

Aus der III. Medizinischen Klinik für Hämatologie, internistische Onkologie und Pneumologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Kolonisation und Blutstrominfektionen mit Vancomycin-resistenten
Enterococcus spp. (VRE) bei hämato-onkologischen Patienten -
eine retrospektive Datenanalyse 2014-2016**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Agnes List
aus Wien

September, 2020

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	2
1.1 Enterokokken: opportunistische Krankheitserreger	2
1.2 Antibiotikaexposition und Resistenzentwicklung	3
1.3 Intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen von Enterokokken	5
1.4 Vancomycin: wichtigstes Glykopeptid-Antibiotikum.....	6
1.5 Behandlung von VRE Infektionen	7
1.6 VRE-Inzidenz und Prävalenz	8
1.7 Krankenhaushygienische Aspekte	13
1.8 Mortalitätsrisiko oder eine Frage des Risikokollektives	15
1.9 Der hämato-/onkologische Patient: eine Risikokonstellation	17
1.10 Aktuelle Empfehlungen zum Umgang mit VRE-Infektionen in der Hämato- /Onkologie.....	22
2 Fragestellung der Studie	24
3 Methoden	25
3.1 Bedingungen der Studie.....	25
3.2 Studiendesign	26
3.3 Mikrobiologisches Verfahren	27
3.4 Patientenvariablen.....	27
3.5 Explorative Datenanalyse.....	28
4 Ergebnisse	31
4.1 Patientencharakteristika	31
4.1.1 Alter	31
4.1.2 Geschlecht.....	31
4.1.3 Grunderkrankung.....	31
4.1.4 Remissionsstatus.....	33
4.1.5 Antibiotikaeinnahme	34

4.2	VRE-Bakteriämie.....	35
4.2.1	Genotyp.....	35
4.3	Risikofaktoren	36
4.3.1	Neutropenie	39
4.3.2	Allogene HSCT	39
4.3.3	Autologe HSCT.....	39
4.3.4	Immunsuppression	39
4.3.5	Verlegung auf Intensivstation	40
4.3.6	MDR	40
4.3.7	C. Difficile	41
4.3.8	Andere Bakteriämien	41
4.3.9	One-year-survival	44
4.4	Multivariatanalyse.....	46
5	Diskussion.....	48
5.1	Überblick	48
5.2	Kritische Wertung der Studienergebnisse	48
5.2.1	Studienkollektiv.....	48
5.2.2	VRE-Bakteriämie	53
5.2.3	Risikofaktoren für eine VRE-BSI.....	54
5.3	Limitationen der Studie.....	63
5.4	Ausblick.....	64
6	Zusammenfassung.....	67
7	Referenzen.....	68

Abkürzungsverzeichnis

ABS:	Antibiotic Stewardship
ALL:	akute lymphatische Leukämie
AML:	akute myeloische Leukämie
ANC:	<i>absolut neutrophil count</i> , absolute Neutrophilenzahl
APACHE:	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARDS:	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
BSI:	Blutstrominfektion
C. Difficile:	Clostridium Difficile
CI:	Konfidenzintervall
CMML:	chronische myelomonozytäre Leukämie
EARS Net:	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
ESBL:	<i>extended spectrum betalactamase</i> , multiresistente gramnegative Bakterien mit Betalactamase
FMT:	fäkale Mikrobiota-Transplantation
GDH:	Glutamat-Dehydrogenase
GvHD:	<i>Graft-versus-Host-Disease</i> , Übersetzung
HCL:	Haarzelleukämie
HCT-CI Score:	<i>hematopoietic cell transplantation comorbidity Index –Score</i>
HSCT:	<i>hematopoietic stem cell transplantation</i> , hämatopoetische Stammzelltransplantation
KBE:	Kolonie bildende Einheit
MALDI-TOF:	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung mit Flugzeitanalyse (engl. time of flight)
MDR Bakterie:	<i>multidrug resistant</i> /multiresistente Bakterie
MDS:	myelodysplastisches Syndrom
MRGN:	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA:	Methicillin-resistenter staphylococcus aureus
NKCL:	natural-killer-cell-Leukämie
OR:	Odds Ratio
OS:	overall survival
PBP:	Penicillin binding Protein
PbP5:	Penicillin binding Protein 5
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , Polymerasekettenreaktion
SAPII-Score:	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
VOD:	<i>venous occlusive disease s.o.</i>
VRE:	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSE:	Vancomycin-sensibler Enterococcus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Nebenvariablen der VRE-kolonisierten Studienpopulation	30
Tabelle 4.1 Diagnosen der Studienpopulation	32
Tabelle 4.2 Remissionstatus der Studienpopulation	33
Tabelle 4.3 Antibiotika-Exposition innerhalb 30 Tage vor VRE-Nachweis	35
Tabelle 4.4 VRE-Genotyp der Studienpopulation	36
Tabelle 4.5 Risikofaktoren der Studienpopulation	37
Tabelle 4.6 Univariate Analyse der Risikofaktoren für Patienten mit und ohne VRE-Bakteriämie	38
Tabelle 4.7 MDR-Nachweis in der Studienpopulation	41
Tabelle 4.8 Multivariate Analyse der Risikofaktoren Neutropenie, Immunsuppression und allogene HSCT für VRE-BSI bei VRE-Trägern	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 VRE- <i>E.faecium</i> in Europa 2012	11
Abbildung 1.2 VRE- <i>E.faecium</i> in Europa 2015	12
Abbildung 1.3 Pathophysiologie der VRE-Kolonisation und Infektion bei hämatologischen Patienten (nach Webb et al. 2017)	19
Abbildung 4.1 Bakteriämien bei VRE kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten	43
Abbildung 4.2 Überlebenskurve von VRE-kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten	44
Abbildung 4.3 OR und 95%-CI der Risikofaktoren Neutropenie, allogene HSCT und Immunsuppression in der Multivariatanalyse	47

Einleitung

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionserregern. In den letzten Jahren wurde weltweit und ebenso in Deutschland, wo die Rate der VRE-Isolate über dem europäischen Durchschnitt liegt, ein Anstieg der invasiven Infektionen mit dem Erreger beobachtet. VRE zeichnet sich durch seine Fähigkeit aus, den gastrointestinalen Trakt zu kolonisieren, sowie durch seine Umweltresistenz und sein plastisches Genom. Wie bei anderen multiresistenten Erregern, fördert der intensive Gebrauch von Antibiotika die Resistenzbildung von Enterokokken. Vor allem bei kritisch kranken, immunsupprimierten und multimorbiden Patienten verursacht VRE Komplikationen, wie Weichteil- und Fremdkörperinfektion oder Bakteriämien. Im hämato-onkologischen Kollektiv, wo hohe Raten an Kolonisation und Infektion beobachtet werden, sind VRE-Blutstrominfektionen mit einer ungünstigen Prognose und in einigen Studien mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert. Obwohl die Auswirkung des nosokomialen Übertragungsweges nicht genau bekannt ist, werden in vielen Krankenhäusern Screening- und strenge Infektionskontrollmaßnahmen durchgeführt. 2018 hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch-Institutes in einer amtlichen Mitteilung neue Empfehlungen zum Umgang mit VRE in Gesundheitseinrichtungen für Deutschland publiziert.² Führende medizinische Fachgesellschaften, unter anderem die Arbeitsgemeinschaft für Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO), haben daraufhin in einer schriftlichen Stellungnahme diese Empfehlungen aufgrund der teilweise fehlenden wissenschaftlichen Evidenz kritisiert.³ Sie befürchten negative Konsequenzen für Patienten und das Gesundheitswesen, ohne dass der Nutzen der empfohlenen Maßnahmen erwiesen sei, insbesondere weil die Auswirkungen einer VRE-Infektion auf die Mortalität von Risikopatienten unklar sei und in Studien unterschiedlich bewertet werde.⁴⁻⁶ Das Verständnis der Epidemiologie von Blutstrominfektionen und deren Einfluss auf die Prognose von Patienten mit akuten Leukämien oder Stammzelltransplantationen ist unerlässlich, um einen rationalen Umgang mit VRE im klinischen Alltag zu etablieren. Diese Herausforderung wird deutlich im Management von VRE-kolonisierten Patienten mit neutropenischem Fieber.

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1 Enterokokken: opportunistische Krankheitserreger

Enterokokken sind fakultativ anaerobe grampositive Kettenkokken. Sie kommen in der natürlichen Darmflora von Mensch und Tier vor. Bestimmte Stämme werden deshalb als Probiotika verwendet, sowie in der Lebensmittelindustrie als Marker für Kontamination mit Fäkalien. In einer epidemiologischen Studie wurde bei 80% der untersuchten Probanden eine Enterokokken-Besiedelung kulturell nachgewiesen.⁷ Als kommensale Bakterien machen sie jedoch nur einen geringen Teil der gesamten Darmflora aus. So findet man in einem Gram Stuhl 1×10^7 KBE *E. faecalis*.⁸ Enterokokken können auch Magen, Genitaltrakt, Oropharynx und Haut kolonisieren.

Von bisher über vierzig bekannten Spezies sind *E. faecalis* und *E. faecium* die klinisch bedeutsamsten. Innerhalb der Spezies verursachen wenige klonale Linien gemeinsam über 90% der Enterokokkeninfektionen. Während *E. faecalis* häufiger Blutstrominfektionen auslöst und pathogener ist, werden bei *E. faecium* häufiger klonale Linien mit Antibiotikaresistenzen gefunden, insbesondere gegenüber Vacomycin.^{9,10} Andere Spezies, wie *E. avium*, *E. hirae*, *E. durans* oder *E. gallinarum* verursachen nur selten Infektionen beim Menschen.

Enterokokken gelten ob ihrer geringeren Virulenz - im Vergleich zu gram-negativen Enterobakterien - als fakultativ pathogen. Als Krankheitserreger setzen sie ein gewisses Defizit des Wirtes voraus, wie bei Patienten mit multiplen antibiotischen Vorbehandlungen, Immunsuppression, angeborenem oder erworbenem Immundefekt, in intensivmedizinischer Behandlung, oder bei Frühgeborenen. Eine Kohortenstudie von Patienten mit VRE-Endokarditiden hat eine signifikante Assoziation mit Lebertransplantation und Hämodialyse festgestellt.¹¹ Selten verursachen Enterokokken septische Arthritiden, Osteomyelitis und Abszesse.¹² Sie sind häufig Erreger von Katheter-, Prothesen-, und Weichteilinfektionen, Endokarditiden und Bakteriämien.¹³ Besonders letztere sind mit einer hohen Letalität von bis zu 30% assoziiert und kommen häufig bei Patienten mit zentralvenösen Katheter vor.¹⁴

Mikrobiologisch gilt bereits der einmalige Nachweis von Enterokokken in einer Blutkultur als Infektion.¹⁵ In Urinkulturen findet man Enterokokken häufig als Kontamination, insbesondere wenn sie als Teil einer Mischflora im untersuchten Mittelstrahlurin wachsen.¹⁶ Man findet Enterokokken nicht selten in polymikrobiellen Infekten, wie Decubiti, diabetischen Fußulcera oder abdominellen Infektionen. In diesem Fall gelten Enterokokken bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne schwere Komorbidität als nur begrenzt pathogen und bedürfen keiner spezifischen Antibiotikatherapie. Bei multimorbiden Patienten und schwerem Krankheitsbild, zum Beispiel bei multiplen Abszessen oder der abszedierender Pankreatitis, ist der Nachweis von Enterokokken mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, weshalb eine Enterokokken-wirksame Antibiose in diesen Fällen notwendig ist.¹⁷

In Pflegeeinrichtungen und Krankenhäusern werden immer wieder Ausbrüche von nosokomialen Infektionen mit Enterokokken verzeichnet.¹⁰ Studien zeigen, dass in den USA Enterokokken die zweithäufigsten nosokomialen Erreger von Katheter-assoziierten Bakteriämien, Harnwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen bei stationären Patienten sind.¹⁸ Als nosokomiale Erreger zeichnen sie sich durch ihre Umwelt-, Hitze-, und Kälteresistenz aus, wie zum Beispiel gegenüber Chlor- und Alkohol-basierten Desinfektionsmitteln, bei einer Überlebensfähigkeit zwischen 10°C bis 60°C.^{13,19,20}

1.2 Antibiotikaexposition und Resistenzentwicklung

Die Exposition gegenüber breit wirksamen Antibiotika, die sowohl im gramnegativen als auch im grampositiven Bereich wirksam sind, verschafft Enterokokken einen wichtigen Überlebensvorteil, da sie unter antibiotischer Exposition einen Selektionsvorteil gegenüber der kommensalen Darmflora haben. Während andere kommensale gramnegative und grampositive Bakterien dissiminiert werden, können Enterokokken aufgrund extrinsischer und intrinsischer Resistenzmechanismen überleben und opportunistische Infektionen verursachen. Die einzelnen Substanzen, die Dauer der Exposition und die kumulative Dosis scheinen unterschiedliche Rollen zu spielen. In einem Mausmodell zeigten Ubeda et al., dass nach Exposition gegenüber Metronidazol, Vancomycin und Neomycin Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) zur prädominanten Spezies der Darmflora wurden.²¹ Im Unterschied zu MRSA ist eine Dekontamination für VRE nicht möglich, da der gesamte

Gastrointestinaltrakt als potentiell Reservoir gilt und eine Kolonisation Monate bis Jahre persistieren kann.²² Einige Studien haben bereits belegt, dass Veränderungen des Mikrobioms durch Antibiotika einer nosokomialen Infektion mit Enterokokken vorausgehen.^{21,23} Klinischen Daten haben eine VRE-Kolonisation und –Infektion beim Menschen vor allem mit der Exposition gegenüber Aminoglykosiden, Cephalosporinen, anaerob-wirksamen Substanzen wie Clindamycin und Metronidazol sowie Carbapenemen assoziiert.²⁴⁻²⁷ Auch für Fluorchinolone wurde in einer Meta-Analyse von Harbarth et al. eine Assoziation mit VRE-Kolonisation beschrieben.²⁸ Patel et al. haben im Rahmen eines „Antibiotic Stewardship Programms“ (ABS) durch Reduktion des Gebrauches von Fluorchinolonen in ihrer Klinik die Rate an VRE-Kolonisation und –Infektionen reduzieren können.²⁹ Für Piperacillin/Tazobactam, welches ein ähnliches Wirkspektrum wie Carbapeneme besitzt und ebenfalls im anaeroben Bereich wirkt, konnte bisher keine Assoziation mit VRE-Kolonisation belegt werden.²³

In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie von Gouliouris et al. waren die parenterale Behandlung mit Vancomycin, Fluorchinolonen oder Meropenem unabhängige Risikofaktoren für eine VRE-BSI. Mit der Dauer der Antibiotikaexposition stieg das Risiko der VRE-BSI, unabhängig von anderen Variablen oder Komorbiditäten. Patienten, die Vancomycin 1 bis 3 Tage, 4 bis 7 Tage und mehr als 7 Tage erhielten, hatten jeweils eine Risikoerhöhung (OR) von 1,2 (95%CI 0,4-3,8), 3,8 (95%CI 1,2-11,7) und 6,6 (95%CI 1,9-22,8) für VRE-BSI.³⁰ Auch in Fall-Kontrollstudien, wo Patienten mit und ohne VRE-BSI und VSE-BSI verglichen wurden, war die Behandlung mit Vancomycin ein unabhängiger Risikofaktor.³¹ Allerdings gibt es auch Studien, die den direkten Einfluss von oral oder intravenös appliziertem Vancomycin auf die Resistenzentwicklung von Enterokokken anders bewerten. Während eine Metaanalyse von Carmeli et al. ein um 2,7 erhöhtes Risiko für VRE-Kolonisation nach Behandlungen mit Vancomycin zeigte³², konnten vergleichbare Studien, insbesondere nach intravenöser Applikation von Vancomycin keinen signifikanten Anstieg der VRE-Inzidenz zeigen.²⁸ In einer Studie wurden Stuhlproben von gesunden Probanden vor und nach oraler Einnahme von Vancomycin oder Teicoplanin untersucht. In mehr als die Hälfte der Proben wurde resistentes *E. faecium* nachgewiesen. Die Autoren der Studie kamen zum Schluss, dass die parenterale Applikation von Vancomycin möglicherweise die Entstehung von VRE fördert.³³

Auf molekularer Ebene untersuchten Brandl et al. die Interaktionen von Enterokokken mit anderen Enterobakterien. Sie zeigten, dass gramnegative Bakterien und Anaerobier durch Lipopolysaccharide und Flagellin die Sekretion von REGIII- δ in Paneth-Körnerzellen des Darmes stimulieren. Das Protein REGIII- δ hemmt die Vermehrung von grampositiven Bakterien. Der Einsatz von Antibiotika, die eine Dissemination von gramnegativer Darmflora verursachen, führt zu weniger Produktion von REGIII- δ und fördert die Ausbreitung von grampositiven Bakterien wie VRE.³⁴

1.3 Intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen von Enterokokken

Enterokokken besitzen intrinsische Resistenzen gegenüber einige Antibiotikagruppen und können neue Resistenzen erwerben. Die Resistenzfähigkeit hängt in erster Linie von der Spezies und klonalen Linie des *Enterococcus* ab. Resistenztestungen gegenüber Betalaktame ergeben, dass fast alle kommensale *E. faecalis* und die Mehrzahl der *E. faecium*-Isolate Ampicillin-sensibel sind³⁵, während die meisten Krankenhausisolate Ampicillin-resistent sind. Zudem sind Vancomycin-resistente *E. faecium* auch nahezu immer Ampicillin-resistent. Auf molekularer Ebene ruht die Betalaktamresistenz von *E. faecium* auf Mutationen im PbP5-Gen. *E. faecium* produziert das Protein PbP5, das mit niedriger Affinität an den Betalactam-Ring von Betalactamen bindet. Es verhindert die Bindung an das bakterielle Zielprotein PBP. Betalactame wirken aus diesem Grund nur in hoher Konzentration und in Kombination mit einem Aminoglykosid auf *E. faecium in vitro* bakterizid. Klinisch wird dieser synergistische Effekt in der Therapie der Enterokokken-Endokarditis genutzt, wo hohe Dosen von Ampicillin in Kombination mit Gentamicin appliziert werden.³⁶ Durch Mutationen im PbP5-Gen können Enterokokken eine stärkere, so genannte „high Level“ Resistenz gegen Betalaktame erwerben. Das PbP5-Gen ist in einigen Stämmen mit anderen Resistenzgenen, wie zum Beispiel VanB-Gen assoziiert und breitet sich mittels bakterieller Konjugation aus.³⁷ In den USA wurden zudem bei *E. faecalis* bereits einzelne Betalactamase-produzierende Stämme beschrieben, wie sie bei anderen grampositiven Bakterien bereits bekannt sind.³⁸

Manson et al. zeigten, dass Enterokokkenstämme Resistenzgene zum Beispiel gegenüber Ampicillin oder Vancomycin mittels Transposon untereinander austauschen. Ein Transposon ist ein DNA-Abschnitt, das seine Position im Genom

verändern kann. Als mobiler genetischer Abschnitt kann es horizontal Antibiotikaresistenzen transferieren und sich im bakteriellen Genom von Enterokokken integrieren.³⁹ In unterschiedlichen Krankenhausisolaten von Vancomycin-resistenten *E. faecium* aus mehreren Ländern wurden wiederholt die Gene *esp*, *hyl* und *acm* nachgewiesen, die eine klonale Linie eines im Krankenhaus hoch anpassungsfähigen Keimes vermuten lassen. Diese liegt möglicherweise der gesteigerten Virulenz im Vergleich zu VSE zu Grunde.^{40,41} Andere Autoren beschreiben, wie Plasmide und DNS-Insertionssequenzen zum Austausch von Resistenzgenen zwischen Enterokokken und Enterobakterien dienen.^{12,42} Dies erklärt teilweise, weshalb in Krankenhäusern bis zu 90% der *E. faecium*-Stämme eine „high Level“ Ampicillinresistenz besitzen, und das häufig gleichzeitig mit einer Vancomycinresistenz.¹³

Enterokokken besitzen auch intrinsische Resistenzen gegenüber Clindamycin, Cephalosporinen und den meisten Aminoglykosiden. Gentamicin und Streptomycin können als Aminoglykoside aufgrund ihrer niedrigen Zellwandpermeabilität nur in Kombination mit zellwandaktiven Antibiotika wie Vancomycin oder Betalaktamen die Zellwand passieren.⁴³ Enterokokken besitzen somit eine niedrige intrinsische Resistenz gegenüber diesen Substanzen. Mittels Transposon erwerben sie eine Genmutation, die die Affinität der ribosomalen Bindungsstelle zum Aminoglykosids vermindert.⁴⁴ Der Verlust der synergistischen Wirkung des Aminoglykosids mit dem zellwandaktiven Antibiotikum wird als high-level Gentamicin-Resistenz bezeichnet.⁴⁵ Daten des ECDC von 2016 ergeben bei bakteriellen Endokarditiden ca. 30% einer solchen high-level Gentamycin-Resistenz für *E. faecalis*-Isolate in Europa.⁴⁶

1.4 Vancomycin: wichtigstes Glykopeptid-Antibiotikum

Die Zellwand von Enterokokken besteht aus Peptidoglycan. Peptidoglycan wird durch enzymatische Transglykolysierung von Pentapeptid gebildet. Glykopeptid-Antibiotika verhindern die Zellwandsynthese, indem sie mit hoher Affinität an die terminalen Aminosäuren von Pentapeptid binden. So genannte Glykopeptid-Antibiotika, insbesondere Vancomycin werden klinisch häufig eingesetzt, zum Beispiel bei Infektionen mit Ampicillin-resistenten Enterokokken. Durch Mutation an den terminalen Aminosäuren des Pentapeptids verliert die Bindungsstelle an Affinität für Vancomycin.

Die hemmende Wirkung auf die Zellwandsynthese wird somit abgeschwächt. Vancomycinresistenz betrifft fast ausschließlich Isolate der Spezies *E. faecium* und nur selten der Spezies *E. faecalis*. Bisher wurden acht Gencluster-Varianten der Glykopeptideresistenz beschrieben: VanA-, VanB-, VanC-, VanE-, VanG-, VanL-, VanM- und VanN-Gene. Mit dem VanC-Gen besitzen *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* eine natürliche Resistenz gegenüber Glykopeptide. Nur die Gene VanA und VanB sind klinisch bedeutsam und werden fast ausschließlich in Krankenausisolen von *E. faecium* nachgewiesen. Selten findet man beide gleichzeitig in einem Stamm. Die weltweit häufigste Glykopeptidresistenz bei *E. faecium* ist die VanA-Variante.¹² Die Genclusters VanA und VanB sind auf mobilen Elementen kodiert. So können sie sich nicht nur klonal, sondern auch horizontal zwischen nicht verwandten Stämmen und virulenteren Bakterien verbreiten.⁴⁷⁻⁴⁹ 2002 wurde erstmals in einem klinischen Isolat ein Gentransfer zwischen VanA-VRE und *S. aureus* nachgewiesen.⁵⁰ Aus krankenhaushygienischer Sicht macht es daher Sinn, VRE- und MRSA-Koinfektionen zu verhindern, um das Risiko für Vancomycin-resistente *S. aureus* zu reduzieren.⁵¹ Das VanB-Gen ist ebenfalls in kommensalen Anaerobiern der Darmflora nachweisbar, weshalb ein lateraler Genstransfer für die VanB-Resistenz von Enterokokken diskutiert wird. In der Praxis wird aus diesem Grund bei molekularbiologischem Nachweis von VanB in Stuhlproben eine mikrobiologische Bestätigung empfohlen, um die Vancomycinresistenz Enterokokken zuordnen zu können.^{52,53} VanA und VanB gelten beide als induzierbare Resistenzen. Das heißt, dass die Resistenzgene erst in Anwesenheit eines Antibiotikums exprimiert werden. Mikrobiologische Untersuchungen zeigen, dass VanB durch Vancomycin, nicht aber durch Teicoplanin induzierbar ist, weshalb *in vitro* VRE mit VanB als sensibel gegenüber Teicoplanin gilt. Nach Teicoplanin-Exposition kann es zur Selektion von konstitutiv Teicoplanin-resistenten Mutanten kommen, also solchen, die unabhängig von der Anwesenheit des Antibiotikums eine Resistenz exprimieren.⁵⁴

1.5 Behandlung von VRE Infektionen

Derzeit gibt es nur wenige Daten über die Prävalenz von VRE in der Allgemeinbevölkerung. VRE ist vor allem als nosokomialer Erreger relevant, eine irische Studie aus dem Jahr 2016 hat in Stuhlproben von ambulanten Patienten

wesentlich weniger VRE nachweisen können, als in Proben von hospitalisierten Patienten.⁵⁵ Bei polymikrobiellen Infektionen mit VRE muss dieser nicht zwingend spezifisch behandelt werden. Bei schweren VRE-Infektionen, wie Bakteriämien oder Endokarditiden, ist allerdings die Einleitung einer raschen, kalkulierten Therapie notwendig. Ein wesentlicher Teil der Behandlung ist auch die Beseitigung möglicher Streuungsherden, zum Beispiel von infizierten Fremdkörpern.¹² Als VRE-wirksame Antibiotika gelten Oxazolidinone wie Linezolid oder Tedizolid, Tigecyclin oder Daptomycin. Linezolid ist ein synthetisches Oxalidinon und wirkt bakteriostatisch, indem es die ribosomale Proteinsynthese hemmt. Resistenzen gegenüber Linezolid bei Enterokokken-Stämmen wurden bereits beschrieben. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie berichtet für das Jahr 2017 über eine Rate kleiner als 1% für alle Enterokokkenisolate in Deutschland.⁵⁶ Das Vorkommen dieser Resistenz ist selten, korreliert aber mit dem zunehmenden Einsatz des Antibiotikums. Durch Punktmutation im bakteriellen Ribosom oder im Plasmid-vermittelten cfr-Gen, das auch Staphylokokken besitzen, kann eine Linezolid-Resistenz auf verwandte und nicht verwandte Stämme sowie auf andere Spezies übertragen werden.^{13,57}

Tigecyclin gehört zu den Tetracyclinen und besitzt eine zusätzliche Seitenkette. Durch diese wirkt es auch bei primär Tetracyclin-resistenten Bakterien bakteriostatisch. Es wird für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sowie ausgedehnten abdominellen Infektionen eingesetzt. Für die Behandlung von Bakteriämien und Sepsis wird es nur eingeschränkt empfohlen, da durch seine hohe Anreicherung im Gewebe keine suffizienten Serumspiegel erreicht werden.⁵⁸ Tigecyclin-Resistenzen bei Enterokokken wurden nur sporadisch beschrieben. Auch gegen Daptomycin, das die innere Zellmembran von grampositiven Bakterien hemmt, haben Enterokokken äußerst selten Resistenzen. Laut EUCAST besitzt Daptomycin in der zugelassenen Dosis jedoch keine ausreichende Wirksamkeit gegen Enterokokken, weshalb sein Nutzen in der Behandlung von Enterokokken in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika nicht endgültig geklärt ist.⁵⁹⁻⁶¹

1.6 VRE-Inzidenz und Prävalenz

Als Folge seiner weltweit wachsenden Prävalenz wurde VRE im Jahr 2017 in die WHO-Liste der mikrobiellen Erreger, die in Forschung und Entwicklung neuer

