(1):14-26.
106. Weinstein JW, Tallapragada S, Farrel P, Dembry LM. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol.* 1996;34(1):210-2.
107. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1342-7.
108. From the Centers for Disease Control. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *JAMA.* 2002;288(7):824-5.
109. Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(1):10-5.
110. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2014;124(7):2836-40.
111. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;72(2):195-8.
112. Erb S, Frei R, Dangel M, Widmer AF. Multidrug-Resistant Organisms Detected More Than 48 Hours After Hospital Admission Are Not Necessarily Hospital-Acquired. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(1):18-23.
113. 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.

## 7. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei allen Personen bedanken, die mich während der Vervollständigung dieser Dissertation begleitet haben und ohne deren Unterstützung diese nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. G. Geginat, stellvertretender Institutsdirektor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, für das interessante Thema sowie die durchgehend exzellente Betreuung. Die kompetente Unterstützung hat maßgeblich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Dr. med. J. Färber für die wertvolle Unterstützung bei der Gestaltung der Studie bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Prof. Dr. S. Kropf aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich nicht besonders bei meiner Familie für die enorme und bedingungslose Unterstützung während der gesamten Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken. Vor allem meinem Vater gilt besonderer Dank, der mir in jedem Moment mit Rat zur Seite stand und ohne dessen Unterstützung diese Dissertation so nicht möglich gewesen wäre.

## 8. EHRENERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Risikofaktoren zum Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) am Universitätsklinikum Magdeburg

Im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit der Unterstützung durch Prof. Dr. med. G. Geginat, Dr. med. J. Färber sowie Prof. Dr. S. Kropf

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.07.2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Philip MacKenzie', written in a cursive style.

Philip MacKenzie

## 9. ERKLÄRUNG ZUR STRAFRECHTLICHEN VERURTEILUNG

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die  
Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 30.07.2023

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'P' followed by a series of connected loops and a final upward stroke.

Philip MacKenzie

## 10. DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES

Name Philip MacKenzie

Geburt 15.05.1988 in East London, Südafrika

### Berufliche Tätigkeit

07/2019-06/2022 Arzt in Weiterbildung an der für Urologie, Uroonkologie, robotergestützte und fokale Therapie Universitätsklinikum Magdeburg

Seit 09/2022 Arzt in Weiterbildung an der Klinik für Urologie und Urochirurgie Universitätsklinikum Mannheim

### Schulische und akademische Ausbildung

06/2007 Allgemeine Hochschulreife

10/2007-02/2008 Maschinenbaustudium, RWTH Aachen

03/2008-02/2011 Ausbildung zum Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger Universitätsklinikum Düsseldorf

03/2011-08/2011 Tätigkeit als Kinderkrankenpfleger an der Universitätsklinik Düsseldorf (Kinder-Intensivstation)

10/2011-05/2012 Naturwissenschaftliches Vorbereitungsjahr, Universität Szeged

09/2012-06/2014 Studium der Medizin an der Universität Szeged

24.06.2014 Bestehen des 1. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

10/2014-10/2017 Studium des klinischen Abschnittes der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg

12.10.2017 Bestehen des schriftlichen Teils des 2. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

29.05.2019 Bestehen des mündlichen Teils des 2. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung