

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse der VRE-Infektion und -Kolonisationsrate in einem hämatologisch-
onkologischen Patientenkollektiv für die Jahre 2017 und 2018

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Gregor Anton Hahn
aus Tübingen

Mainz, 2025

Nutzungslizenz: Namensnennung (CC-BY 4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 21.08.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Enterokokken.....	3
2.2 Bakterielle Resistenzentwicklung.....	4
2.3 Resistenzentwicklung bei Enterokokken.....	7
2.4 VRE-Kolonisation und -Infektion	11
2.5 Behandlung der VRE-Infektion.....	12
2.6 Epidemiologie der Vancomycin-resistenten Enterokokken	13
2.7 Risikofaktoren für eine Blutstrominfektion mit VRE	18
2.8 Kontaktisolation bei VRE.....	21
2.9 Aktuelle Empfehlungen zur Kontaktisolation bei Patienten mit VRE.....	23
3 Methoden.....	25
3.1 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	25
3.2 Patientenkollektiv.....	25
3.3 Methodik	26
3.4 Screening und Hygienemaßnahmen.....	28
3.5 Mikrobiologisches Erkennungsverfahren	28
3.6 Erfasste Patientenvariablen	29
3.7 Statistische Datenauswertung.....	30
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Patientenmerkmale.....	32
4.1.1 Alter.....	32
4.1.2 Geschlecht.....	32
4.1.3 Hämatologisch-onkologische Grunderkrankung.....	32
4.1.4 Remissionsstatus	33
4.1.5 Chemotherapie	34

4.1.6	Hochdosis-Chemotherapie.....	34
4.1.7	Antibiotikaeinnahme	35
4.2	VRE-Infektion.....	37
4.2.1	VRE-Genotyp.....	37
4.2.2	VRE-Bakteriämie	37
4.2.3	Anderer VRE-Fokus	37
4.3	Risikofaktoren für eine VRE-BSI	39
4.3.1	Autologe Stammzelltransplantation.....	39
4.3.2	Allogene Stammzelltransplantation	39
4.3.3	Immunsuppression	39
4.3.4	Neutropenie	40
4.3.5	Andere bakterielle oder fungale Blutstrominfektionen	40
4.3.6	Multiresistente Erreger	40
4.3.7	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion.....	41
4.4	Erkrankungsverlauf und Überleben.....	44
4.4.1	Intensivverlegung	44
4.4.2	Ein-Jahres-Überleben.....	44
4.4.3	30-Monate-Überleben.....	45
4.5	Multivariatanalyse.....	47
5	Diskussion	48
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
5.2	Diskussion der Studienergebnisse.....	49
5.2.1	Patientenmerkmale.....	49
5.2.2	VRE-Infektion.....	55
5.2.3	Risikofaktoren für eine VRE-Bakteriämie.....	58
5.2.4	Erkrankungsverlauf und Überleben.....	66
5.3	Limitationen der Studie.....	69
5.4	Ausblick und klinische Relevanz	70
6	Zusammenfassung.....	72
7	Literaturverzeichnis	74

8	Danksagung.....	90
9	Curriculum Vitae	91

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	acquired immune deficiency syndrome (erworbenes Immunschwäche-Syndrom)
ALL	akute lymphatische Leukämie
ANC	absolute Neutrophile Count (absolute Neutrophilenzahl)
AML	akute myeloische Leukämie
APACHE-II-Score	Acute-Physiology-And-Chronic-Health-Evaluation-II-Score (intensivmedizinischer Score zur Mortalitätsbeurteilung)
BSI	Blutstrominfektion
CCI	Charlson-Comorbidity-Index (Score zur Mortalitätsbeurteilung)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten)
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamase (Betalactamasen mit erweitertem Spektrum)
et al.	et alii, „und andere“
GCS	Glasgow Coma Scale (Bewertungsschema für Bewusstseinsstörungen)
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
kDA	Kilodalton
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption time-of-flight (Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Flugzeitanalyse)
MDR	Multidrug-Resistance (Multiresistente Erreger)
MDS	myelodysplastisches Syndrom

MPN	myeloproliferative Neoplasie
MRGN	Multiresistente Gram-negative (-Erreger)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP-5	penicillin-binding-protein 5 (Penicillin-bindendes Protein 5)
SAPS-II-Score	Simplified-Acute-Physiology-II-Score (intensivmedizinischer Score zur Mortalitätsbeurteilung)
SOFA-Score	Sepsis-Related Organ Failure-Score (intensivmedizinischer Score zur Mortalitätsbeurteilung)
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSE	Vancomycin-sensible Enterokokken
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Daten des ECDC von 28 europäischen Mitgliedstaaten aus dem Jahr 2023 zur Prävalenz der klinisch Vancomycin-resistent getesteten <i>E. faecium</i> -Stämme (114).....	15
Abbildung 2: Daten des ECDC von 28 europäischen Mitgliedstaaten aus dem Jahr 2023 zur Prävalenz der klinisch Vancomycin-resistent getesteten <i>E. faecalis</i> -Stämme (114).....	16
Abbildung 3: Kaplan-Maier-Überlebenskurve des Ein-Jahres-Überleben von Patienten mit (grün) und ohne (blau) VRE-BSI.....	45
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des 30-Monate-Überleben von Patienten mit (grün) und ohne (blau) VRE-BSI.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Variablen mit Beschreibung und Messniveau	27
Tabelle 2: Univariate Analyse der Patientenmerkmale	36
Tabelle 3: Statistische Auswertung der VRE-Genotypen bei VRE-BSI sowie anderer VRE- Infektoci	38
Tabelle 4: Univariate Analyse der Risikofaktoren	42
Tabelle 5: Statistik der verschiedenen in Blutkulturen detektierten non-VRE-Erreger	43
Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung des Erkrankungsverlaufs und Überlebens	46
Tabelle 7: Zusammengefasste Ergebnisse der multivariaten Analyse, welche mit Hilfe einer binär logistischen Regression ermittelt wurden	47

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Enterokokken sind für eine Vielzahl an meist nosokomial erworbenen Infektionen verantwortlich (1-4). Wie bei allen bakteriellen Infektionen stellen Resistenzentwicklungen die behandelnden Kliniker vor Herausforderungen. Im Falle der Enterokokken hat die weit verbreitete Vancomycin-Resistenz die größte Relevanz (5, 6).

Das über die letzten Dekaden ubiquitäre Auftreten und die weltweite Verbreitung von VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) sorgte dafür, dass VRE zunehmend in den Fokus rückten. Jedoch zeichnet sich seit einigen Jahren eine interessante Veränderung des bisherigen Bildes ab. Obwohl die Prävalenz der VRE-Kolonisation weiter steigt, stagniert diese für VRE-Infektionen seit 2016 (5, 6).

Insbesondere kritisch kranke, immunsupprimierte und multimorbide Patienten scheinen vulnerabel für Infektionen mit VRE zu sein. Vereint sind diese Eigenschaften in Kollektiven mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

Deshalb kommen üblicherweise besondere Vorsichts- und Hygienemaßnahmen zur Anwendung. Jedoch gibt es kaum Evidenz zur Wirksamkeit und dem Nutzen einzelner Maßnahmen. In aller Regel werden, wie auch von der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention), mehrere Maßnahmen in Form eines Maßnahmenbündels empfohlen (7). Obwohl ungeklärt ist, welche Relevanz der nosokomiale Übertragungsweg hat, sind sehr häufig Maßnahmen der Kontaktisolation in den erwähnten Maßnahmenpaketen inkludiert.

Zunehmende Hinweise, dass eine VRE-Infektion eher Surrogatparameter als Auslöser der Verschlechterung des aktuellen Gesundheitszustandes des Patienten sein könnte, stellen die Kontaktisolation als wirksame Maßnahme in Frage (8-12). Studien zeigen nachteilige Effekte einer Kontaktisolation für die isolierten Patienten. Beschrieben werden sowohl ein erhöhtes Level an Angst und depressiver Stimmung, aber auch häufiger auftretende beatmungsassoziierte Pneumonien und Hypo- sowie Hyperglykämien (13, 14). Zudem konnte sowohl eine zunehmende Incompliance seitens der Pflegekräfte gegenüber Hygienemaßnahmen bei steigender Rate der isolierten Patienten pro Station, als auch seltenerer Patientenkontakt der Pflegekräfte bei isolierten Patienten festgestellt werden (15, 16). Außerdem besteht in der Wissenschaft noch keine Einigkeit, welche Relevanz eine VRE-Infektion für die Mortalität der Risikopatienten hat (8-10, 17-19).

Aus diesem Grund wurden für diese Studie im Rahmen eines Pilotprojektes auf hämatologisch-onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz trotz VRE-Kolonisation der Patienten keine Kontaktisoliationsmaßnahmen durchgeführt.

Eine vorherige Studie an der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz hatte unter bestehenden Kontaktisoliationsmaßnahmen ebenfalls einen Anstieg der Prävalenz der VRE-Kolonisation ohne korrespondierenden Anstieg der VRE-Infektionsraten gezeigt (20).

Aufbauend darauf hat die vorliegende Studie das Ziel die lokale Entwicklung der VRE-Kolonisation und -Infektionsrate bei hämatologisch-onkologischen Patienten ohne Maßnahmen der Kontaktisolation zu analysieren. Diese Erkenntnisse sollen zu einem besseren Verständnis der Relevanz einer VRE-Blutstrominfektion (BSI) bei diesen Patienten verhelfen. Zusätzlich soll untersucht werden, ob mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer VRE-BSI detektiert werden können.

2 Literaturdiskussion

2.1 Enterokokken

Enterokokken sind Gram-positive, Katalase-negative, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Kokken, welche natürlicherweise nicht nur als Teil der menschlichen Darmflora, sondern auch in Tieren, Pflanzen, Gewässern und im Erdboden vorkommen und als niedrig pathogen eingestuft werden (21). Grund des vielfältigen Vorkommens ist die enorme Widerstandsfähigkeit, sodass selbst bei Temperaturen von 5°C - 65°C und einem pH zwischen 4,5 – 10 Enterokokken noch in der Lage sind zu proliferieren (22).

Sie wurden zunächst als harmlos und medizinisch irrelevant eingestuft und sind bis heute in Nahrungsmitteln zu finden. Dies hat einerseits den Grund, dass sie in vielen tierischen Produkten, wie Fleisch oder Käse als ungewollte Beimengung zu finden sind, andererseits werden sie mit ihrer Fähigkeit zur Bakteriocin-Bildung ganz bewusst als Probiotika genutzt (23, 24). Bacteriocine sind ribosomal synthetisierte Proteine, die durch ihre antibakterielle Wirkung das Wachstum anderer Bakterienstämme supprimieren. Dadurch soll bei einer gestörten Darmflora die Besiedelung in Richtung eines natürlicheren Gleichgewichts verschoben werden (25-27).

Einen anderen Ansatz zur Nutzung der Enterokokken gab es in den USA, bei dem diese als natürlich vorkommende Bakterien des menschlichen Darmes auch als „Fecal Indicator Bacteria“ verwendet werden sollten. Dies bedeutet, dass erhöhte Enterokokken-Konzentrationen in Gewässern als Indikator für eine durch Fäkalien verursachte Verunreinigungen herangezogen wurden, um mögliche Gesundheitsrisiken zu detektieren oder abzuschätzen. Begründet durch die Erkenntnisse der eher geringen Virulenz und des auch extraintestinalen Vorkommens von Enterokokken sind diese als „Fecal Indicator Bacteria“ heutzutage umstritten und sollen als Indikator nicht besser geeignet sein, als die üblicherweise herangezogenen Mikroorganismen, wie beispielsweise *E. coli*-Stämme (21).

Das menschliche Kolon enthält ca. 10^{12} Bakterien pro Gramm Fäzes mit über 400 verschiedenen Spezies (28, 29). Diese enorme Diversität und Menge an Bakterien sorgt für einen natürlichen Schutz vor der Besiedelung von exogenen, potentiell pathogenen Mikroorganismen oder vor endogen vorkommenden Mikroorganismen, welche durch stärkere Proliferation Überhand nehmen können (29). Als Grund für diese natürliche Schutzwirkung kommen Faktoren wie die Limitierung der Nährstoffe, Änderung des pH-Wertes, Produktion von inhibierenden Substanzen oder schlicht ein Platzmangel in Frage (28, 30).

Obwohl Enterokokken mit unter 1% einen sehr geringen Anteil am menschlichen Mikrobiom haben, können sie jedoch, anders als zunächst angenommen, ein breites Spektrum von meist

nosokomial erworbenen Erkrankungen hervorrufen (4). Intraabdominelle Infektionen (meist Mischinfektionen), Endokarditiden, Harnwegsinfektionen, hepatobiliäre Septitiden, neonatale Septitiden, katheterassoziierte Infektionen, beatmungsassoziierte Pneumonien oder Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen sind beschrieben (1-3). Unter den zahlreichen verschiedenen Spezies der Enterokokken dominieren, sowohl bezüglich der Kolonisation des Menschen als auch bei Infektionen, *E. faecalis* und *E. faecium* (4, 31). Bei der Häufigkeitsverteilung zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* zeigen verschiedene Studien teilweise recht große Unterschiede. In einer australischen Studie von Coombs et al. wurde 2011 bei 1079 Fällen von Enterokokken-Bakteriämien zu 61% *E. faecalis* und zu 34,8% *E. faecium* als Auslöser identifiziert (32). Laut Goh et al. liegt die Verteilung noch stärker zu Gunsten von *E. faecalis* mit 80-90% im Vergleich zu *E. faecium* mit 10-15%, wobei die hierbei zitierte Studie bereits 1994 erschien. Als Ursache dieser ungleichen Verteilung wird die natürliche Überrepräsentation von *E. faecalis* im Gastrointestinaltrakt vermutet. Dabei soll *E. faecalis* zahlenmäßig etwa um den Faktor 100 stärker vertreten sein als *E. faecium* (1).

Letztendlich stellt sich bei den verschiedenen Vorkommen und Häufigkeitsverteilungen von Enterokokken immer die Frage nach der klinischen Relevanz.

Enterokokken verursachen nach *E. coli* (18%) mit 14,8% die zweitmeisten aller BSI, katheterassoziierten Urogenital-Infektionen, beatmungsassoziierte Infektionen und postchirurgischen Infektionen. In letzten 10 Jahren überholten so die Enterokokken *Staphylococcus aureus*, welcher nun bei den oben genannten Infektionen auf dem dritten Platz rangiert. Obwohl diese Daten aus den Jahren 2015-2017 und den USA stammen, wird nicht davon ausgegangen, dass zum aktuellen Zeitpunkt grundlegende Unterschiede bezüglich der Relevanz von Enterokokken-Infektionen in Deutschland bestehen (33, 34).

2.2 Bakterielle Resistenzentwicklung

Unter klinischen Gesichtspunkten wird bei Bakterien zwischen einer Sensibilität und einer Resistenz gegenüber einer antimikrobiellen Substanz unterschieden. Dabei ist eine Sensibilität so definiert, dass der antimikrobiell eingesetzte Stoff eine hohe Wahrscheinlichkeit hat, therapeutischen Erfolg zu haben (35). Dem gegenüber wird bei dem Begriff Resistenz davon ausgegangen, dass ein verwendeter Stoff eine geringe Wahrscheinlichkeit hat, therapeutisch erfolgreich zu sein (35). Mit diesen Definitionen wird der Erkenntnis Rechnung getragen, dass sowohl Pharmakodynamik, als auch Pharmakokinetik des verwendeten Stoffes Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit haben, da ausreichende Konzentrationen diese Wirksamkeit erst ermöglichen (35). Diese klinisch sinnvolle und auch gebräuchliche Einteilung ist allerdings leider für das Verständnis von Resistenzentwicklungen unbrauchbar, da etwa

unbemerkt sogenannte „low-level“ Resistenzen entstehen können. Dies sind Mechanismen, um gering dosierten antibiotisch wirksamen Substanzen zu widerstehen. Die Mikroorganismen, welche im Besitz dieser Mechanismen sind, werden durch die oben genannten klinischen Definitionen nicht als resistent deklariert, obwohl bei zu niedriger Dosierung keine Wirkung der antibiotischen Substanz eintritt. Hierbei besteht die Gefahr, dass sich aus diesen Mechanismen im Verlauf klinisch relevante Resistenzen entwickeln (36).

Die stattdessen verwendete Einteilung definiert eine Ursprungsform des jeweiligen Mikroorganismus, den sogenannten Wildtyp. Dieser ist vorhanden, wenn keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen (35).

Der erworbenen Resistenzentwicklung von Bakterien liegen dabei grundsätzlich zwei Hauptstrategien zugrunde: Mutation und horizontaler Gentransfer (35, 37, 38).

Nach einer Mutation führt erst der Selektionsdruck in Form einer antibakteriellen Substanz dazu, dass jene Bakterienzellen einer Art überleben, welche durch ihre Mutationen einen Selektionsvorteil den anderen gegenüber haben. Dabei betreffen die Mutationen in aller Regel drei verschiedene Arten von Genen. Die erste Möglichkeit ist, dass die Mutationen Genloci betreffen, die für Zielstrukturen der antibiotisch wirksamen Substanz kodieren. Das Antibiotikum hat häufig durch diese Mutation eine geringere Affinität zu der veränderten Zielstruktur. Ein Beispiel hierfür ist die durch eine Mutation der bakteriellen Topoisomerase bedingte Fluorchinolonresistenz. Zweitens ist eine Mutation der Gene möglich, welche für aufnehmende Transporter kodieren. Dies kann zu verschiedenen Veränderungen des Transportverhaltens oder der Exprimierung der Transporter führen, woraus eine verringerte Aufnahme der antibiotischen Substanz in die Zelle resultieren kann. Zuletzt können auch Mutationen stattfinden, aus deren Folge eine gesteigerte Exozytose oder Transporter-abhängige Ausschleusung resultiert und somit weniger oder keine für das Bakterium toxischen Substanzen intrazellulär verweilen (35, 37).

Der horizontale Gentransfer beschreibt den Erwerb von genetischer Information, welche zur Resistenzentwicklung eines Bakteriums beiträgt. Dieser Weg scheint bei der raschen Adaption durch großen Selektionsdruck, wie er meist durch Antibiotikaeinsatz erfolgt, der prädominante zu sein (37, 39). Die drei prominentesten und wichtigsten Mechanismen des horizontalen Gentransfers sind die Konjugation, Transformation und Transduktion.

Um durch Konjugation genetische Informationen auszutauschen ist direkter Kontakt der Bakterienzellen vonnöten. Dieser wird durch sogenannte Pili hergestellt, was proteinogene Zellfortsätze sind (40). Der Weg der Transformation ist bedeutend einfacher. Hierbei wird freie DNA aus der Umwelt aufgenommen (41). Die dritte Möglichkeit externe DNA aufzunehmen, besteht über Bakteriophagen. Dies sind verschiedene Virengruppen, welchen Bakterien als

Wirtszellen nutzen. Hierbei übertragen die Bakteriophagen genetisches Material in die Bakterienzellen. Die Bakteriophagen wiederum haben zuvor, damit es überhaupt zur Übertragung von resistenzfördernden Genabschnitten kommen kann, genetisches Material des Wirts in ihr Genom integriert. Dies geschieht entweder, indem beim Zerfall einer bakteriellen Zelle zufällig ein DNA-Abschnitt aufgenommen wird. Oder es werden im Rahmen der Reproduktion durch ungenaues Herausschneiden der Bakteriophagen-DNA aus dem Genom der Wirtszelle Teile davon mit in die Bakteriophagen-DNA übernommen (37, 39, 42). Interessanterweise sind jene Gene, welche schlussendlich auch im Rahmen der Resistenzentwicklung durch horizontalen Gentransfer weitergegeben werden, in sogenannten chromosomalen Hotspots lokalisiert. Dies sind Regionen des bakteriellen Chromosoms, auf welchen transferierte Gene in hoher Konzentration zu finden sind (43). Dementsprechend ist es leicht vorstellbar, dass gerade die Weitergabe dieser Genabschnitte großes Potential bezüglich Resistenzentwicklungen hat.

Den erworbenen, also extrinsischen Resistenzentwicklungen stehen die intrinsischen Resistenzen gegenüber. Dies sind Resistenzen, welche vermehrt bei Umweltkeimen, aber auch klinisch relevanten Bakterien vorkommen und unabhängig von einem Selektionsdruck in allen Vertretern einer Spezies chromosomal verankert sind (44, 45).

Ein Beispiel für eine häufig verbreitete intrinsische Resistenz stellt die äußere Membran Gram-negativer Bakterien dar. Diese Membran ist aufgrund ihrer Struktur für viele Moleküle nicht oder schlecht passierbar und sorgt somit dafür, dass eventuell antibiotisch wirksame Substanzen nicht an den Ort ihrer Wirkung gelangen. Trotz der geringen Durchlässigkeit der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien ist diese nicht allein für Resistenzen verantwortlich. Für die meisten antibakteriellen Substanzen ist sie nicht gänzlich undurchdringbar, sondern verlangsamt und vermindert in aller Regel die Permeation. Um intrinsisch resistent gegenüber einem Antibiotikum zu sein, ist meist ein synergistisch wirkender zweiter Mechanismus vonnöten. Am Beispiel von *Pseudomonas aeruginosa* ist dies, neben dem Vorhandensein einer äußeren Membran, eine periplasmatische β -Lactamase.

Gram-positive Bakterien hingegen sind nicht im Besitz einer äußeren Membran und besitzen eine deutliche dichtere Schicht an Peptidoglykanen als Gram-negative Bakterien. Diese Peptidoglykan-Schicht scheint allerdings eine, wenn überhaupt, nur untergeordnete Rolle im Rahmen einer Resistenz zu spielen. Mit einer Durchlässigkeit für große Moleküle mit bis zu 37-50kDa scheint ihr eher stabilitätsverleihende Wirkung zuzukommen. (44, 46).

Ein weiterer weit verbreiteter Mechanismus einer intrinsischen Resistenz, der ebenso wie β -Lactamasen oft synergistisch mit anderen Mechanismen wirkt, ist der aktive Transport toxischer Substanzen aus dem Zytoplasma. Die weite Verbreitung derartiger Transporter auch bei Arten, welche selbst keine antibiotisch wirksamen Substanzen produzieren lässt darauf

schließen, dass sich diese nicht primär zur Abwehr von Antibiotika entwickelten (44, 47). Dabei können die Transporter substratspezifisch sein oder unspezifisch ein breiteres Spektrum unliebsamer Stoffe exportieren. Typischerweise werden je Transporter eine Vielzahl verschiedener Molekülklassen aus dem Zytoplasma der bakteriellen Zellen ausgeschleust, wobei die Ausschleusung von Antibiotika eher als ein für das Bakterium glücklicher Nebeneffekt angesehen wird. Es wird davon ausgegangen, dass diese Transportmechanismen eher als Anpassung an den natürlichen Lebensraum der jeweiligen Spezies stattgefunden haben und eher weniger unter Selektionsdruck durch gezielten klinischen Antibiotikaeinsatz (44, 48).

Generell ist festzustellen, dass eine intrinsische Resistenz nicht auf ein Gen limitiert, sondern immer ein Zusammenspiel vieler verschiedener Gene mit daraus resultierenden Proteinen und Mechanismen ist (44). Dabei scheint es so, als wäre ein Großteil dieser beteiligten Proteine Teil des normalen zellulären Stoffwechsels der Bakterien, was wiederum auch eine Erklärung dafür ist, dass der Stoffwechselzustand eines Bakteriums Einfluss auf die antibiotische Widerstandsfähigkeit desselben Bakteriums hat (49, 50).

2.3 Resistenzentwicklung bei Enterokokken

Der Anstieg der durch Enterokokken verursachten Infektionen über die letzten Jahre und Jahrzehnte ist einerseits auf deren vielseitige intrinsische Resistenzmechanismen gegenüber häufig verwendeten Antibiotika zurückzuführen, andererseits auf ihre Fähigkeit des Erwerbs extrinsischer Resistenzen, hauptsächlich in Form von Transposons oder Plasmiden (51). Als Transposons bezeichnet werden DNA-Abschnitte, die nicht statisch an einer Lokalisation im Genom verankert sind, sondern sich durch Transposition an andere Abschnitte begeben können (52). Plasmide hingegen sind kleine ringförmig angeordnete, doppelsträngige DNA-Abschnitte, welche sich selbst replizieren und in aller Regel keine für den zellulären Stoffwechsel erforderlichen Informationen enthalten (53).

Die Kombination von intrinsischen und extrinsischen Resistenzmechanismen macht häufig eine synergistisch wirkende Therapie mehrerer Antibiotika erforderlich. Dies zeigt sich am Beispiel der Enterokokken-Endokarditis. Aufgrund einer häufig bestehenden β -Lactam-Resistenz, sowie oft begleitenden Glykopeptid-Resistenzen ist bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung die synergistische Wirkung dieser beider Klassen unter Hinzunahme eines Aminoglykosid-Antibiotikums vonnöten (51, 54). Die Problematik hierbei besteht nicht nur in der verlängerten Therapiedauer oder verstärkten Toxizität der erforderlichen Kombinationstherapie im Vergleich zur Behandlung einer Streptokokken-Endokarditis (55). Auch eine höhergradige bzw. vollständige Resistenz gegen nur eine der

genutzten Antibiotikaklassen führt dazu, dass der synergistische Effekt nicht ausreicht, um die Infektion erfolgreich zu bekämpfen (51, 56).

Anhand dieses Beispiels lassen sich auch die häufigsten Resistenzen von Enterokokken darstellen.

Eine partielle oder totale Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika ist eine ausgeprägte Eigenschaft von Enterokokken. *E. faecalis* ist im Vergleich mit den meisten Streptokokken gegen β -Lactam-Antibiotika 10 bis 100 Mal resistenter, *E. faecium* noch einmal 4 bis 16 Mal stärker als *E. faecalis* (51, 57). Der Mechanismus, dem diese Widerstandsfähigkeit hauptsächlich zugrunde liegt, ist die Produktion des Penicillin-binding-proteins-5 (PBP5), das eine deutlich verringerte Affinität zu β -Lactam-Antibiotika aufweist. Dabei besteht laut einer Studie von Williamson et al. ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen einer Penicillin-Resistenz und der produzierten Menge an PBP5 bei *E. faecium* und *E. faecalis* (58). In einer weiteren Studie von Fontana et al. wurde gezeigt, dass durch den Verlust der Fähigkeit PBP5 zu bilden zuvor hochresistente *E. faecium*-Stämme wieder sensibel gegenüber Penicillin wurden (59). Nicht nur diese beiden Studien zeigen, dass gerade die Fähigkeit eines Enterokokkenstammes PBP5 zu bilden, für dessen β -Lactam-Resistenz essentiell und vermutlich der Hauptfaktor jener Resistenz ist. Andere effektive und weit verbreitete Resistenzmechanismen gegenüber β -Lactam-Antibiotika, wie sie beispielsweise in Staphylokokken in Form einer β -Lactamase oft zu finden sind, scheinen in Enterokokken eine untergeordnete Rolle zu spielen (51, 55, 60).

Eine weitere sehr häufig beobachtete Resistenz besteht gegen Aminoglykosid-Antibiotika. Hierbei kann man zwischen zwei Ursachen der Resistenz unterscheiden. Bei mittelgradigen Resistenzen liegt der Resistenz schlicht die niedrige Permeabilität der bakteriellen Zellmembran zugrunde. Diese kann jedoch durch synergistischen Einsatz von Penicillin gesteigert werden. Durch Penicillin wird die bakterielle Zellwandsynthese gestört, wodurch die Permeabilität erhöht wird. Hochgradige Resistenzen hingegen sind entweder auf ribosomale Mutationen oder abbauende Enzyme, welche via Plasmid als extrinsische Resistenz erworben wurde, zurückzuführen (56, 61, 62). Hierbei erreicht man auch durch eine Hinzugabe von Penicillin keinen therapeutisch ausreichenden Effekt. Zu beachten ist, dass Enterokokken auch innerhalb der Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika unterschiedliche Resistenzmechanismen besitzen. So ist eine Streptomycin-Resistenz hauptsächlich durch Präsenz einer Streptomycin-Adenyltransferase vermittelt. Gentamicin hingegen wird vornehmlich durch das Enzym 2-Phosphotransferase-6-Acetyltransferase eliminiert. Dabei macht dieses Enzym nicht exklusiv Gentamicin unschädlich, sondern auch einige weitere Aminoglykosid-Antibiotika, wie Tobramycin, Amikacin, Kanamycin oder Netilmicin. Dadurch ist eine Gentamicin-Resistenz ein guter Prädiktor für nahezu alle weiteren Aminoglykosid-

Resistenzen, ausgenommen für Streptomycin-Resistenzen, weswegen in der klinischen Praxis für beide Antibiotika Resistenztestungen durchgeführt werden sollten (51, 56, 60).

Die dritte und klinisch relevanteste Resistenz ist jene gegen Vancomycin. Für mehr als 30 Jahre wurde Vancomycin ohne nennenswerte Resistenzentwicklung bei verschiedensten Erkrankungen verabreicht, speziell bei MRSA-Infektionen, Infektionen durch andere grampositive Bakterien oder *Clostridioides difficile* verursachten pseudomembranösen Kolitiden (51, 56, 63).