Antibiotika Priorität haben, aufgenommen. Weltweit ist die Prävalenz von VRE in Nordamerika am höchsten. Das National Healthcare Safety Network (NHSN) berichtete für 2009-2010, dass in amerikanischen Krankenhäusern 35,5% der nosokomialen Infektionen mit Enterokokken durch VRE verursacht wurden.⁶² In weiteren amerikanischen Studien lag die VRE-Rate von Enterokokkenisolaten bei über 80% für *E. faecium* und bei 5% für *E. faecalis*.^{18,62}

In Europa wurde erstmalig in den 1980er Jahren VRE in der Darmflora von Menschen und Nutztieren nachgewiesen.³⁶ Zunächst wurde ein Zusammenhang mit der Verwendung des Glykopeptids Avoparcin in der Nutztierhaltung vermutet, was zum Verbot des Antibiotikums in der Lebensmittelindustrie führte.¹³ Trotzdem wurden zunehmend Vancomycinresistenzen beobachtet, insbesondere in *E. faecium*-Isolaten aus Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen, die im Zusammenhang mit dem zunehmenden Einsatz von Antibiotika beim Menschen standen.⁶³ In Europa wird die Vancomycin-Resistenz fast ausschließlich in klonalen Krankenhausisolaten von *E. faecium* gefunden.^{35,64} In Deutschland kommen VanA und VanB-Resistenzen insgesamt vergleichbar häufig vor. Es gibt wesentliche regionale und lokale Unterschiede, und die Inzidenzen variieren zeitlich: je nach Region, Krankenhaus oder Einrichtung kann nur ein bestimmter Genotyp zeitlich gehäuft vorkommen. Aktuelle europäische Daten zeigen seit 2012 eine steigende Prävalenz der VanB-Resistenz im Vergleich zu VanA.⁶⁵ Das EARS-Net berichtete für das Jahr 2015 über eine europaweite Vancomycinresistenz von 8,3% bei *E. faecium*-Isolaten und einen deutlichen Anstieg im Vergleich zu 2012 ⁶⁶ (siehe Abbildung 1.1, Abbildung 1.2). EARS-Net-Daten zeigen in Europa eine heterogene Verteilung von VRE. Die höchsten Raten verzeichnen ost- und südosteuropäische Länder.⁶⁶ Zum Beispiel waren 2007 in Griechenland über 30% der Enterokokken-Isolate VRE, während in skandinavischen Ländern es weniger als 1 % waren.⁶⁷

Die Vancomycinresistenzrate von Enterokokken in Deutschland liegt über dem europäischen Durchschnitt. Innerhalb der Bundesrepublik ist die Prävalenz heterogen. 2005 und 2006 waren im Westen und Norden Deutschlands auf Intensivstationen deutlich höhere Raten zu verzeichnen als in südlichen Bundesländern.⁶⁸ Von 2012 bis 2016 hatte sich die Zahl der *E. faecium* Isolate in Krankenhäusern fast verdoppelt.

Aktuelle Daten der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch Institutes ergeben, dass in deutschen Krankenhäusern 12,9% dieser *E. faecium*-Isolate und weniger als 1% der *E. faecalis*-Isolate VRE sind. Über 99% der untersuchten VRE-Proben in Deutschland sind *E. faecium*. Es handelt sich zunehmend um VanB-resistente Stämme.^{69,70} Aktuelle Resistenzbestimmungen zeigen, dass fast alle VRE-Isolate in Deutschland auch gegen Ampicillin und Ciprofloxacin resistent sind. In den letzten Jahren wurde ein tendenzieller Anstieg von Resistenzen gegen sogenannte „Reserveantibiotika“ wie Linezolid (4-7%) und Tigecyclin (ca. 1%) und sporadisch gegen Daptomycin beobachtet.⁷⁰

2012

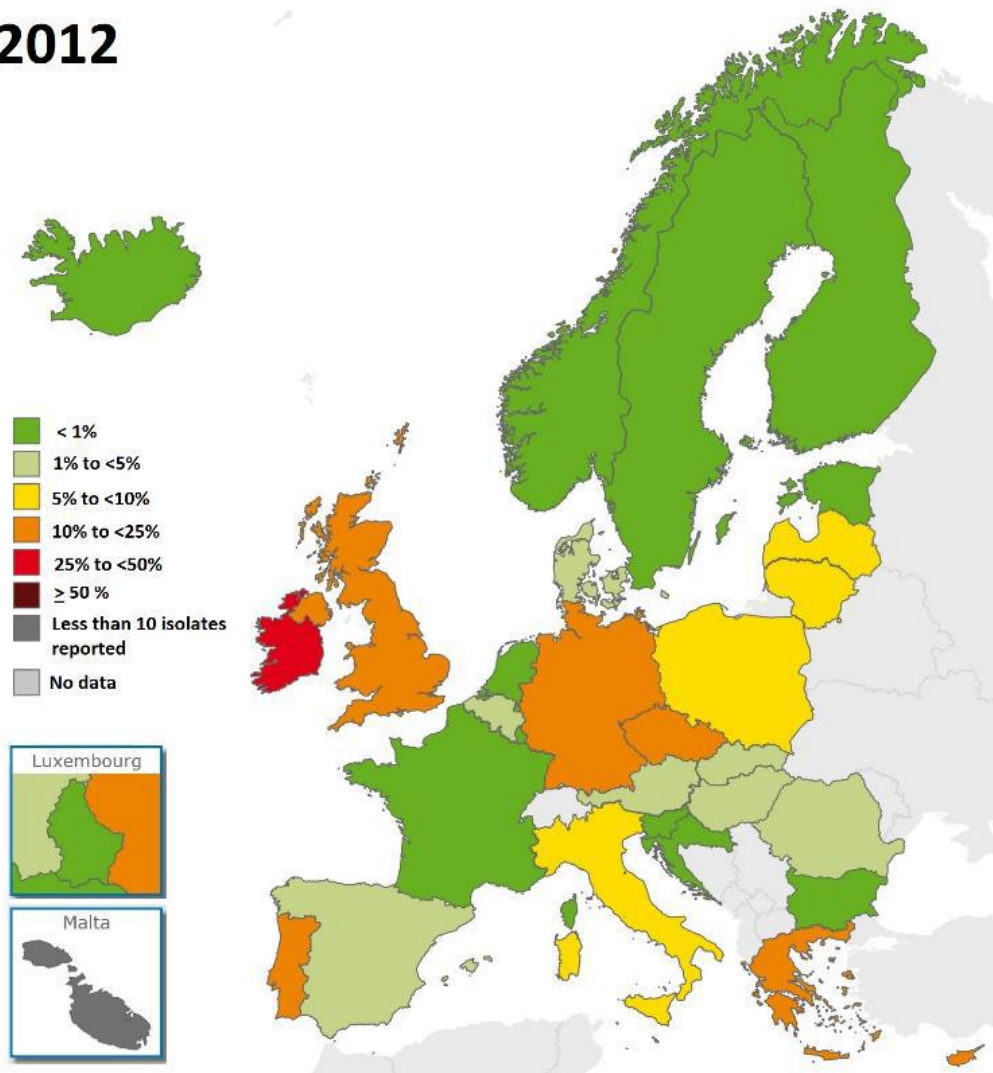


Abbildung 1.1 VRE- *E.faecium* in Europa 2012

Prävalenz von Vancomycin-Resistenz in klinischen *E. faecium*-Isolaten in Europa im Jahr 2012 der EARS-Net Surveillance Data⁶⁶

2015

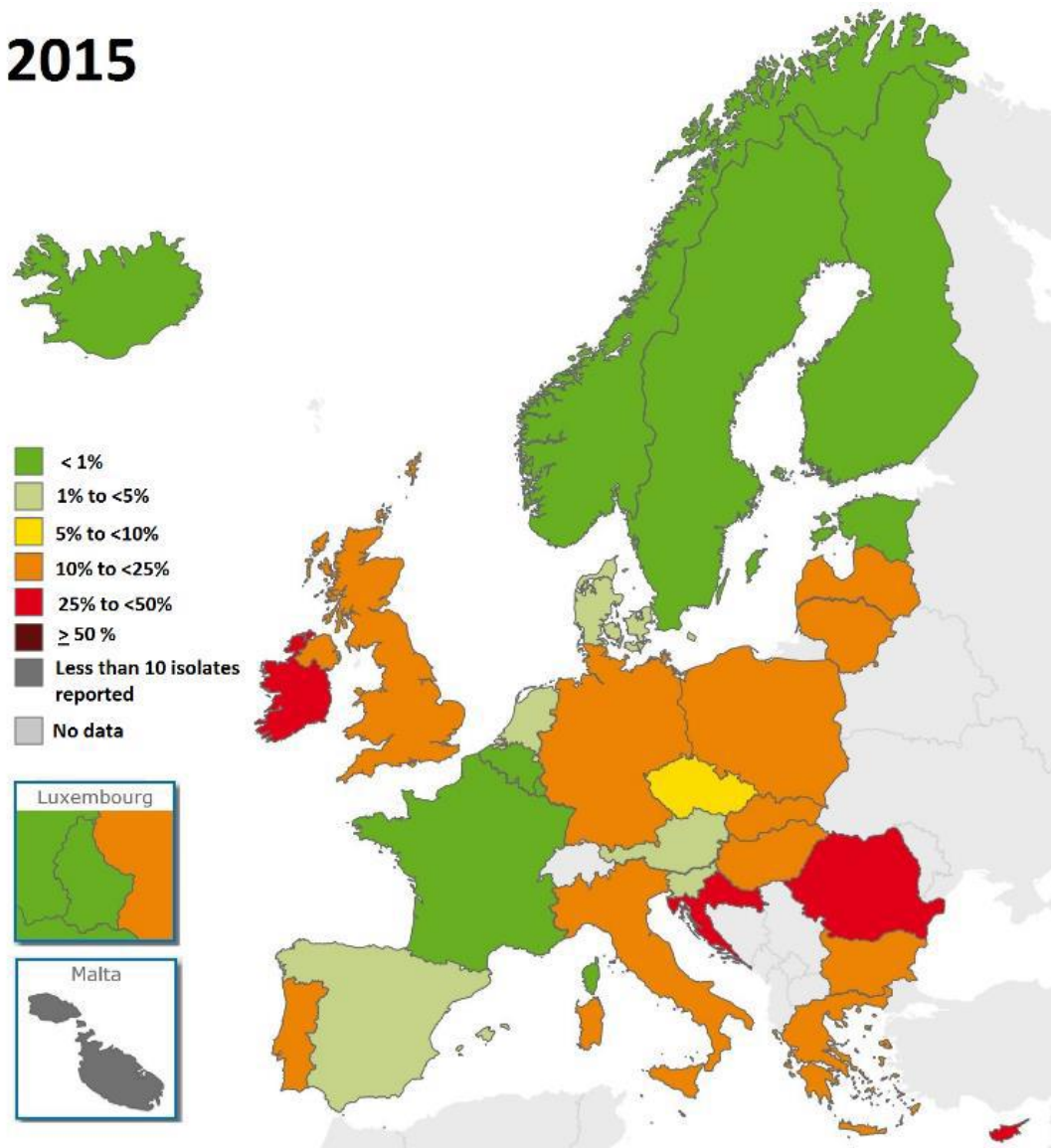


Abbildung 1.2 VRE- *E.faecium* in Europa 2015

Prävalenz von Vancomycin-Resistenz in klinischen *E. faecium*-Isolaten in Europa im Jahr 2015 der EARS-Net Surveillance Data⁶⁶

1.7 Krankenhaushygienische Aspekte

Der Erwerb von VRE ist primär nosokomial. In einer Studie von Erb et al. war der nosokomiale Ursprung von VRE beim Menschen im Vergleich zu anderen multiresistenten Bakterien wie MRSA wesentlich häufiger nachweisbar.⁷¹ VRE wird direkt oder indirekt von anderen Patienten, medizinischem Personal oder über kontaminierte Oberflächen übertragen. Einige Studien haben in Ausbruchssituationen gezeigt, dass bis zu 10% der Nachbarpatienten von VRE-Trägern ebenfalls zu VRE-Trägern wurden.^{72,73} Als wesentliche Vektoren einer nosokomialen Transmission gelten Hände und Handschuhe des Krankenhauspersonals.^{74,75} Eine Studie hat ergeben, dass VRE bis zu 60 Minuten auf Händen von medizinischem Personal und bis zu vier Monaten auf Oberflächen persistieren kann.⁷⁶ Als weiteres Reservoir gelten Beatmungsschläuche, Inkubatoren, Fußböden und Patientenzimmer, die zuvor von VRE-Trägern belegt wurden.^{77,78} Seit den 1960er Jahren hat sich in Krankenhäusern zur Vermeidung solcher nosokomialen Infektionen die Disziplin der Krankenhaushygiene entwickelt, die spezielle Hygienemaßnahmen etabliert hat. Neben der Händehygiene wurden für multiresistente Keime wie MRSA auch sogenannte „Barrieremaßnahmen“ und die Kontaktisolation von kolonisierten Patienten implementiert. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt in ihrer aktuellen amtlichen Mitteilung zum Beispiel die Isolierung von VRE-Trägern in Zimmern mit eigener Nasszelle, eine Einzel- oder Kohorten-Isolierung von VanA- und VanB-Trägern, die Verwendung von Schutzkitteln und Handschuhen bei jedem Kontakt mit VRE-Patienten, die antiseptische Waschung mit Chlorhexidin-haltigen Antiseptika zur Prävention von VRE-Infektionen in Patientenpopulationen mit höherer ZVK-Anwendungsrate und eine mindestens tägliche Desinfektion der Patientenumgebung mit speziellen Flächendesinfektionsmitteln.²

Es gibt jedoch wenig Evidenz über die Effektivität spezieller Maßnahmen, die das Kolonisation- und Infektionsrisiko mit VRE reduzieren sollen. Zum Beispiel fehlen belastbare Studiendaten, die den Nutzen der Einzelzimmerunterbringung belegen. Für keine der von der KRINKO angeführten einzelnen Maßnahmen konnte bisher eine erfolgreiche Reduktion von VRE-Infektionen und Kolonisationen nachgewiesen werden.

Ein Zusammenhang zwischen einer hohen Umgebungskontamination und einer Infektion kann nicht immer nachgewiesen werden. Auch ist nicht bewiesen, dass ein allgemeines VRE-Screening von stationären Patienten sinnvoll wäre. Die aktuelle Literatur spricht sich nur im Falle von Infektionsausbrüchen für ein solches generelles Screening aus. Ein routinemäßiges Screening wird nur in Risikokollektiven empfohlen, abhängig von der lokalen VRE-Prävalenz. Als Risikopatienten gelten stationäre Patienten im Bereich der Hämatologie/Onkologie, der Knochenmarktransplantation, der Lebertransplantation, der Dialyse, der Neonatologie und auf Intensivstationen. Für diese Patienten ist ein höheres Infektions- und Transmissionsrisiko nachgewiesen.^{62,79} Auch in diesen Kollektiven wird die Isolation von VRE-Trägern kontrovers diskutiert. In allen anderen Bereichen des Krankenhauses wird die strikte Einhaltung der Standard-Hygienemaßnahmen empfohlen. Nur in Ausbruchssituationen sollen spezielle Desinfektionsmaßnahmen von patientennahen Oberflächen, räumliche Isolierung, das Tragen von Handschuhen und Kittel bei Patientenkontakt erfolgen.⁶⁹

Studien, die den Einfluss von Barriere-Maßnahmen auf die Transmission von VRE untersuchen, zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. Huskins et al. haben auf 18 Intensivstationen über einen Zeitraum von sechs Monaten den Einfluss des Tragens von Handschuhen und Schutzkitteln unter anderem auf die Kolonisation- und Infektionsraten mit VRE untersucht. Alle Patienten erhielten bei Aufnahme ein VRE-Screening, und bis zur Entlassung oder negativem VRE-Nachweis wurden in der Interventionsgruppe die Schutzmaßnahmen angewendet. Es konnte kein Unterschied in der Infektions- und Kolonisationsrate zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden.⁸⁰ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 2016 Almyroudis et al. in ihrer prospektiven Studie. Sie führten über drei Jahre VRE-Screenings wöchentlich und bei Aufnahme durch; die Patienten waren dabei alle in Einzelzimmern mit eigener Nasszelle untergebracht. Spezielle Kontaktmaßnahmen hatten keinen Einfluss auf die Rate von VRE-Bakteriämien- und Kolonisation.⁸¹ In einer Metaanalyse von sechs Studien führte der Verzicht auf Isolierungsmaßnahmen sogar zu einer signifikanten Reduktion von VRE-Infektionen.⁸²

Studien haben ebenfalls zeigen können, dass sich Isolationsmaßnahmen negativ auf die Patientenversorgung auswirkt, insbesondere wenn sie mit weniger Arzt- und Pflegekontakt für den isolierten Patienten verbunden sind. Die Isolation in einem Einzelzimmer kann zudem für Patienten psychisch belastend sein. Speziellen

Kontaktmaßnahmen können als stigmatisierend empfunden werden.⁸³ Das Tragen von Handschuhen, auch ohne direkten Patientenkontakt, kann sich zudem negativ auf die allgemeine Händehygiene auswirken, sodass spezielle Barriere-Maßnahmen für VRE-Träger zunehmend kritisch gesehen werden.⁷⁹ Die bereits erwähnte amtliche Mitteilung „Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen“ aus dem Jahr 2018 der KRINKO beim Robert-Koch-Institut hat unmittelbar nach ihrer Publikation zur Kontroverse geführt.² Führende medizinische Fachgesellschaften, unter anderem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), die deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) haben sich dazu in einer offiziellen Stellungnahme kritisch geäußert.³ Im Zentrum der Kritik stand der mangelnde Evidenzgrad der KRINKO-Empfehlungen zur Vermeidung einer VRE-Infektion, wie zum Beispiel die antiseptische Waschung von Patienten mit zentralvenösem Katheter. Es wird befürchtet, dass betroffene Patienten außerhalb des Krankenhauses aufwändigen und nicht evidenzbasierten Maßnahmen unterworfen würden. Die Autoren äußern ihre Bedenken darüber, dass die KRINKO-Empfehlungen zu einer massiven Ausweitung des Screenings und der Isolationsmaßnahmen von VRE-Patienten in Gesundheitseinrichtungen führen, ohne dass ein Nutzen dafür erwiesen sei. Gleichzeitig wird kritisch angemerkt, dass Isolationsmaßnahmen mit einem enormen Logistik- und Kostenaufwand verbunden sind und zu einer unbegründeten Belastung des Gesundheitswesens führen.³

1.8 Mortalitätsrisiko oder eine Frage des Risikokollektives

Enterokokken-BSI wird in einigen Studien eine Letalität von 42% bis 73% zugeschrieben, ohne Komorbiditäten oder den allgemeinen Krankheitsgrad - zum Beispiel gemessen an APACHE-Score von Intensivpatienten - zu berücksichtigen.^{84,85} Nosokomiale VRE-Infektionen wurden in der Vergangenheit im Vergleich zu Infektionen mit VSE mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und mehr Kosten verbunden.⁸⁵⁻⁸⁸ Ob VRE-Infektionen eine höhere Mortalität als VSE-Infektionen aufweisen, bleibt offen. In einer Meta-Analyse mit 14 Studien von Diaz-Granados et al. war die Mortalität von VRE-BSI 2,5-fach höher als VSE-BSI, unabhängig von der Schwere der Grunderkrankung.^{14,89} Auch in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie

von Carmeli et al. hatten Patienten mit VRE-BSI signifikant höhere Mortalitätsraten mit einem relativen Risiko von 2,13 (95% [CI]: 1,05-4,37), einem längeren stationären Aufenthalt (RR, 1,73, 95% CI: 1,43-2,10), höheren Raten an chirurgischen Eingriffen (RR, 2,74; 95% CI: 1,52-4,92) und Intensivverlegungen (RR 3,47, 95%CI 1,75-6,85), dies im Vergleich zu Patienten mit VSE-BSI.⁹⁰ Eine Erklärung für die erhöhte Mortalität der VRE-BSI in diesen Studien könnte der verzögerte Einsatz einer adäquaten Antibiose sein. Tatsächlich verzögert sich die Applikation eines VRE-wirksamen Antibiotikums, wenn bei empirischer Behandlung einer grampositiven Bakteriämie VRE nicht vermutet wird und die Resistenztestung abgewartet wird.¹⁴ Vergis et al. kamen zum Schluss, dass eine zeitliche Verzögerung über 48 Stunden mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.⁸⁵

Zahlreiche Studien haben die Inzidenz von invasiven VRE-Infektionen untersucht und gezeigt, dass sie stark populationsabhängig ist. Das Risiko von VRE-kolonisierten Patienten, eine VRE-BSI zu entwickeln, steht im Zusammenhang mit Komorbiditäten, Organdysfunktionen, der Dauer des stationären Aufenthaltes und der antibiotischen Vortherapien, sowie der intensivmedizinischen Behandlung.^{89,91} Während auf Intensivstationen die VRE-BSI-Rate unter 1% liegt^{92,93}, liegt sie in gemischt hämato-/onkologischen Kollektiven bei 2,6%.⁹⁴⁻⁹⁷ Die höchste Rate an VRE-BSI bei hämato-/onkologischen Patienten beobachtet man in der Subgruppe der akuten Leukämien unter Induktionstherapie und allogener HSCT mit bis zu 16%.^{1,98-104} In einer retrospektiven Studie mit 152 allogenen HSCT-Patienten hatten 61% im ersten Jahr nach Transplantation eine nachgewiesene Bakteriämie mit Enterokokken, davon waren 66% VRE. Die kumulative Inzidenz für VRE-BSI lag bei 6,6% und bei 5,7% für VSE-BSI. Das Risiko eine VRE-BSI oder VSE-BSI zu erleiden war 3,3 [95% CI, 1,3-8,3] respektive 7,0 [95% CI, 4,0-14,8] höher für VRE-kolonisierte Individuen. Außer dem VRE-Kolonisationsstatus, war ein verzögertes hämatopoetisches Engraftment ein Risikofaktor für eine VRE-BSI: die Inzidenz stieg um 15%, wenn die hämatologische Rekonstitution zwischen Tag +36 und +42 nach HSCT stattfand. Die Sterbewahrscheinlichkeit (hazard ratio) im ersten Jahr nach HSCT war 4,2 (95% CI, 3,1-6,9), respektive 2,7 (95% CI, 1,4-5,1) höher für Patienten mit VRE- und VSE-BSI, verglichen mit Patienten ohne Enterokokken-BSI.^{5,105} In einem Studienkollektiv mit akuter myeloischer Leukämie unter Induktionstherapie war eine VRE-BSI ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben.⁹⁹

Trotz der hohen Mortalität werten einige Autoren eine VRE-BSI im hämato-/onkologischen Patientenkollektiv primär als Marker für eine schlechte Prognose. Das Maß der zuschreibbaren Mortalität von VRE-BSI wird kontrovers diskutiert und unterschiedlich gewichtet. VRE-Bakteriämien können häufig transient sein und verursachen bei Patienten, die nicht schwer immungeschwächt sind, weniger schwere septische Symptome als gramnegative Bakterien.^{69,103,106} In einer Studie mit neutropenen allogentransplantierten Patienten war ein septischer Schock in 12% durch VRE-BSI und in 20% durch gramnegative Bakterien verursacht.¹⁰³

Es bleibt offen, ob das Auftreten einer VRE-BSI bei kritisch Kranken maßgeblich zur Mortalität beiträgt oder eher als „Surrogat-Parameter“ für Morbidität zu bewerten ist.^{5,6} Am Beispiel von MRSA hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass bei multiresistenten Erregern die zuschreibbare Mortalität überschätzt werden kann. Tatsächlich konnte nach Adjustierung für unabhängige Risikofaktoren die lange geltende Lehrmeinung widerlegt werden, dass MRSA-BSI mit einer höheren Mortalität als MSSA-BSI assoziiert seien. Bisher gibt es keine umfangreiche Studie mit Multivariatanalyse, die dieser Fragestellung für VRE nachgeht. Die tatsächliche Todesursache ist klinisch von höchster Relevanz, da hiervon die Notwendigkeit spezifischer Screening- und Isoliermaßnahmen in Risikokollektiven abhängt.¹⁰⁷

1.9 Der hämato-/onkologische Patient: eine Risikokonstellation

Zahlreiche Studien haben allgemeine Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation identifiziert. In einer Meta-Analyse haben Mutters et al. diese zusammengefasst: als wichtiger Risikofaktor gilt eine antibiotische Vorbehandlung (1,25 bis 31,9-fach erhöhtes Risiko). Als weitere Risikofaktoren werden frühere Krankenhausaufenthalte (3,7- bis 39,8-fach erhöhtes Risiko) Diarrhoen (48-fach erhöhtes Risiko), Immunsuppressiva (2,9-fach erhöhtes Risiko), Intubation, mechanische Beatmung und andere invasive Verfahren (5,2- bis 16,8-fach erhöhtes Risiko), sowie chronische Hämodialyse (3,9- bis 5,8-fach erhöhtes Risiko) angeführt.⁶⁹ VRE-Kolonisation wird auch mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Neutropenie assoziiert. Eine Kolonisation des Darmes mit VRE ist der wichtigste Risikofaktor für eine spätere BSI mit diesem Erreger.²³ Insbesondere Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankungen weisen häufig die oben genannten Risikofaktoren auf und gelten

als besonders gefährdet, eine VRE-BSI zu entwickeln.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Die Problematik zeigt sich insbesondere an der höchsten Rate bei Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und Stammzellentransplantation in der langen Neutropeniephase. Die häufigste Grunderkrankung von hämato-/onkologischen Patienten mit VRE ist akute Leukämie (akute myeloische und akute lymphatische Leukämie).¹⁰¹ In einer retrospektiven Analyse eines gemischt-onkologischen Kollektivs waren 6% der Patienten mit Leukämien, 5% der Empfänger von hämatopoetischen Stammzellen sowie 2% der Patienten mit Lymphom VRE-kolonisiert. VRE-BSI waren signifikant seltener bei Patienten mit soliden Tumoren.¹⁰⁸ In andere Studien hatten mehr als die Hälfte der VRE-BSI-Patienten eine refraktäre Grunderkrankung oder ein Rezidiv.^{6,109}

Onkologische Patienten sind insgesamt einem höheren Risiko für bakterielle Infektionen exponiert. Insbesondere gehört die bakterielle Sepsis in der Neutropenie zu den häufigsten Todesursachen, die in bis zu 45% mit antibiotikaresistenten Bakterien assoziiert ist.^{111,112} Blutstrominfektionen werden in 20 bis 40% der Patienten mit neutropenem Fieber nachgewiesen. Die Dauer und Schwere der Neutropenie nach Chemotherapie, aber auch der frühzeitige Einsatz empirischer Antibiosen sind klinisch von Bedeutung, da sie eng mit dem Infektionsrisiko und der Prognose des Patienten verbunden sind.^{102,113,114} In einer Studie war VRE bei Patienten mit allo-HSCT in den ersten 30 Tagen nach der Transplantation der häufigste Erreger von Bakteriämie.¹⁰³ Da die Kolonisation mit VRE bei hämatologischen Risikopatienten einen hohen positiven prädiktiven Wert für eine BSI haben dürfte, argumentieren einige Autoren für den frühen Einsatz eines VRE-wirksamen Antibiotikums bei neutropenem Fieber und bekannter Kolonisation.^{98,110,115}