Eine Vancomycin-Resistenz wurde bei *E. faecalis* und *E. faecium* zum ersten Mal 1986 in England und Frankreich, kurze Zeit später in den USA beschrieben (51, 64-66). Es wird vermutet, dass der Resistenzentwicklung in den USA und Europa unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Im europäischen Raum wurde das Vancomycin-ähnliche Glykopeptid-Antibiotikum Avoparcin im Bereich der Massentierhaltung eingesetzt, wodurch sich Resistenzen gegen dieses Antibiotikum und damit auch gegen Vancomycin bildeten. In den USA hingegen führt man die Entwicklung der Resistenz auf den exzessiven klinischen Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika zurück, welcher einen starken Selektionsdruck ausübte und damit zur Resistenzentwicklung auch gegen Vancomycin führte. Folgend in den 1990er Jahren in den USA und in den 2000er Jahren in Europa beobachtete man eine weite Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken (66, 67).

Bislang sind neun verschiedene Resistenzgencluster für Glykopeptid-Antibiotika bei Enterokokken identifiziert worden: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM und VanN. Diese vermitteln eine mittel- bis hochgradige Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin (56, 68). Unter den infektionsverursachenden VRE besitzen die Gencluster VanA und VanB die größte Häufigkeit. Beide Cluster sind, via Plasmid, extrinsisch erwerbbar Resistenzen (56, 69).

Die Wirkung von Vancomycin auf Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE) beruht auf einer Hemmung der Zellwandsynthese. Bakterielle Zellwände bestehen aus Peptidoglykanen. Bei deren Synthese werden unter normalen Umständen Pentapeptide mit einer D-Alanin-D-Alanin-Endung aus dem Zytoplasma an die Zelloberfläche gebracht und dort durch Transglykosylierung in die entstehende Zellwand integriert. Durch zusätzliche Transpeptidierung entstehen Quervernetzungen, welche maßgeblich zur Stabilität der Zellwand beitragen (51, 56, 66, 70-73). Vancomycin bindet mit hoher Affinität an diese D-Alanin-D-Alanin-Endungen, sodass die gebundenen Pentapeptide nicht mehr für die Zellwandsynthese zur Verfügung stehen und so, durch fehlende Quervernetzungen, eine geringe Stabilität der Zellwand besteht (51, 74, 75). Ist ein Enterokokkenstamm mit dem Resistenzcluster VanA ausgestattet, so werden veränderte Peptidoglykane mit der Endsequenz D-Alanin-D-Lactat synthetisiert. An diese bindet Vancomycin mit deutlich

verringertes Affinität. Doch auch hier genügt nicht ein einzelner Mechanismus, um eine vollständige Resistenz zu erreichen. Die veränderte Endsequenz ist Folge verschiedener synergistischer Mechanismen. Einerseits vermittelt sowohl eine Ligase mit veränderter Substratspezifität die verstärkte Synthese von D-Alanin-D-Lactat, als auch eine Dehydrogenase die dafür benötigte D-Lactat-Produktion. Andererseits wird durch eine veränderte Dipeptidase D-Alanin-D-Alanin deutlich stärker abgebaut als D-Alanin-D-Lactat, was zu einem Übergewicht des modifizierten Substrates führt (51, 56, 76-79).

Der VanB-Gencluster teilt sich trotz kleinerer genetischer Unterschiede viele Gemeinsamkeiten mit VanA. Die Hauptursache des VanB Resistenzgenotyps ist, wie auch bei VanA, eine veränderte Ligase, welche anstelle von D-Alanin-D-Alanin, D-Alanin-D-Lactat synthetisiert. Hinzu kommen auch hier eine Dehydrogenase, welche für ausreichend D-Lactat sorgt, sowie eine Dipeptidase mit Präferenz für D-Alanin-D-Alanin (51, 56, 80, 81).

Obwohl die Mechanismen beider Resistenzgencluster induzierbar sind, kommt es bei VanB unter Teicoplaninexposition zu keiner Induktion. Eine Präsenz von Vancomycin hingegen führt zur Steigerung der oben genannten Mechanismen. So führt auch eine vorherige Exposition mit Vancomycin zur Resistenz gegen Teicoplanin bei Enterokokken mit dem Resistenzgenotyp VanB. Ebenso ist es möglich, dass auch Teicoplanin-resistente Enterokokken aus Enterokokkenstämmen mit VanB entstehen können, wenn sie auf einem Teicoplanin-haltigen Agar ausgebracht wurden. Ursächlich hierfür ist möglicherweise der Verlust der zuvor nötigen Induktion (55, 66, 82, 83).

Der zweite Unterschied liegt in der Verteilung. VanA ist nicht nur international vorherrschend, sondern auch innerhalb der Spezies der Enterokokken, selbst in anderen bakteriellen Spezies, wie in *Corynebakterium* spp. oder *Lactococcus* spp.. Dem gegenüberstehend wurde der VanB-Gencluster überwiegend in *E. faecalis* und *E. faecium* gefunden. Die unterschiedliche Verteilung der Resistenzcluster liegt in den Lokalisationen der beiden Cluster im Genom begründet. VanA ist häufig auf einem Transposon codiert, das Teil eines Plasmids sein kann. Dies ist für eine Weitergabe von Vorteil. Bei VanB hingegen wurde zunächst davon ausgegangen, dass dieser aufgrund der chromosomalen Lokalisation nicht weitergegeben werden kann. Es stellte sich jedoch heraus, dass dieser Cluster sowohl auf Plasmiden codiert sein kann, aber auch als mobiles Element in Form eines Transposons weitergegeben werden kann (51, 84-87).

2.4 VRE-Kolonisation und -Infektion

Die Kolonisation des menschlichen Gastrointestinaltraktes mit VRE stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine nachfolgende Infektion mit VRE dar (88-91).

VRE-Kolonisationen werden bei ambulanten Patienten bzw. Gesunden deutlich seltener beobachtet als bei hospitalisierten Patienten (92-94). Karki et al. zeigten, dass bei einem Großteil der zuvor hospitalisierten Patienten mit VRE-Besiedelung nach deren Entlassung im Zeitraum eines Jahres keine VRE mehr im Stuhl nachgewiesen werden konnten. Nach spätestens vier Jahren war in dieser Studie kein Patient mehr mit VRE besiedelt, der sich nicht erneut in stationärer Behandlung befand (94). Da die Kolonisationsrate bei hospitalisierten Patienten deutlich höher ist als bei ambulanten Patienten bzw. Gesunden, ist eine auf die Kolonisation folgende Infektion mit VRE ebenso prädominant bei hospitalisierten Patienten zu beobachten (92-94). Die Hospitalisierung ist jedoch nicht der einzige wichtige Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation. Viele weitere Faktoren, wie beispielsweise operative Eingriffe, Antibiotikaexpositionen oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse, sind bezüglich einer prolongierten Besiedelung mit VRE und demnach auch bei der Entstehung von VRE-Infektionen relevant (94-96).

Den Weg von einer Kolonisation mit VRE zu einer anschließenden Infektion beschreiben Webb et al. bei Leukämie-Patienten und Patienten vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) anhand eines pathophysiologischen Modells. Demnach steht die meist nosokomiale Exposition mit VRE an erster Stelle, welche zu einer Kolonisation des Gastrointestinaltraktes führt. Nach einer Besiedelung kommt es insbesondere durch den Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika zu einer Verringerung der protektiven Biodiversität des gastrointestinalen Mikrobioms. Der Einsatz von Vancomycin begünstigt zudem das Überleben von VRE unter dem antibiotischem Selektionsdruck. Diese Dysbalance des gastrointestinalen Mikrobioms führt zu einer verminderten Sekretion von antimikrobiellen Peptiden und in der Folge zu einer Überrepräsentation von VRE. VRE werden so zur dominierenden Spezies des gastrointestinalen Mikrobioms. Eine Chemotherapie, wie sie beispielsweise zur Behandlung der Leukämie oder im Rahmen der Konditionierung vor einer HSZT eingesetzt wird, führt dann zu einer Schädigung der intestinalen Schleimhautbarriere. Auch Infektionen mit *Clostridioides difficile* oder eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) können zu einer derartigen Mucosa-Schädigung führen. Die Mucosa-Schädigung begünstigt die Translokation von VRE in den Blutstrom und führt so zu einer Infektion mit VRE (97).

2.5 Behandlung der VRE-Infektion

Nicht jede VRE-Infektion muss zwingend antibiotisch therapiert werden. Vor allem Mischinfektionen mit anderen Erregern können auch durch eine kalkulierte Therapie behandelt werden, ohne dass zunächst eine antibiogrammgerechte Therapie für VRE erfolgt. Liegt hingegen eine schwere Infektion vor, wie etwa eine Bakteriämie, Endokarditis oder Peritonitis, so muss rasch zunächst kalkuliert und später gezielt, gemäß des Antibiogramms, antibiotisch therapiert werden (51, 98).

Penicillin oder Ampicillin mit einem Aminoglykosid wäre bei Patienten ohne Penicillin-Allergie zunächst das Mittel der Wahl, sofern ein Vancomycin-resistenter *E. faecalis* die Infektion verursacht. *E. faecalis*-Stämme sind oft zumindest mittelgradig sensibel für Penicilline, sodass diese Kombination ausreichend wäre. Vancomycin-Resistenzen kommen hingegen vornehmlich bei *E. faecium*-Stämmen vor, welche natürlicherweise resistenter gegen Penicillin und Ampicillin sind (51).

Zurückgegriffen wird deshalb am häufigsten auf Linezolid (98). Dieses bakteriostatisch wirkende Oxazolidinon ist bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar mit β -Lactam-Antibiotika (99, 100). Es bindet an bakterielle Ribosomen und verhindert dort die Bildung von Peptidbindungen (96, 101). Jedoch wurden auch Resistenzentwicklungen gegen dieses Antibiotikum beobachtet (102). Diese beruhen entweder auf einer Mutation, welche das bakterielle Ribosom betrifft, oder durch Akquise des *cfr*-Gens (chloramphenicol-florfenicol resistance) durch horizontalen Gentransfer. Beide Mechanismen führen dazu, dass Linezolid mit deutlich geringerer Affinität an das bakterielle Ribosom bindet (66, 103). Diese Resistenzen sind zwar selten, korrelieren allerdings mit der Dauer der vorherigen Linezolid-Therapie (66, 102). Tedizolid, ein Oxazolidinon der nächsten Generation zeigt indes eine gute Wirksamkeit unter anderem gegen VRE, selbst bei Stämmen, die über eine Mutation im *cfr*-Gen verfügen (104, 105). Es wird vermutet, dass diese verbesserte Wirksamkeit aufgrund zusätzlicher Interaktionen zwischen Tedizolid und den bakteriellen Ribosomen zustande kommt (66, 106).

Ein weiteres gegen VRE einsetzbares Antibiotikum ist Tigecyclin. Dieses gehört zur Klasse der Glycylcycline, einer derivaten Gruppe der Tetrazykline. Empfohlen wird die Anwendung von Tigecyclin von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft allerdings nur bei lebensbedrohlichen VRE-Infektionen mit intraabdominellem Fokus (98). Bei Bakteriämien ist es aufgrund der starken Anreicherung im Gewebe mit einem daraus resultierenden zu geringen Serumspiegel gepaart mit der nur bakteriostatischen Wirkung, wenn überhaupt nur als Kombinationspartner zu verwenden (107-110). Resistenzen gegen Tigecyclin sind bisher nicht bekannt (66).

Eine Alternative zu den bisher genannten Antibiotika ist Daptomycin, ein zyklisches Lipopeptid, welches bakterizid wirkt. Eingesetzt werden kann dieses Antibiotikum nicht bei VRE-

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS), da lediglich 5-6% der Daptomycin-Moleküle die Blut-Hirn-Schranke überwinden (66, 111). Ebenso ist die Behandlung einer VRE-Pneumonie mit Daptomycin nicht empfohlen, da Daptomycin durch den in Alveolen vorhandene Anti-Atelektase-Faktor (Surfactant) inaktiviert wird (101). VRE-Infektionen der harnableitenden Organe oder VRE-Bakteriämien hingegen können in aller Regel gut mit Daptomycin behandelt werden (66, 112). Bei schwerwiegenden VRE-Infektionen sollte allerdings auf hohe Dosen Daptomycin und ein synergistisch wirkendes β -Lactam-Antibiotikum zurückgegriffen werden. Die synergistische Wirkung führt zu einer Verringerung der positiven Oberflächenladung an der bakteriellen Zellmembran. Der kationische Daptomycin-Komplex kann dadurch leichter und in größerer Anzahl an die bakterielle Zellmembran binden, wodurch die bakterizide Wirkung verstärkt wird (66, 113).

2.6 Epidemiologie der Vancomycin-resistenten Enterokokken

Über die vergangenen Jahre und Jahrzehnte konnte eine stetig steigende Prävalenz der VRE-Besiedelung beobachtet werden. Diese Entwicklung ist sowohl in den USA, als auch in Deutschland zu beobachten (5, 6).

Die Antibiotika Resistenz Surveillance am Robert-Koch-Institut beobachtet, dass vornehmlich bei Patienten auf Intensivstationen die Kolonisation mit VRE bedeutend zugenommen hat. Im Jahr 2008 zeigten 13% der Enterokokken eine Vancomycin-Resistenz, bis 2015 stieg dieser Anteil auf 70% an. Auf Normalstationen hingegen waren 2008 nur 2% der Enterokokken gegen Vancomycin resistent. Hier kam es nur zu einer sehr geringen Steigerung auf 6% im Jahr 2015 (6).

Trotz der weltweit steigenden Prävalenz für eine VRE-Kolonisation zeigt sich in der jüngeren Vergangenheit hierzu kein proportionaler Anstieg der Infektionen durch VRE. Der Anteil der Enterokokken-Infektionen, welche durch Enterokokken mit einer Vancomycin-Resistenz verursacht wurden, stagniert bzw. zeigt sich seit 2012 leicht rückläufig (5, 6).

Laut des SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, welches weltweit die Entwicklung multiresistenter Erreger von 1997 bis 2016 beobachtete und dazu über 290.000 klinische Daten zu Blutstrominfektionen auswertete, stagnieren VRE-BSI seit 2012 bei 16,4% unter allen Enterokokken-BSI (5).

In den USA hingegen ist der Anteil der VRE unter den Enterokokken-Infektionen deutlich höher als im internationalen Vergleich. Das National Healthcare Safety Network beschreibt für den Zeitraum von 2015 bis 2017, dass 82,1% aller *E. faecium*-Stämme gegen Vancomycin resistent waren, *E. faecalis*-Stämme hingegen nur zu 7,2%. Untersucht wurden hierbei Proben

bei ZVK-assoziierten, beatmungsassoziierten oder Urinkatheter-assoziierten Infektionen aus insgesamt 5626 Krankenhäusern der Akutversorgung sowie Rehabilitationseinrichtungen. Betrachtet man ausschließlich postoperative Wundinfektionen, so sind im gleichen Zeitraum 55,6% der verursachenden *E. faecium*- und 3,4% der *E. faecalis*-Stämme gegen Vancomycin resistent (33).

Die neuesten Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) stammen aus 2023. Vom ECDC analysiert und zusammengefasst wurden Daten zur Resistenztestung bei invasiven Infektionen (Blut- und Liquorproben) aus insgesamt 28 europäischen Mitgliedstaaten. Hierbei liegt Deutschland bezüglich der Vancomycin-Resistenzraten, sowohl bei *E. faecium*, als auch bei *E. faecalis* im europäischen Mittelfeld. Im Falle von *E. faecium* wurde in Deutschland bei 12,7% der klinisch getesteten *E. faecium*-Stämme eine Vancomycin-Resistenz festgestellt. Bei *E. faecalis* hingegen betrug der Anteil der gegen Vancomycin resistenten Stämme nur 0,1% (114). Wegen dieser, nicht nur im europäischen Raum zu beobachtenden, Entwicklung listete die World Health Organisation (WHO) seit 2017 *E. faecium* zusammen mit *Staphylococcus aureus* an der Spitze der Gram-positiven Bakterien, für welche mit großer Dringlichkeit an weiteren antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten geforscht werden soll (115).

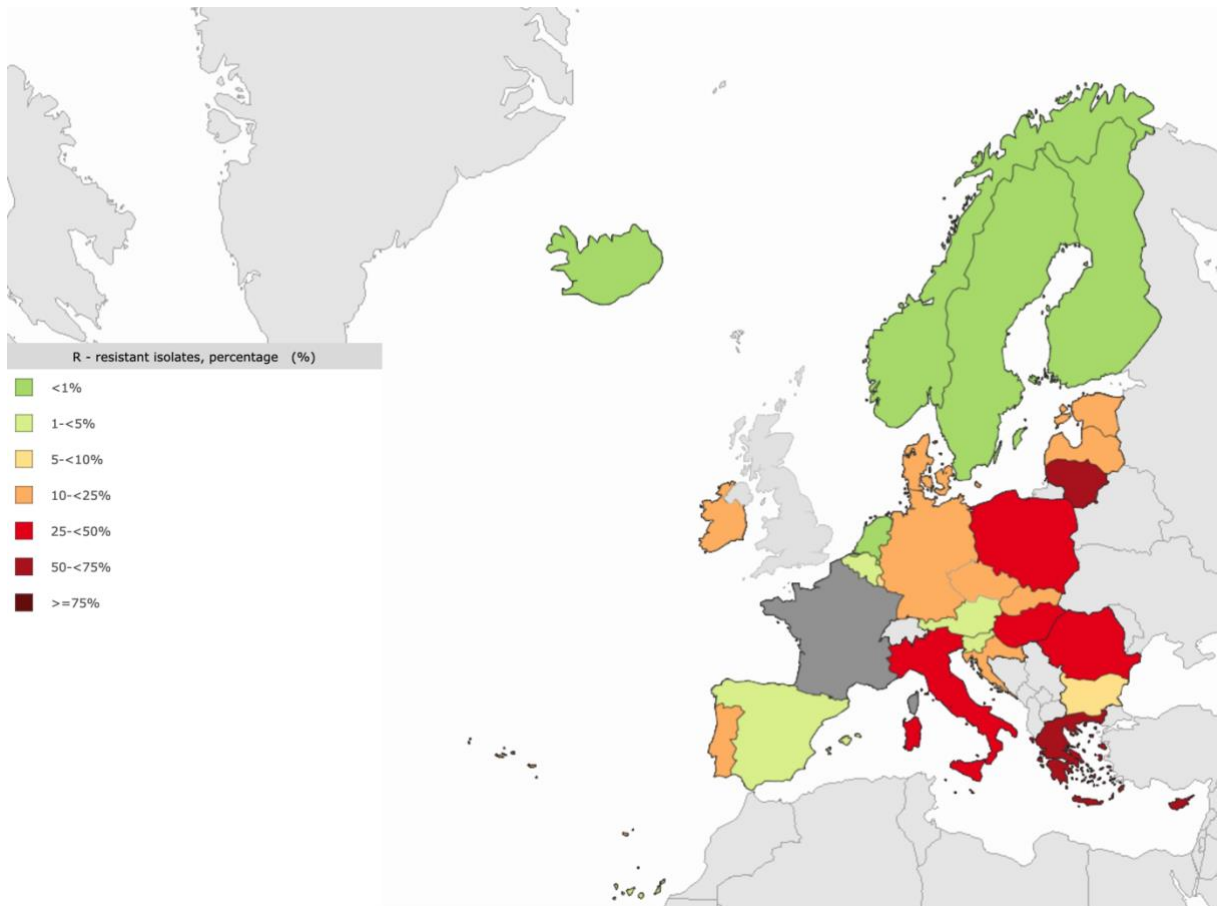


Abbildung 1: Daten des ECDC von 28 europäischen Mitgliedstaaten aus dem Jahr 2023 zur Prävalenz der klinisch Vancomycin-resistent getesteten *E. faecium*-Stämme (114)

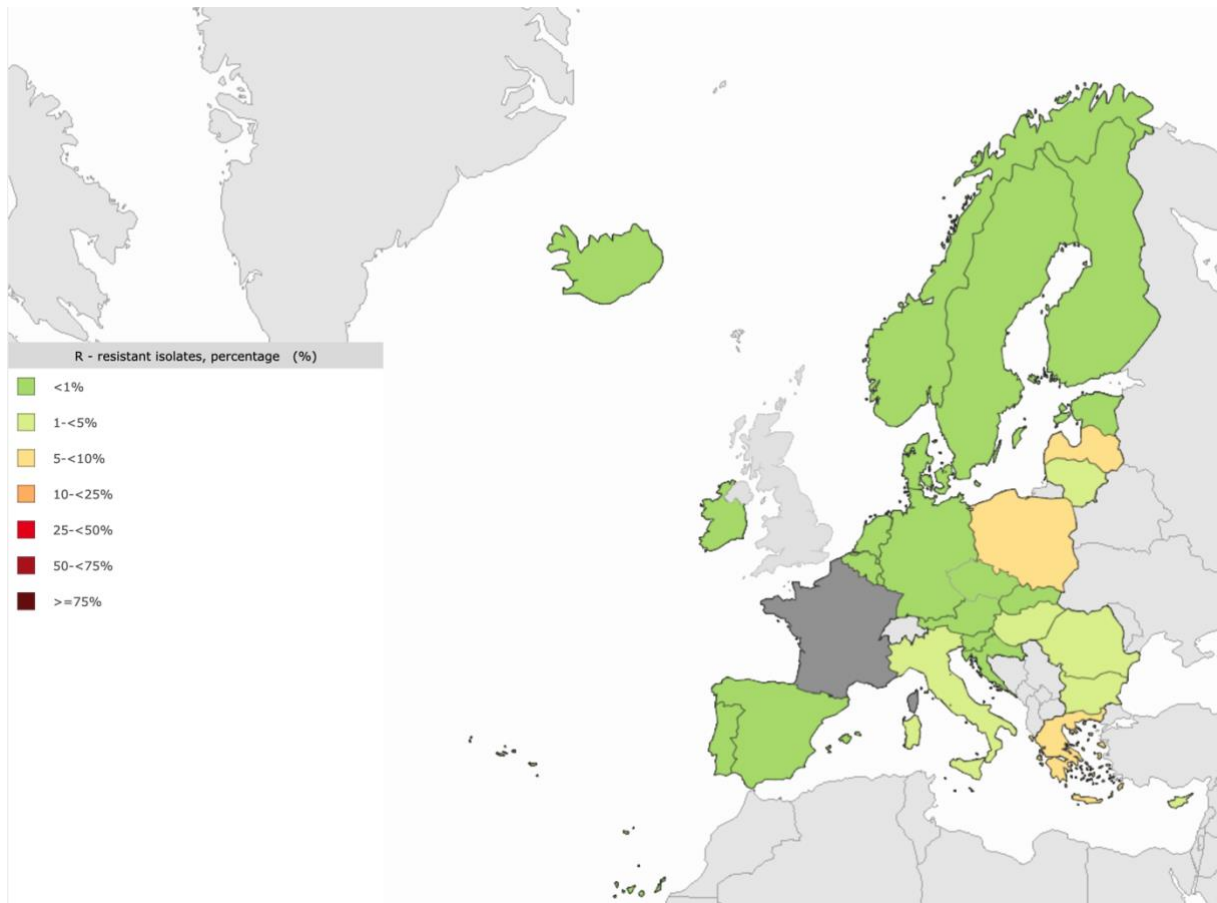


Abbildung 2: Daten des ECDC von 28 europäischen Mitgliedstaaten aus dem Jahr 2023 zur Prävalenz der klinisch Vancomycin-resistent getesteten *E. faecalis*-Stämme (114)

Relevant ist darüber hinaus die Frage, inwiefern eine VRE-Infektion die Mortalität beeinflusst. Die Bandbreite der angegebenen Mortalität der Studien, welche sich mit dieser Frage beschäftigen, reicht hier von 19% bis zu 76% (17, 116).

Vor allem ältere Studien beschreiben hohe Mortalitäten. So geben Stosor et al. in einer Studie aus dem Jahr 1998 die Mortalität einer VRE-BSI mit 76% an, bei einer gleichzeitigen, ebenfalls sehr hohen Mortalität von 41% in der Kontrollgruppe, in der die Patienten eine VSE-BSI vorwiesen. Beide Gruppen waren laut den Autoren bezüglich Komorbiditäten vergleichbar vorbelastet. Mit allerdings nur 53 Patienten (32 VRE-BSI, 21 VSE-BSI) ist sicherlich die Größe des hierbei betrachteten Kollektivs zu beachten (17).

Zwei weitere, 1996 veröffentlichte Studien zeigten ein ähnliches Bild. Montecalvo et al. beschrieben die Mortalität einer VRE-BSI mit 63% (117). Linden et al. stellten die Mortalität einer VRE-BSI von 57% einer Mortalität einer VSE-BSI von 35% gegenüber. Ebenso zeigten sie, dass durch eine Resistenzentwicklung der Enterokokken gegenüber Vancomycin nicht nur die Mortalität ansteigt, sondern auch signifikant häufiger intraabdominelle und intrathorakale

Eingriffe, wie Drainageanlagen, Sekundäroperationen oder Wundrevisionen durchgeführt werden mussten (118).

Trotz der sehr unterschiedlicher Mortalitätsraten haben diese Studien einige Gemeinsamkeiten. Zum einen machen alle Studien die damaligen unzureichenden therapeutischen Maßnahmen für die jeweiligen hohen Mortalitäten verantwortlich. Zum anderen wurden in allen Studien Kollektive betrachtet, welche aufgrund der langen Hospitalisierungszeit in besonderem Maße anfällig für eine VRE-Kolonisation sind. Ebenso zeichnen sich diese Kollektive generell durch schwerwiegende Grunderkrankungen mit bedeutenden Komorbiditäten aus. In aller Regel wurden Kollektive von Intensivstationen oder hämatologisch-onkologischen Stationen untersucht, seltener Patienten nach Lebertransplantationen oder Patienten einer AIDS-Station. Allein durch die Schwere der Grunderkrankungen mit den begleitenden Komorbiditäten besteht bei derartigen Kollektiven eine erhöhte Gefahr durch nosokomiale Infektionen (17, 116-119).

Mit nur 19% gaben Vergis et al. eine deutlich geringere Mortalität als die zuvor genannten Studien an. In dieser Studie wurde die Mortalität allerdings lediglich über die folgenden 14 Tage nach VRE-Nachweis betrachtet. Somit entstand ein unvollständiges Bild, da andere Studien bereits zeigten, dass eine längere Hospitalisierung mit einer vermehrten Resistenzentwicklung und auch erhöhten Infektionsrate bei Enterokokken einhergehen (17, 116, 118). Zusätzlich zur geringen Mortalität beobachteten Vergis et al., dass eine frühe (innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome) suffiziente antibiotische Behandlung einer VRE-BSI ein prädiktiver Faktor für das Überleben des Patienten ist (116).

Betrachtet man aktuellere Studien, wird die Frage der Mortalität ebenso - je nach Studie - sehr unterschiedlich beantwortet.

In einer Studie von Hemapanpaioa et al. aus dem Jahr 2021 ist von einer signifikant höheren Mortalität in der Gruppe der Patienten mit VRE-Infektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe der Patienten mit VSE-Infektionen die Rede (73,1% zu 49,6%) (120).

Dem gegenüber stehen diverse Studien, die zum Ergebnis haben, dass die Mortalität nicht durch eine Vancomycin-Resistenz beeinflusst wird (10, 11, 121, 122). Als primär mortalitätsbestimmende Faktoren zeigen sich in einer Studie von Kramer et al. aus dem Jahr 2018 die Enterokokken-Species oder, wie von Dubler et al. 2020 beschrieben, die Schwere der Grunderkrankung (10, 121).

Trotz der sehr differierenden Mortalitätsraten zeigen viele der betrachteten Studien, dass eine Infektion mit VRE zu einer verlängerten Hospitalisierung, und damit verbundenen, erhöhten Kosten führt (11, 17, 116, 120, 121). Noch wichtiger als diese Erkenntnis ist sicherlich, dass ungeachtet der Betrachtungszeiträume und Veröffentlichungsdaten der Studien, die Mortalität

einer VRE-Infektion multifaktoriell beeinflusst wird und besonders mit den Grunderkrankungen und den Komorbiditäten des jeweiligen Patienten des betrachteten Kollektivs zusammenhängt. Die Autoren der oben genannten Studien kommen zu dem Schluss, dass diese beiden Faktoren die wichtigsten zur Beurteilung der Mortalität zu sein scheinen (10, 17, 117-119, 123).