Der Kolonisationsweg mit VRE scheint sich in diesem Kollektiv von anderen kritisch kranken und multimorbiden Patienten zu unterscheiden. Molekularbiologische Untersuchungen von VRE-Isolaten bei hämato-/onkologischen Patienten zeigen einen polyklonalen Ursprung, was für ein sporadisches Auftreten und nicht für eine Transmission im engeren Sinn spricht.^{101,115,116} Hierfür spricht auch das Ergebnis einer Studie, wo das Auftreten von VRE-Kolonisierung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie untersucht wurde. Ein kolonisierter ehemaliger Zimmerbewohner beeinflusste das Kolonisationsrisiko der Leukämie-Patienten nicht.¹⁰¹

1. nosokomiale Exposition
 2. häufiger und langer Gebrauch von Antibiotika führt zur intestinalen Dysbiose und Selektionsdruck von VRE.
 3. Verlust der natürlichen Immunbarrieren in der Neutropenie nach Hochdosis-Chemotherapie (Induktion, Konditionierung)
 4. Verlust der Schleimhautbarriere: Mukositis, Clostridium Difficile Infektion, GvHD
 5. Translokation von VRE in die Blutstrombahn führt zur Bakteriämie
- aus Webb et al. ¹

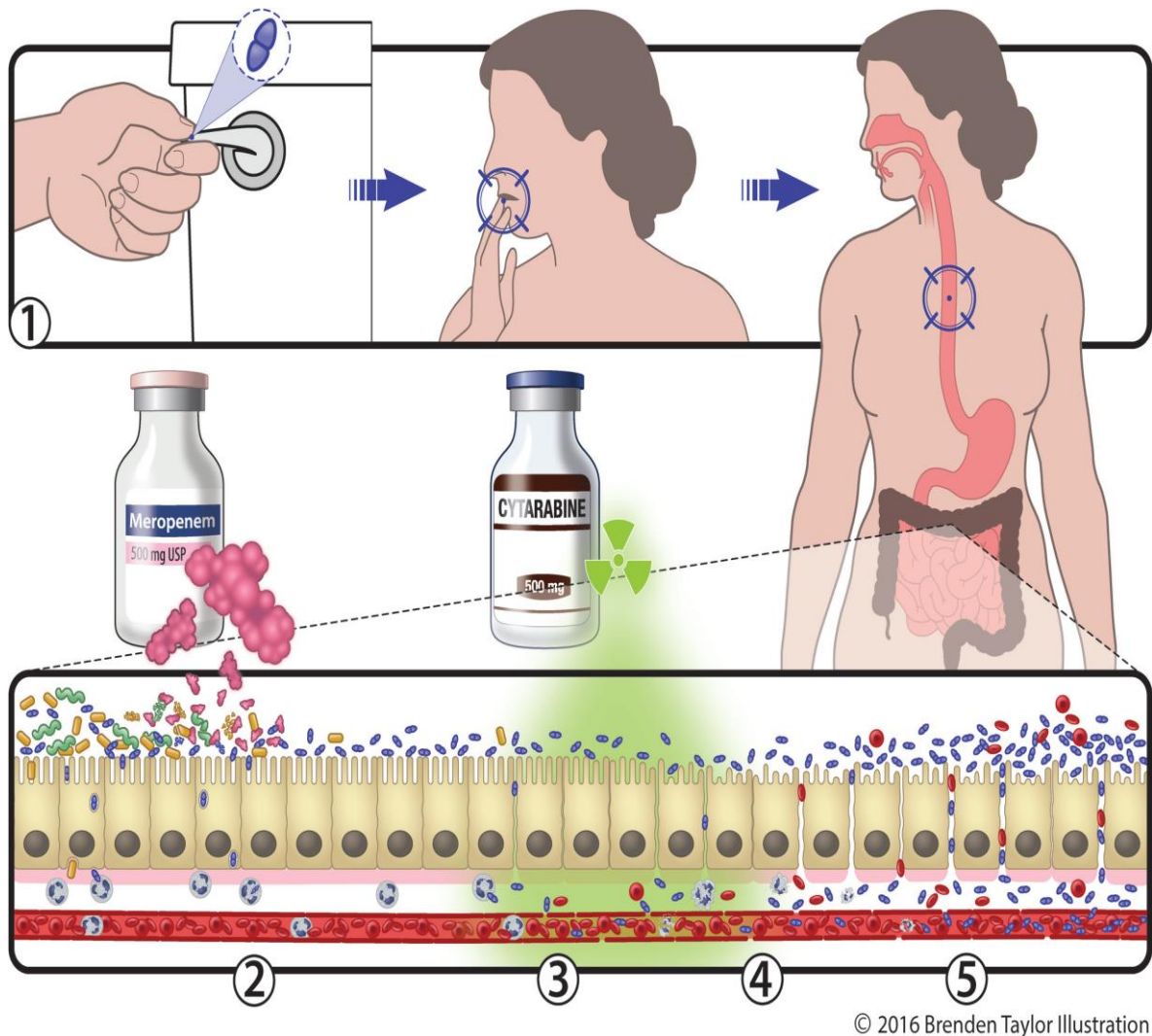


Abbildung 1.3 Pathophysiologie der VRE-Kolonisation und Infektion bei hämatologischen Patienten (nach Webb et al. 2017)

Im pathophysiologischen Modell der VRE-Infektion beim hämatologischen Patienten nach Webb et al.¹ ist der Patient zunächst einem nosokomialen Umfeld ausgesetzt, unter anderem wird sein Magen-Darm-Trakt mit VRE kolonisiert. Anschließend ist das

intestinale Mikrobiom durch den langen und häufigen Einsatz von breitwirksamen Antibiotika einem Selektionsdruck ausgesetzt – VRE wird zur dominierenden Spezies und führt zur Dysbiose der Darmflora mit Herunterregulierung von antimikrobiellen Peptiden.¹¹⁷ Im nächsten Schritt gehen durch die Hochdosis-Chemotherapie Immun- und Schleimhautbarrieren in der Neutropenie verloren. Die Integrität der Darmschleimhaut kann zusätzlich durch eine begleitende *Clostridium difficile* (*C.Difficile*)-Infektion oder Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) gestört werden. Schließlich kommt es zur Translokation von VRE in die Blutstrombahn.^{1,118}

Zur Dysbiose des Mikrobioms trägt GvHD als eine wesentliche Komplikation nach allogener HSCT bei. Sie betrifft bis zu 40% der allogenen HSCT Patienten und kann prinzipiell in allen Organen des Empfängers vorkommen, insbesondere sind die Haut, der gesamte gastrointestinale Trakt, sowie Leber, Lunge und Knochenmark betroffen.¹³⁴ Das Risiko, eine GvHD zu entwickeln, hängt mit dem Grad der HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger zusammen und der Schweregrad der GvHD korreliert eng mit der Mortalität nach allogener HSCT.¹³⁵ Immunsuppressive Medikation und T-Zell-depletierende Therapien wie zum Beispiel ATG, sollen eine überschießende Immunreaktion der Spenderzellen im Empfänger hemmen und sind unabdingbar, um ein Engraftment ohne Abstoßungsreaktion zu gewährleisten.

Das Erklärungsmodell von Webb et al. wird unterstützt durch eine Studie, die das intestinale Mikrobiom von Patienten vor und nach allogener HSCT verglich und mit Erregern von Blutstrominfektionen korrelierte. Taur et al. konnten für den Großteil dieser Patienten eine deutliche reduzierte Diversität des Mikrobioms mit einer Enterokokken-Dominanz nach HSCT nachweisen. Das Risiko für eine VRE-BSI war in Folge neunfach erhöht.¹¹⁹ Basierend auf dem oben genannten pathophysiologischen Modell, haben Webb et al. einen prädiktiven Prognosescore für VRE-BSI abgeleitet: VRE-Kolonisation, Niereninsuffizienz, Aminoglykoside, antianaerob-wirksame Antibiotika, schwere Neutropenie und gastrointestinale Störungen korrelierten am engsten mit einer späteren VRE BSI. Ab einem Score ≥ 5 Punkten war die Wahrscheinlichkeit einer VRE-BSI viermal größer.¹

In einer großen retrospektiven Studie wurden neutropene Patienten nach Chemotherapie oder HSCT untersucht. In diesem Kollektiv lag die Inzidenz für Enterokokken-BSI bei ca. 5,7%, davon mehrheitlich Vancomycin-resistente *E. faecium*.

Die auf VRE-BSI zurückzuführende Mortalität war 17% und für VSE-BSI 9%. Die höhere 30-Tagesmortalität (27% und 23% für VRE respektive VSE) dieser Patienten war statistisch nicht signifikant. Dagegen korrelierte die Höhe des SAPII-Scores als einziger unabhängiger Risikofaktor mit der Mortalität. Dieser Score wurde herangezogen, um die Krankheitsschwere anhand von Laborwerten, Vitalparametern, Alter, Organ-Dysfunktionen und Komorbiditäten zu beurteilen. Die Autoren der Studie kamen zum Schluss, dass bei neutropenen Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung eine Vancomycinresistenz trotz Verzögerung bis zur adäquaten Antibiose, keinen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellt, dies im Unterschied zur Morbidität.⁹⁷ In einem ähnlichen Kollektiv mit VRE-BSI hatte Dubberke et al. bei 60% der Patienten schwere Organdysfunktionen anhand des APACHE II Score erhoben. Auch hier trugen die Höhe des APACHE II-Scores, das Vorhandensein einer Pneumonie oder eine antimykotische Behandlung signifikant zur höheren Sterblichkeit im Kollektiv bei.⁶ Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Avery et al., in deren Studie 80% der allogenen-transplantierten Patienten mit VRE-BSI mindestens eine weitere Infektion entwickelten und mehr als die Hälfte ein verzögertes hämatopoetisches Engraftment hatte. Trotz adäquater Therapie lag die Sterblichkeit bis 73 Tage nach VRE Bakteriämie bei 100%. Die Todesursachen, wie Pilzinfektionen, weitere schwerwiegende bakterielle Infektionen, Multiorganversagen, VOD, ARDS oder ein Rezidiv der Grunderkrankung, standen nicht in direktem Zusammenhang mit der VRE-BSI. Auch in dieser Studie galt eine frühe VRE-BSI nach allogener-HSCT als Marker für Morbidität und war mit einer raschen klinischen Verschlechterung assoziiert.¹²⁰

Aus diesem Grund führen Zentren für Stammzelltransplantation standardisierte VRE-Screenings durch, wobei die lokalen Prävalenzen variieren. Einige HSCT-Einheiten berichten über VRE-Kolonisationsraten von bis zu 40%.¹¹⁵ In einer retrospektiven Studie erhielten 203 Erwachsene mit AML, die sich einer allogenen HSCT unterzogen, ein regelmäßiges VRE-Screening. 36% der Patienten waren vor allogenen HSCT VRE-kolonisiert, 11% innerhalb der ersten 100 Tage und 53% blieben unbesiedelt bis Tag +100 nach HSCT. Der Kolonisationsstatus vor HSCT hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine VRE-Kolonisation innerhalb der ersten 100 Tage nach HSCT war hingegen mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert, ohne Anspruch auf Kausalität. Patienten, die im Verlauf eine VRE-BSI entwickelten, hatten

fast immer ein positives VRE-Screening; sie waren signifikant älter (>60 Jahre) und hatten einen hohen HCT-CI Score (≥ 3 Punkte).¹⁰⁴ Die Ergebnisse von Hefazi et al. deuten darauf hin, dass die Kolonisation mit VRE ein Surrogatparameter ist und kein unabhängiger Prädiktor für das Outcome und Überleben von HSCT Patienten. Des Weiteren berichten die Autoren, dass die Überlebenskurven der Patienten mit und ohne VRE-Kolonisation erst nach 300 Tagen nach HSCT divergierten. Möglicherweise deutet dies auf einen Zusammenhang zwischen VRE-Kolonisation und den häufigen Krankenhausaufenthalten nach HSCT als Folge von Komplikationen hin, wie z.B. GvHD, schwere Infektionen oder Rezidive der Grunderkrankungen.

Tavadze et al. zeigten ebenfalls in einem Kollektiv von allo-HSCT-Patienten, dass die Höhe des HCT-CI-Scores ein signifikanter Risikofaktor für eine VRE-BSI war. Weitere Risikofaktoren in dieser Studie waren die Diagnose ALL, unverwandte Stammzellspender und Nabelschnurblut-Spender. Allerdings war einer VRE-BSI hier signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben (hazard ratio 4,28, 95% CI 3,23-5,66) in der multivariablen Analyse verbunden, bei einer 30-Tage-Mortalität von 88% nach BSI. VRE-BSI ist bei allogenen HSCT-Patienten ein Indikator für einen komplizierten Verlauf.¹⁰⁰ In einer Studie, die Patienten unter auto-HSCT untersuchte, war die VRE-Prävalenz ähnlich: 36% VRE-Kolonisation, davon entwickelten 3% eine BSI. Eine VRE-BSI im Rahmen der auto-HSCT war mit einer längeren Verweildauer, aber mit keiner Verringerung des Gesamtüberlebens assoziiert. Wiederholten Screening- Untersuchungen im Verlauf, deuten darauf hin, dass die meisten Patienten keinen Nachweis einer VRE-Kolonisation ein Jahr nach der autologen HSCT mehr hatten.¹⁰²

1.10 Aktuelle Empfehlungen zum Umgang mit VRE-Infektionen in der Hämato-/Onkologie

Die AGIHO spricht sich in ihrer Empfehlung von 2017 bei Patienten mit hohem Neutropenierisiko für ein MRSA- und VRE-Screening aus. Als empirische Antibiose in der Neutropenie werden Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Meropenem, Ceftazidim und Cefepim angeführt - Antibiotika, welche für *P. aeruginosa*, gramnegative

Enterobakterien, Streptokokken und *Staphykokokkus aureus* adäquat sind, jedoch nicht für VRE. Ein Glykopeptid wie Vancomycin oder Teicoplanin sollte für die Abdeckung grampositiver Bakterien eine empirische Behandlung mit Aztreonam ergänzen. Bei klinischen Zeichen einer schweren Mukositis, eines Weichteil- oder Fremdkörperinfektes im neutropenen Fieber wird ebenfalls der kalkulierte Einsatz von Vancomycin empfohlen.¹²¹

Linezolid, in der empirischen Antibiose von VRE-kolonisierten Patienten mit neutropenem Fieber ohne Fokus, hat keinen hohen Evidenzgrad und bringt keinen signifikanten Vorteil. Außerdem ist die Thrombozytopenie als Nebenwirkung von Linezolid in der Knochenmarkaplasie ungünstig. In einer Studie von Lisboa et al. hatten VRE-kolonisierte Patienten, die bei Fieber in der Neutropenie zusätzlich empirisch Linezolid erhielten signifikant weniger VRE-BSI, aber kein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu denjenigen, die kein Linezolid erhielten.¹²²

Ein weiterer kontrovers diskutierter Punkt in der Behandlung von hämatologischen Patienten mit hohem Risiko für neutropenes Fieber ist der Einsatz einer Fluochinolon-Prophylaxe, da diese womöglich das Keimspektrum von BSI beeinflusst. Sie wurde nicht nur mit höheren Raten von MRSA und ESBL-Enterobakterien assoziiert, sondern auch mit dem vermehrten Auftreten von VRE.^{110,123} In einer Studie von Kaiko et al. wurden BSI-Erreger von hämatologischen Patienten mit und ohne Ciprofloxacin-Prophylaxe im selben Krankenhaus in unterschiedlichen Zeiträumen verglichen. In der Zeit, wo Patienten Ciprofloxacin erhielten, traten häufiger grampositive Bakteriämien auf.¹²⁴ Auch Sanchez-Diaz et al. haben in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt, dass bei hämato-/onkologischen Patienten eine Levofloxacin-Prophylaxe in der Neutropenie zu mehr Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Klonen führt.⁴

2 Fragestellung der Studie

In der vorliegenden Studie wurden die Prävalenz von Kolonisation und Infektion mit VRE, sowie Patienteneigenschaften in einem hämato-/onkologischen Patientenkollektiv erfasst, um bei VRE-Trägern Risikofaktoren für eine spätere VRE-BSI zu identifizieren.

3 Methoden

3.1 Bedingungen der Studie

Die III. Medizinische Klinik ist eine der drei internistischen Kliniken innerhalb der Universitätsmedizin Mainz mit den Schwerpunkten Hämatologie, Stammzelltransplantation, Internistische Onkologie, Hämostaseologie, Pneumologie und Palliativmedizin. Als einzige Universitätsklinik und Zentrum für allogene Stammzelltransplantation von Rheinland-Pfalz ist die III. Medizinische Klinik ein wichtiger Patientenversorger, vor allem auf den Spezialgebieten der Hämatologie für die Regionen Rheinhessen, Pfalz und Saarland. Jährlich werden im Schnitt ca. 2400 Patienten stationär behandelt. Die Zahl der Stammzelltransplantation nimmt jährlich zu, pro Jahr werden ca. 120 allogene HSCT und ca. 60 autologe HSCT durchgeführt. Die Klinik verfügt neben einer Tagesklinik und vier Ambulanzen über insgesamt fünf Stationen (3A, 3B, KMT-3C, 3D, 4D) und eine interdisziplinäre Palliativstation. Insgesamt sind über 95 stationäre Betten verfügbar. Mit Ausnahme der Palliativstation gelten die Stationen der Hämatologie und Onkologie sowie die Station für Stammzelltransplantation zu den Risikobereichen des Krankenhauses.

Alle Patienten wurden während des Beobachtungszeitraumes bei Aufnahme und einmal wöchentlich mittels Rektalabstrich für eine VRE-Kolonisierung getestet. Patienten mit positivem Ergebnis mussten in Einzelzimmern untergebracht bzw. nach Genotyp (VanA oder VanB) Kohorten-isoliert werden. Die Isolierung konnte aufgehoben werden, wenn mindestens drei aufeinander folgende Abstriche, jeweils im Abstand von mindestens einer Woche negativ waren. Auch nach Aufhebung der Isolation wurden die Patienten weiter wöchentlich gescreent. Zum Zeitpunkt der Studie galten in diesem Bereich spezielle Screening- und Hygienemaßnahmen. Zusätzlich zur normalen hygienischen Händedesinfektion mussten folgende spezielle Hygienemaßnahmen eingehalten werden:

- Unterbringung in Einzelzimmer mit eigener Nasszelle, alternativ in Kohortenisolierung;

- alle benötigten Materialien und Medizinprodukte werden patientenbezogen verwendet und verbleiben im Zimmer;
- einmal täglich Desinfektion von patientennahen und Handkontaktflächen;
- die Schlussdesinfektion erfolgt als Scheuer-Wisch-Desinfektion mit einer 0,5%-igen -Desinfektionslösung (Terralin® protect/Optisal® plus), Einwirkzeit 1 Stunde;
- Verwerfen aller nicht desinfizierbaren Produkte und Materialien im Patientenzimmer;
- Tragen von Schutzkittel und Handschuhen bei jedem Kontakt mit dem Patienten oder seiner Umgebung;
- Patientenwäsche und Textilien gelten als infektiös und werden im Doppelsackverfahren entsorgt;

Ab 16.01.2017 wurden im Rahmen eines Pilotprojektes die speziellen Hygienemaßnahmen für VRE-kolonisierte Patienten innerhalb der III. Medizinischen Klinik abgeschafft. Das VRE-Screening wurde auch danach beibehalten, um im Verlauf die Inzidenz nach dem Wegfall der Isolationsmaßnahmen vergleichen zu können. Die vorliegende Studie bezieht sich auf Daten, die vor Aufhebung der Isolations-und Hygienemaßnahmen erfasst wurden.

3.2 Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von Januar 2014 bis Januar 2016. Alle 419 stationäre erwachsene Patienten mit hämatologischer oder onkologischer Grunderkrankung, die in der III. Medizinischen Klinik behandelt wurden und erstmalig einen positiven Nachweis einer VRE-Kolonisation im Screening hatten, wurden eingeschlossen. Patienten wurde anschließend in zwei Gruppen unterteilt: solche mit VRE-BSI und solche ohne VRE-BSI. Die Datenerhebung erfolgte aus den elektronischen und papierbasierten Patientenunterlagen und die statistische Auswertung mittels SPSS von IBM v.23.

3.3 Mikrobiologisches Verfahren

Die VRE-Abstriche wurden routinemäßig durch das Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz verarbeitet. Benötigt werden hierfür ausreichend stuhlverfärbte Proben, um für die intestinale Besiedelung als repräsentativ zu gelten. Die Rektalabstrich-Proben werden über Nacht in einer Nährbouillon bei $35\pm 1^\circ\text{C}$ angereichert und am nächsten Tag subkultiviert. Die Subkultur wird auf einem chromogenen Selektivmedium, welches Vancomycin-sensible Keime unterdrückt, ausgestrichen und anschließend 24 Stunden bebrütet. Wenn auf dieser Platte kleine rosafarbene Kolonien wachsen, gelten diese als verdächtig für *Enterococcus* spp. und werden anschließend mittels MALDI-TOF identifiziert. Bei einer Identifikation von Enterokokken wird bei Erstnachweis die Vancomycin-Resistenz mittels Antibigramm und PCR für den molekularbiologischen Nachweis von VanA bzw. VanB bestätigt. Alle Isolate von VRE-Erstnachweisen werden am Institut bei -70°C für unbegrenzte Zeit asserviert.

3.4 Patientenvariablen

Die Hauptzielvariable war der Nachweis einer VRE-BSI. Diese wurde definiert als Nachweis von VRE in mindestens einer Blutkultur im Laufe der stationären Aufenthalte.

Für die explorative Datenanalyse wurden in Tabelle 3.1 folgende mit einem * markierten Variablen aufgenommen: Alter, Geschlecht, Ein-Jahres-Überleben, autologe HSCT, allogene HSCT, Immunsuppression, *C. Difficile*-Infektion, Neutropenie, andere Bakteriämie und Verlegung auf Intensivstation.

Als Neutropenie wurden Leukozyten $<1000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $<500/\mu\text{l}$ gewertet.

C. Difficile-Infektion wurde als Nachweis der *C. Difficile*-spezifischen GDH und des Toxins definiert.

Für den Remissionsstatus wurden ein Rezidiv, eine metastasierte Erkrankung und der Progress der Erkrankung zusammengefasst. Weitere Kategorien für den

Remissionsstatus wurden definiert als Erstdiagnose, partielle Remission, komplette Remission, stabile Erkrankung und refraktäre Erkrankung.

Als Immunsuppression galten Medikationen, die nicht Teil einer Chemotherapie waren, nämlich Corticosteroide, Tacrolimus, Sirolimus, Cyclosporin A, Methotrexat und Mycophenolatmofetil.

Für die Antibiotikaeinnahme wurde die dokumentierte Antibiotikatherapie der letzten dreißig Tage vor VRE-Nachweis erhoben.

Als MDR wurde der Nachweis von MRSA, 3-MRGN, 4-MRGN oder ESBL in jeglichen mikrobiellen Proben gewertet.

Es wurden acht Antibiotikaklassen definiert: Aminoglykoside, Fluorchinolone, Metronidazol oder Clindamycin, Glykopeptide, Carbapeneme, Breitspektrum-Cephalosporine (ab der 2. Generation), Betalaktam/Betalaktam-Inhibitor und andere.

Die Variablen Alter, allogene HSCT, autologe HSCT, Remissionsstatus Immunsuppression und Neutropenie wurden zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises erfasst. Die Ereignisse Intensivverlegung und andere Bakteriämien erfolgten nach dem VRE-Nachweis. Die Variablen *C. Difficile* und andere MDR waren zeitlich unabhängig vom VRE-Erstnachweis.

3.5 Explorative Datenanalyse

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angenommen.

In der Univariateanalyse wurden Fischer-Exact-Tests und Odds-Ratios mit 95%-Konfidenzintervall für die Variablen Geschlecht, ein-Jahres-Überleben, allogene HSCT, autologe HSCT, Immunsuppression, *C. Difficile* Infektion, Verlegung auf Intensivstation, andere MDR, andere Bakteriämie und Neutropenie berechnet. Für die metrische Variable Alter erfolgte ein T-Test für unabhängige Stichproben und eine logistische Regression zur Berechnung der Odds-Ratio und des Konfidenzintervalls.

Für die Multivariateanalyse wurde eine binäre logistische Regression berechnet. In Frage kamen nur Variablen die zeitlich vor der VRE-BSI auftraten, also nur solche, für

die eine Kausalität bestehen könnte. Aufgrund der reduzierten Patientenzahl wurden nur drei der klinisch relevantesten Variablen einbezogen: Neutropenie, Immunsuppression und allogene HSCT.

Die Variablen Verlegung auf Intensivstation, andere MDR, andere Bakteriämie und *C. Difficile* Infektion wurden zeitlich unabhängig von der VRE-Bakteriämie erhoben. Daher konnte keine Kausalität und nur eine Assoziation mit VRE-BSI untersucht werden. Tabelle 3.1 fasst die erhobenen Nebenvariablen in den zwei Patientengruppen zusammen.

Tabelle 3.1 Nebenvariablen der VRE-kolonisierten Studienpopulation

NEBENVARIABLEN	WERTUNG	BESCHREIBUNG
VRE-Bakteriämie*	<i>Dichotom</i>	mind. 1 positive Blutkultur, ja/nein
Genotyp	<i>Nominal</i>	VanA/VanB
Alter*	<i>Kontinuierlich</i>	in Jahren
Geschlecht*	<i>Dichotom</i>	männlich vs. weiblich
One-year-survival	<i>Dichotom</i>	ja/nein
Grunderkrankung	<i>Nominal</i>	AML, ALL, MPN, CLL, aplastische Anämie, biphänotypische akute Leukämie, Lymphom, CMML, PLL, HCL, NKCL, Plasmazelleukämie, Multiples Myelom, solider Tumor
Remissionsstatus	<i>Nominal</i>	Erstdiagnose, Progress oder metastasierter Tumor oder Rezidiv, stabile Erkrankung, komplette Remission, partielle Remission, refraktär
allogene HSCT*	<i>Dichotom</i>	ja/nein
autologe HSCT*	<i>Dichotom</i>	ja/nein
Immunsuppression*	<i>Dichotom</i>	Corticosteroid, Tacrolimus, Sirolimus, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil
MDR*	<i>Dichotom</i>	Mikrobiologischer Nachweis in Screening oder Proben von 3MRGN, 4MRGN, MRSA, ESBL
<i>C. Difficile</i> *	<i>Dichotom</i>	positive Stuhlprobe für C.Difficile spezifische GDH und Toxin
andere Bakteriämie*	<i>Nominal</i> <i>Dichotom</i>	grampositiv, gramnegativ, Anaerobier, Pilz ja/nein
Verlegung auf Intensivstation*	<i>Dichotom</i>	ja/nein
Antibiotika	<i>Nominal</i>	Aminoglykoside, Fluorchinolone, Breitspektrum-Cephalosporine (ab. 2 Generation), Carbapeneme, Glykopeptide, Clindamycin oder Metronidazol, Betalactam/Betalactamase-Inhibitor, andere.
Neutropenie*	<i>Dichotom</i>	Leukozyten absolut <1000/µl oder Neutrophile <500/µl

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Alter

Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 89 Jahren, im Durchschnitt waren die Patienten 62,3 Jahre alt. Die zwei Studienpopulationen waren bezüglich des Alters vergleichbar, Patienten mit VRE-Bakteriämie hatten ein mittleres Alter von 61 Jahren. Patienten ohne VRE-Bakteriämie hatten ein mittleres Alter von 62 Jahren. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Alter ($p=0,58$) zwischen Patienten mit und ohne VRE-Bakteriämie festgestellt werden. Univariate Odds Ratios für das Alter waren 0,99 (CI: 0,96-1).