2.7 Risikofaktoren für eine Blutstrominfektion mit VRE

Durch die heterogene Ausprägung von Infektionsraten mit VRE in verschiedenen Subgruppen bedarf es einer Identifikation der Risikofaktoren für eine VRE-BSI. Mit dieser Identifikation der Risikofaktoren beschäftigten sich zahlreiche Studien. Je nach Studiendesign und untersuchtem Kollektiv zeigten sich unterschiedliche Risikofaktoren (18, 119, 124, 125). Beispielsweise beschreiben Bhavnani et al. in einer multizentrischen Studie verschiedene Faktoren mit unterschiedlich starker Assoziation zu einer VRE-BSI. Patienten mit AIDS, Drogenmissbrauch, einer stattgehabten Lebertransplantation oder vorheriger parenteraler antibiotischer Therapie mit Vancomycin hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine VRE-BSI. Etwas geringer ausgeprägte Risikofaktoren sind die Notwendigkeit einer Hämo- oder Peritonealdialyse, die vorherige antibiotische Therapie mit Imipenem, das Vorhandensein eines Ileo- oder Colostomas oder eine neoplastische Erkrankung in der Patientenvorgeschichte. Insbesondere die Risikofaktoren „AIDS“ und „Lebertransplantation“ werten die Autoren als Surrogatparameter. Der zugrundeliegende Risikofaktor sei die medikamentös bzw. infektiologisch induzierte Immunsuppression oder -defizienz (18). Ergebnisse, die diese Interpretation unterstützen, lieferte eine Studie von Kang et al., welche ein VRE-kolonisiertes, hämatologisches Kollektiv nach einer HSZT untersuchte. Die Risikofaktoren für eine Infektion mit VRE dieses sehr speziellen Kollektivs waren, ebenso wie in anderen Studien mehrfach beschrieben, der vorherige Einsatz von Vancomycin, eine verlängerte Neutropenie-Phase und die Immunsuppression (18, 89, 119, 124, 126).

Mehrere folgende Meta-Analysen unterstreichen und vervollständigen die Beobachtungen der oben genannten Studien.

Mutters et al. konnten Risikobereiche und Risikofaktoren für VRE-Infektionen identifizieren und fassten diese zusammen. Hämatologisch-onkologische Stationen, Dialysestationen, Lebertransplantationsstationen, neonatologische Intensivstationen sowie Intensivstationen mit vornehmlich viszeralchirurgischen und gastroenterologischen Patienten sind Risikobereiche für eine Infektion mit VRE. Bei bestehender Kolonisation sind Diarrhoen, vorherige Hospitalisierungen, die Einnahme von Immunsuppressiva, das Benötigen einer Hämodialyse oder invasiven Beatmung Risikofaktoren für eine VRE-Infektion (127).

Eine weitere Meta-Analyse von Flokas et al., welche sich mit VRE-Kolonisation und VRE-Infektionen bei pädiatrischen Patienten beschäftigte, zeigt ein ähnliches Bild. Die höchsten Kolonisationsraten gab es auf pädiatrischen und neonatologischen Intensivstationen. Dies war besonders deutlich, wenn größtenteils hämatologisch-onkologische Krankheitsbilder auf diesen Stationen behandelt wurden. Aber nicht nur die Kolonisationsraten, sondern auch die durch VRE verursachten Infektionen waren auf diesen Stationen am häufigsten (89). Neben der VRE-Kolonisation als Risikofaktor wurde auch hier die antibiotische Vorbehandlung, speziell mit Vancomycin, als weiterer Risikofaktor detektiert (89, 128).

Auffällig ist, dass hämatologisch-onkologische Kollektive altersunabhängig vulnerabel für VRE-Infektionen zu sein scheinen. Denn diese Kollektive sind generell einem erhöhten Risiko für Infektionen ausgesetzt (129, 130).

Chemotherapeutische Therapieansätze zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen bringen aufgrund ihrer myelosuppressiven Wirkung die Gefahr einer bakteriellen Infektion oder Mykose mit sich. Besonders stark davon betroffen sind Patienten mit allogener HSZT. Einerseits sind sie in der Konditionierungsphase einer hochdosierten Chemotherapie mit anschließender Neutropenie ausgesetzt, andererseits müssen sie nach stattgehabter HSZT meist immunsuppressiv behandelt werden, um einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) vorzubeugen bzw. diese zu behandeln (124, 131). Die GvHD erfordert aufgrund ihrer Schwere in der Regel eine Therapie in Form der Immunsuppression und stellt einen weiteren Risikofaktor für eine VRE-Infektion dar. Dabei wird von einem Auftreten mindestens einer Form der GvHD in bis zu 90% der allogenen stammzelltransplantierten Patienten gesprochen (132). Die in eine akute, chronische oder „overlap“ (gleichzeitiges Auftreten der akuten und chronischen Form) eingeteilte GvHD ist eine immunologische Störung, die in vielen Organsystemen auftreten kann. Prädominant tritt sie jedoch im Gastrointestinaltrakt, der Leber, Lunge oder Haut auf (133, 134). Pathophysiologisch liegt eine Aktivierung der Spender-T-Zellen zu Grunde, welche in ihrer aktivierten Form Zellen des Empfängers angreifen und zerstören (135). Ob es zu einer GvHD kommt und wie stark deren Ausprägung ist, hängt hierbei maßgeblich von der HLA-Inkompatibilität (Humanes Leukozyten-Antigen) zwischen Spender und Empfänger ab (136-139).

Um diese oft schwerwiegende Immunreaktion abzuschwächen, wird eine Immunsuppression durchgeführt. Insbesondere Calcineurin, welches eine Schlüsselrolle bei der Einleitung und Verstärkung der Immunantwort der T-Lymphozyten innehat, wird als medikamentöser Angriffspunkt genutzt. Calcineurininhibitoren werden dabei zur Verstärkung der immunsuppressiven Wirkung oft mit weiteren Immunsuppressiva kombiniert (134).

Die kumulierte Präsenz dieser Risikofaktoren bei hämatologisch-onkologischen Patienten führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer VRE-Infektion (124, 126).

Entsprechend des pathophysiologischen Modells von Webb et al fanden Taur et al. heraus, dass sich bei Patienten mit allogener HSZT während ihrer Therapie das Mikrobiom ihres Magen-Darm-Traktes verändert (97, 130). Dabei breiten sich durch den auferlegten Selektionsdruck wenige Spezies stark aus. So waren bei zwei Drittel der Patienten entweder Streptokokken oder Enterokokken mit einem Anteil von mindestens 30% des gesamten Mikrobioms die vorherrschende Spezies. Im Falle der Enterokokken war dies ein Prädiktor für eine VRE-BSI, welcher das Risiko für eine solche verneunfachte (130).

Der dargelegte Zusammenhang zwischen VRE-Kolonisation und VRE-BSI führt dazu, dass viele Zentren bei Risikokollektiven Screening-Maßnahmen in Form von routinemäßigen Rektalabstrichen zu Beginn und während der Hospitalisation einsetzen (88, 130, 140-142).

Laut Dubberke et al. ist es allerdings auch in Kollektiven mit hämatologischen Grunderkrankungen oder bei Patienten nach HSZT nicht so, dass die VRE-BSI der einzige und ursächliche Grund der erhöhten Mortalität ist, sondern vielmehr Ausdruck der Morbidität und Schwere der jeweiligen Grunderkrankung. In dieser Studie wurden insgesamt über eine Zeit von 83 Monaten 60 Patienten mit VRE-BSI detektiert. Hierbei wurde nicht speziell ein VRE-Screening dafür durchgeführt, sondern die Proben, welche auf *Clostridioides difficile* untersucht werden sollten, auch auf VRE gescreent.

Obwohl 32 (53%) der Patienten während der Hospitalisierung verstarben, konnte nur bei vier Patienten VRE direkt dafür verantwortlich gemacht werden. Jeder dieser vier Patienten litt unter einem septischen Schock, für den neben der VRE-BSI keine weitere mögliche Ursache ausgemacht werden konnte.

Interessant ist zudem, dass drei andere Patienten mit VRE-BSI diese ohne spezifische Therapie überlebten. In diesen Fällen war jeweils nur eine Blutkultur positiv auf VRE getestet worden und das Ergebnis dieser Testung stand den behandelnden Ärzten erst nach Abnahme weiterer, VRE-freier Blutkulturen zur Verfügung. Diese Transienz der VRE-Bakteriämie gepaart mit den anderen Beobachtungen der Studie unterstreicht die Annahme der Autoren, dass es sich bei VRE weniger um ein virulentes Pathogen, sondern um einen Marker der Schwere der Grunderkrankung handelt (8).

Zu diesem Schluss kamen auch Cho et al.. Sie werteten retrospektiv Daten von 1587 Patienten aus, welche nach einer Chemotherapie oder HSZT eine Neutropenie zeigten. Darunter waren 91 Patienten mit einer durch Enterokokken verursachten Bakteriämie. Unter diesen 91 Enterokokken-Infektionen handelte es sich bei 24 um eine VRE-BSI.

Eine VRE-BSI war hierbei signifikant häufiger assoziiert mit einer *E. faecium*-Infektion, einer verlängerten Hospitalisierungszeit und einer verspäteten suffizienten antibiotischen Behandlung (erste Antibiotikagabe >48h nach Auftreten des neutropenischen Fiebers). Kein

signifikanter Unterschied ($p=0,45$) zeigte sich jedoch bezüglich der direkt zurechenbaren Sterblichkeit zwischen der VRE-BSI (17%) und einer VSE-BSI (9%). Auch bei der höheren 30-Tages-Mortalität konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,059$) zwischen einer VRE-BSI (27%) und VSE-BSI (23%) nachgewiesen werden.

Signifikant als unabhängiger Prädiktor für ein Versterben des Patienten wurde jedoch die Höhe des angewendeten SAPS-II-Scores detektiert. Dieser bei Patienten über 18 Jahren angewendete intensivmedizinische Score betrachtet neben dem Alter, der Glasgow-Coma-Scale (GCS), der Ausscheidung, sowie Vital- und Laborparametern auch Komorbiditäten. Er ist hauptsächlich dafür vorgesehen, um die Morbidität von Patienten zu beschreiben, wenn klinische Endpunkte miteinander verglichen werden sollen. Die Autoren gehen daher aufgrund der oben genannten Daten davon aus, dass eine Vancomycin-Resistenz im Falle einer Enterokokkeninfektion zwar eine leichte Tendenz zu einer erhöhten Mortalität aufweist, jedoch hauptsächlich der medizinische Zustand des Patienten insgesamt, welcher maßgeblich von der Grunderkrankung bestimmt wird, prädiktiv für ein verschlechtertes Endergebnis ist (9).

Dabei sind die Ergebnisse dieser Studie kein Einzelfall. Wie in der Studie von Cho et al. wurde auch in anderen Studien versucht, die Schwere der Grunderkrankung bzw. den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten anhand verschiedener Scores zu objektivieren und damit mess- und vergleichbar zu machen. Hierzu wurden verschiedene Scores zu Hilfe genommen. Ähnlich dem zuvor genannten SAPS II-Score dienen auch der mehrfach verwendete APACHE-II-Score, der CCI-Score (Charlson Comorbidity Index) oder im Falle von Dubler et al. ein modifizierter SOFA-Score der Objektivierung von Grunderkrankungen und aktuellem Gesundheitszustand bei einer vorhandenen BSI. Dabei geht bei allen betrachteten Studien die Verschlechterung des jeweiligen Scores mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität einher und ist damit ein unabhängiger Prädiktor für ein Versterben des jeweiligen Patienten. Die VRE-BSI hingegen wird als ein Parameter für die Schwere der Grunderkrankung und den aktuellen gesundheitlichen Zustand des Patienten angesehen (9-12).

2.8 Kontaktisolation bei VRE

Die Isolation von Patienten, welche mit resistenten Bakterien besiedelt sind, scheint zunächst sinnvoll. Die Verbreitung des resistenten Bakteriums soll damit verhindert und andere Patienten vor einer Kolonisation und eventuell darauffolgenden Infektion geschützt werden.

Viele Kliniken führen aus diesem Grund systematische Untersuchungen durch, um eine VRE-Kolonisation zu Beginn oder während des Krankenhausaufenthaltes festzustellen und im Falle eines positiven Testergebnisses diese Personen zu isolieren (88, 130, 140-142).

Inwiefern derartige Isolationsmaßnahmen die Kolonisationsrate mit VRE beeinflussen, wird in einigen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen thematisiert.

In der Studie von Huskins et al. wurde ein regelmäßiges Screening von Patienten auf Intensivstationen auf MRSA und VRE durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, welche jeweils in voneinander getrennten Bereichen behandelt wurden. In einem Bereich, den „Intervention-ICUs“, wurden betroffene Patienten bei Positivität eines Tests isoliert und diese Isolation wurde bis zur Entlassung aufrechterhalten. In einem zweiten, hiervon räumlich getrennten Bereich wurden die Patienten trotz Positivität ohne Kontaktisolation weiterbehandelt. Trotz der strikten Kontaktisolation in den Intervention-ICUs waren hier 62% der Patienten mit VRE besiedelt. In dem Bereich, in dem die Patienten auch bei einem positivem Screening-Befund nicht isoliert wurden, zeigten 77% eine VRE-Kolonisation. Auch wenn die Gruppe der nicht isolierten Patienten einen höheren Prozentsatz an Kolonisationen aufweist, ist dieser Unterschied nicht signifikant (143).

In einer weiteren Studie von Bearman et al. wurde der Beobachtungszeitraum in zwei zeitlich getrennte Phasen unterteilt. In der ersten Phase wurden alle Patienten der beobachteten Stationen nach einem positiven VRE-Abstrich isoliert. In der zweiten Phase wurde auf diesen Stationen nach einem positiven VRE-Abstrich keine Kontaktisolation durchgeführt, sondern es musste lediglich bei allen Patientenkontakten von den Behandelnden Handschuhe getragen werden.

Die Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen der Studie von Huskins et al., da auch hier durch die Isolationsmaßnahmen keine signifikante Verringerung der VRE-Kolonisationsraten erreicht werden konnte. Jedoch wurde beobachtet, dass die Compliance des Personals bezüglich der Händedesinfektion vor (18,7% zu 11,4%) und nach (57,7% zu 52,5%) Patientenkontakt in Phase 1 höher als in Phase 2 war. Darüber hinaus wurden in Phase 2 signifikant höhere Raten an durch andere Keime verursachten nosokomialen Infektionen, wie non-VRE-Bakteriämien (6,2 zu 14,1), Harnwegsinfektionen (4,3 zu 7,4) oder beatmungsassoziierten Pneumonien (0 zu 2,3) pro 1000 Tagen mit invasiven Maßnahmen detektiert (144, 145).

Die beiden erwähnten Studien sind keine Einzelfälle. Zwei Meta-Analysen von Kleyman et al. und De Angelis et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Frage, ob eine Kontaktisolation VRE-positiver Patienten sinnvoll ist, um eine Verbreitung von VRE auf andere Patienten zu verhindern.

De Angelis et al. betrachteten dabei verschiedenste Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Verbreitung von VRE bei hospitalisierten Patienten, unter anderem auch die Kontaktisolation. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass keine Form der Isolation (Einzelisolation/

Kohortenisolation/ Isolationsstationen/ Kohortenisolation mit gleichzeitiger Mitarbeiterkohortierung), welche in den eingeschlossenen Studien angewandt wurde, zu einer signifikanten Reduktion der VRE-Kolonisationsquote führte. Auch die mittlere Verweildauer wurde durch Isolationsmaßnahmen nicht verringert (146).

Die andere Meta-Analyse von Kleyman et al. untersuchte MRSA- und VRE-Infektionsraten vor und nach Aufhebung der Kontaktisolation. Erstaunlich war hierbei, dass es nach der Aufhebung der Kontaktisolation, im Falle von VRE, zu signifikant geringeren Infektionsraten als zuvor mit vorhandener Kontaktisolation kam (147).

Die Beobachtungen werden durch Ergebnisse einer Studie von Almyroudis et al. unterstützt. Sie untersuchten in einem Kollektiv mit hämatologischen Grunderkrankungen und nach HSZT die molekulare Epidemiologie der VRE-Stämme bei positiv getesteten Patienten. Dazu wurden wöchentliche Abstriche bei allen Patienten abgenommen und diese zusammen mit abgenommenen Blutkulturen auf VRE getestet. Die Patienten mit einer VRE-Besiedelung wurden direkt nach Kenntnisnahme der Kolonisation von anderen Patienten isoliert.

Laut den Autoren sei bei der Transmission als führendem Verteilungsmechanismus ein monoklonaler Ursprung der VRE-Stämme zu erwarten. In diesem Fall würde es zunächst bei einem Enterokokkenstamm zur Ausbildung einer Vancomycin-Resistenz kommen. Einzelne Bakterien dieses Stammes würden sich anschließend auf andere Patienten übertragen und durch erneute Transmission wiederum weitere Patienten kolonisieren (148).

Die Genotypisierungsergebnisse der VRE-Stämme zeigten jedoch überwiegend, dass die VRE-Stämme polyklonalen Ursprungs waren. Almyroudis et al. sehen darin den Beweis, dass die Akquise von VRE bei den einzelnen Patienten weniger durch Transmission stattfand, sondern es zu einem sporadischen Auftreten bei den einzelnen Patienten kam (148).

2.9 Aktuelle Empfehlungen zur Kontaktisolation bei Patienten mit VRE

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Instituts formulierte zuletzt 2018 Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen zur Infektionsprävention durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen, darunter auch für VRE. Darin wird angeraten, dass Kliniken zunächst durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von Klinikern, Krankenhaushygienikern und Mikrobiologen den generellen Umfang der Enterokokkendiagnostik abstimmen und Risikokollektive identifizieren sollten. Anschließend sollte eine Überwachung der durchgeführten Maßnahmen, mit Evaluation der bisher angewandten Maßnahmen insbesondere bei einem Anstieg der antibiotisch-therapiebedürftigen Infektionen, vorgenommen werden.

Diese Maßnahmen sollen den wichtigsten Risikofaktor für eine therapiebedürftige Infektion mit VRE, nämlich die vorherige VRE-Kolonisation der Patienten, verringern. Dazu sollen, solange in den identifizierten Risikokollektiven keine antibiotisch-therapiebedürftigen VRE-Infektionen aufgetreten sind, die hygienischen Basismaßnahmen konsequent umgesetzt werden. Darunter fällt die Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt, das Tragen von Einmalhandschuhen bei Patientenkontakt und ein eventuelles Tragen von Schutzkitteln und/oder Einwegschürzen. Sobald in VRE-kolonisierten Populationen therapiebedürftige VRE-Infektionen auftreten, soll die Compliance bezüglich der Basishygienemaßnahmen überprüft und gegebenenfalls verbessert werden und dies eventuell mit Einführung, Schulung und Umsetzung eines Maßnahmenbündels erreicht werden. Die angegebenen Maßnahmen umfassen hierbei das Screening auf VRE, die Isolierung von VRE-positiven Patienten, ein regelmäßiges antiseptisches Waschen der Patienten, eine Einbeziehung der Patienten in die Hygienemaßnahmen und intensiviert Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen der Patientenumgebung. Hierbei ist zu beachten, dass diese Maßnahmen nicht zwingend alle ausgeführt werden müssen, sondern eine Auswahl aus diesem Maßnahmenpaket zur Anwendung kommen kann und auch aktuell von der KRINKO empfohlen wird. Welche Maßnahmen im Einzelnen zur Anwendung kommen sollen, ist nicht genau definiert und wird der individuellen Einschätzung vor Ort überlassen. Der Hintergrund ist laut KRINKO dabei, dass in Studien nahezu nie einzelne Maßnahmen, sondern immer Maßnahmenpakete zur Infektionsprävention genutzt wurden. Dies führe dazu, dass über den Nutzen einzelner Maßnahmen nur selten eine gesicherte Aussage getroffen werden könne.

Die spezielle Empfehlung bezüglich einer Kontaktisolation von Patienten mit VRE-Kolonisation ist, für die Isolierung immer Zimmer mit eigener Nasszelle zu verwenden. Eine Unterbringung in Kohorten sei möglich, wobei nicht geklärt ist, ob eine gemeinsame Kohortierung von VanA- und VanB-Träger toleriert werden kann. Ebenso sollen bei jedem Patientenkontakt Einweghandschuhe und Schutzkittel getragen werden(7).

An diesen aktuell geltenden Empfehlungen der KRINKO wird jedoch in einer von zahlreichen Fachgesellschaften unterzeichneten Stellungnahme scharfe Kritik geübt. Insbesondere wird die Praxisanleitung zum Umgang mit VRE-kolonisierten Patienten bemängelt, da sie auf unsicherer und in Teilen nicht vorhandener Evidenz beruhe. Die Kritik richtet sich vor allem gegen die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Verhinderung der VRE-Transmission und -Infektion. Die Fachgesellschaften befürchten eine weitreichende Ausweitung des VRE-Screenings und der Isolationsmaßnahmen, für die es an ausreichender wissenschaftlicher Grundlage fehle. Dies könne nicht nur zu erheblichen ökonomischen Belastungen führen, sondern auch die Patientenversorgung negativ beeinflussen. Vor diesem Hintergrund fordern die Fachgesellschaften eine gründliche Überarbeitung der derzeit geltenden Empfehlungen (149).

3 Methoden

3.1 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, welche Infektionsrate bei VRE-kolonisierten hämatologisch-onkologischen Patienten nach Aufhebung der Kontaktisoliationsmaßnahmen vorliegt und welche Risikofaktoren für eine spätere VRE-BSI identifiziert werden können.

3.2 Patientenkollektiv

Die Universitätsmedizin Mainz spielt als einzige universitäre Klinik des Landes Rheinland-Pfalz für die Versorgung hämatologisch-onkologischer Patienten eine überregionale Rolle. Innerhalb der Universitätsmedizin Mainz sind der 3. Medizinischen Klinik die Schwerpunkte der Hämatologie, Internistischen Onkologie, Pneumologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation zugeordnet. Mit jährlich 60 bis 80 autologen und ca. 120 allogenen Stammzelltransplantationen ist die 3. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz in diesem Gebiet einer der wichtigsten Patientenversorger des südwestdeutschen Raumes. Insgesamt sind der Klinik vier Ambulanzen, eine Tagesklinik und fünf Stationen mit nahezu 100 Betten zugeordnet (150).

In dieser, an der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten, monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurde die Studienpopulation anhand der folgenden Kriterien ausgewählt:

Zum einen mussten sich die Patienten in stationärer Behandlung auf einer der hämatologisch-onkologischen Stationen der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz befunden haben.

Zum anderen musste mindestens ein positiver VRE-Screening-Abstrich vorhanden sein.

Das Alter oder Geschlecht spielte dabei keine Rolle. Patienten unter 18 Jahren werden nicht an der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt und wurden somit nicht erfasst. Der Beobachtungszeitraum wurde dabei auf den Zeitraum von 16.01.2017 bis 31.12.2018 beschränkt, was bedeutet, dass bei sämtlichen eingeschlossenen Patienten der VRE-Erstnachweis in diesem Zeitraum stattfand. Dieser Zeitraum wurde gewählt aufgrund eines Pilotprojektes der Universitätsmedizin Mainz bezüglich der Kontaktisolation von VRE-Patienten auf hämatologisch-onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz, welches zum 16.01.2017 startete. Ab diesem Datum wurden stationär aufgenommene Patienten der hämatologisch-onkologischen Stationen bei einem positivem VRE-Screening-Befund nicht

mehr kontaktisoliert. Die Limitation des Untersuchungszeitraums auf zwei Jahren erfolgte zur besseren Komparabilität gegenüber einer Vergleichsstudie von Dr. Agnes List. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden ebenfalls über einen Zeitraum von zwei Jahren (Januar 2014 - Januar 2016) Patienten auf hämatologisch-onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz, welche mit VRE kolonisiert waren, bezüglich der Prävalenz einer VRE-BSI und möglichen Risikofaktoren zur Entwicklung einer VRE-BSI untersucht. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden in dem dort untersuchten Zeitraum jedoch Kontaktisoliationsmaßnahmen durchgeführt (20).

3.3 Methodik

Der Zuständigkeitsbereich des Instituts der Medizinischen Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz umfasst Screeninguntersuchungen, die mikrobiologische Diagnostik von Infektionskrankheiten und fachliche Beratung zu infektiologischen Fragestellungen sowie die Krankenhaushygiene. Das Institut verarbeitet sämtliche mikrobiologischen Proben der Universitätsmedizin Mainz.

Zunächst wurde an diesem Institut eine Abfrage sämtlicher VRE-positiver Patienten der oben genannten hämatologisch-onkologischen Stationen der 3. Medizinischen Klinik für den oben angegebenen Zeitraum durchgeführt. Die dadurch ermittelten Patienten wurden nun nach den oben genannten Kriterien für die vorliegende Studie ausgewählt, sodass daraus die beschriebene Studienpopulation entstand.

Das Datum des ersten positiven VRE-Abstriches wurde als individueller zeitlicher Startpunkt definiert. Ein Großteil der erhobenen Parameter wurde ab diesem Startpunkt fortfolgend aus Arztbriefen, Mikrobiologie-Befundberichten und Laborbefunden ermittelt und tabellarisch zusammengeführt. Bei einigen Variablen wurden auch Befunde gewertet, welche bereits vor dem festgelegten Startzeitpunkt erstellt worden waren. Die durchgearbeiteten elektronischen Dokumente dienten dabei ursprünglich nicht dem Zweck dieser Studie, sondern deren Erstellung war Teil der normalen Behandlung der Patienten. Auf die einzelnen Variablen wird in Kapitel 3.6 näher eingegangen.

Nach Erfassung der Daten wurde die Studienpopulation anhand des Parameters der VRE-BSI in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI fungierte hierbei als Kontrollgruppe.

Variable	Variablenbeschreibung	Messniveau
Alter	in Jahren	metrisch
Geschlecht	weiblich/männlich	dichotom
Hämatologische Grunderkrankung	AML, ALL, CLL, Aplastische Anämie, Lymphom, Solides Malignom, Multiples Myelom, MPN, biphänotypische Leukämie, Plasmazelleukämie, Prolymphozytenleukämie, CMML, MDS, CML, Andere	nominal
Remissionsstatus	Erstdiagnose, Rezidiv/Progress, Stabile Erkrankung, komplette Remission, partielle Remission, refraktäre Erkrankung	nominal
Chemotherapie	ja/nein	dichotom
Hochdosis-Chemotherapie	ja/nein	dichotom
Antibiotikaeinnahme	ja/nein und Carbapeneme, Chinolone, Aminoglykoside, Glykopeptide, Betalaktamantibiotika mit Betalaktamaseinhibitor, Breitspektrumcephalosporine, Clindamycin/Metronidazol, Andere	dichotom und nominal
VRE-BSI	ja/nein	dichotom
Anderer VRE-Fokus	ja/nein	dichotom
VRE-Genotyp	VanA/VanB	dichotom
Autologe HSZT	ja/nein	dichotom
Allogene HSZT	ja/nein	dichotom
Immunsuppression	ja/nein	dichotom
Neutropenie	ja/nein	dichotom
Andere Bakteriämie	ja/nein und <i>Staph. epidermidis/hominis/hämolyticus/aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , Anaerobier, Andere Gram+, Andere Gram-, <i>Candida</i> spp., Algen	dichotom und nominal
Multiresistente Erreger	ja/nein und MRSA, ESBL, 3-MRGN, 4-MRGN	dichotom und nominal
<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion	ja/nein	dichotom
Intensivverlegung	ja/nein	dichotom
Ein-Jahres-Überleben	ja/nein	dichotom
30-Monate-Überleben	ja/nein	dichotom

Tabelle 1: Erhobene Variablen mit Beschreibung und Messniveau

3.4 Screening und Hygienemaßnahmen

Alle Patienten auf den hämatologisch-onkologischen Stationen wurden zu Beginn und wöchentlich während des stationären Aufenthaltes rektal abgestrichen. Selbst bei Positivität eines Abstriches wurden die betroffenen Patienten hierbei nicht mehr isoliert.

Für die Patienten war eine Unterbringung in Mehrbettzimmern trotz VRE-Besiedelung möglich, sofern die Patienten nicht an Diarrhoe oder Stuhlinkontinenz litten, ein Ileo- oder Kolostoma besaßen oder ein adäquates hygienisches Verhalten nicht möglich war. Die weiteren Basishygienemaßnahmen galten uneingeschränkt. Darunter fielen einerseits die hygienische Händedesinfektion, sowie der situationsbedingte Einsatz von Schutzkitteln, Einmalhandschuhen, Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille durch das Personal. Des Weiteren sollten patientennahe Flächen und Handkontaktflächen einmal täglich und sonstige Flächen und Gegenstände im Patientenzimmer gemäß dem aktuell geltenden Desinfektionsplan desinfiziert werden. Erregerhaltiges Material oder Abfälle sollten gesondert entsorgt werden. Matratzen sollten bei intaktem Schutzbezug wischdesinfiziert werden. Nach der Entlassung des Patienten erfolgte eine Schlussdesinfektion in Form einer Scheuer-Wisch-Desinfektion mit einer 0,5%igen Desinfektionslösung und Einwirkzeit von einer Stunde gemäß dem geltenden Desinfektionsplan (151).