4.1.2 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung in beiden Studienpopulationen war ebenfalls vergleichbar. Insgesamt waren 164 (39%) Frauen und 255 (61%) Männer in der Studie eingeschlossen. Bei Patienten mit VRE-Bakteriämie waren es 12 (40%) Frauen und 18 (60%) Männer. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-Bakteriämie gab es 152 (39%) Frauen und 237 (61%) Männer. Mittels Fisher-Exact-Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Geschlecht ($p=1,0$) festgestellt werden. Die Univariate Odds Ratio für die Geschlechtsverteilung war 0,9 (CI: 0,4-2).

4.1.3 Grunderkrankung

Die häufigsten Grunderkrankungen waren akute Leukämien. Insgesamt gab es 16 (3,8%) ALL, 116 (27,7%) AML, 7 (1,7%) aplastische Anämien, 2 (0,5%) biphänotypische akute Leukämien, 8 (1,9%) CLL, 1 (0,2%) CML, 3 (0,7%) CMML, 1 (0,2%) HCL, 104 (24,8%) Lymphome, 14 (3,3%) MDS, 51 (12,2%) Multiple Myelome, 14 (3,3%) MPN, 2 (0,5%) NKCL, 3 (0,7%) Plasmazellleukämien, 1 (0,2%) prolymphozytenleukämie und 76 (18,1%) solide Tumore. In den zwei Patientengruppen mit und ohne VRE-Bakteriämie gab es respektive 3 (10%) und 13

(3,3%) ALL, 14(46,7%) und 102 (26,2%) AML, 1 (1,5%) und 6 (3,3%) aplastische Anämien, 7 (23,3%) und 94 (24,2%) Lymphome, 2 (6,7%) und 12 (3,1%) MDS, 3 (10%) und 11(2,8%) MPN. Patienten mit VRE-Bakteriämien hatten am häufigsten eine AML, es gab in dieser Patientengruppe keine Fälle von CLL, CML, CMML, Multiples Myelom, Plasmazellleukämie, NKCL und von soliden Tumoren.

Tabelle 4.1 Diagnosen der Studienpopulation

Diagnose	Gesamt N (%)	VRE Bakteriämie N (%)	Keine VRE - Bakteriämie N (%)
ALL	16 (3,8%)	3(10%)	13(3,3%)
AML	116 (27,7%)	14 (46,7%)	102(26,2%)
aplastische Anämie	7 (1,7%)	1(1,5%)	6(3,3%)
biphenotypische akute Leukämie	2 (0,5%)	20(0,5%)	0(0%)
CLL	8 (1,9%)	0(0%)	8(2,1%)
CML	1 (0,2%)	0(0%)	1(0,3%)
CMML	3 (0,7%)	0(0%)	3(0,8%)
HCL	1 (0,2%)	1(0,3%)	0(0%)
Lymphom	104 (24,8%)	7(23,3%)	94(24,2%)
MDS	14 (3,3%)	2(6,7%)	12(3,1%)
Multiples Myelom	51 (12,2%)	0(0%)	51(13,1%)
MPN	14 (3,3%)	3(10%)	11(2,8%)
Plasmazellleukämie	3 (0,7%)	0(0%)	3(0,8%)
NKCL	2 (0,5%)	0(0%)	2(0,8%)
Solide Tumore	79(18,9%)	0(0%)	79(20,3%)

4.1.4 Remissionsstatus

Patienten mit Erstnachweis einer VRE-Kolonisation waren in 124 (29,6%) der Fälle im Stadium der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung, 119 (28,4%) hatten ein Progress oder Rezidiv, 33 (7,9%) hatten eine stabile Erkrankung, 72 (17,2%) waren in kompletter Remission, 51 (12,2%) waren in partieller Remission und 20 (4,8%) hatten eine refraktäre Grunderkrankung.

Patienten mit VRE-Bakteriämie waren in 9 (30%) der Fälle im Stadium der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung, 3 (10%) hatten ein Progress oder Rezidiv, 7 (23,3%) hatten eine stabile Erkrankung, 5 (16,7%) waren in kompletter Remission, 3 (10%) waren in partieller Remission und 3 (10%) hatten eine refraktäre Grunderkrankung.

Patienten ohne VRE-Bakteriämie waren in 115 (29,6%) der Fälle im Stadium der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung, 116 (29,8%) hatten ein Progress oder Rezidiv, 26 (6,7%) hatten eine stabile Erkrankung, 67 (17,2%) waren in kompletter Remission, 48 (12,3%) waren in partieller Remission und 17 (4,4%) hatten eine refraktäre Grunderkrankung.

Tabelle 4.2 Remissionstatus der Studienpopulation

Remissionsstatus	Gesamt	VRE Bakteriämie N (%)	Keine VRE - Bakteriämie N (%)
Erstdiagnose	124 (29,6%)	9 (30%)	115 (29,6%)
Progress/Rezidiv	119 (28,4%)	3 (10%)	116 (29,8%)
Stabile Erkrankung	33 (7,9%)	7 (23,3%)	26 (6,7%)
Komplette Remission	72 (17,2%)	5 (16,7%)	67 (17,2%)
Partielle Remission	51 (12,2%)	3 (10%)	48 (12,3%)
Refraktär	20 (4,8%)	3 (10%)	17 (4,4%)

4.1.5 Antibiotikaeinnahme

Tabelle 4.3 fasst die Antibiotika-Exposition der Studienpopulation zusammen. 353 (84,2%) von 419 Patienten hatten in den 30 Tagen vor VRE-Nachweis mindestens ein Antibiotikum erhalten. 92 (26,1%) hatten ein Carbapenem, 147 (41,6%) ein Chinolon, 5 (1,4%) ein Aminoglykoside, 66 (18,8%) ein Glykopeptide, 270 (76,5%) ein Penicillin/Betalactam-Inhibitor, 63 (17,8%) ein Cephalosporin ab der 2. Generation, 36 (10,2%) Clindamycin oder Metronidazol und 83 (23,5%) andere Antibiotika.

Die Antibiotika-Exposition war in beiden Gruppen vergleichbar: 26 (86,6%) der Patienten mit VRE Bakteriämie und 327 (84%) der Patienten ohne VRE Bakteriämie hatten in den 30 Tagen vor VRE-Nachweis mindestens ein Antibiotikum erhalten. Patienten mit VRE Bakteriämie hatten im Vergleich zu Patienten ohne VRE Bakteriämie höhere Expositionsraten gegenüber Carbapeneme 10 (38,5%) vs. 82 (25,1%), Glykopeptide 6 (23,1%) vs. 60 (18,3%), und Penicillin/Betalactam-Inhibitor 23 (85,5%) vs. 247 (75,5%). Die Expositionsraten gegenüber Chinolone 9 (34,6%) vs. 138 (42,2%), Clindamycin oder Metronidazol (7,7%) vs. 34 (10,4%), Cephalosporine ab 2. Generation 1 (3,8%) vs. 62 (19%), Aminoglykoside 0 vs. 5 (1,5%), sowie anderer Antibiotika 3 (11,5%) vs. 80 (24,5%) waren hingegen in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie niedriger.

Tabelle 4.3 Antibiotika-Exposition innerhalb 30 Tage vor VRE-Nachweis

Antibiotika	Gesamt N =353/419(%)	VRE Bakteriämie N= 26/30 (%)	Keine VRE Bakteriämie N= 327/389 (%)
Carbapeneme	92 (26,1%)	10 (38,5%)	82 (25,1%)
Chinolone	147 (41,6%)	9 (34,6%)	138 (42,2%)
Aminoglykoside	5 (1,4%)	0 (0%)	5 (1,5%)
Glykopeptide	66 (18,7%)	6 (23,1%)	60 (18,3%)
Penicillin/Betalactam- Inhibitor	270 (76,5%)	23 (85,5%)	247 (75,5%)
Cephalosporin ab 2.Generation	63 (17,8%)	1 (3,8%)	62 (19%)
Clindamycin/Metronidazol	36 (10,2%)	2 (7,7%)	34 (10,4%)
Andere	83 (23,5%)	3 (11,5%)	80 (24,5%)

4.2 VRE-Bakteriämie

Von insgesamt 419 Patienten entwickelten 30 (7%) eine VRE-Bakteriämie, 389 (93%) entwickelten keine VRE-Bakteriämie.

4.2.1 Genotyp

Für 88 Patienten lag keine Genotypisierung der VRE-Resistenz vor. 9 (2,1%) VRE-Screenings wiesen das VanA-Gen nach, 321 (76,6%) hatten das VanB-Gen. Ein (0,2%) Screening war sowohl für das VanA als auch für das VanB-Gen in der PCR positiv.

Tabelle 4.4 VRE-Genotyp der Studienpopulation

Genotyp	N (%)
VanA	9 (2,1%)
VanB	321 (76,6%)
VanA/VanB	1 (0,2%)
fehlend	88 (21%)

4.3 Risikofaktoren

Tabelle 4.5 fasst die Variablen „Geschlecht“, „allogene HSCT“, „autologe HSCT“, „Immunsuppression“, „Neutropenie“, „Intensivverlegung“, „Neutropenie“, „MDR“, „*C.Difficile*-Infektion“ und „andere Bakteriämie“ für die gesamte Studienpopulation zusammen.

Tabelle 4.6 fasst die Ergebnisse der Univariateanalyse der Risikofaktoren für Patienten mit und ohne VRE-Bakteriämie zusammen. Für zwei Patienten mit VRE-Bakteriämie und 74 Patienten ohne VRE-Bakteriämie konnte retrospektiv die Variable Ein-Jahres-Überleben nicht erhoben werden, da weder der Tod noch das Überleben dokumentiert waren. Die fehlenden Daten sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 4.5 Risikofaktoren der Studienpopulation

Variable		Gesamt n = 419 (% nicht fehlend)
Alter (Jahren)	Minium - Maximum	19-89
	Mittelwert $\pm$ SD	62,3 $\pm$ 13,8
Geschlecht	Weiblich	164 (39,1%)
	Männlich	255 (60,9%)
Überleben 1 Jahr		154/343* (44,9%)
allogene HSCT		69 (16,5%)
autologe HSCT		45 (10,7%)
Immunsuppression		59 (14,1%)
Neutropenie		106 (25,3%)
Intensivverlegung		114 (27,2%)
MDR		79 (18,9%)
<i>C. Difficile</i>		76 (18,1%)
Andere Bakteriämie		218 (52%)

Tabelle 4.6 Univariatanalyse der Risikofaktoren für Patienten mit und ohne VRE-Bakteriämie

Variable		VRE Bakteriämie n =30 (%)	keine VRE Bakteriämie n = 389 (%)	p- Wert	OR	95% CI
Alter [Jahre]	Mittelwert± SD	60,9 (±10,6)	62,3 (±14,0)	0,58	0,99	0,96-1
Geschlecht	Frauen	12 (40%)	152 (39,1%)	1,00	0,93	0,45-2,05
	Männer	18 (60%)	237 (60,9%)			
Überleben 1 Jahr		9/28*(32,1%)	145/315*(46%)	0,17	0,55	0,24-1,26
allogene HSCT		9 (30%)	60 (15,4%)	0,07	2,35	1,03-5,38
autologe HSCT		3 (10%)	42 (10,8%)	1,00	0,92	0,27-3,16
Immunsuppression		11 (36,7%)	48 (12,3%)	<0,01	4,11	1,84-9,17
Neutropenie		15 (50%)	91 (23,4%)	<0,01	3,27	1,54-6,95
Intensivverlegung		18 (60%)	96 (24,7%)	<0,01	4,58	2,13-9,85
MDR		11 (36,7%)	68 (17,5%)	0,01	2,73	1,24-6,00
C. Difficile		7 (23,3%)	69 (17,7%)	0,46	1,41	0,58-3,42
Andere Bakteriämie		25 (83,3%)	193 (49,6%)	<0,01	5,08	1,9-13,54

4.3.1 Neutropenie

106 (25%) Patienten im gesamten Kollektiv hatten zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises eine Neutropenie. Patienten mit VRE-Bakteriämie waren in 15 (50%) Fällen neutropen. Patienten ohne VRE-Bakteriämie hatte in 91 (23%) der Fälle eine Neutropenie. Diese war signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie im Vergleich zu Patienten ohne VRE-Bakteriämie ($p=0.004$). Die Univariate Odds Ratio war 3,3 für Neutropenie (CI: 1,5-6,9).

4.3.2 Allogene HSCT

69 (16,5%) aller Patienten waren zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises allogene stammzell-transplantiert. Von den Patienten mit VRE-Bakteriämie waren 9 (30%) zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises allogene stammzell-transplantiert. 60 (15%) Patienten ohne VRE-Bakteriämie waren zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises allogene stammzell-transplantiert. Mittels Fisher-Exact-Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich allogener HSCT ($p=0.07$) festgestellt werden. Die Univariate Odds Ratio für allogene HSCT war 2,3 (CI:1,0-5,4).

4.3.3 Autologe HSCT

Zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises waren 45 (11%) aller Patienten autolog stammzell-transplantiert. Drei (10%) Patienten mit VRE-Bakteriämie und 42 (11%) Patienten ohne VRE-Bakteriämie waren autolog stammzell-transplantiert. Der Fisher-Exact-Test ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich autologer HSCT ($p=1,0$). Die Univariate Odds Ratio war 0,9 für autologe HSCT (CI:0,3-3,1).