3.5 Mikrobiologisches Erkennungsverfahren

Die mikrobiologische Diagnostik wurde vom Institut der Medizinischen Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Verwertbares Probenmaterial sind Stuhlproben oder rektale Abstriche bzw. Abstriche eines Anus praeter mit deutlicher Stuhlverfärbung. Anschließend an die Abnahme werden die Proben bei Raumtemperatur transportiert und schließlich in ein nährstoffreiches Flüssigmedium inokuliert. Das Flüssigmedium wird über Nacht im Inkubator bei $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ohne CO_2 bebrütet und am Folgetag auf eine VRE-Chromagar in einem Tannenbaum-Ausstrichmuster subkultiviert. Diese subkultivierte Probe wird wiederum für 24h inkubiert und nach Ablauf dieser Zeit ausgewertet.

Der VRE-Chromagar hat die Besonderheit, dass aufgrund eines Gemisches aus Salzen und Vancomycin das Wachstum Vancomycin-sensibler und Gram-negativer Keime gehemmt wird. Außerdem erscheinen im Falle einer Vancomycin-resistenten *Enterococcus* species rosafarbene Kolonien auf der Oberfläche des Agars.

Mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie werden dann diese rosafarbenen Kolonien als *Enterococcus species* identifiziert und im Falle eines positiven Erstnachweises auf *Enterococcus faecium* zur antibiotischen Austestung wiederum auf nicht selektiven Medien subkultiviert. Zusätzlich dazu wird eine PCR zum Nachweis des Genotyps VanA oder VanB mit anschließender Langzeitasservierung der VRE-Erstnachweise durchgeführt.

3.6 Erfasste Patientenvariablen

Zunächst erfolgte die Abfrage über alle mit VRE kolonisierten Patienten auf hämatologisch-onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz beim Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene. Bei den daraus ermittelten Patienten wurde als Startpunkt der Datenakquise der Tag des ersten positive Befundes eines VRE-Screening-Abstriches definiert. Von diesem Zeitpunkt wurde ein Großteil der Variablen fortlaufend bestimmt. Nur bei den Variablen multiresistente Erreger, *Clostridioides difficile*-Infektion, Immunsuppression, Neutropenie, Antibiotikaeinnahme, Chemotherapie/Hochdosis-Chemotherapie, allogene Stammzelltransplantation und autologe Stammzelltransplantation wurden unterschiedliche, unten folgende Zeiträume untersucht. Die Hauptzielvariable war die VRE-BSI. Diese wurde als positiv gewertet, wenn in mindestens einer Blutkultur VRE nachgewiesen wurden.

Neben dieser Hauptzielvariable wurden außerdem, wie in Tabelle 1 aufgelistet, Nebenzielvariablen ermittelt. Andere VRE-Foci als Zeichen einer Infektion mit VRE wurden ausschließlich definiert als ein Abszess mit VRE-Besiedelung oder einer Bakteriurie mit mindestens 10^3 VRE ohne Mischflora (Zeichen der Verunreinigung).

Die Präsenz multiresistenter Erreger, sowie die Infektion mit dem Bakterium *Clostridioides difficile* wurde nicht erst ab dem ersten positiven VRE-Abstrich, sondern auch schon bei vorher dokumentiertem Auftreten als positiv gewertet. Für die multiresistenten Erreger genügte ein positiver Befund unabhängig von der Probenform. Eine Infektion mit *Clostridioides difficile* wurde definiert durch den Nachweis von *Clostridioides difficile*-spezifischer Glutamat-Dehydrogenase und des Toxins.

Als immunsupprimiert wurden Patienten gewertet, die zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises mindestens ein immunsuppressives Medikament, welches nicht zur Chemotherapie gehörte, einnahmen. Darunter fielen Ciclosporin A, Glukokortikoide, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus, Sirolimus oder Everolimus.

Bei der Variable Neutropenie wurde ebenfalls ausschließlich der Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises betrachtet. Als Neutropenie wurde eine Zellzahl der Leukozyten von $<1000/\mu\text{l}$ oder der neutrophilen Granulozyten von $<500/\mu\text{l}$ gewertet.

Sowohl für die Frage der generellen Antibiotikaeinnahme als auch für die spezielle Aufschlüsselung in die definierten Antibiotikagruppen wurde ein Zeitraum von 30 Tagen vor erstem positivem VRE-Abstrich begutachtet.

Ein erweiterter Zeitraum wurde für die chemotherapeutische Behandlung berücksichtigt, wobei die letzten sechs Monate vor dem Nachweis einer VRE-Kolonisation analysiert wurden. In diesem Kontext wurde die zuletzt vor dem Erstnachweis der VRE-Infektion verabreichte Chemotherapie herangezogen. Zudem wurde erfasst, ob es sich dabei um eine Hochdosis-Chemotherapie handelte. Eine solche Chemotherapie wurde dann angenommen, wenn Patienten entweder eine Induktionschemotherapie bei akuten Leukämien oder Lymphomen erhielten oder im Rahmen einer Konsolidierungschemotherapie bei Multiplen Myelomen behandelt wurden. Außerdem wurde erfasst, ob der jeweilige Patient zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises autolog oder allogene Stammzelltransplantiert war.

Die Verlegung auf eine Intensivstation wurde als Indikator für den akuten Verlauf der Erkrankung nach dem Nachweis einer VRE-Kolonisation dokumentiert. Zur Einschätzung der Mortalität erfolgte eine Erhebung des Überlebensstatus der Patienten 12 bzw. 30 Monate nach dem erstmaligen Nachweis von VRE.

3.7 Statistische Datenauswertung

Die explorative Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Version 23 V5R. Hierbei wurde als signifikant eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für alle durchgeführten Tests angenommen.

Univariate Analysen wurden für die Parameter Geschlecht, hämatologische Grunderkrankung, Remissionsstatus, Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie, Antibiotikaeinnahme, anderer VRE-Fokus, erreichte VRE-Negativität, autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation, Immunsuppression, Neutropenie, andere Bakteriämie, multiresistente Erreger, *Clostridioides difficile*-Infektion, Intensivverlegung und das Ein-Jahres- bzw. das 30-Monate-Überleben mittels eines Fisher-Exact-Tests und einer Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Der T-Test für unabhängige Stichproben und eine logistische Regression zur Berechnung der Odds Ratio und des 95%-Konfidenzintervalls wurden für das Alter als einzige metrische Variable herangezogen.

Für die multivariate Analyse kamen nur jene Variablen in Frage, deren Wirkungen vor dem Nachweis einer VRE-BSI auftraten. Nur im Falle eines bereits bestehenden Risikofaktors kann ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem Risikofaktor und der späteren Entwicklung

einer VRE-BSI bestehen. Hierbei wurden für die Variablen Neutropenie, allogene Stammzelltransplantation, Immunsuppression und Antibiotikaeinnahme eine binäre logistische Regression berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenmerkmale

4.1.1 Alter

Die insgesamte Patientenanzahl in dieser Studie belief sich auf 432. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 59,5 Jahre. Dabei reichte die Altersspanne von 18 bis 87 Jahren.

Bei den Patienten ohne VRE-BSI lag der Altersdurchschnitt bei 59,5 Jahren. Jene, die eine VRE-BSI erlitten waren im Durchschnitt 58,9 Jahre alt. Bezüglich des Faktors „Alter“ konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,44$) zwischen Patienten mit oder ohne VRE-BSI ermittelt werden. Bei einem Konfidenzintervall von 0,97 bis 1,03 betrug die Odds Ratio 1,0.

4.1.2 Geschlecht

Von den insgesamt 432 Patienten (260 männlich, 172 weiblich) entfielen 60,2% auf das männliche Geschlecht und 39,8% auf das weibliche Geschlecht. Im Beobachtungszeitraum wurde bei 16 Patienten eine VRE-BSI diagnostiziert. Dabei trat die VRE-BSI gleich häufig bei beiden Geschlechtern auf: 8 männliche und 8 weibliche Patienten waren betroffen, was einem Anteil von jeweils 50% pro Geschlecht entspricht.

Bezüglich des Geschlechts konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,44$) nachgewiesen werden. Die Odds Ratio für die Geschlechterverteilung (weiblich/männlich) lag bei 0,65 (KI: 0,24 – 1,77).

4.1.3 Hämatologisch-onkologische Grunderkrankung

Die am häufigsten aufgetretene Grunderkrankung des Kollektivs war mit 145 von 432 Fällen (33,6%) die AML. Darauf folgte mit absteigender Fallzahl und Häufigkeit das Lymphom mit 101 (23,4%), solide Malignome mit 62 (14,4%), das Multiple Myelom mit 50 (11,6%), das myelodysplastische Syndrom mit 18 (4,2%), die ALL mit 15 (3,5%), die CLL mit 10 (2,3%), die CML mit 7 (1,6%), andersartige, nicht weiter definierte Tumoren mit 6 (1,4%), die aplastische Anämie, die myeloproliferative Neoplasie, die CMML mit je 4 (0,9%), die Plasmazellleukämie mit 3 (0,7%), die biphänotypische Leukämie mit 2 (0,5%) Fällen und die Prolymphozytenleukämie mit 1 (0,2%) Fall.

In den beiden Patientengruppen, die entweder eine VRE-BSI entwickelten oder nicht, wurden folgende Krankheitsverteilungen festgestellt: In der Gruppe mit VRE-BSI waren 12 von 16 (75%) Patienten von AML betroffen, während in der Gruppe ohne VRE-BSI 132 von 416

(31,7%) Patienten an einer AML erkrankt waren. Weitere Erkrankungen umfassten 1 von 16 (6,3%) bzw. 100 von 416 (24%) Patienten mit Lymphomen, 1 (6,3%) bzw. 61 (14,7%) mit soliden Tumoren, 1 (6,3%) bzw. 49 (11,8%) mit Multiplem Myelom sowie 1 (6,3%) bzw. 17 (4,1%) mit einem myelodysplastischen Syndrom. Unter den Patienten mit VRE-BSI wurden keine Fälle von ALL, CLL, CML, anderen, nicht weiter definierten Tumoren, aplastische Anämien, myeloproliferativen Neoplasien, CMML, Plasmazelleukämien, biphänotypische Leukämien oder Prolymphozytenleukämien als Grunderkrankungen verzeichnet.

Es wurde ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer AML als Grunderkrankung in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI beobachtet ($p < 0,001$). Bei allen anderen erfassten Grunderkrankungen konnte keine statistisch signifikante Häufung unter den VRE-BSI-Patienten festgestellt werden. Im Folgenden werden die jeweiligen Grunderkrankungen samt deren zugehörigen p-Werte, Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (KI) aufgeführt:

AML ($p < 0,001$; OR: 6,38; KI: 2,02 - 20,16), Lymphome ($p = 0,13$; OR: 0,21; KI: 0,03 - 1,62); solide Tumoren ($p = 0,49$; OR: 0,39; KI: 0,05 - 2,99); Multiples Myelom ($p = 1,0$; OR: 0,5; KI: 0,07 - 3,86); MDS ($p = 0,5$; OR: 1,67; KI: 0,2 - 12,55); ALL ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98), CLL ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); CML ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); andere, nicht weiter definierte Tumoren ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); aplastische Anämie ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); myeloproliferative Neoplasie ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); CMML ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); Plasmazelleukämie ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); biphänotypische Leukämie ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); Prolymphozytenleukämie ($p = 1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98).

4.1.4 Remissionsstatus

Zum Zeitpunkt des ersten positiven VRE-Abstriches war bei 161 von 432 Patienten (37,3%) die hämatologisch-onkologische Grunderkrankung erstdiagnostiziert worden, ohne dass bereits weitere Remissionskontrollen durchgeführt wurden. Weitere 115 (26,6%) Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt im Stadium der progredienten oder rezidivierten Erkrankung, 16 (3,7%) im Stadium der stabilen Erkrankung, 79 (18,3%) in einer kompletten Remission, 49 (11,3%) in einer partiellen Remission und 12 (2,8%) im Stadium der refraktären Erkrankung.

Unter den Patienten, die im weiteren Verlauf eine VRE-BSI erlitten hatten, befanden sich 7 von 16 Patienten (43,8%) im Stadium der Erstdiagnose ihrer Erkrankung. Bei 4 von 16 Patienten (25,0%) lag eine progrediente oder rezidivierte Erkrankung vor, während 5 von 16 Patienten (31,3%) sich in einer kompletten Remission befanden.

Bei den 154 von 416 Patienten (37,0%), die keine VRE-BSI entwickelt hatten, war zum Zeitpunkt des positiven Nachweises der VRE-Kolonisation ebenfalls das Stadium der Erstdiagnose vorherrschend. Bei weiteren 111 Patienten (26,7%) war die Erkrankung progredient oder rezidiert. Lediglich 16 Patienten (3,8%) befanden sich im Stadium einer stabilen Erkrankung, während 74 (17,8%) in kompletter Remission, 49 (11,8%) in partieller Remission und 12 (2,9%) in einem refraktären Krankheitszustand waren.

In der statistischen Auswertung konnte für keinen der erfassten Remissionsstatus ein signifikant häufigeres Auftreten in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI nachgewiesen werden. Nachfolgend werden die einzelnen Remissionsstatus sowie deren zugehörige p-Werte, Odds Ratios und Konfidenzintervalle aufgeführt:

Erstdiagnose (p=0,61; OR: 1,32; KI: 0,48 - 3,62), Progress/rezidierte Erkrankung (p=1,0; OR: 0,92; KI: 0,3 - 2,9), stabile Erkrankung (p=1,0; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); komplette Remission (p=0,19; OR: 2,1; KI: 0,71 - 6,23); partielle Remission (p=0,24; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); refraktäre Erkrankung (p=1,0; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98)

4.1.5 Chemotherapie

Von den insgesamt 432 Patienten erhielten 327 im Zeitraum von maximal sechs Monaten zuvor eine chemotherapeutische Behandlung. Bei 14 von 16 Patienten (87,5%) mit VRE-BSI war eine vorherige Chemotherapie dokumentiert. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI hatten 313 von 416 Patienten (75,2%) eine Chemotherapie erhalten.

Bei einem p-Wert von 0,38 konnte für die Variable „Chemotherapie“ keine statistisch signifikante Assoziation nachgewiesen werden. Die Odds Ratio lag mit einem Konfidenzintervall von 0,52 - 10,31 bei 2,3.

4.1.6 Hochdosis-Chemotherapie

Eine Hochdosis-Chemotherapie wurde 155 von 432 Patienten im Zeitraum von maximal 6 Monaten vor dem Nachweis der VRE-Kolonisation verabreicht. Unter den Patienten, die im weiteren Verlauf eine VRE-BSI entwickelt hatten, wurden 10 von 16 (62,5%) mit einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt. 145 von 416 (34,9%) Patienten entwickelten trotz zuvor verabreichter hochdosierter Chemotherapie keine VRE-BSI.

Eine hochdosierte Chemotherapie wurde signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI verabreicht (p=0,032). Die berechnete Odds Ratio für den Zusammenhang zwischen

Hochdosis-Chemotherapie und VRE-BSI betrug 3,1, mit einem Konfidenzintervall von 1,11 bis 8,74.

4.1.7 Antibiotikaeinnahme

Im Zeitraum von maximal 30 Tagen vor dem erstmaligen Nachweis einer VRE-Besiedelung erhielten 291 von 432 Patienten mindestens eine Antibiotikatherapie. Unter den 16 Patienten, die später eine VRE-BSI entwickelt hatten, hatten 9 Patienten (56,2%) zuvor eine antibiotische Behandlung erhalten. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI im Verlauf wurden 282 von 416 Patienten (67,8%) vor dem Nachweis der VRE-Kolonisation antibiotisch behandelt.

In der Gruppe mit VRE-BSI hatten 3 der 16 Patienten (18,8%) eine Behandlung mit Carbapenemen erhalten, während in der Gruppe ohne VRE-BSI 68 der 416 Patienten (16,3%) diese Therapie erhalten hatten. Weitere Antibiotikatherapien umfassten 2 Patienten (12,5%) in der VRE-BSI-Gruppe und 53 Patienten (12,7%) in der Gruppe ohne VRE-BSI, die mit Glykopeptiden behandelt wurden. Zudem wurden 6 Patienten (37,5%) in der VRE-BSI-Gruppe und 210 Patienten (50,5%) in der anderen Gruppe mit Betalaktamantibiotika in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren therapiert. Weitere Therapien betrafen 2 Patienten (12,5%) mit Breitspektrum-Cephalosporinen in der VRE-BSI-Gruppe und 47 Patienten (11,3%) in der Vergleichsgruppe. Kein Patient in der VRE-BSI-Gruppe, jedoch 20 Patienten (4,8%) in der Gruppe ohne VRE-BSI hatten antianaerob wirksame Antibiotika (Clindamycin oder Metronidazol) erhalten. 2 Patienten (12,5%) wurden in der VRE-BSI-Gruppe und 55 Patienten (13,2%) in der anderen Gruppe mit anderen, nicht weiter spezifizierten Antibiotika behandelt. Eine statistische Signifikanz im Hinblick auf eine antibiotische Vorbehandlung konnte nicht festgestellt werden (p -Wert=0,42). Bei einem Konfidenzintervall von 0,22 bis 1,68 lag die Odds Ratio für den Parameter der Antibiotikaeinnahme bei 0,61. Auch in Bezug auf die einzelnen Antibiotikaklassen zeigte sich keine signifikant häufigere Anwendung einer bestimmten Antibiotikaklasse bei Patienten mit VRE-BSI. Im Folgenden sind die erfassten Antibiotikaklassen samt der zugehörigen p -Werte, Odds Ratios und Konfidenzintervalle aufgeführt:

Carbapeneme ($p=0,73$; OR: 1,18; KI: 0,33 – 4,26); Chinolone ($p=0,71$; OR: 0,44; KI: 0,06 – 3,38); Glykopeptide ($p=1,0$; OR: 0,98; KI: 0,25 – 4,43); Betalaktamantibiotika mit Betalaktamaseinhibitor ($p=0,45$; OR: 0,59; KI: 0,21 – 1,65); ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); Breitspektrum-Cephalosporine ($p=0,7$; OR: 1,12; KI: 0,25 – 5,09); antianaerob wirksame Antibiotika ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98); andere, nicht spezifizierte Antibiotika ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,21 – 4,24)

		Keine VRE-BSI n=416	VRE-BSI n=16	Gesamt n=432	p-Wert	OR	95% KI
Alter (Mittelwert und Standardabweichung)		59,9 (±15,8)	58,9 (±12,7)	59,5 (±15,7)	0,44	1,0	0,97 – 1,03
Geschlecht	♂	252 (60,6%)	8 (50%)	260 (60,2%)	0,44	0,65	0,24 – 1,77
	♀	164 (39,4%)	8 (50%)	172 (39,8%)			
Remissions- status	Erstdiagnose	154 (37%)	7 (43,8%)	161 (37,3%)	0,61	1,32	0,48 – 3,62
	Progress/Rezidiv	111 (26,7%)	4 (25%)	115 (26,6%)	1,0	0,92	0,3 – 2,9
	stabile Erkrankung	16 (3,8%)	0 (0%)	16 (3,7%)	1,0	0,96	0,94 – 0,98
	komplette Remission	74 (17,8%)	5 (31,3%)	79 (18,3%)	0,19	2,1	0,71 – 6,23
	partielle Remission	49 (11,8%)	0 (0%)	49 (11,3%)	0,24	0,96	0,94 – 0,98
	refraktäre Erkrankung	12 (2,9%)	0 (0%)	12 (2,8%)	1,0	0,96	0,94 – 0,98
Akute myeloische Leukämie *		132 (31,7%)	12 (75%)	144 (33,3%)	<0,001	6,38	2,02 – 20,16
Chemotherapie		313 (75,2%)	14 (87,5%)	327 (75,7%)	0,38	2,3	0,52 – 10,31
Hochdosis-Chemotherapie		145 (34,9%)	10 (62,5%)	155 (35,9%)	0,032	3,1	1,11 – 8,74
Antibiotikaeinnahme		282 (67,8%)	9 (56,2%)	291 (67,4%)	0,42	0,61	0,22 – 1,68

Tabelle 2: Univariatanalyse der Patientenmerkmale

* Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wurde auf die Auflistung sämtlicher Grunderkrankungen, die in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI statistisch nicht signifikant häufiger vorkommen verzichtet. Eine detaillierte statistische Auswertung aller Grunderkrankungen ist im Kapitel 4.1.3 „Hämatologisch-onkologische Grunderkrankung“ zu finden.

4.2 VRE-Infektion

4.2.1 VRE-Genotyp

Die Bestimmung des Genotyps im Rahmen des VRE-Screenings ergab, dass 4 (0,9%) Patienten mit dem Genotyp VanA besiedelt waren. Die verbleibenden 428 (99,1%) waren durch den Genotyp VanB besiedelt. Darunter fielen alle (100%) Patienten mit VRE-BSI. Keiner der Patienten war mit beiden Genotypen besiedelt. Es zeigte sich kein statistisch signifikant häufigeres (p -Wert=0,99) Auftreten einer VRE-BSI bei einem der beiden detektierten Genotypen. Die Odds-Ratio betrug 1,0 bei einem Konfidenzintervall von 0,98 - 1,0.

4.2.2 VRE-Bakteriämie

Von den insgesamt 432 Patienten mit VRE-Kolonisation entwickelten 16 (3,7%) im weiteren Verlauf eine VRE-BSI, die als Hauptzielvariable der Studie definiert wurde. Die vorliegende Studie berücksichtigt ausschließlich VRE-kolonisierte Patienten, da eine gezielte Präselektion dieser Patienten durchgeführt wurde. Aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe von nicht VRE-kolonisierten Patienten ist es deshalb nicht möglich, eine Korrelation zwischen der VRE-Kolonisation und dem Auftreten einer VRE-BSI zu ziehen.

4.2.3 Anderer VRE-Fokus

Neben der VRE-BSI wurden bei 18 der 432 Patienten zusätzliche VRE-bedingte Infektionsherde in Form von Abszessen oder einer VRE-Bakteriurie (mit einer Bakterienzahl von mindestens 10^3 VRE ohne Mischflora) festgestellt. In der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI wiesen 3 von 16 Patienten (18,8%) einen weiteren VRE-Fokus auf. In der Gruppe ohne VRE-BSI war bei 15 von 416 Patienten (3,6 %) ein weiterer VRE-Fokus nachweisbar.

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung (p -Wert=0,024) der anderen VRE-Infektfoci in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI. Bei einem Konfidenzintervall von 1,59 - 24,0 betrug die Odds Ratio 6,17.

		Keine VRE- BSI n=416	VRE-BSI n=16	Gesamt n=432	p-Wert	OR	95% KI
VRE-Genotyp	VanA	4 (1%)	0 (0%)	4 (0,9%)	0,99	1,0	0,98 – 1,0
	VanB	412 (99%)	16 (100%)	428 (99,1%)			
Weitere VRE- Infektfoci		15 (3,6%)	3 (18,8%)	18 (4,2%)	0,024	6,17	1,59 – 24,0

Tabelle 3: Statistische Auswertung der VRE-Genotypen bei VRE-BSI sowie anderer VRE-Infektfoci

4.3 Risikofaktoren für eine VRE-BSI

4.3.1 Autologe Stammzelltransplantation

Autolog stammzelltransplantiert waren zum Zeitpunkt des ersten VRE-Nachweises im Rahmen des Screenings 40 von 432 Patienten (9,3%). Keiner dieser Patienten entwickelte im Anschluss eine VRE-BSI.

Statistisch konnte keine signifikante Erhöhung (p -Wert=0,38) der VRE-BSI-Häufigkeit in der Gruppe der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation. Die Odds Ratio betrug 0,96 bei einem Konfidenzintervall von 0,94 - 0,98.

4.3.2 Allogene Stammzelltransplantation

Vor dem erstmaligen Nachweis einer VRE-Besiedelung waren 79 von 432 Patienten allogene stammzelltransplantiert. In der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI hatten 3 von insgesamt 16 Patienten (18,8%) zuvor eine allogene HSZT erhalten. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI waren 76 von 416 Patienten (18,3%) vor dem VRE-Erstnachweis allogene stammzelltransplantiert.

Die Odds Ratio betrug 1,03 bei einem Konfidenzintervall von 0,29 - 3,71. Es zeigte sich kein signifikant häufiger Auftreten von allogenen stammzelltransplantierten Patienten in der Gruppe der VRE-BSI-Patienten.

4.3.3 Immunsuppression

Zum Zeitpunkt des ersten positiven VRE-Screening-Abstriches erhielten 116 von 432 Patienten eine immunsuppressive Medikation. Von den 16 Patienten, die im Verlauf eine VRE-BSI entwickelten, waren 3 Patienten (18,8%) immunsupprimiert. In der Gruppe der 416 Patienten ohne VRE-BSI im Verlauf erhielten 113 Patienten (27,2%) zum Zeitpunkt des VRE-Kolonisationsnachweises immunsuppressive Medikamente.

Es konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen immunsupprimierten Patienten und Patienten ohne Immunsuppression bezüglich einer VRE-BSI festgestellt werden (p -Wert=0,58). Die Odds Ratio betrug 0,62. Das Konfidenzintervall war dabei 0,17 - 2,21.

4.3.4 Neutropenie

118 von insgesamt 432 Patienten wiesen zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises eine Neutropenie auf. Unter den 16 Patienten mit VRE-BSI hatten 4 Patienten (25%) zum Zeitpunkt des ersten VRE-Kolonisationsnachweises eine Neutropenie. In der Gruppe der 416 Patienten ohne VRE-BSI waren 114 (27,4%) Patienten zu diesem Zeitpunkt ebenfalls neutropen.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert=1,0) zwischen neutropenen und nicht-neutropenen Patienten nachgewiesen werden. Bei einem Konfidenzintervall von 0,28-2,79 betrug die Odds Ratio 0,88.

4.3.5 Andere bakterielle oder fungale Blutstrominfektionen

In der gesamten Studienpopulation erlitten 199 von 432 Patienten mindestens eine bakterielle oder fungale BSI, welche nicht durch VRE verursacht wurde. Von den 16 Patienten mit einer durch VRE bedingten BSI stammten 15 Patienten (93,7%) aus dieser Gruppe. In der Gruppe der 416 Patienten, die keine VRE-BSI entwickelten, entwickelten 184 Patienten (44,2%) eine andere bakterielle oder fungale Infektion. Die statistische Auswertung aller nachgewiesenen non-VRE-BSI-Erreger ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Bezüglich des Risikofaktors der mindestens einmaligen anderen bakteriellen oder fungalen BSI zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung (p -Wert<0,001) für die Gruppe der Patienten mit VRE-BSI. Hierbei war die Odds Ratio für eine andere Bakteriämie bzw. Fungämie bei 18,91. Das Konfidenzintervall wurde mit 2,48 - 144,51 angegeben.

4.3.6 Multiresistente Erreger

Bei 76 von insgesamt 432 Patienten wurde eine Besiedelung mit einem weiteren multiresistenten Erreger nachgewiesen. Zwei der 16 Patienten (12,5%) aus der VRE-BSI-Gruppe wiesen gleichzeitig eine Besiedelung mit einem weiteren multiresistenten Erreger auf. 74 von 416 Patienten (17,8%) wiesen ebenfalls neben der VRE-Kolonisation eine Besiedelung mit mindestens einem weiteren multiresistenten Erreger auf, jedoch ohne an einer VRE-BSI im Verlauf zu erkranken. In den beiden Patientengruppen, die entweder eine VRE-BSI entwickelten oder nicht, wurde die Verteilung weiterer multiresistenter Erreger wie folgt festgestellt: In der Gruppe mit VRE-BSI wurde bei zwei der insgesamt 16 Patienten (12,5%) eine Besiedelung mit 3-MRGN bzw. ESBL-produzierenden Erregern nachgewiesen. In der Gruppe ohne VRE-BSI waren von 416 Patienten 55 (13,2%) mit 3-MRGN und 54 Patienten (13%) mit ESBL-produzierenden Erregern kolonisiert. Bei den Patienten mit VRE-BSI wurde keine Besiedelung mit MRSA oder 4-MRGN festgestellt. Im Gegensatz dazu wiesen 4 von 416

Patienten (1%) der Gruppe ohne VRE-BSI eine MRSA-Besiedelung auf, während 15 Patienten (3,6%) mit 4-MRGN kolonisiert waren.

Bei einer Odds Ratio von 0,66 und einem Konfidenzintervall von 0,15 bis 3,0 konnte in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI keine statistisch signifikant (p -Wert=0,75) häufigere Kolonisation mit mindestens einem weiteren multiresistenten Erreger beobachtet werden.

Auch eine Kolonisation der jeweiligen multiresistenten Erreger zeigte sich unter den Patienten mit VRE-BSI nicht signifikant häufiger. Im Folgenden sind die einzelnen multiresistenten Erreger sowie deren zugehörige p -Werte, Odds Ratios und Konfidenzintervalle aufgeführt: 3-MRGN ($p=1,0$; OR: 0,94; KI: 0,21 – 4,24); ESBL ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,21 – 4,33); MRSA ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,95 - 0,98); 4-MRGN ($p=1,0$; OR: 0,96; KI: 0,94 - 0,98).

4.3.7 *Clostridioides difficile*-Infektion

Im gesamten Kollektiv wurden vor, während oder nach dem Erstdnachweis einer VRE-Kolonisation bei 57 von 432 Patienten Infektionen mit *Clostridioides difficile* festgestellt. In der VRE-BSI-Gruppe wurde bei 5 von 16 Patienten (31,3%) im Verlauf eine *Clostridioides difficile*-Infektion nachgewiesen. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI im Verlauf erkrankten 52 von 416 Patienten (12,5%) an einer *Clostridioides difficile*-Infektion.

In der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI trat eine *Clostridioides difficile*-Infektion statistisch signifikant häufiger auf (p -Wert=0,046). Die Odds Ratio bezüglich der Infektion mit *Clostridioides difficile* lag bei einem Konfidenzintervall von 1,06 - 9,52 bei 3,18.

	Keine VRE-BSI n=416	VRE-BSI n=16	Gesamt n=432	p-Wert	OR	95% KI
Autologe HSZT	40 (9,6%)	0 (0,0%)	40 (9,3%)	0,38	0,96	0,94 – 0,98
Allogene HSZT	76 (18,3%)	3 (18,8%)	79 (18,3%)	1,0	1,03	0,29 – 3,71
Immunsuppression	113 (27,2%)	3 (18,8%)	116 (26,9%)	0,58	0,62	0,17 – 2,21
Neutropenie	114 (27,4%)	4 (25,0%)	118 (27,3%)	1,0	0,88	0,28 – 2,79
Andere bakterielle oder fungale BSI *	184 (44,2%)	15 (93,7%)	199 (46,1%)	<0,001	18,91	2,48 – 144,51
MDR-Kolonisation *	74 (17,8%)	2 (12,5%)	76 (17,6%)	0,75	0,66	0,15 – 3,0
<i>Clostridioides difficile</i> - Infektion	52 (12,5%)	5 (31,3%)	57 (13,2%)	0,046	3,18	1,06 – 9,52

Tabelle 4: Univariatanalyse der Risikofaktoren

* Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wurde auf die Auflistung sämtlicher non-VRE-BSI und MDR-Kolonisationen verzichtet. Eine detaillierte statistische Auswertung dieser Variablen ist in Tabelle 5 bzw. im Kapitel 4.3.6 „Multiresistente Erreger“ zu finden.

	Keine VRE- BSI n=416	VRE-BSI n=16	Gesamt n=432	p-Wert	OR	95% KI
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	98 (23,6%)	10 (62,5%)	108 (25,1%)	0,001	5,39	1,91 – 15,2
<i>Staphylococcus hominis</i>	38 (9,1%)	6 (37,5%)	44 (10,2%)	0,003	5,97	2,06 – 17,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	36 (8,7%)	5 (31,3%)	41 (9,5%)	0,012	4,8	1,6 – 14,57
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (3,8%)	1 (6,3%)	17 (3,9%)	0,48	1,67	0,21 – 13,4
<i>Streptococcus spp.</i>	17 (4,1%)	0 (0,0%)	17 (3,9%)	1,0	0,96	0,94 – 0,98
<i>Escherichia coli</i>	46 (11,1%)	4 (25,0%)	50 (11,6%)	0,1	2,68	0,83 – 8,67
<i>Proteus spp.</i>	6 (1,4%)	1 (6,3%)	7 (1,6%)	0,23	4,54	0,51 – 40,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (0,5%)	0,001	0,033	0,19 – 0,55
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (6,5%)	7 (43,8%)	34 (7,9%)	<0,001	11,21	3,9 – 32,41
<i>Enterococcus spp.</i>	29 (7,0%)	3 (18,8%)	32 (7,4%)	0,11	3,08	0,83 – 11,4
<i>Citrobacter spp.</i>	3 (0,7%)	0 (0,0%)	3 (0,7%)	1,0	0,97	0,95 – 0,98
<i>Enterobacter spp.</i>	6 (1,4%)	2 (12,5%)	8 (1,9%)	0,032	9,76	1,8 – 52,73
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (0,5%)	1 (6,3%)	3 (0,7%)	0,11	13,8	1,19 – 16,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (5,3%)	3 (18,8%)	25 (5,8%)	0,058	4,12	1,1 – 15,54
Anaerobier	8 (1,9%)	2 (12,5%)	10 (2,3%)	0,049	7,29	1,42 – 37,5
Andere Gram +	16 (3,8%)	4 (25,0%)	20 (4,6%)	0,004	8,33	2,42 – 82,7
Andere Gram -	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	1,0	0,96	0,95 – 0,98
<i>Candida spp.</i>	15 (3,6%)	2 (12,5%)	17 (3,9%)	0,13	3,82	0,8 – 18,33
<i>Prototheca zopfii</i>	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1,0	0,96	0,95 – 0,98

Tabelle 5: Statistik der verschiedenen in Blutkulturen detektierten non-VRE-Erreger. Mehrfache BSI mit demselben Erreger wurden nur einmal berücksichtigt.

4.4 Erkrankungsverlauf und Überleben

4.4.1 Intensivverlegung

Im Verlauf der Behandlung wurden insgesamt 68 von 432 Patienten mindestens einmal auf eine Intensivstation verlegt. Unter den 16 Patienten, bei denen eine VRE-bedingte BSI nachgewiesen wurde, war bei zwei (12,5%) eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI wurden von 416 Patienten 66 (15,9%) auf eine Intensivstation verlegt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert=1,0) bezüglich einer Verlegung auf eine Intensivstation bei einer Odds Ratio von 0,76 und einem Konfidenzintervall von 0,17-3,41.

4.4.2 Ein-Jahres-Überleben

Bei 16 der insgesamt 432 Patienten dieser Studie war das Überleben nicht eindeutig zu klären, weshalb diese Patienten nicht in die Überlebensstatistik einbezogen werden konnten. Von den 416 Patienten, für welche Dokumente zur klaren Zuordnung eines Überlebens vorhanden waren, überlebten 225 mindestens ein Jahr nach dem Erstnachweis einer VRE-Kolonisation. In der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI überlebten 8 von 16 Patienten (50%) die ersten 12 Monate nach VRE-Kolonisationsnachweis. Dem gegenüber überlebten 217 von 400 Patienten (54,3%) ohne VRE-BSI diesen Zeitraum.

Ein statistisch signifikanter (p -Wert=0,8) Unterschied im Ein-Jahres-Überleben konnte nicht festgestellt werden. Die Odds Ratio lag bei einem Konfidenzintervall von 0,31-2,32 bei 0,85.

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation für das erste Jahr nach VRE-Nachweis dargestellt. Diese beinhaltet ausschließlich Daten der Patienten, bei welchen eine zweifelsfreie Klärung des Ein-Jahres-Überleben erfolgen konnte.

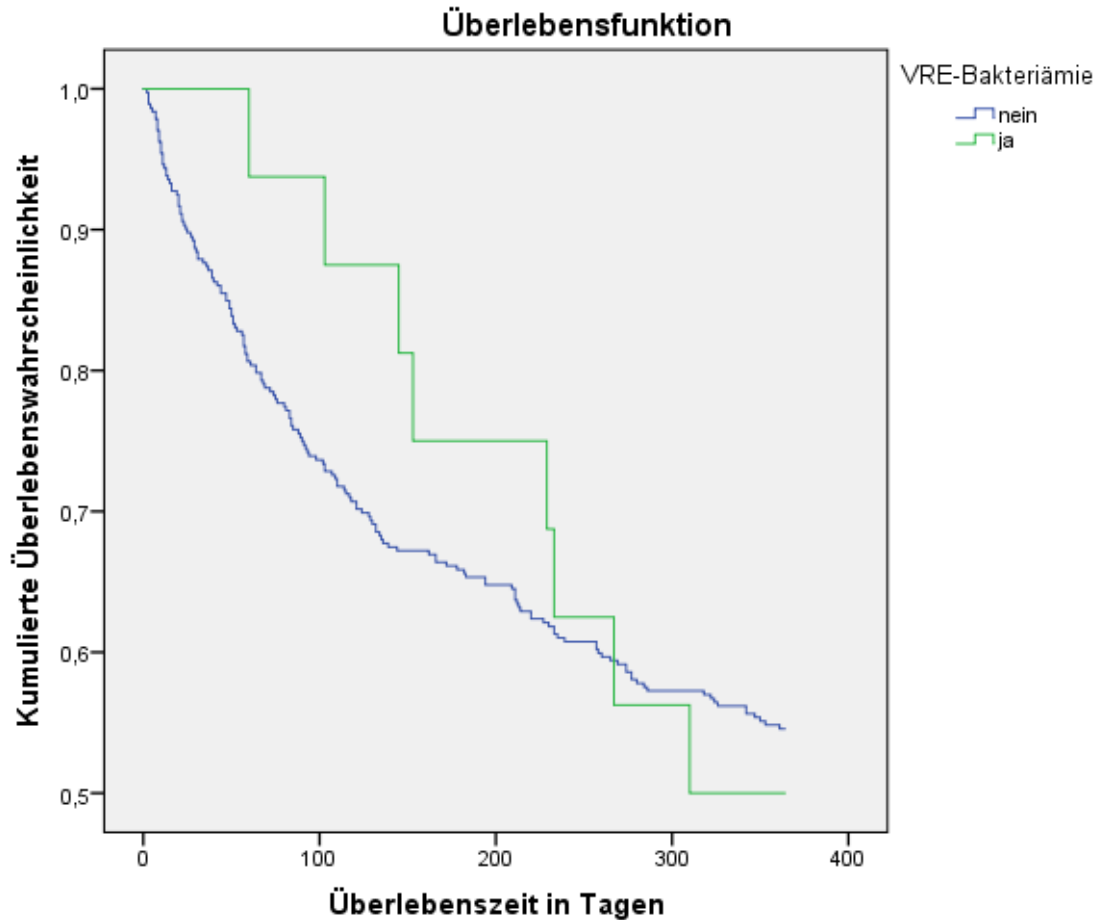


Abbildung 3: Kaplan-Maier-Überlebenskurve des Ein-Jahres-Überleben von Patienten mit (grün) und ohne (blau) VRE-BSI; Darstellung der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit in Tagen

4.4.3 30-Monate-Überleben

Um verlässliche Daten bezüglich eines längerfristigen Überlebens zu sichern, wurde der Beobachtungszeitraum diesbezüglich auf 2,5 Jahre, also 30 Monate nach erstem positivem VRE-Nachweis erweitert. Bei 16 der insgesamt 432 Patienten konnte das Überleben nicht geklärt werden. Von den verbleibenden 416 Patienten überlebten 177 mindestens 30 Monate. In der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI überlebten 5 von 16 Patienten (31,3%) die 30 Monate nach dem Erstnachweis einer VRE-Kolonisation. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI überlebten 172 von 400 Patienten (43%) diesen Zeitraum.

Auch hinsichtlich eines längerfristigen Überlebens im Rahmen von 30 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied (p -Wert=0,44) bei einer Odds Ratio von 0,6 und einem Konfidenzintervall von 0,21-1,77 festgestellt werden. Allerdings zeichnete sich ein nach ca. 12 Monaten beginnender Trend zu einer geringeren Überlebensrate der Patienten mit VRE-bedingter Blutstrominfektion ab.

Nachfolgend ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation für das 30-Monate-Überleben dargestellt. In dieser Darstellung wurden 16 Patienten ausgeschlossen, bei denen das Überleben nach 30 Monaten nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte.

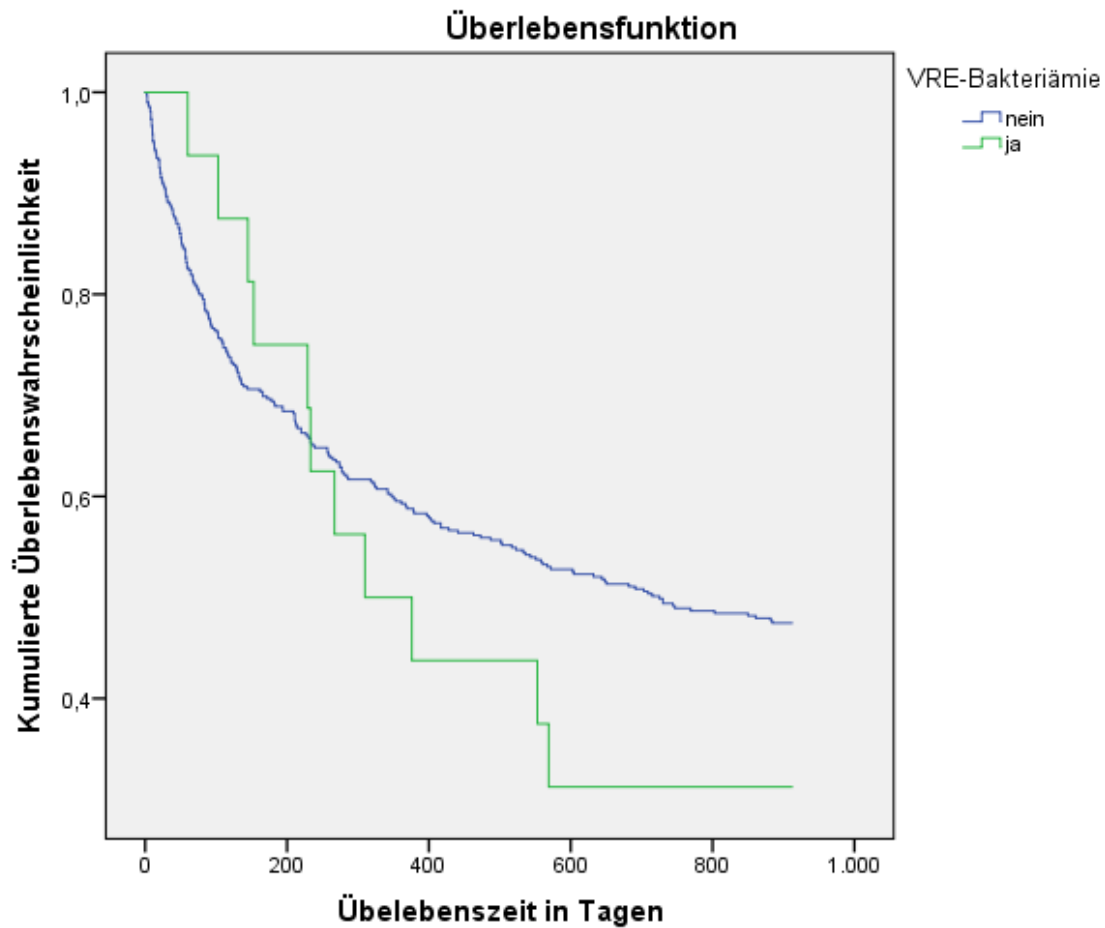


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des 30-Monate-Überleben von Patienten mit (grün) und ohne (blau) VRE-BSI; Darstellung der kumulierten Überlebenschance in Tagen

	Keine VRE-BSI n=416	VRE-BSI n=16	Gesamt n=432	p-Wert	OR	95% KI
12 Monate überlebt	217/400 (54,3%)	8 (50%)	225/416 (54,1%)	0,8	0,85	0,31 – 2,32
30 Monate überlebt	172/400 (43%)	5 (31,3%)	177/416 (42,5%)	0,44	0,6	0,21 – 1,77
Verlegung auf Intensivstation	66 (15,9%)	2 (12,5%)	68 (15,7%)	1,0	0,76	0,17 – 3,41

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung des Erkrankungsverlaufs und Überlebens

4.5 Multivariatanalyse

Für die multivariate Analyse der Daten wurde eine binär logistische Regression mit den Parametern allogene Stammzelltransplantation, Neutropenie, Immunsuppression und Antibiotikaeinnahme angewandt. Die Analyse ergab für die allogene Stammzelltransplantation keine statistisch signifikante Veränderung (p-Wert=0,5) bei einer Odds Ratio von 1,74 und einem Konfidenzintervall von 0,33-8,46. Beim Parameter der Neutropenie (p-Wert=0,86) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer Odds Ratio von 0,91 und einem Konfidenzintervall von 0,28-3,0 entdeckt. Ebenso ergab die multivariate Analyse weder für eine Immunsuppression (p-Wert=0,33) mit einer Odds Ratio von 0,46 und einem Konfidenzintervall von 0,1-2,2, noch für den Parameter der Antibiotikaeinnahme (p-Wert=0,34) mit einer Odds Ratio von 0,61 und einem Konfidenzintervall von 0,22-1,7 einen statistisch signifikanten Unterschied.

	p-Wert	OR	95% KI
Allogene Stammzelltransplantation	0,5	1,74	0,36 - 8,46
Neutropenie	0,86	0,91	0,28 - 3,0
Immunsuppression	0,33	0,46	0,1 - 2,2
Antibiotikaeinnahme	0,34	0,61	0,22 - 1,7

Tabelle 7: Zusammengefasste Ergebnisse der multivariaten Analyse, welche mit Hilfe einer binär logistischen Regression ermittelt wurden

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurde für die Jahre 2017 und 2018 anhand von insgesamt 432 mit VRE kolonisierten Patienten mit hämatologischen und onkologischen Grunderkrankungen die Inzidenz einer VRE-BSI ermittelt. Zusätzlich wurde nach Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI gesucht.

Von den insgesamt 432 Patienten entwickelten 16 (3,7%) eine VRE-BSI. Unter den untersuchten Variablen zeigte sich, dass das Vorliegen einer AML als Grunderkrankung sowie eine zuvor verabreichte, hochdosierte Chemotherapie Risikofaktor für das spätere Vorliegen einer VRE-BSI darstellen. Klinisch relevante Parameter, wie eine allogene oder autologe HSZT, Immunsuppression oder Neutropenie hatten wie auch das Alter oder Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die Entwicklung einer VRE-BSI.

Bei Patienten, welche eine VRE-BSI entwickelten, zeigten sich im Verlauf signifikant häufiger Komplikationen in Form von weiteren, non-VRE-Bakteriämien, anderen VRE-Infektionsfoci und Infektionen mit *Clostridioides difficile*.

Patienten mit einer VRE-BSI mussten dabei nicht häufiger auf eine Intensivstation verlegt werden als Patienten ohne VRE-BSI. Es zeigte sich jedoch, wenn auch statistisch nicht signifikant, ein tendenziell schlechteres Gesamtüberleben nach 30 Monaten in der Gruppe der Patienten mit VRE-Infektion.

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

5.2.1 Patientenmerkmale

Das in dieser Studie untersuchte Studienkollektiv bestand aus Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankungen, welche sich in stationärer Behandlung befanden und im Rahmen dieser stationären Behandlung mit VRE kolonisiert waren. Wie sich zuvor in Studien zeigte, besteht für dieses Kollektiv sowohl ein erhöhtes Risiko bezüglich einer VRE-Besiedelung als auch einer VRE-BSI (91, 127, 130, 152-154).

In dieser Studie waren Patienten, welche eine VRE-BSI entwickelten, durchschnittlich gleich alt, wie jene, welche nicht unter einer VRE-BSI litten (59 Jahre vs. 60 Jahre). Insgesamt waren mehr Männer (61%) als Frauen (39%) mit VRE kolonisiert. Bei Patienten mit VRE-BSI zeigte sich ein Gleichgewicht mit jeweils 50% weiblichen und männlichen Patienten. Die Beobachtungen zur Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb dieser Studie spiegeln die demografische Zusammensetzung der Patientengruppe auf den hämatologisch-onkologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz wider. Insbesondere die Altersverteilung lässt sich durch die Häufigkeitsgipfel der im vorliegenden Kollektiv beobachteten hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen erklären (155). Die Mehrheit dieser Erkrankungen treten in höherem Lebensalter auf, was die Altersverteilung des Gesamtkollektiv entsprechend beeinflusst. Zusätzlich spiegelt sich anhand des durchschnittlichen Alters der Patienten in der vorliegenden Studie wider, dass das Alter ab 60 Jahren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine VRE-Kolonisation und damit dem wichtigsten Risikofaktor für eine VRE-bedingte Blutstrominfektion verbunden ist (156). Die Gründe hierfür sind multifaktorieller Natur. Zum einen geht das höhere Alter häufig mit einer Multimorbidität einher, zum anderen tragen Unter- und Mangelernährung sowie verschiedene medikamentöse Therapien zu einer Schwächung des Immunsystems und zu Dysbalancen im gastrointestinalen Mikrobiom bei. Diese Faktoren begünstigen die Kolonisation und die anschließende Infektion mit multiresistenten Erregern. (157). Ein ähnliches Bild zeigt sich bezüglich der Geschlechterverteilung. Das Geschlecht war kein signifikanter Faktor für die Entstehung einer VRE-BSI. Ein gegenteiliger Hinweis hierfür wird auch in anderen Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven nicht geliefert (126, 158).

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich zu anderen Studien, die Patientenkollektive mit einem ähnlichen Profil an Grunderkrankungen untersuchten, eine weitgehend übereinstimmende Alters- und Geschlechterverteilung (126, 154, 156, 159).

Erfasst wurde auch die hämatologische oder onkologische Grunderkrankung der Patienten. Die Mehrzahl der Grunderkrankungen entfiel auf akute myeloische Leukämien (33,6%) Lymphome (23,4%) und solide Tumoren (14,4%).

Andere Studien, die ähnliche Rahmenbedingungen wie die vorliegende Studie aufwiesen, zeigten vergleichbare Prävalenzen der Grunderkrankungen (159-162). In einer ähnlichen Studie von Suntharam et al. war ebenfalls die akute myeloische Leukämie mit 20% die häufigste Grunderkrankung, gefolgt von Lymphomen (16%) und Multiplen Myelomen (14%) (159). Insgesamt ist eine sorgfältige Analyse der jeweils zu vergleichenden Studien unerlässlich. Die Prävalenzen der verschiedenen Grunderkrankungen in Kollektiven, die unter dem Begriff „hämatologisch-onkologisch“ zusammengefasst werden, weisen teils erhebliche Schwankungen auf. Dies wird besonders anschaulich anhand der Studien von Marchi et al. und Hristova et al., die jeweils „hämatologisch-onkologische“ Patientenkollektive untersuchten. Marchi et al. untersuchten hauptsächlich VRE-kolonisierte Patienten mit akuten Leukämien in der Induktionsphase, während das Patientenkollektiv in der Studie von Hristova et al. fast ausschließlich aus Patienten mit chronischen Leukämien, aber auch kardiologischen und pneumologischen Erkrankungen bestand. Die Prävalenz einer invasiven VRE-Infektion in diesen Studien wies eine entsprechende große Diskrepanz auf, mit 50% bei Marchi et al. im Vergleich zu 0% bei Hristova et al. (160, 161). An diesem Beispiel wird deutlich, wie unterschiedliche Definitionen eines hämatologisch-onkologischen Patientenkollektivs die Ergebnisse, insbesondere jedoch die Prävalenz einer VRE-BSI beeinflussen können. Diese Heterogenität schränkt maßgeblich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse anderer Studien mit denen der vorliegenden Studie ein.

Der in der vorliegenden Studie hohe, bei über der Hälfte liegende Anteil an Patienten mit AML und Lymphomen lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. Einerseits gehören diese Erkrankungen zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien in Deutschland (150). Andererseits gehen diese Erkrankungen, insbesondere die AML, in aller Regel mit einer mehrwöchigen stationären Behandlung einher.

In vielen Studien zeigte sich bisher, dass die akuten Leukämien, und im Speziellen die AML, einen Risikofaktor für die Besiedelung mit VRE darstellen (91, 126, 154, 163, 164). Eine Untersuchung dieser Thematik konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfolgen, da das Kollektiv der vorliegenden Studie ausschließlich aus VRE-kolonisierten Patienten bestand. Eine Kontrollgruppe mit Patienten ohne VRE-Besiedelung war somit nicht in der Studie inbegriffen. Die AML ist jedoch nicht nur mit einer Besiedelung, sondern auch mit einer Infektion mit VRE assoziiert, was im Rahmen dieser Studie untersucht und bestätigt wurde. Bei Patienten mit VRE-BSI stellte die AML die einzige Grunderkrankung dar, die signifikant häufiger auftrat ($p < 0,001$) als bei Patienten ohne VRE-BSI. Die wahrscheinliche Ursache für die höhere Häufigkeit von AML-Patienten in der VRE-BSI-Gruppe liegt in der Behandlung der AML. Diese ist in der Regel deutlich intensiver als die Behandlung chronischer hämatologischer Erkrankungen. Neben der oft mehrwöchigen Hospitalisierungszeit beinhaltet

die Therapie häufig die Anwendung hochdosierter Chemotherapien im Rahmen der Induktionsphase, was zu einer anschließenden Neutropenie führt. Weitere AML-therapieassoziierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI sind zusätzliche Maßnahmen wie eine allogene HSZT und die Anwendung von Immunsuppressiva zur Behandlung der GvHD (8, 90, 124). Eine differenzierte Exploration der in der vorliegenden Studie erfassten Rohdaten zeigte ein gehäuftes Vorliegen dieser begleitenden Risikofaktoren bei AML-Patienten. Insbesondere das in der vorliegenden Studie ebenfalls signifikant häufigere Auftreten einer VRE-BSI bei hochdosiert chemotherapeutisch behandelten Patienten unterstreicht diese Zusammenhänge.

Im Gegensatz hierzu stehen die chronischen hämatologischen Erkrankungen und solide Tumoren. Auffällig in einer vergleichbaren Studie von Matar et al. war, dass die Rate an VRE-BSI bei Patienten mit soliden Tumoren signifikant geringer war als bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (91). Diese Beobachtung konnte auch in der vorliegenden Studie gemacht werden ($p=0,49$). Der Grund für die insgesamt niedrigere Prävalenz der VRE-Infektion bei Patienten mit einer soliden Tumorerkrankung und chronischen hämatologischen Erkrankungen dürfte in der deutlich weniger intensiven Chemotherapie liegen. Eine damit in Verbindung stehend kürzere oder meist fehlende Neutropenie-Phase sowie das Fehlen der damit assoziierten Komplikationen tragen vermutlich dazu bei, dass VRE-Infektionen seltener auftreten. Zudem führt die seltenere notwendige antibiotische Behandlung zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit der VRE-Kolonisation, welche als der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-BSI gilt (91).

Ebenso wie die vorliegende Grunderkrankung wurde auch der jeweilige Remissionsstatus zum Zeitpunkt des Nachweises einer VRE-Kolonisation erfasst. Bei über der Hälfte der Patienten lag eine unkontrollierte Grunderkrankung (Rezidiv/Progress bzw. therapierefraktäre Erkrankung) vor oder die Patienten befanden sich in einer partiellen oder kompletten Remission. Bei dem überwiegenden Teil dieser Patienten wurden im Rahmen des Therapieregimes mehrfach Chemotherapien durchgeführt. Für diese Patienten mit Chemotherapien, nachfolgender Neutropenie und infektiologischen Komplikationen besteht nach Webb et al. ein erhöhtes Risiko für Dysbalancen des gastrointestinalen Mikrobioms. Aus der dadurch möglichen Überrepräsentation von VRE im Gastrointestinaltrakt in Verbindung mit einer Schädigung der Schleimhautbarriere kann es zu Translokation von VRE in den Blutstrom und somit zu einer Infektion mit VRE kommen (97).

Bei knapp 40% der Patienten wurde der VRE-Erstnachweis zu einem Zeitpunkt erbracht, in welchem sich die jeweiligen Patienten im Stadium der Erstdiagnose befanden. Das bedeutet, dass diese Patienten nicht bereits mehrfache Chemotherapien mit Neutropenie-Phasen und damit verbundenen Infektionskomplikationen hatten. Nach dem pathophysiologischen Modell

von Webb et al. ist in dieser Subgruppe demnach kein erhöhtes Risiko für eine VRE-BSI zu erwarten (97).

Dieser über das gesamte Kollektiv hinweg ausgleichende Effekt wird auch in andere Studien beobachtet (19, 156, 165). Insgesamt ließ sich in der vorliegenden Studie aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Grunderkrankungen innerhalb des jeweiligen Remissionsstatus keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Remissionsstatus und der Entwicklung einer VRE-BSI feststellen. Ein anschauliches Beispiel hierfür sind die AML, die als häufigste Grunderkrankung, sowie die soliden Tumoren, die als dritthäufigste Grunderkrankung in der vorliegenden Studie identifiziert wurden. Bei einem übereinstimmenden Remissionsstatus, etwa im Fall eines Rezidivs, können die Behandlungsintensitäten jedoch stark variieren. So umfasst die Therapie der AML im Rezidiv häufig eine erneute Induktionschemotherapie gefolgt von einer HSZT, wobei sowohl eine Neutropenie aufgrund der vorangegangenen Hochdosis-Chemotherapie als auch eine GvHD mit entsprechender immunsuppressiver Medikation in dieser Konstellation zu erwarten sind. Im Gegensatz dazu wird bei einem Rezidiv einer soliden Tumorerkrankung in der Regel eine weniger intensive Chemotherapie angestrebt, was dazu führt, dass die begleitenden, therapiebedingten Risikofaktoren in dieser Patientengruppe deutlich seltener auftreten. Dies führt trotz eines gleichen Remissionsstatus zu einer unterschiedlichen Ausprägung des Risikoprofils für die Entwicklung einer VRE-BSI bei den einzelnen Patienten. Es ist anzunehmen, dass sich die unterschiedlichen Risikoprofile bei der Analyse des Remissionsstatus innerhalb des gesamten Kollektivs gegenseitig ausgleichen, sodass es zu keinem signifikant häufigeren Auftreten von VRE-BSI im Kontext eines Remissionsstatus kommt.

Erfasst wurde ebenfalls, ob die Patienten bis zu sechs Monate vor dem Erstdiagnose einer VRE-Besiedelung zytostatisch behandelt wurden. Unter den zytostatisch behandelten Patienten wurde zudem eine gesonderte Auswertung derjenigen vorgenommen, die eine hochdosierte Chemotherapie im Rahmen der Induktionsphase bei akuten Leukämien und Lymphomen beziehungsweise der Konditionierungsphase bei multiplen Myelomen erhalten hatten. Mehr als drei Viertel der Patienten hatten in diesem Zeitraum eine Chemotherapie erhalten, wobei etwa ein Drittel aller Patienten hochdosiert behandelt wurden. Hochdosiert chemotherapeutisch behandelte Patienten litten im weiteren Verlauf signifikant häufiger ($p=0,032$) an einer VRE-BSI.

Bislang hat keine Studie den Zusammenhang zwischen einer VRE-Infektion und einer vorangegangenen Chemotherapie in einer Studienpopulation mit einem so heterogenen Profil an Grunderkrankungen untersucht. Der überwiegende Teil der Studien beschäftigt sich mit homogeneren Patientenkollektiven wie am Beispiel einer Studie von Ballo et al.. Hierbei wird

zwar der Einfluss einer Infektion mit einem multiresistenten Organismus auf Faktoren wie Hospitalisierungszeit, Komplikationsrate und Mortalität untersucht. Jedoch besteht das Kollektiv nur aus Patienten mit AML, welche allesamt hochdosiert zytostatisch behandelt wurden (166).

Die unterschiedliche Korrelation bezüglich einer VRE-BSI zwischen der Variable „Chemotherapie“ und der hochdosierten chemotherapeutischen Behandlung lässt sich durch eine genauere Betrachtung der Datenerfassung erklären. Unter der Variable „Chemotherapie“ wurden sämtliche chemotherapeutischen Behandlungen zusammengefasst, sodass sowohl palliative Chemotherapien und Chemotherapien bei soliden Tumoren als auch die unter „Hochdosis-Chemotherapie“ zusammengefassten Induktions- und Konditionierungschemotherapien erfasst wurden. Palliative Chemotherapien bzw. Chemotherapien bei soliden Tumoren führen im Vergleich zu hochdosierten Induktions- und Konditionierungschemotherapien in der Regel zu einer deutlich kürzeren oder nicht ausgeprägten Neutropenie. Die Heterogenität der unter der Variable „Chemotherapie“ zusammengefassten chemotherapeutischen Behandlungsregime bedingt in der vorliegenden Studie, dass die Variable „Chemotherapie“ bei Patienten mit VRE-BSI nicht signifikant häufiger vorkam.

Im Gegensatz dazu lässt sich das signifikant häufigere Auftreten einer hochdosierten Chemotherapie bei Patienten mit VRE-BSI ebenfalls durch die spezifische Wirkung und die Anwendungsfelder dieser Chemotherapien erklären. Hochdosierte Chemotherapien werden insbesondere im Rahmen von Induktions- oder Konditionierungschemotherapien eingesetzt und gehen in der vorliegenden Studie häufig einer HSZT voraus. Dass dies in der vorliegenden Studie zutrifft, wird durch das ebenfalls signifikant häufigere Auftreten einer AML als Grunderkrankung bei Patienten mit VRE-BSI untermauert. Die AML ist in der vorliegenden Studie der häufigste Grund einer hochdosierten Chemotherapie.

Neben der myelosuppressiven Wirkung führen hochdosierte zytostatische Behandlungen zu einer Dysbalance des gastrointestinalen Mikrobioms und in Verbindung mit der zytostatika-induzierten Mucosaschädigung kommt es zur Translokation von Keimen in den Blutstrom (97). In der Auswertung der vorliegenden Studie bezüglich der non-VRE-BSI finden sich entsprechende Hinweise hierfür. Besonders *Enterobacter* spp. und *Klebsiella pneumoniae*, die ebenfalls als opportunistische Erreger gelten, traten unter den Patienten mit VRE-BSI signifikant häufiger auf. Dies stützt die Annahme einer durch hochdosierte Chemotherapie induzierten Mucosaschädigung, welche die Translokation opportunistischer Erreger in die Blutbahn begünstigt. In Summe erklären diese Faktoren das signifikant häufigere Auftreten einer VRE-BSI bei Patienten mit vorheriger hochdosierter Chemotherapie.

Nicht nur durch eine Chemotherapie-induzierte Neutropenie und Mucosaschädigung kann es zu Infektionen mit opportunistischen Krankheitserregern kommen. Auch die im Rahmen der

Behandlung notwendigen Maßnahmen wie zum Beispiel invasive diagnostische Interventionen oder implantierte Katheter und Port-Systeme bringen das Risiko einer invasiven Infektion mit sich. Bei hämatologisch-onkologischen Patienten sind meist mehrere dieser Faktoren zu finden. Das führt dazu, dass bei diesen Patienten Infektionen zu den häufigsten Komplikationen gehören und die Behandlung dieser Infektionen einen intensiven Einsatz von Antibiotika notwendig macht (167).

Da antibiotische Therapien einen der treibenden Faktoren für bakterielle Resistenzentwicklung darstellen, wurde im Rahmen dieser Studie die Antibiotikaexposition bis maximal 30 Tage vor Erstdiagnose einer VRE-Kolonisation erfasst (37, 39). Über zwei Drittel aller Patienten erhielten in den 30 Tagen vor dem VRE-Erstdiagnose mindestens eine antibiotische Therapie.

Beobachtungen mehrerer Studien zeigen, dass Enterokokken bei längerem und häufigerem Antibiotikaeinsatz einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Spezies haben (168-171). In einer Studie von Donskey et al. konnte in Stuhlproben eine signifikante Zunahme der VRE-Besiedelungsdichte während des Einsatzes von anaerob wirksamen Antibiotika festgestellt werden. Die erhöhte Besiedelungsdichte kehrte nach Absetzen der Antibiotika auf ein Normalmaß zurück (172).

Bemerkenswert ist, dass in der vorliegenden Studie lediglich knapp ein Fünftel der Patienten mit einem Glykopeptid-Antibiotikum behandelt wurde. Die Rolle von Vancomycin als wichtigstem Vertreter dieser Antibiotikaklasse bezüglich der Entstehung einer Vancomycin-Resistenz wird dabei kontrovers diskutiert. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vancomycin-Exposition Risikofaktor für die Besiedelung, und teilweise auch für eine Infektion mit VRE ist (154, 163, 173-175). Beispielhaft hierfür ist eine Meta-Analyse von Carmeli et. al. welche ein 4,5-fach erhöhtes Risiko einer VRE-Kolonisation bei vorheriger Exposition gegenüber Vancomycin ergab (176).

In anderen Studien konnte wiederum keine signifikante Korrelation zwischen einer Vancomycin-Exposition und VRE-Kolonisation gefunden werden (177-180). Die in der vorliegenden Studie geringe Anzahl an Patienten mit vorheriger Glykopeptid-Exposition unterstützt die Annahme, dass Vancomycin zumindest nicht alleiniger Treiber der Entwicklung einer Vancomycin-Resistenz unter Enterokokken sein kann.

Auch Ford et al. untersuchten in einem Patientenkollektiv mit akuten Leukämien die Häufigkeit einer VRE-Kolonisation und -BSI, sowie Risikofaktoren hierfür. Es zeigte sich, dass nicht Vancomycin, sondern, neben einer Immunsuppression, der Einsatz von Carbapenemen ein Risikofaktor für die Entstehung einer Besiedelung oder Infektion mit VRE ist (180).

Ähnliche Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie gemacht werden. In der Literatur wird neben der Einnahme von Vancomycin auch die Exposition gegenüber anderen

Antibiotikaklassen mit einer VRE-Kolonisation oder -Infektion in Verbindung gebracht. Carbapeneme stellen dabei die am häufigsten genannte Antibiotikaklasse dar. (154, 173, 174). Zwar zeigte sich in keiner der verabreichten Antibiotikaklassen eine signifikante Häufung von VRE-bedingten BSI, jedoch wurden Carbapeneme im Rahmen der vorliegenden Studie nach Betalaktamantibiotika mit Betalaktamaseinhibitor am zweithäufigsten verabreicht. Die lokal geringe Resistenzrate Gram-negativer Bakterien an der Universitätsmedizin Mainz erlaubt es Piperacillin/Tazobactam als kalkulierte antibiotische Therapie bei febriler Neutropenie zu verwenden. Dies war zur Zeit der hier vorliegenden Studie als SOP (standard of operating procedure) der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz festgehalten, was den hohen prozentualen Anteil der Exposition mit Betalaktamantibiotika mit Betalaktamaseinhibitor in der vorliegenden Studienpopulation erklärt. Rund drei Viertel aller antibiotisch vorbehandelten Patienten erhielt ein Antibiotikum aus dieser Klasse.

Die statistische Datenauswertung zeigte insgesamt keine signifikanten Korrelationen zwischen einer VRE-BSI und der zuvor verabreichten Antibiotikatherapie. Die explorierten Daten zu den verschiedenen Antibiotikatherapien sind jedoch maßgeblich von der Qualität der Aufzeichnungen in den ausgewerteten Dokumenten abhängig. Methodenbedingt ist dabei von einer gewissen Dunkelziffer auszugehen, da beispielsweise von Hausärzten verordnete Antibiotika nur dann erfasst werden konnten, wenn sie entsprechend dokumentiert waren. Dies könnte neben einer falsch niedrigen Prävalenz der antibiotischen Therapie auch zu einer Verzerrung der tatsächlichen Verteilung der Antibiotikaklassen geführt haben. Dennoch lässt sich insgesamt feststellen, dass die Patienten vor einer VRE-Kolonisation häufiger mit Antibiotika des Gram-negativen Spektrums sowie mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt wurden. Dem pathophysiologischen Model nach Webb et al. entsprechend führt dies zu einem erhöhten Selektionsdruck und zur Dysbalance des intestinalen Mikrobioms (97). Es ist anzunehmen, dass eine Verabreichung dieser Antibiotika-Klassen einer der treibenden Faktoren der Entwicklung einer Vancomycin-Resistenz in dem beobachteten Patientenkollektiv ist.

5.2.2 VRE-Infektion

In der vorliegenden Studie entwickelten von insgesamt 432 Patienten nur 16 (3,7%) eine VRE-BSI. Die prozentuale Rate an VRE-BSI ist hierbei im Vergleich mit anderen Studien eher gering. Ähnlich geringe Raten zeigten sich in einer Studie von Webb et al.. In dieser Studie wurden Patienten während der Induktionstherapie und HSZT bezüglich der Häufigkeit einer VRE-BSI und deren Risikofaktoren untersucht. Die Beobachtungen zeigten, dass eine VRE-BSI bei 6,5% der Patienten auftrat. Jedoch wurden nicht nur bereits mit VRE kolonisierte Patienten in die Studie eingeschlossen, sondern auch jene Patienten ohne Nachweis einer

Besiedelung (97). In einer ähnlichen Studie von Hefazi et al., welche Patienten mit AML und allogener HSZT ebenfalls hinsichtlich einer VRE-Kolonisation, sowie -Infektion untersucht wurden, zeigte sich eine Prävalenz der VRE-BSI von 11% bei zuvor mit VRE kolonisierten Patienten. Die Prävalenz des gesamten Kollektivs belief sich auf 5% (156). MacAllister et al. beobachteten in einer monozentrischen, über zehn Jahre laufenden Studie, eine Prävalenz der VRE-BSI von lediglich 2,8% bis zu 100 Tage nach HSZT. Jedoch wurden, wie in den beiden vorherig vorgestellten Studien, auch hier Patienten eingeschlossen, bei welchen kein vorheriger VRE-Nachweis erfolgte (181). Unter Berücksichtigung des heterogeneren Patientenkollektivs in der vorliegenden Studie fügt sich die geringe Prävalenz der VRE-BSI in das Bild der oben genannten Studien ein, obwohl die Mehrheit dieser Studien nicht nur VRE-kolonisierte Patienten untersuchte.

Betrachtet man Studien mit rein VRE-kolonisierten Patientenkollektiven, wie es in der hier vorliegenden Studie der Fall ist, zeigt sich ein ähnliches Bild bezüglich der Prävalenz der VRE-BSI wie bei den oben genannten Studien. Kang et al. untersuchten bei Patienten mit HSZT und dem Nachweis einer VRE-Kolonisation die Risikofaktoren für das Auftreten einer VRE-BSI. Die Prävalenz lag hier bei 13% (124). Ein nahezu identisches Ergebnis lieferten Zaas et al. nach Beobachtung eines hämatologisch-onkologischen Patientenkollektivs mit VRE-Besiedelung. Die Rate der Patienten mit einer im Verlauf aufgetretenen VRE-BSI lag bei 13,4% (126).

Die niedrigere Prävalenz der VRE-BSI in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Studien, die ausschließlich Patienten mit VRE-Kolonisation untersuchten, lässt sich durch die unterschiedlichen Studienkontexte erklären. Alle genannten Studien stammen aus den USA, wo im Allgemeinen eine höhere Prävalenz von VRE im Vergleich zum europäischen Raum, insbesondere Deutschland, verzeichnet wird. Zudem wurden die genannten Studien an homogeneren Patientenkollektiven durchgeführt als die vorliegende Untersuchung. Diese Populationen wiesen häufiger eine Homogenität hinsichtlich der Grunderkrankung und mehrere Risikofaktoren zu gleicher Zeit auf, was in der vorliegenden Studie nicht in gleichem Maße der Fall war (33, 114, 163). Hätte die vorliegende Studie, wie einige der oben genannten Studien, ausschließlich Patienten mit AML eingeschlossen, so wäre die Prävalenz der VRE-BSI mehr als doppelt so hoch (8,3%) gewesen.

Betrachtet man eine deutsche, prospektive Studie von Liss et al., welche hämatologisch-onkologische Patienten hinsichtlich einer intestinalen VRE-Besiedelung sowie einer VRE-BSI untersuchten, so zeigte sich eine VRE-Prävalenz von 2%. Dabei sind sowohl die Populationscharakteristika als auch die Größe des Kollektivs durchaus mit der vorliegenden Studie vergleichbar (182). Diese sehr niedrige Prävalenz der VRE-BSI zeigt, dass die in der

vorliegenden Studie beobachtete VRE-BSI-Prävalenz von 3,7% durchaus einem Normalmaß in Deutschland entspricht.

Zusammenfassend lässt sich aus der Betrachtung der einbezogenen Studien ableiten, dass die Prävalenz einer VRE-BSI in der vorliegenden Untersuchung ein im deutschen Kontext übliches, niedriges Niveau aufweist. Zudem zeigt sich, dass die VRE-Prävalenz sowohl regionale und kontinental bedingte Unterschiede aufweist als auch in starkem Maße von den spezifischen Merkmalen des untersuchten Kollektivs abhängt.

Diese regionalen bzw. kontinentalen Unterschiede lassen sich ebenfalls bezüglich der jeweiligen Resistenzcluster der durch einen Rektalabstrich detektierten VRE-Kultur beobachten. International betrachtet ist der Resistenzcluster VanA am weitesten verbreitet. Dies trifft auch auf Europa zu (56). Entgegen der europäischen Tendenz ist in Deutschland VanB vorherrschend (183). Das Robert-Koch-Institut beschrieb für 2019 und 2020 die Häufigkeit von VanB unter den kultivierten VRE-Stämmen mit 74,1% (184). In der vorliegenden Studie wurde genotypisch bei 99,1% (428 Patienten) der kultivierten Proben der Resistenzcluster VanB festgestellt.

In der vorliegenden Studie wurde keine standardmäßige, genaue Sequenzierung der VRE-Kulturen durchgeführt, sodass keine Rückschlüsse auf klonale Ursprünge oder die Stammlinien gezogen werden können. Jedoch zeigen diese Ergebnisse eine dem Rest Deutschlands entsprechend hohe Prävalenz des VanB-Resistenzcluster.

Zusätzlich zu VRE-BSI wurden VRE-Infektionen mit anderem Fokus erfasst.

Bei 18 (4,2%) der Patienten wurde eine andere VRE-Infektion in Form eines mit VRE kontaminierten Abszesses oder einer VRE-Bakteriurie erfasst. Im weiteren Verlauf wurde bei drei dieser Patienten eine VRE-BSI festgestellt. Die statistische Auswertung ergab, dass Patienten mit einem anderen VRE-Fokus, signifikant häufiger eine VRE-BSI entwickelten als Patienten ohne weiteren Fokus.

Bekannt ist, dass Enterokokken sowohl Harnwegsinfektionen als auch Abszesse verursachen können (1-3, 101, 185, 186). Dass beispielsweise VRE-bedingte Harnwegsinfektionen mit einer VRE-BSI assoziiert sind, zeigten Heintz et al. in einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie. In diese Studie wurden über einen Zeitraum von drei Jahren alle Patienten mit VRE-positiven Urinkulturen eingeschlossen und auf Risikofaktoren für Komplikationen oder ein Therapieversagen untersucht. Ein Therapieversagen trat, bei einer hohen Mortalität von 17,1%, regelhaft ein. Unabhängige Risikofaktoren hierfür waren, neben einliegenden Blasenkathetern und zuvor bestehenden Nierenerkrankungen, eine Blutstrominfektion mit VRE. Diese Studie war, anders als im hier vorliegenden Kollektiv, jedoch nicht auf hämatologisch-onkologische Patienten beschränkt (187).

Dies zeigt, dass andere VRE-Foci durchaus mit einer VRE-BSI assoziiert sein können. Eine mögliche Erklärung für die in dieser Studie signifikant häufigere Entwicklung einer VRE-BSI unter den Patienten mit einem anderen VRE-Fokus liefern die erhobenen Primärdaten. Alle Patienten, welche neben einem anderen VRE-Fokus eine VRE-BSI hatten, befanden sich zum Zeitpunkt des VRE-Kolonisationsnachweises in der Neutropenie. Zusätzlich dazu entwickelte jeder dieser Patienten mindestens eine weitere non-VRE-BSI. Dies zeigt, dass es sich bei den Betroffenen um für bakterielle Infektionen vulnerable Patienten handelt. Außerdem scheint durch eine bereits vorhandene andere Infektion mit VRE ein Übertritt von VRE in die Blutbahn vereinfacht zu sein. Jedoch ist diese Gefahr sicherlich, gerade bei Risikokollektiven wie hämatologisch-onkologischen Patienten nicht nur bei VRE, sondern auch bei nicht resistenten Erregern gegeben (188).

5.2.3 Risikofaktoren für eine VRE-Bakteriämie

Seit Entdeckung der ersten VRE wurden Patientenkollektive stets auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven, und damit potenziell lebensbedrohlichen Infektion untersucht. Über die letzten Jahrzehnte zeigte sich, dass vor allem Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, intensivmedizinischer Behandlung, Stammzelltransplantationen, Neutropenie, Immunsuppression oder längeren antibiotischen Vorbehandlungen ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Infektion mit VRE zu erkranken (90, 97, 124, 189).

Das hier vorliegende Studienkollektiv wurde ebenfalls auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI untersucht. Erfasst wurden hierbei eine vorangegangene HSZT, eine Neutropenie, Immunsuppression, Infektion mit *Clostridioides difficile*, Bakteriämien mit anderen Erregern sowie die Besiedelung mit anderen multiresistenten Erregern.

Bei dem überwiegenden Anteil hämatologisch-onkologischer Patienten findet sich mindestens einer dieser Risikofaktoren.

Besonders häufig zeigt sich eine Neutropenie. Diese ist durch den therapeutisch notwendigen Einsatz von, oft hochdosierten, Chemotherapeutika verursacht und ist definiert als Leukozyten $< 1000/\mu\text{l}$ oder absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 500/\mu\text{l}$ (164).

Eine solche Neutropenie ist der wesentliche Faktor für die Entstehung von schweren, invasiven bakteriellen Infektionen, weswegen bei Anzeichen einer Infektion und gleichzeitiger Neutropenie, eine rasche antibiotische Behandlung erforderlich ist. Wichtig ist hierbei zeitnah die kalkulierte antibiotische Behandlung zu beginnen, welche das Spektrum der Gram-negativen Erreger, sowie *Pseudomonas aeruginosa* abdecken sollte (164, 190, 191). VRE wird von diesen antibiotischen Behandlungen im Regelfall nicht erfasst, weswegen die Information, ob eine VRE-Kolonisation im individuellen Fall vorliegt, von besonderer Bedeutung ist.

In der vorliegenden Studie zeigten insgesamt 118 und somit 27,4% aller Patienten eine Neutropenie. Vier (25% der Patienten mit VRE-BSI) dieser Patienten entwickelten eine VRE-BSI. Dass eine Neutropenie ein Risikofaktor für eine VRE-BSI darstellt, konnte in dieser Studie weder in der Univariateanalyse, noch in der Multivariateanalyse gezeigt werden.

Obwohl es Studien gibt, bei denen eine Neutropenie keinen Risikofaktor für eine VRE-BSI darstellte, identifiziert die Mehrzahl der Studien eine Neutropenie als korrelierenden Risikofaktor. Diese Studien untersuchten im Vergleich zur vorliegenden Studie jedoch deutlich homogenere Patientenkollektive, meist Patienten mit akuten Leukämien (97, 124, 154, 192-195). Eine Erklärung für diese zur vorliegenden Studie konträren Ergebnisse lässt sich möglicherweise bei Betrachtung der Datenerhebung und den Erfassungszeiträumen der verschiedenen Variablen finden. Unter Patienten mit hochdosierter Chemotherapie zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten einer VRE-BSI. Dabei wurden hochdosierte Chemotherapien bis zu sechs Monate vor VRE-Kolonisationsnachweis erfasst. Die Variable „Neutropenie“, welche in der Regel mit einer vorherigen hochdosierten Chemotherapie einhergeht, wurde dagegen nur zum Zeitpunkt des VRE-Kolonisationsnachweises erfasst. Da die Anzahl der Patienten mit zytostatischer Behandlung deutlich höher war als jene der Patienten mit Neutropenie, besteht die Möglichkeit, dass sich einige Patienten entweder kurz vor oder nach dem Nachweis einer VRE-Kolonisation in einer neutropenen Phase befanden. In diesem Fall wäre die Neutropenie-Episode jedoch nicht als solche erfasst worden, sofern diese nicht mehr zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises bestanden hätte. Somit kann es zu einer gewissen Dunkelziffer an Patienten mit Neutropenie gekommen sein, was die Diskrepanz zwischen den Variablen der hochdosierten Chemotherapie und Neutropenie erklären könnte. Zusätzlich kann es dadurch zu einer falsch negativen Zuordnung von Patienten mit VRE-BSI zur Gruppe ohne Neutropenie gekommen sein. Dies könnte erklären, warum es in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation zwischen einer Neutropenie und VRE-BSI gibt.

Neben einer Neutropenie wird eine Immunsuppression in der Literatur als ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-BSI genannt. (8, 90, 124). In der vorliegenden Studie wurde eine Immunsuppression erfasst, die nicht im Rahmen eines chemotherapeutischen Regimes, sondern unabhängig davon beispielsweise als Therapie der Grunderkrankung, einer Komorbidität oder der GvHD zum Zeitpunkt des VRE-Kolonisationsnachweises eingenommen bzw. verabreicht wurde.

Von insgesamt 116 immunsupprimierten Patienten litten drei in der Folge unter einer VRE-BSI. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entstehung einer VRE-BSI gezeigt werden.

Eine bei anderen Studien signifikant höhere Prävalenz an VRE-BSI unter immunsupprimierten Patienten zeigte sich überwiegend bei homogenen Patientenkollektiven. Häufig erfolgte die Untersuchung von Patienten mit allogener HSZT, welche für Infektionen besonders vulnerabel sind (8, 124). Bei Betrachtung von heterogenen Patientenkollektiven können am Beispiel von Olivier et al. sowie in der vorliegenden Studie häufig keine signifikanten Korrelationen zwischen einer Immunsuppression und einer VRE-BSI festgestellt werden (90, 156). Olivier et al. zeigten anhand einer Studie mit 768 Teilnehmern, welche Risikofaktoren für eine VRE-BSI unter VRE-Kolonisierten identifizieren sollte, dass eine Immunsuppression zwar ein unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben des Patienten ist. Jedoch konnte nicht belegt werden, ob die Immunsuppression ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung einer VRE-BSI darstellt (90). Diese konträren Ergebnisse können durch mehrere Faktoren bedingt sein.

Auf der einen Seite bestehen bei Patienten, insbesondere mit allogener HSZT, in kurzer Zeit mehrere Risikofaktoren für die Entstehung einer VRE-BSI. Zunächst kann eine durch die Grunderkrankung bestehende Immundefizienz zur erhöhten Vulnerabilität gegenüber bakteriellen Infektionen führen. Eine zusätzliche hochdosierte Chemotherapie im Rahmen der Konditionierungsphase mit anschließender Neutropenie sowie eine auf die allogene HSZT folgenden GvHD können zur Veränderung des intestinalen Mikrobioms, zur Schädigung der Mucosabarriere und Translokation von Bakterien in die Blutbahn führen (97). In der Frühphase nach HSZT, wenn all diese Faktoren präsent sind, wird in der Regel zusätzlich als Prophylaxe gegen eine akute GvHD immunsuppressiv behandelt (132). Das in dieser Situation bereits hohe Risiko für eine Infektion wird durch eine zusätzliche Immunsuppression erhöht wird konnte andere Studien gezeigt werden (153, 156, 195-197).

Wie groß die Unterschiede zwischen heterogenen und homogenen Patientenkollektiven sind, zeigten Kang et al. in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie. In dieser Studie wurden insgesamt 152 Patienten untersucht, welche mit VRE besiedelt waren und stammzelltransplantiert wurden. Die Unterschiede zur hier vorliegenden Studie sind bei genauerer Betrachtung deutlich. In der Studie von Kang et al. liegt die prozentuale Rate der Patienten mit Immunsuppression in der Gruppe der Patienten ohne VRE-BSI bei 74%, in der vorliegenden Studie lediglich bei 27,2%. Eine noch größere Differenz zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit einer VRE-BSI. Hier sind in der vorliegenden Studie 18,8% immunsupprimiert. In der Studie von Kang et al. sind alle 19 Patienten mit VRE-BSI immunsupprimiert (100%) (124).

Auf der anderen Seite besteht in der vorliegenden Studie eine Diskrepanz zwischen Patienten, die zum Zeitpunkt des VRE-Kolonisationsnachweises bereits allogene stammzelltransplantiert waren und Patienten mit Immunsuppression. Es waren deutlich mehr Patienten immunsupprimiert als zuvor eine allogene HSZT bekommen hatten, obwohl eine allogene

HSZT bzw. Prophylaxe oder Behandlung einer GvHD den Hauptgrund einer Immunsuppression unter hämatologisch-onkologischen Patienten darstellt. Dieser Unterschied lässt sich nur teilweise durch Therapien anderer Grunderkrankungen erklären. Neben Patienten mit allogener HSZT werden beispielsweise auch bei der schweren aplastischen Anämie Immunsuppressiva therapeutisch eingesetzt. Diese betrifft jedoch nur einen kleinen Anteil der Patienten. Anzunehmen ist, dass zusätzlich hierzu Komorbiditäten wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen, allergische Reaktionen oder endokrinologische Erkrankungen sowie die Verwendung von Glukokortikoiden als Antiemetikum dazu führten, dass eine Immunsuppression bei den jeweiligen Patienten erfasst wurde. Aufgrund des Fehlens weiterer Risikofaktoren wie einer Neutropenie, hochdosierter Chemotherapie oder antibiotischer Therapie kam es bei diesen Patienten jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für bakterielle Infektionen, weshalb auch keine VRE-BSI auftrat.

Zusätzlich hierzu besteht durch das Studiendesign eine Limitation, die insbesondere die Variable der allogenen HSZT beeinflussen könnte. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde lediglich erfasst, ob die Patienten zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises stammzelltransplantiert waren. Patienten, welche sich in dieser Zeit beispielsweise bereits in der Konditionierungsphase befanden, wurden dabei nicht als stammzelltransplantiert erfasst. Es ist also methodenbedingt möglich, dass bei Patienten kurz nach dem individuellen Startpunkt der Datenerfassung eine HSZT durchgeführt wurde und diese Patienten im weiteren Verlauf eine VRE-BSI entwickelten, jedoch nicht in der Gruppe der Patienten mit HSZT geführt wurden. Ähnlich wie bei der Variable Neutropenie kann es hierbei zu einer gewissen Dunkelziffer und somit speziell für diesen Risikofaktor zu einer methodenbedingten falsch negativen Einordnung einiger Patienten gekommen sein.

Da Patienten sowohl mit Immunsuppression als auch nach einer allogenen HSZT in der vorliegenden Studie nicht signifikant häufiger eine VRE-BSI entwickelten, ist im Kontext mit den zuvor genannten Studien davon auszugehen, dass mehrere Risikofaktoren zu gleicher Zeit vorliegen müssen, um eine relevante Erhöhung des VRE-BSI-Risikos hervorzurufen. Dies zeigt sich im Vergleich zur Variable der hochdosierten Chemotherapie, welche sich in der vorliegenden Studie als signifikanter Risikofaktor zeigte. Patienten mit AML, deren Behandlung der überwiegende Grund für eine allogene HSZT in der vorliegenden Studie war, stellten den größten Anteil des Patientenkollektivs. Zusätzlich dazu befand sich die Mehrzahl der Patienten im Stadium der Erstdiagnose. In einem meist initial kurativen Ansatz der AML erfolgt zunächst die hochdosierte Chemotherapie mit anschließender Neutropenie, allogener HSZT und Immunsuppression. Patienten mit hochdosierter Chemotherapie waren in der vorliegenden Studie deutlich häufiger vorhanden als Patienten mit den übrigen erwähnten Risikofaktoren. Hieraus kann man ableiten, dass viele Patienten sich zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises in einem frühen Stadium ihrer Behandlung befanden und weitere Risikofaktoren wie eine

Neutropenie, allogene HSZT oder Immunsuppression noch nicht oder nur vereinzelt vorgelegen haben könnten.

Diese Annahme wird durch eine Betrachtung der Daten über eine autologe HSZT bekräftigt. In der vorliegenden Studie entwickelte kein Patient mit autologer HSZT im weiteren Verlauf eine VRE-BSI. Autolog stammzelltransplantierte Patienten sind zwar im Rahmen ihrer Behandlung meist ebenfalls einer hochdosierten zytostatischen Therapie und anschließender Neutropenie ausgesetzt, jedoch fehlt das Risiko einer GvHD und damit einhergehenden Immunsuppression (197).

Als weiterer, in vielen Studien beschriebener Risikofaktor wurde das Kollektiv in der vorliegenden Studie nicht nur auf eine VRE-BSI, sondern auch auf Bakteriämien mit anderen Erregern untersucht. Dabei scheinen erneut Patienten, welche mit Chemo- oder Immuntherapeutika behandelt wurden, einem therapiebedingt erhöhten Risiko ausgesetzt (198-200).

In der aktuellen Literatur wird von einer Prävalenz zwischen 11% und 38% für bakterielle BSI unter hämatologisch-onkologischen Patienten gesprochen. Zusätzlich wird von einer, der bakteriellen BSI direkt zurechenbaren Mortalität um 30% gesprochen (201).

Um die Jahrtausendwende wurden diese BSI hauptsächlich durch Gram-positive Erreger verursacht. In einer groß angelegten Studie aus den USA wurden in 49 Zentren zwischen 1995 und 2002 sämtliche nosokomialen BSI erfasst und deren Häufigkeiten statistisch ausgewertet. Es zeigte sich mit 65% aller erfassten BSI ein deutliches Übergewicht auf der Seite des Gram-positiven Erregerspektrums. Gram-negative Erreger verursachten lediglich 25% aller erfassten BSI (202). Betrachtet man aktuellere Studien, lässt sich mit bis zu 63,3% eine deutliche Umverteilung der bakteriellen BSI zur Seite des Gram-negativen Erregerspektrums beobachten (200, 203, 204).

Entgegen dieser Entwicklung waren in der hier vorliegenden Studie primär Koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis* (25,1%) / *haemolyticus* (10,2%) / *hominis* (9,5%)) mit insgesamt 44,8% für non-VRE-BSI verantwortlich. Darauf folgten *E. coli*-Stämme mit 11,6% und *Klebsiella pneumoniae* mit 7,9%. Mit insgesamt 64,6% Gram-positiven Erregern zeigte sich in der vorliegenden Studie ein deutliches Übergewicht auf der Seite des Gram-positiven Erregerspektrums. Im Gegensatz dazu sind lediglich 31,2% der Erreger Gram-negativ. Die Diskrepanz dieser Zahlen zu den Ergebnissen der oben erwähnten, aktuelleren Studien lässt sich methodenbedingt erklären. In der vorliegenden Studie wurden sämtliche positiven Blutkulturen einbezogen, einschließlich solcher, in denen kommensale Bakterien der normalen Hautflora, wie z. B. *Staphylococcus epidermidis*, kultiviert werden konnten. Es wurde jedoch im Rahmen der Datenerfassung nicht genauer differenziert, inwieweit diese Erreger

tatsächlich für BSI verantwortlich sind oder ob sie lediglich als Kontamination gewertet wurden. Die mit 44,8% sehr hohe Rate an positiven Ergebnissen für Koagulase-negative Staphylokokken, welche Hauptvertreter der kommensalen Hautbakterien sind, ist Konsequenz dieser Erfassung. Im Großteil der vergleichbaren Studien wurden diese Erreger ausschließlich bei Katheter-assoziierten Infektionen als wahrscheinlichstem Infektionsfokus in die Statistik mit aufgenommen (204).

Unabhängig von der Einteilung in das Gram- positive und -negative Erregerspektrum befasst sich die Studie mit der übergeordneten Frage, ob eine durch andere Erreger verursachten Bakteriämie ein Risikofaktor für eine VRE-BSI darstellt.

Tatsächlich konnte in der vorliegenden Studie ein signifikant häufigeres Auftreten an BSI mit anderen Erregern in der Gruppe der Patienten mit einer VRE-BSI beobachtet werden. Bei 93,7% der Patienten mit VRE-BSI lag eine weitere, durch einen anderen Keim oder einen VSE-Stamm verursachte BSI im Verlauf vor. Unter den Patienten, welche im Verlauf nicht an einer VRE-Infektion erkrankten, konnte bei lediglich 44,2% eine BSI mit anderen Erregern festgestellt werden.

Avery et al. stellten in einer kleinen Studie ähnliche Ergebnisse fest. In dieser Studie wurde der klinische Verlauf und das Outcome von hämatologisch-onkologischen Patienten mit einer VRE-BSI untersucht. Hierbei zeigte sich, dass 80% aller Patienten mit einer VRE-BSI, ebenfalls an einer durch einen anderen Erreger verursachte BSI litten (205). In einer anderen Studie von Papanicolaou et al. konnte ebenfalls bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit einer VRE-BSI gezeigt werden, dass eine weitere, nicht durch VRE verursachte BSI zu einem schlechteren Outcome führt (206).

Die vorliegende Studie bestätigt damit die Ergebnisse von Avery et al. und Papanicolaou et al..

Zusätzlich unterstützen diese Ergebnisse die Annahme des pathophysiologischen Modells nach Webb et al.. Demnach kommt es zu einer Zytostatika- und Antibiotika-induzierten Schädigung der gastrointestinalen Schleimhautbarriere und Dysbalance des Mikrobioms. Dadurch wird in Kombination mit weiteren Faktoren, wie einer Immunsuppression, Neutropenie oder GvHD eine Translokation von Erregern in die Blutbahn begünstigt (97). Die in der vorliegenden Studie signifikant höhere Prävalenz an non-VRE-BSI unter Patienten mit VRE-BSI deutet auf eine generelle Vulnerabilität dieser Patienten gegenüber Infektionen hin. Zusätzlich begünstigt nach Webb et al. das Vorliegen einer Mehrzahl an Risikofaktoren eine relevante Schädigung der Schleimhautbarriere und damit die Entstehung einer VRE-BSI (97). Vermutlich waren also jene Patienten von einer VRE-BSI mit weiteren non-VRE-BSI betroffen,

welche sich durch die Grunderkrankung, Therapie und deren Folgen generell in einem allgemein schlechten Gesundheitszustand befanden.

Neben der Erfassung der durch weitere Erreger verursachten BSI wurde in der vorliegenden Studie auch Kolonisationen mit weiteren multiresistenten Erregern und Infektionen mit *Clostridioides difficile* mit in die Erfassung aufgenommen. *Clostridioides difficile* ist ähnlich wie VRE ein opportunistischer Krankheitserreger. Bezüglich der Risikofaktoren für eine Infektion mit VRE und *Clostridioides difficile* besteht große Übereinstimmung (207-209).

In der vorliegenden Studie konnte ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von *Clostridioides difficile*-Infektionen in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI (VRE-BSI 31,3% vs. 12,5% ohne VRE-BSI) detektiert werden. Möglicherweise spielen hier zuvor verabreichte hochdosierte Chemotherapien, für welche in dieser Studie ein ebenso signifikant häufigeres Auftreten in der VRE-BSI-Gruppe besteht, eine Rolle. Die hierdurch, aber auch z.B. durch Breitspektrumantibiotika oder eine GvHD nach HSZT induzierte Schleimhautschädigung kann zur Dysbalance der Darmflora und Translokation von Bakterien in die Blutbahn führen. Dadurch besteht zumindest theoretisch eine erhöhte Gefahr für Infektionen mit VRE und *Clostridioides difficile* (97, 195).

In der Literatur findet sich ein gemischtes Bild zu dieser theoretischen Annahme. Roghmann et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie unter Patienten in der Neutropenie eine Infektion mit *Clostridioides difficile* als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-BSI identifizieren (210). In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie von Choi et al. wurden 84 Patienten auf Risikofaktoren für die Entstehung einer *Clostridioides difficile*-Infektion untersucht. Neben der vorherigen Anwendung von mehr als drei unterschiedlichen Antibiotika oder einer verlängerten Antibiotikaexposition konnte eine VRE-Kolonisation als Risikofaktor für eine Infektion mit *Clostridioides difficile* identifiziert werden. Hinsichtlich einer VRE-BSI wurde dieses Kollektiv jedoch nicht untersucht (211).

Gegenteilig dazu konnten Axelrad et al. unter insgesamt 761 Patienten auf Intensivstationen zwar ein tendenziell häufigeres Auftreten von *Clostridioides difficile*-Infektionen unter VRE-Kolonisierten erfassen, jedoch zeigt sich diese Häufung in der statistischen Auswertung als nicht signifikant (15% VRE-kolonisiert vs. 10% nicht VRE-kolonisiert; $p=0,11$) (212).

Betrachtet man die teils stark differierenden Ergebnisse dieser Studien im Kontext der betrachteten Kollektive, fällt erneut auf, dass vermutlich generell die vulnerablen Patienten auch ein erhöhtes Risiko für eine *Clostridioides difficile*-Infektion aufweisen. Die Patienten in der Studie von Axelrad et al. sind zwar allesamt auf einer Intensivstation behandelt worden, jedoch ist hier nicht aufgeschlüsselt, aufgrund welcher Krankheitsbilder intensivmedizinische Betreuung vonnöten war. Es ist von einem sehr heterogenen Patientenkollektiv auszugehen,

wie es auf nicht spezialisierten Intensivstationen zu finden ist. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Roghmann und der hier vorliegenden Studie jeweils hämatologisch-onkologische Kollektive untersucht (210, 212). Obgleich Patienten auf Intensivstationen sicherlich einem erhöhten Risiko für derartige Infektionen ausgesetzt sind, ist die Gefahr für hämatologisch-onkologische Patienten noch weitaus größer einzuschätzen, was sich in den Ergebnissen von Roghmann und der hier vorliegenden Studie widerspiegelt.

Eine weitere Beobachtung stellten Fujitani et al. an, als sie Patienten mit *Clostridioides difficile*-Infektion auf Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation prospektiv untersuchten. Mehr als die Hälfte (55,7%) aller Patienten mit *Clostridioides difficile*-Infektion waren im Anschluss mit VRE besiedelt, was wiederum den wichtigsten Risikofaktor für eine VRE-BSI darstellt. Wie viele Patienten im Anschluss eine VRE-BSI hatten, wurde in dieser Studie nicht erfasst. Auffällig war jedoch, dass Patienten, die eine *Clostridioides difficile*-Infektion hatte und mit VRE besiedelt waren, signifikant häufiger an einer Koinfektion mit einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) litten (208).

Dass multiresistente Erreger (MDR), worunter auch MRSA fällt, zunehmend prävalent in hämatologisch-onkologischen Patienten sind, zeigen diverse Studien. Dabei reicht die Prävalenz einer Besiedelung mit MDR am Beispiel einer Studie von Cattaneo et al. von 6,5% bis zu 57,7% in einer Studie von Korula et al. (213-216).

In der vorliegenden Studie zeigten sich vor allem multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN), welche Resistenzen gegen mindestens zwei Antibiotikaklassen aufweisen, die im Gram-negativen Spektrum wirksam sind. Darin inkludiert sind alle Extended-Spectrum-Betalactamase-bildenden Bakterien (ESBL) sowie sämtliche als 3-MRGN-klassifizierten Erreger. In der vorliegenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Kolonisation mit MDR (17,8% bei Patienten ohne VRE-BSI vs. 12,5% bei Patienten mit VRE-BSI) und einer VRE-BSI ausgemacht werden.

Dabei ist der prädominante Risikofaktor für die Entwicklung einer MDR-Besiedelung die vorherige, meist längerfristige Antibiotika-Exposition (204, 217-219). Die mit 17,8% hohe Prävalenz einer MDR-Kolonisation unter Patienten mit VRE-Besiedelung spiegelt somit den in der vorliegenden Studie beobachteten weit verbreiteten Einsatz antibiotischer Substanzen wider.

Nach aktueller Empfehlungslage spricht sich die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie für ein standardisiertes Screening auf multiresistente Erreger aus (220). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie jedoch legen nahe, dass ein routinemäßiges Screening auf eine Besiedelung mit VRE aufgrund der geringen Virulenz dieser Erreger nicht

als sinnvoll erachtet werden kann. Ob diese Erkenntnis auch auf andere multiresistente Erreger zutrifft, kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden.

5.2.4 Erkrankungsverlauf und Überleben

Stellvertretend für eine Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung erfasst. Von den 16 Patienten mit VRE-BSI im Verlauf mussten lediglich zwei (12,5%) auf eine Intensivstation verlegt werden. Im Gegensatz dazu benötigten 66 (15,9%) der insgesamt 416 Patienten ohne VRE-BSI im Verlauf eine intensivmedizinische Betreuung. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer Verlegung auf eine Intensivstation und einer VRE-BSI konnte damit nicht gezeigt werden. Dies spricht dafür, dass eine VRE-BSI nicht zwingend mit einem komplikativen klinischen Verlauf einhergehen muss.

Im Gegensatz zu einer Studie von Rafey et al., die Risikofaktoren für eine VRE-BSI bei einem hämatologisch-onkologischen Patientenkollektiv untersuchte, zeigt die vorliegende Studie eine deutlich geringere Prävalenz der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung bei Patienten mit VRE-BSI. In der Studie von Rafey et al. wurden 45,6% aller hämatologisch-onkologischen Patienten mit VRE-BSI im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt, wobei dieses Kollektiv zu überwiegenderen Teilen aus Patienten mit akuten Leukämien bestand (189). Dies könnte die Verlegungsrate im Vergleich zu gemischt hämatologisch-onkologischen Kollektiven, wie dem der vorliegenden Studie, deutlich erhöht haben. Ein weiterer Grund für die deutlich niedrigere Verlegungsrate in der vorliegenden Studie könnte eine Besonderheit der hämatologisch-onkologischen Normalstationen der Universitätsmedizin Mainz sein. Dort ist es möglich, im Rahmen eines septischen Schocks eine niedrig dosierte Katecholamintherapie zu verabreichen, ohne dass zwingend eine Verlegung auf eine Intensivstation vonnöten wird. Dies kann bei einem hierunter stabilen Zustand des jeweiligen Patienten die Notwendigkeit einer Verlegung auf eine Intensivstation ersetzen. Im Rahmen der vorliegenden Studie kann dies zu einer deutlich geringen Prävalenz der intensivmedizinischen Betreuung geführt haben.

Darüber hinaus wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfasst, welche spezifische Indikation zur Verlegung auf eine Intensivstation führte. Neben der Sepsis aufgrund einer VRE-BSI könnten zahlreiche andere Faktoren eine Rolle bei der Entscheidung zur Intensivverlegung gespielt haben. Aufgrund dieser potenziellen Störfaktoren bleibt unklar, ob die VRE-BSI tatsächlich der primäre Grund für die Intensivverlegungen der betroffenen Patienten war. Um die Relevanz einer VRE-BSI in Bezug auf eine Verlegung auf die Intensivstation in der vorliegenden Studie besser einordnen zu können, wäre eine detaillierte

Erfassung der Verlegungsindikation zum Zeitpunkt der Verlegung von Vorteil gewesen. Zudem hätte die Bestimmung intensivmedizinischer Scores, wie sie bereits in anderen Studien durchgeführt wurde, zur Objektivierung des Patientenstatus zum Zeitpunkt der Verlegung und während des Aufenthalts auf der Intensivstation beigetragen (8, 9, 11, 12).

Als klinischer Endpunkt wurde das Versterben des jeweiligen Patienten erfasst und damit die Mortalität der Patienten mit und ohne VRE-BSI bestimmt.

In der hier vorliegenden Studie konnte zwar eine tendenziell erhöhte Mortalität in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI festgestellt, jedoch statistisch nicht als signifikant eingeordnet werden. Nach einem Jahr der Beobachtungszeit lag die Mortalität bei Patienten mit VRE-BSI bei 50%. Im Vergleich dazu war die Mortalität der Patienten ohne VRE-BSI mit 45,7% etwas niedriger. Auch über einen längeren Zeitraum von zweieinhalb Jahren hinweg kann keine signifikante Mortalitätserhöhung in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI detektiert werden, jedoch zeichnet sich eine nach ca. 12 Monaten beginnende Tendenz zur erhöhten Mortalität bei Patienten mit VRE-BSI ab. Die Mortalität steigt in beiden Gruppen von nach einem Jahr 50% (VRE-BSI) bzw. 45,7% (keine VRE-BSI) auf nach zweieinhalb Jahren 68,7% (VRE-BSI) bzw. 57% (keine VRE-BSI) an.

Ob eine VRE-BSI tatsächlich zu einer erhöhten Mortalität führt, ist in der Literatur umstritten. Einige Studien konnten erhöhte Mortalitäten einer VRE-BSI in ihren untersuchten Patientenkollektiven feststellen (17-19, 88, 97, 127, 194, 221). Hierbei handelt es sich jedoch um deutlich ältere Studien aus den späten 1990er bzw. frühen 2000er Jahren. Zu diesem Zeitpunkt war das Wissen über VRE und vor allem die Behandlungsmöglichkeiten einer VRE-Infektion noch deutlich eingeschränkt, was die sehr hohen Mortalitätsraten von bis zu 76% erklären kann (17, 222). Zusätzlich untersuchten diese Studien häufig deutlich homogenere und für bakterielle Infektionen vulnerablere Patientenkollektive als das der vorliegenden Studie. In der Regel handelt es sich dabei um Studien, die Patienten mit akuten Leukämien während oder kurz nach einer Induktionschemotherapie oder einer allogenen HSZT umfassen (19, 88, 97). Zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie finden sich in der Literatur jedoch ebenfalls passende Studien. Prematunge et al. führten in einer Meta-Analyse eine primäre Untersuchung der Mortalität von VRE- und VSE-BSI während des stationären Aufenthalts bei überwiegend hämatologisch-onkologischen Patienten durch. In den dabei implizierten Kohortenstudien, welche den überwiegenden Teil ausmachten, konnte eine signifikant höhere Mortalität einer VRE-BSI gegenüber einer VSE-BSI gezeigt werden. Betrachtet man hingegen die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien, so lässt sich diese erhöhte Mortalität nicht bestätigen (222). Auch im für die vorliegenden Studie relevanteren Vergleich zwischen einer VRE-BSI und eben deren Abwesenheit lassen sich vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Mortalität finden. Hefazi et al. stellten in einer monozentrischen retrospektiven Studie, in

welche Patienten über 100 Tage nach allogener HSZT zwischen 2004 und 2014 beobachtet und auf eine VRE-BSI untersucht wurden, keine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit VRE-BSI (10% VRE-BSI vs. 9% keine VRE-BSI) fest (156). Eine noch geringere Mortalitätsrate fand sich bei einer Studie von Ford et al.. Lediglich 2,1% der ebenfalls retrospektiv untersuchten, autolog stammzelltransplantierten Patienten mit einer VRE-BSI im Verlauf waren drei Monate nach dem Erstnachweis einer VRE-BSI verstorben (195). Vergleichend hierzu betrug die Mortalitätsrate in der vorliegenden Studie nach 100 Tagen bei Patienten mit VRE-BSI 12,5%, während sie bei Patienten ohne VRE-BSI 28% betrug. Die erhebliche Diskrepanz der 100-Tage-Mortalität zwischen den beiden Gruppen lässt sich durch die geringe Anzahl an Patienten in der VRE-BSI-Gruppe der vorliegenden Studie erklären. Mit lediglich 16 Patienten in dieser Gruppe entspricht jeder einzelne Patient 6,25% der Gesamtzahl. Daher haben Ereignisse wie der Tod eines einzelnen Patienten einen großen Einfluss auf die prozentualen Schwankungen der Mortalität. Wählt man den Betrachtungszeitpunkt nur 50 Tage später, so zeigt sich eine deutliche Annäherung der 150-Tage-Mortalitätsraten: 25% bei Patienten mit VRE-BSI im Vergleich zu 32% bei Patienten ohne VRE-BSI.

Interessanterweise zeigen Studien, welche sich neben der unspezifischen Mortalität auch mit der VRE-BSI direkt zurechenbaren Mortalität beschäftigen, deutlich niedrigere Mortalitätsraten, die einer VRE-BSI ursächlich zugeordnet werden können. Tavadze et al. untersuchten insgesamt 800 Patienten nach allogener HSZT auf die Entwicklung einer VRE-BSI und beobachteten während des 15-monatigen Beobachtungszeitraums eine sehr hohe Gesamtmortalität von 88%. Im Vergleich dazu lag die Mortalität in der vorliegenden Studie nach 15 Monaten bei 56,2% bei Patienten mit VRE-BSI und bei 42% bei Patienten ohne VRE-BSI. Trotz der hohen Gesamtmortalität von 88% in der Studie von Tavadze et al. konnten lediglich 6% der Todesfälle kausal auf eine VRE-BSI zurückgeführt werden. (223). Dies unterstützt die Annahme zahlreicher Autoren, dass eine VRE-BSI lediglich Surrogat-Parameter und nicht ursächlich für den Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten ist (8, 156, 205).

Zusammenfassend finden sich in der Literatur sowohl Studien, die eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einer VRE-BSI nachweisen, als auch Studien, die keinen solchen Zusammenhang feststellen konnten. Das Ergebnis der vorliegenden Studie, das im Betrachtungszeitraum von 30 Monaten eine erhöhte Mortalität zeigt - wenn auch ohne statistische Signifikanz - fügt sich somit gut in das gemischte Bild der aktuellen Forschungslage ein. Auch hier fällt in der Gesamtbetrachtung auf, dass vornehmlich erneut Risikokollektive untersucht wurden und die sehr hohen Mortalitätsraten in jenen Studien auftreten, zu deren Zeitpunkt noch keine suffiziente Therapie der VRE-BSI verfügbar war (17,

18). Zusätzlich zeigen sich bei genauerer Betrachtung der Mortalität, für welche der VRE-BSI eine Kausalität zugesprochen wurde, deutlich geringere Mortalitätsraten (17, 18, 223). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine VRE-BSI an sich keine Erhöhung der Mortalität mit sich bringt, sondern eher als Indikator des aktuellen Gesundheitszustandes, der Krankheitslast und Komorbiditäten anzusehen ist (8, 156, 205).

5.3 Limitationen der Studie

Die wesentliche Limitation erfährt die Studie durch das retrospektive, monozentrische Studiendesign.

Durch den retrospektiven Ansatz der vorliegenden Studie bestand keine Möglichkeit, ein randomisiert kontrolliertes Studiendesign zu realisieren. Zudem hängt die Qualität der Ergebnisse in einem retrospektiven Ansatz maßgeblich von der Dokumentationsgenauigkeit ab, die für eine korrekte Datenexploration entscheidend ist. Mögliche Störfaktoren, welche während des Behandlungsverlaufes nicht, falsch oder unvollständig dokumentiert wurden führen dazu, dass sich Zusammenhänge zwischen den hier detektierten Risikofaktoren und der Entwicklung einer VRE-BSI nur schwer nachweisen lassen. Beispielhaft hierfür ist die Variable der vorherigen antibiotischen Therapie. Diese konnte ausschließlich aus den in der Universitätsmedizin Mainz vorliegenden Patientenakten erfasst werden. Antibiotische Behandlungen, die beispielsweise von Hausärzten verordnet wurden und nicht in diesen Akten dokumentiert waren, konnten daher in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden.

Da die Studie ausschließlich monozentrisch durchgeführt wurde, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kliniken nur eingeschränkt möglich. Je nach lokaler bakterieller Resistenzlage, dem Grunderkrankungsprofil der Patienten auf den betrachteten Stationen und den standardisierten Prozeduren im klinischen Alltag können die Ergebnisse nur unter Vorbehalt auf andere Einrichtungen angewendet werden.

Neben den durch das Studiendesign bedingten Limitationen fällt auch die verlässliche Angabe der direkt zurechenbaren Mortalität einer VRE-Infektion und Differenzierung zwischen der VRE-BSI als ursächlichem Problem und Surrogat-Parameter schwer. Mit den erhobenen Daten konnte retrospektiv der jeweilige Gesundheitszustand des Patienten nicht derart objektiviert werden, dass eine verlässliche Kausalität zwischen der VRE-BSI und dem Versterben des Patienten hergestellt werden konnte. Zusätzlich zeigt die Auswertung der vorliegenden Patientencharakteristika, insbesondere der Grunderkrankungen, ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Vulnerabilitäten gegenüber bakteriellen Infektionen in Abhängigkeit zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie der Grunderkrankung und Komorbiditäten.

Eine weitere Limitation stellt die recht geringe Anzahl an Studienteilnehmern dar. Mit insgesamt 432 Teilnehmern, wovon lediglich 16 an einer VRE-BSI litten, ist vor allem im Bereich der Gruppe mit VRE-BSI eine geringe Anzahl an Patienten vorhanden. Eine Verlängerung der Studiendauer und damit einhergehender Vergrößerung der Patientenzahl erfolgte nicht. Grund hierfür war eine zuvor durchgeführte Vergleichsstudie, in welcher bei einer VRE-Kolonisation die Kontaktisoliationsmaßnahmen aufrechterhalten wurden (20). Um eine optimale Vergleichbarkeit zwischen beiden Studien zu gewährleisten, wurden der Beobachtungszeitraum sowie die erhobenen Parameter der vorliegenden Studie an die der Vergleichsstudie angepasst. Zudem war es das Ziel, durch die Kombination der Daten beider Studien den Effekt der Kontaktisoliationsmaßnahmen im direkten Vergleich zu analysieren.

5.4 Ausblick und klinische Relevanz

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine VRE-BSI mit einer hochdosierten Chemotherapie oder Infektionen mit anderen Erregern assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Studie im Kontext mit vergleichbaren Studien suggerieren, dass für eine relevante Erhöhung des Risikos einer VRE-BSI gleichzeitig mehrere Risikofaktoren vorliegen müssen. Dies unterstreicht die Annahme, dass eine VRE-BSI als Surrogat-Parameter für einen generell schlechten gesundheitlichen Zustand sowie eine erhöhte Morbidität des Patienten anzusehen ist.

Die geringe Rate (3,7%) an Patienten mit VRE-BSI rechtfertigt zudem kein undifferenziertes Screening der Patienten. Lediglich in besonders gefährdeten Subgruppen erscheint ein Screening auf eine VRE-Kolonisation sinnvoll. Dies betrifft vor allem Patienten mit akuten Leukämien, welche erkrankungs- und therapiebedingt mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI aufweisen können. Da eine VRE-Kolonisation den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-BSI darstellt ist in diesen Subgruppen der Kolonisationsstatus für die antibiotische Therapie von Relevanz.

Gleichzeitig zeigen die Daten im Vergleich mit anderen Studien, dass auch unter Aufhebung der Kontaktisolation keine ungewöhnlich hohen Raten an VRE-BSI auftraten (97, 156, 181). Dies führte zu einer Verlängerung des Pilotprojektes für die hämatologisch-onkologischen Stationen bezüglich der Kontaktisolation bei VRE-kolonisierten Patienten, sodass in diesen Fällen an der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz weiterhin auf eine Kontaktisolation verzichtet wird. Andere Studien konnten zeigen, dass die Abschaffung der Kontaktisolation nicht nur zu einer Verbesserung der Patientenversorgung, sondern auch zu einem erhöhtem psychischem Wohlbefinden seitens der Patienten führen kann (14, 16, 224).

Darüber hinaus wird durch die in der vorliegenden Studie geringe Rate an VRE-BSI (3,7%) auch den infektionspräventiven Nutzen einer Kontaktisolation in Frage gestellt.

Um diese Frage weiter aufzuarbeiten, werden die Daten dieser Studie mit Daten der vorherigen zwei Jahre, in welchen noch eine Kontaktisolation bei positivem VRE-Nachweis erfolgte, zusammengeführt und ausgewertet. Letztendlich kann dies zu einem besseren Verständnis der VRE-Infektion und in der Folge zu einer fundierten Empfehlung bezüglich einzelner Hygienemaßnahmen, speziell der Kontaktisolation, führen.

6 Zusammenfassung

Hämatologisch-onkologische Patienten sind aufgrund einer erkrankungs- oder therapiebedingten Immunschwäche generell vulnerabel für Kolonisationen und eventuell anschließende Infektionen durch multiresistente Erreger (164). Eine in hämatologisch-onkologischen Kollektiven häufig beobachtete Kolonisation durch VRE bringt eine erhöhte Morbidität und Mortalität mit sich (154, 192). Unklar ist jedoch, welche Risikofaktoren bei mit VRE kolonisierten Patienten zu einer Blutstrominfektion führen.

In der hier vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Studie wurden Behandlungsdaten von insgesamt 432 VRE-kolonisierten und im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Dezember 2018 auf hämatologisch-onkologischen Stationen behandelten Patienten erfasst und ausgewertet. Im Rahmen eines Pilotprojektes der Krankenhaushygiene und 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz wurde in diesem Zeitraum die sonst bei einem positiven VRE-Nachweis übliche Kontaktisolation nicht durchgeführt. Die primären Ziele dieser Studie waren eine Erfassung der VRE-BSI-Häufigkeit nach Aufhebung der Kontaktisolationsmaßnahmen sowie die Detektion von Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI. Hierzu wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Patientenspezifika, vorausgegangener Chemo- oder Antibiotikatherapien und möglicher, in der Literatur vorbeschriebener Risikofaktoren sowie des Gesamtüberlebens untersucht.

3,7% aller in diese Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten im Verlauf eine VRE-BSI.

Hinsichtlich des Alters, Geschlechts, und Remissionsstatus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne VRE-BSI.

Die AML als Grunderkrankung, andere VRE-Foci (Bakteriurie oder Abszess), Bakteriämien mit anderen Erregern, Infektionen mit *Clostridioides difficile* und vor dem ersten VRE-Nachweis erhaltene hochdosierte Chemotherapien kamen in der Gruppe mit VRE-BSI signifikant häufiger vor. In der Multivariatanalyse konnte keiner der erhobenen Parameter als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Tendenz zu einer leicht erhöhten Mortalität in der Gruppe der Patienten mit VRE-BSI.

Die Ergebnisse dieser Studie spiegeln die generell hohe Morbidität und Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs bei gleichzeitig geringem Risiko für die Entwicklung einer VRE-BSI wider. Die VRE-BSI scheint hierbei nicht der ausschlaggebende Faktor der hohen Mortalität und Morbidität zu sein, sondern vielmehr ein Indikator für den insgesamt schlechten Gesundheitszustand des Patienten sowie die Dysbiose des gastrointestinalen Mikrobioms.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass ein routinemäßiges VRE-Screening im Hinblick auf den infektionspräventiven Nutzen als nicht sinnvoll erachtet werden kann. Aufgrund der in dem untersuchten hämatologisch-onkologischen Kollektiv geringen Virulenz von VRE ist es folglich auch nicht ratsam, eine kalkulierte antibiotische Therapie zu empfehlen, die gezielt VRE abdeckt. Diese sollte nur bei einem Nachweis oder konkreten Hinweis auf eine VRE-Infektion bei septischen Patienten erfolgen.

7 Literaturverzeichnis

1. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence*. 2017;8(8):1525-62.
2. Poh CH, Oh HM, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. *J Infect*. 2006;52(5):383-6.
3. Butler KM. Enterococcal infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17(3):128-39.
4. Tedim AP, Ruiz-Garbajosa P, Corander J, Rodriguez CM, Canton R, Willems RJ, et al. Population biology of intestinal enterococcus isolates from hospitalized and nonhospitalized individuals in different age groups. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(5):1820-31.
5. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7).
6. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P. [Development of antimicrobial resistance in Germany : What is the current situation?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112(3):186-91.
7. (KRINKO) KfKul. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(10):1310-61.
8. Dubberke ER, Hollands JM, Georgantopoulos P, Augustin K, DiPersio JF, Mundy LM, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(12):813-9.
9. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Kwon JC, Kim SH, Choi JK, et al. Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:504.
10. Dubler S, Lenz M, Zimmermann S, Richter DC, Weiss KH, Mehrabi A, et al. Does vancomycin resistance increase mortality in *Enterococcus faecium* bacteraemia after orthotopic liver transplantation? A retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):22.
11. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):E181-9.
12. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. *J Infect*. 2009;58(3):182-90.
13. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, et al. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2153-60.
14. Catalano G, Houston SH, Catalano MC, Butera AS, Jennings SM, Hakala SM, et al. Anxiety and depression in hospitalized patients in resistant organism isolation. *South Med J*. 2003;96(2):141-5.

-
15. Dhar S, Marchaim D, Tansek R, Chopra T, Yousuf A, Bhargava A, et al. Contact precautions: more is not necessarily better. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(3):213-21.
 16. Kirkland KB, Weinstein JM. Adverse effects of contact isolation. *Lancet.* 1999;354(9185):1177-8.
 17. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med.* 1998;158(5):522-7.
 18. 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.
 19. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, Elson P, Tiu RV, Sauntharajah Y, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2536-42.
 20. List A, Teschner D. Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO): Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in der Hämatologie und Onkologie 2020. Available from: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/vancomycin-resistente_enterokokken_vre/200612_positionspapier_agiho_vre.pdf.
 21. Byappanahalli MN, Nevers MB, Korajkic A, Staley ZR, Harwood VJ. Enterococci in the environment. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(4):685-706.
 22. Yilema A, Moges F, Tadele S, Endris M, Kassu A, Abebe W, et al. Isolation of enterococci, their antimicrobial susceptibility patterns and associated factors among patients attending at the University of Gondar Teaching Hospital. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):276.
 23. Peters J, Mac K, Wichmann-Schauer H, Klein G, Ellerbroek L. Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of animal origin in Germany. *Int J Food Microbiol.* 2003;88(2-3):311-4.
 24. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology.* 2009;155(Pt 6):1749-57.
 25. Gillor O, Giladi I, Riley MA. Persistence of colicinogenic Escherichia coli in the mouse gastrointestinal tract. *BMC Microbiol.* 2009;9:165.
 26. Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(10):777-88.
 27. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1-6.
 28. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):219-26.
 29. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(3):409-14.
 30. Freter R, Brickner H, Botney M, Cleven D, Aranki A. Mechanisms that control bacterial populations in continuous-flow culture models of mouse large intestinal flora. *Infect Immun.* 1983;39(2):676-85.

-
31. van Schaik W, Willems RJ. Genome-based insights into the evolution of enterococci. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):527-32.
 32. Coombs GW, Pearson JC, Daley DA, Le T, Robinson OJ, Gottlieb T, et al. Molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in Australia. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):897-905.
 33. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019:1-18.
 34. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011.
 35. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11:33-9.
 36. Baquero F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. *Drug Resist Updat.* 2001;4(2):93-105.
 37. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2).
 38. Wenczewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3370-99.
 39. Heuer H, Smalla K. Horizontal gene transfer between bacteria. *Environ Biosafety Res.* 2007;6(1-2):3-13.
 40. Hospenthal MK, Costa TRD, Waksman G. A comprehensive guide to pilus biogenesis in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(6):365-79.
 41. Johnston C, Martin B, Fichant G, Polard P, Claverys JP. Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(3):181-96.
 42. Soucy SM, Huang J, Gogarten JP. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat Rev Genet.* 2015;16(8):472-82.
 43. Oliveira PH, Touchon M, Cury J, Rocha EPC. The chromosomal organization of horizontal gene transfer in bacteria. *Nat Commun.* 2017;8(1):841.
 44. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):287-92.
 45. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-33.
 46. Scherrer R, Gerhardt P. Molecular sieving by the *Bacillus megaterium* cell wall and protoplast. *J Bacteriol.* 1971;107(3):718-35.
 47. Van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps. *Biochem Pharmacol.* 2000;60(4):457-70.

-
48. Piddock LJ. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(8):629-36.
 49. Fajardo A, Martínez-Martín N, Mercadillo M, Galán JC, Ghysels B, Matthijs S, et al. The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS One.* 2008;3(2):e1619.
 50. Wiuff C, Zappala RM, Regoes RR, Garner KN, Baquero F, Levin BR. Phenotypic tolerance: antibiotic enrichment of noninherited resistance in bacterial populations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1483-94.
 51. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):686-707.
 52. Kumar A. Jump around: transposons in and out of the laboratory. *F1000Res.* 2020;9.
 53. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(9):722-32.
 54. Krogstad DJ, Pargwette AR. Defective killing of enterococci: a common property of antimicrobial agents acting on the cell wall. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17(6):965-8.
 55. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med.* 1997;102(3):284-93.
 56. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(5):768-72.
 57. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46-65.
 58. Williamson R, Calderwood SB, Moellering RC, Jr., Tomasz A. Studies on the mechanism of intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in group D streptococci. *J Gen Microbiol.* 1983;129(3):813-22.
 59. Fontana R, Grossato A, Rossi L, Cheng YR, Satta G. Transition from resistance to hypersusceptibility to beta-lactam antibiotics associated with loss of a low-affinity penicillin-binding protein in a *Streptococcus faecium* mutant highly resistant to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):678-83.
 60. Herman DJ, Gerding DN. Screening and treatment of infections caused by resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(2):215-9.
 61. Moellering RC, Jr., Weinberg AN. Studies on antibiotic synerism against enterococci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of 14 C-labeled streptomycin by enterococci. *J Clin Invest.* 1971;50(12):2580-4.
 62. Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):513-22.
 63. Hawkes N. Modifications to vancomycin raise hope for combating antibiotic resistance. *Bmj.* 2017;357:j2661.
 64. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet.* 1993;342(8863):76-9.
 65. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 1988;319(3):157-61.

-
66. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8:217-30.
67. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis.* 2001;1(5):314-25.
68. 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.
69. López M, Sáenz Y, Rojo-Bezares B, Martínez S, del Campo R, Ruiz-Larrea F, et al. Detection of vanA and vanB2-containing enterococci from food samples in Spain, including *Enterococcus faecium* strains of CC17 and the new singleton ST425. *Int J Food Microbiol.* 2009;133(1-2):172-8.
70. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res.* 2008;128(2):111-21.
71. Mainardi JL, Villet R, Bugg TD, Mayer C, Arthur M. Evolution of peptidoglycan biosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(2):386-408.
72. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(8):1563-71.
73. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(4):851-65.
74. Wu Z, Wright GD, Walsh CT. Overexpression, purification, and characterization of VanX, a D-, D-dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147. *Biochemistry.* 1995;34(8):2455-63.
75. Zaman MM, Landman D, Burney S, Quale JM. Treatment of experimental endocarditis due to multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with clinafloxacin and penicillin. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(1):127-32.
76. Arthur M, Molinas C, Dutka-Malen S, Courvalin P. Structural relationship between the vancomycin resistance protein VanH and 2-hydroxycarboxylic acid dehydrogenases. *Gene.* 1991;103(1):133-4.
77. Reynolds PE, Depardieu F, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P. Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn1546 requires production of VanX for hydrolysis of D-alanyl-D-alanine. *Mol Microbiol.* 1994;13(6):1065-70.
78. Bugg TD, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT. Identification of vancomycin resistance protein VanA as a D-alanine:D-alanine ligase of altered substrate specificity. *Biochemistry.* 1991;30(8):2017-21.
79. Bugg TD, Wright GD, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT. Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA. *Biochemistry.* 1991;30(43):10408-15.
80. Baptista M, Depardieu F, Courvalin P, Arthur M. Specificity of induction of glycopeptide resistance genes in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(10):2291-5.

-
81. Evers S, Sahm DF, Courvalin P. The vanB gene of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* V583 is structurally related to genes encoding D-Ala:D-Ala ligases and glycopeptide-resistance proteins VanA and VanC. *Gene*. 1993;124(1):143-4.
82. Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Mol Microbiol*. 1996;21(1):33-44.
83. Clewell DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(2):90-102.
84. Quintiliani R, Jr., Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant vanB between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;119(3):359-63.
85. Handwerger S, Pucci MJ, Kolokathis A. Vancomycin resistance is encoded on a pheromone response plasmid in *Enterococcus faecium* 228. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(2):358-60.
86. Handwerger S, Skoble J. Identification of chromosomal mobile element conferring high-level vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(11):2446-53.
87. Handwerger S, Skoble J, Discotto LF, Pucci MJ. Heterogeneity of the vanA gene cluster in clinical isolates of enterococci from the northeastern United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(2):362-8.
88. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):615-21.
89. Flokas ME, Karageorgos SA, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonisation, risk factors and risk for infection among hospitalised paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):565-72.
90. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(5):404-9.
91. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients with cancer. *Am J Infect Control*. 2006;34(8):534-6.
92. Whelton E, Lynch C, O'Reilly B, Corcoran GD, Cryan B, Keane SM, et al. Vancomycin-resistant enterococci carriage in an acute Irish hospital. *J Hosp Infect*. 2016;93(2):175-80.
93. Franyó D, Kocsi B, Bukta EE, Szabó J, Dombrádi Z. Assessing the intestinal carriage rates of vancomycin-resistant enterococci (VRE) at a tertiary care hospital in Hungary. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020;65(3):483-90.
94. Karki S, Land G, Aitchison S, Kennon J, Johnson PD, Ballard SA, et al. Long-term carriage of vancomycin-resistant enterococci in patients discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3374-9.

-
95. Sohn KM, Peck KR, Joo EJ, Ha YE, Kang CI, Chung DR, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *Int J Infect Dis.* 2013;17(4):e240-6.
96. Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs.* 2002;62(3):425-41.
97. Webb BJ, Healy R, Majers J, Burr Z, Gazdik M, Lopansri B, et al. Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant Enterococcus in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1753-9.
98. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A. [Treatment options for serious infections caused by vancomycin-resistant enterococci]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(1):42-5.
99. Hayakawa K, Martin ET, Gudur UM, Marchaim D, Dalle D, Alshabani K, et al. Impact of different antimicrobial therapies on clinical and fiscal outcomes of patients with bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3968-75.
100. Twilla JD, Finch CK, Usery JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE. Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. *J Hosp Med.* 2012;7(3):243-8.
101. Levitus M, Rewane A, Perera TB. Vancomycin-Resistant Enterococci. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
102. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant Enterococcus faecium strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2256-9.
103. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of Enterococcus faecalis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3917-22.
104. Rybak JM, Marx K, Martin CA. Early experience with tedizolid: clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance. *Pharmacotherapy.* 2014;34(11):1198-208.
105. Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activities of torezolid (TR-700), the active moiety of a new oxazolidinone, torezolid phosphate (TR-701), determination of tentative disk diffusion interpretive criteria, and quality control ranges. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):2063-9.
106. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G CK, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant Staphylococcus aureus strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5337-43.
107. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapoce R, Leonildi A, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother.* 2011;23(4):240-1.
108. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med.* 2007;2(5):343-4.

-
109. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):8.e1-9.
110. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 5:S333-40.
111. Knoll BM, Hellmann M, Kotton CN. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in adults: case series and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(2):131-9.
112. Fisher L, North D. Effectiveness of low-dose daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(5):493-4.
113. Werth BJ, Barber KE, Tran KN, Nonejuie P, Sakoulas G, Pogliano J, et al. Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):489-93.
114. (ECDC) ECfDPaC. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. 2023 [cited 2024 15.12.2024]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
115. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
116. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):484-92.
117. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P, Tacsá L, Maloney SA, Jarvis WR, et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*. 1996;156(13):1458-62.
118. Linden PK, Pasculle AW, Manéz R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis*. 1996;22(4):663-70.
119. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1126-33.
120. Hemapanairoa J, Changpradub D, Thunyaharn S, Santimaleeworagun W. Does Vancomycin Resistance Increase Mortality? Clinical Outcomes and Predictive Factors for Mortality in Patients with *Enterococcus faecium* Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2).
121. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, et al. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:133.
122. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):466-72.

-
123. Krcmery V, Bilíková E, Svetlansky I, Kovacicová G. Is vancomycin resistance in enterococci predictive of inferior outcome of enterococcal bacteremia? *Clin Infect Dis*. 2001;32(7):1110-2.
124. Kang Y, Vicente M, Parsad S, Brielmeier B, Pisano J, Landon E, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia among previously colonized hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(5):466-73.
125. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(5):318-23.
126. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):1139-46.
127. 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.
128. Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and significance of VRE colonization in the ICU: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2013;8(9):e75658.
129. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26-34.
130. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):905-14.
131. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):Cd005341.
132. Bron D. Graft-versus-host disease. *Curr Opin Oncol*. 1994;6(4):358-64.
133. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med*. 2003;54:29-52.
134. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61.
135. Moreno DF, Cid J. Graft-versus-host disease. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(1):22-8.
136. Petersdorf EW. Which factors influence the development of GVHD in HLA-matched or mismatched transplants? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4):333-5.
137. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260-7.
138. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(8):965-74.

-
139. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303-14.
140. Zirakzadeh A, Gastineau DA, Mandrekar JN, Burke JP, Johnston PB, Patel R. Vancomycin-resistant enterococcal colonization appears associated with increased mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):385-92.
141. Kamboj M, Chung D, Seo SK, Pamer EG, Sepkowitz KA, Jakubowski AA, et al. The changing epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1576-81.
142. Calderwood MS, Mauer A, Tolentino J, Flores E, van Besien K, Pursell K, et al. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci among patients on an adult stem cell transplant unit: observations from an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):1019-25.
143. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1407-18.
144. Bearman GM, Marra AR, Sessler CN, Smith WR, Rosato A, Laplante JK, et al. A controlled trial of universal gloving versus contact precautions for preventing the transmission of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control*. 2007;35(10):650-5.
145. Sobayo EI, Memish Z, Mofti A, Al-Mohaya S, Rotowa N. Device-day infection rates - a surveillance component system for intensive care units at Security Forces Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 1995;15(6):602-5.
146. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1185-92.
147. Kleyman R, Cupril-Nilson S, Robinson K, Thakore S, Haq F, Chen L, et al. Does the removal of contact precautions for MRSA and VRE infected patients change health care-associated infection rate?: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2021;49(6):784-91.
148. Almyroudis NG, Lesse AJ, Hahn T, Samonis G, Hazamy PA, Wongkittiroch K, et al. Molecular epidemiology and risk factors for colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* in patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):490-6.
149. DGHO. Stellungnahme zur Empfehlung der KRINKO "Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen"2018. Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/krinko/stellungnahme-zu-krinko-vre-20180509.pdf>.

-
150. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kennzahlenauswertung 2023; Jahresbericht der zertifizierten Zentren für Hämatologie Neoplasien: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2023 [Available from: https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/41150/0/571cd52602728c3d3736d2f7d49f5fc1d7bc6900/2023_Standortspezifischer_Bericht_FAN-Z053_qualitaetsindikatoren_individuell-2023-A1_230914.pdf].
151. Pietsch M, Kohnen W. VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken). Universitätsmedizin Mainz, Krankenhaushygiene; 2015.
152. Benamu E, Deresinski S. Vancomycin-resistant enterococcus infection in the hematopoietic stem cell transplant recipient: an overview of epidemiology, management, and prevention. *F1000Res*. 2018;7:3.
153. Ford CD, Gazdik MA, Lopansri BK, Webb B, Mitchell B, Coombs J, et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Bacteremia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):340-6.
154. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol*. 2007;79(3):226-33.
155. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70-87.
156. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, Partain DK, Patel R, Razonable RR, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):913-20.
157. Keweloh H. [Not Available]. *Heilberufe*. 2022;74(6):12-4.
158. 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.
159. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43(3):183-8.
160. Hristova PM, Nankov VM, Hristov IG, Trifonov SV, Alexandrova AS, Hitkova HY. Gut colonization with vancomycin-resistant enterococci among patients with hematologic malignancies. *Gut Pathog*. 2023;15(1):12.
161. Marchi AP, Perdigão Neto LV, Martins RCR, Rizek CF, Camargo CH, Moreno LZ, et al. Vancomycin-resistant enterococci isolates colonizing and infecting haematology patients: clonality, and virulence and resistance profile. *J Hosp Infect*. 2018;99(3):346-55.
162. Meschiari M, Kaleci S, Monte MD, Dessilani A, Santoro A, Scialpi F, et al. Vancomycin resistant enterococcus risk factors for hospital colonization in hematological patients: a matched case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):126.
163. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Tori K, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection Among Patients With Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw246.

-
164. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infect Dis Health*. 2020;25(1):22-9.
165. Scheich S, Lindner S, Koenig R, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(2):286-96.
166. Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, Reinheimer C, Hogardt M, Wichelhaus TA, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210991.
167. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(2):97-107.
168. Crowell A, Amir E, Tegatz P, Barman M, Salzman NH. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection. *Infect Immun*. 2009;77(7):2741-53.
169. Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, Du Y, Kobuley D, Kirn TJ, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):148-58.
170. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun*. 2009;77(6):2367-75.
171. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4332-41.
172. 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.
173. Gouliouris T, Warne B, Cartwright EJP, Bedford L, Weerasuriya CK, Raven KE, et al. Duration of exposure to multiple antibiotics is associated with increased risk of VRE bacteraemia: a nested case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(6):1692-9.
174. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):175-83.
175. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus faecalis bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control*. 2006;34(7):447-51.
176. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2461-8.

-
177. Ford CD, Coombs J, Stofer MG, Lopansri BK, Webb BJ, Ostronoff F, et al. Decrease in vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with a reduction in carbapenem use as empiric therapy for febrile neutropenia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(7):774-9.
178. 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.
179. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2007;7:24.
180. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: different patterns in patients with acute myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(1):47-53.
181. MacAllister TJ, Stohs E, Liu C, Bryan A, Whimbey E, Phipps A, et al. 10-year trends in vancomycin-resistant enterococci among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *J Infect*. 2018;77(1):38-46.
182. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012;40(6):613-9.
183. Bender JK, Kalmbach A, Fleige C, Klare I, Fuchs S, Werner G. Population structure and acquisition of the *vanB* resistance determinant in German clinical isolates of *Enterococcus faecium* ST192. *Sci Rep*. 2016;6:21847.
184. Weber RE BJ, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020.
185. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy*. 2010;30(11):1136-49.
186. Catalano OA, Hahn PF, Hooper DC, Mueller PR. Efficacy of percutaneous abscess drainage in patients with vancomycin-resistant enterococci. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(2):533-6.
187. Heintz BH, Cho S, Fujioka A, Li J, Halilovic J. Evaluation of the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections in a large academic medical center. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):159-69.
188. Álvarez-Artero E, Campo-Nuñez A, García-García I, García-Bravo M, Cores-Calvo O, Galindo-Pérez I, et al. Urinary tract infection caused by *Enterococcus* spp.: Risk factors and mortality. An observational study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(7):375-83.
189. Rafey A, Nizamuddin S, Qureshi W, Anjum A, Parveen A. Trends of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Infections in Cancer Patients. *Cureus*. 2022;14(11):e31335.

-
190. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020009.
191. Bhardwaj AS, Navada SC. Management of chemotherapy-induced neutropenic fever. *Hosp Pract (1995).* 2013;41(1):96-108.
192. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Support Care Cancer.* 2010;19(2):231-7.
193. Husni R, Hachem R, Hanna H, Raad I. Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) infection in colonized patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(2):102-3.
194. 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.
195. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, Snow GL, Webb BJ, Konopa KL, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant Enterococcus colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(5):688-94.
196. Vydra J, Shanley RM, George I, Ustun C, Smith AR, Weisdorf DJ, et al. Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(6):764-70.
197. Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, Shore TB, van Besien K, Jenkins SG, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2858-65.
198. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff LD, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(6):1603-20.
199. Shigematsu A, Yamamoto S, Sugita J, Kondo T, Onozawa M, Kahata K, et al. Increased risk of bacterial infection after engraftment in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation following reduced-intensity conditioning regimen. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(5):412-20.
200. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):337-43.
201. Tumbarello M, Trecarichi EM, Caira M, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, et al. Derivation and validation of a scoring system to identify patients with bacteremia and hematological malignancies at higher risk for mortality. *PLoS One.* 2012;7(12):e51612.
202. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.

-
203. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):841-50.
204. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematolahi S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):636.
205. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, Sobecks R, Kuczkowski E, Andresen S, et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(5):497-9.
206. Papanicolaou GA, Ustun C, Young JH, Chen M, Kim S, Woo Ahn K, et al. Bloodstream Infection Due to Vancomycin-resistant Enterococcus Is Associated With Increased Mortality After Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(10):1771-9.
207. Gerding DN. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis*. 1997;25 Suppl 2:S206-10.
208. Fujitani S, George WL, Morgan MA, Nichols S, Murthy AR. Implications for vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with *Clostridium difficile* infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(3):188-93.
209. Stevens VW, Khader K, Echevarria K, Nelson RE, Zhang Y, Jones M, et al. Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):645-51.
210. Roghmann MC, McCarter RJ, Jr., Brewrink J, Cross AS, Morris JG, Jr. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1056-9.
211. Choi HK, Kim KH, Lee SH, Lee SJ. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile* infection: effect of vancomycin-resistant enterococci colonization. *J Korean Med Sci*. 2011;26(7):859-64.
212. Axelrad JE, Lebwohl B, Cuaresma E, Cadwell K, Green PHR, Freedberg DE. Gut colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* and risk for subsequent enteric infection. *Gut Pathog*. 2018;10:28.
213. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.
214. Korula A, Perumalla S, Devasia AJ, Abubacker FN, Lakshmi KM, Abraham A, et al. Drug-resistant organisms are common in fecal surveillance cultures, predict bacteremia and correlate with poorer outcomes in patients undergoing allogeneic stem cell transplants. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(3):e13273.
215. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1717-26.

-
216. Mellouli A, Chebbi Y, El Fatmi R, Raddaoui A, Lakhal A, Torjmane L, et al. Multidrug resistant bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Tunis Med.* 2021;99(2):269-76.
217. Hu JN, Hu SQ, Li ZL, Bao C, Liu Q, Liu C, et al. Risk factors of multidrug-resistant bacteria infection in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2023;29(10):942-7.
218. Dominedò C, Ceccato A, Niederman M, Cillóniz C, Gabarrús A, Martin-Loeches I, et al. Predictive Performance of Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Nosocomial Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):807-14.
219. Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Corbella L, San-Juan R, et al. Risk Factors and Outcomes for Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Immunocompromised Patients. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(11).
220. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96(11):1775-92.
221. 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.
222. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(1):26-35.
223. Tavadze M, Rybicki L, Mossad S, Avery R, Yurch M, Pohlman B, et al. Risk factors for vancomycin-resistant enterococcus bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1310-6.
224. Siddiqui ZK, Conway SJ, Abusamaan M, Bertram A, Berry SA, Allen L, et al. Patient isolation for infection control and patient experience. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(2):194-9.

8 Danksagung

9 Curriculum Vitae

Gregor Anton Hahn

geboren am 01.08.1993 in Tübingen

Ärztliche Tätigkeit und Ausbildung:

- 02/2022 – heute Facharztweiterbildung für Viszeralchirurgie am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
- 01/2022 Tätigkeit als Impfarzt am Zollernalb-Klinikum Balingen

Studium:

- 12/2020 – 04/2021 Praktisches Jahr: Chirurgie (Asana Spital Menziken, Schweiz)
- 09/2020 – 12/2020 Praktisches Jahr: Innere Medizin (Dr. Horst Schmid Kliniken Wiesbaden)
- 05/2020 – 09/2020 Praktisches Jahr: Gynäkologie (Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden)
- 04/2015 – 06/2021 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 06/2021: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 04/2020: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2019: Famulatur im Katholischen Klinikum Mainz in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und endokrine Chirurgie
- 2018: Famulatur in der Hausarztpraxis Jahnstraße in Mainz-Budenheim
- 2017: Famulatur im Katholischen Klinikum in Mainz in der Klinik für Innere Medizin
- 03/2017: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ausbildung, Berufstätigkeit und praktische Erfahrungen:

- 09-10/2016/2018 Studentische Aushilfe als Rettungsassistent beim Deutschen Roten Kreuz Gelnhausen e.V.

11/2013 – 04/2015 Rettungsassistent beim Deutschen Roten Kreuz Gelnhausen e.V.
10/2012 – 11/2013 Ausbildung zum Rettungsassistent
08/2010/2011/2012 Ferienjob in der Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen
03/2011 Sozialpraktikum im Kindergarten St. Michael Rottenburg
05/2010 Berufsorientierendes Praktikum im Winghofer Medicum Rottenburg

Schulbildung:

2003 – 2012 Sankt Meinrad Gymnasium Rottenburg (Allgemeine Hochschulreife)
1999 – 2003 Carl-Joseph-Leiprecht-Schule Rottenburg