4.3.4 Immunsuppression

Insgesamt waren 59 (14%) der Patienten unter Immunsuppression. Patienten mit VRE-Bakteriämie waren in elf (37%) Fällen immunsupprimiert. 48 (12%) Patienten ohne VRE-Bakteriämie waren unter Immunsuppression. Diese war signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie im Vergleich zu Patienten ohne

VRE-Bakteriämie ($p=0.001$). Die Univariate Odds Ratio war 4,1 für Immunsuppression (CI: 1,8-9,1)

4.3.5 Verlegung auf Intensivstation

Insgesamt wurden 114 (27%) Patienten auf Intensivstation verlegt. Patienten mit VRE-Bakteriämie wurden in 18 (60%) Fällen auf die Intensivstation verlegt. Patienten ohne VRE-Bakteriämie wurden in 96 (25%) Fällen auf die Intensivstation verlegt. Eine Intensivverlegung war signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie, im Vergleich zu Patienten ohne VRE-Bakteriämie ($p<0.001$). Für die Intensivverlegung war die Odds Ratio 4,5 (CI:2,1-9,9).

4.3.6 MDR

79 (19%) Patienten hatten mindestens eine weitere multiresistente Bakterie. Für Patienten mit VRE-Bakteriämie waren es 11 (37%) Fälle, und für Patienten ohne VRE-Bakteriämie 68 (17,5%), die den Nachweis einer weiteren multiresistenten Bakterie hatten. MDR waren insgesamt bei 47 (11,2%) Fällen drei MRGN, 21 (5%) waren 4 MRGN und 13 (3,1%) MRSA sowie 13 (3,1%) ESBL. Patienten mit VRE-Bakteriämie hatten mehr 3 MRGN und 4 MRGN als Patienten ohne VRE-Bakteriämie, respektive 9 (30%) vs. 38 (9,8%) 3 MRGN, sowie 5 (16,7%) vs. 16 (4,1%) 4 MRGN. Es gab keine Fälle von MRSA oder ESBL bei Patienten mit VRE-Bakteriämie. Eine MDR Kolonisation war signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie, im Vergleich zu Patienten ohne VRE-Bakteriämie ($p=0.015$). Für MDR war die Odds Ratio 2,7 (CI:1,3-6,9).

Tabelle 4.7 MDR-Nachweis in der Studienpopulation

MDR	Gesamt n= 94 (%)	VRE Bakteriämie n =30 (%)	keine VRE Bakteriämie n = 389 (%)
MRSA	13 (3,1%)	0(0%)	13 (3,3%)
ESBL	13 (3,1%)	0(0%)	13((3,3%)
3 MRGN	47 (11,2%)	9(30%)	38(9,8%)
4 MRGN	21 (5%)	5(16,7%)	16(4,1%)

4.3.7 C. Difficile

Insgesamt hatten 76 (18%) Patienten im Verlauf eine nachgewiesene *C. Difficile*-Infektion. 7 (23%) Patienten mit VRE-Bakteriämie. 69 (18%) Patienten ohne VRE-Bakteriämie hatten im Verlauf eine *C. Difficile*-Infektion. Der Fisher-Exact-Test ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich *C. Difficile*- Infektionen ($p= 0,46$) zwischen Patienten mit VRE-Bakteriämie und Patienten ohne VRE-Bakteriämie. Für *C. Difficile*-Infektionen war die Odds Ratios 1,4 (CI: 1,9-13,5)

4.3.8 Andere Bakteriämien

Abbildung 4.1 zeigt die Verteilung der Bakteriämien bei VRE-kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten. Insgesamt wurden 491 andere mikrobielle Erreger in Blutkulturen im Verlauf nachgewiesen. Davon waren 315 (64,2%) grampositive Bakterien, 151 (30,7%) gramnegative Bakterien, 11 (2,2%) Anaerobier und 14 (2,8%) Pilze. 218 (52%) der Patienten im gesamten Kollektiv hatten mindestens eine Bakteriämie im Verlauf nach positivem VRE-Screening. Patienten mit VRE-Bakteriämie hatten in 25 (83%) der Fälle mindesten eine weitere Bakteriämie. In der Gruppe der Pateinten ohne VRE-Bakteriämie hatten 193 (50%) Patienten mindestens eine Bakteriämie mit einer anderen Bakterie als VRE. Andere Bakteriämien waren signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit VRE-Bakteriämie im Vergleich zu Patienten ohne VRE-Bakteriämie ($p<0.001$). Die Odds Ratio für andere Bakteriämien war 5,0 (CI: 1,9-13,5).

Insgesamt wurden 104 (21%) *Staphylococcus epidermidis*, 68 (13,8%) *Staphylococcus haemolyticus*, 47 (9,6%) Vancomycin-sensible Enterokokken, 46 (9,4%) *E. Coli*, 25 (5,1%) *Staphylococcus hominis*, 27 (5,5%) *Pseudomonas sp*, 25 (5,1%) *Staphylococcus hominis*, 25 (5,1%) *Klebsiella spp.*, 23 (4,7%) *Enterobacter*, 21 (4,3%) *Staphylococcus aureus*, 20 (4%) *Streptococcus spp.*, 14 (2,9%) Pilze, 11 (2,2%) Anaerobier, (1,6%) *Stenotrophomonas spp.*, 7 (1,4%) *Acinobacter*, 4 (0,8%) *Proteus spp.*, 4 (0,8%) *Citrobacter spp.* 30 (6,1%) andere grampositive Bakterien und 7 (1,4%) andere gramnegative Bakterien nachgewiesen.

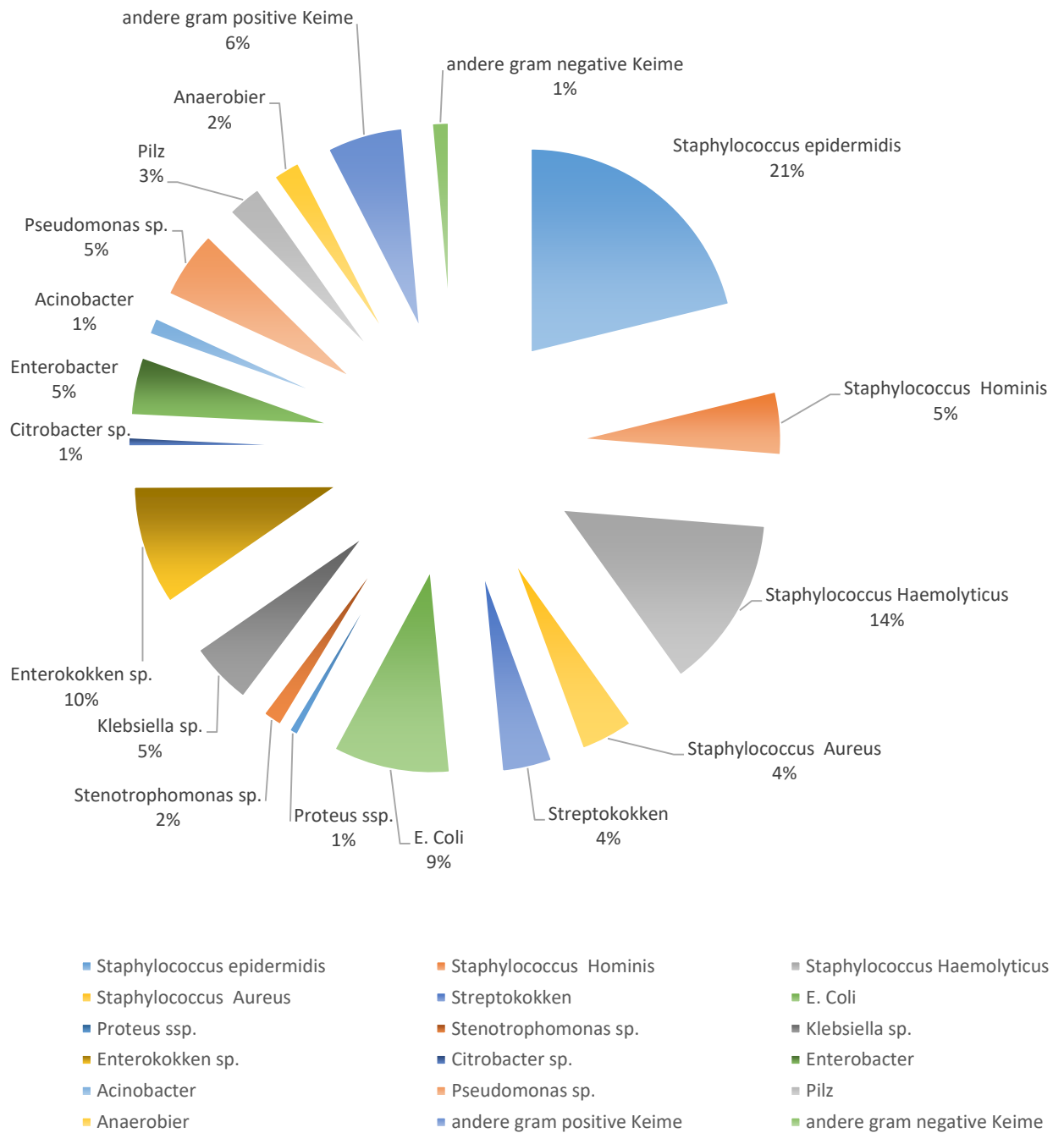


Abbildung 4.1 Bakteriämien bei VRE kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten

4.3.9 One-year-survival

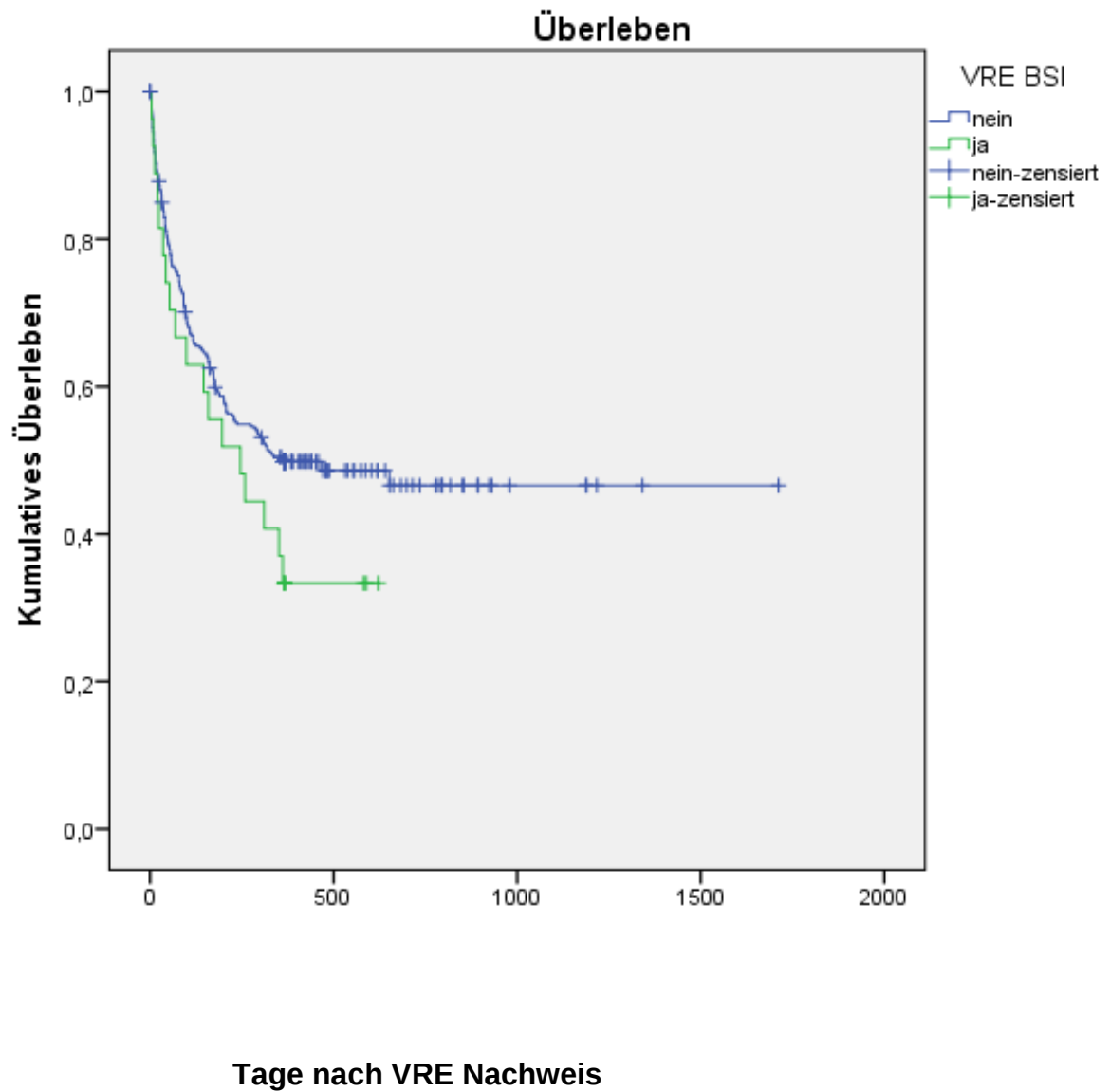


Abbildung 4.2 Überlebenskurve von VRE-kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten

Abbildung 4.2 zeigt die Überlebenskurve der VRE-kolonisierten hämato-/onkologischen Patienten in Tagen nach VRE-Erstnachweis. Von allen 343 Patienten hatten 154 (45%) nach einem Jahr überlebt. Patienten mit VRE-Bakteriämie hatten in neun von 28 (32%) Fällen nach einem Jahr überlebt. Bei Patienten ohne VRE-Bakteriämie hatten 145 von 315 (46%) nach einem Jahr überlebt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Einin-Jahres-Überlebens ($p=0,17$) nachgewiesen werden. Für das Ein-Jahr-Überleben war die Odds Ratio 0,5 (CI: 0,3-11,3). Für 76 Patienten fehlten die Angaben bezüglich ihres Überlebens, da ein Jahr nach dem VRE-Nachweis keine ambulante Kontrolle oder stationäre Aufnahme in der Universitätsmedizin Mainz dokumentiert war.

4.4 Multivariatanalyse

Aufgrund der Kollektivgröße wurden für die Multivariatanalyse nur drei statistisch signifikante Risikofaktoren der Univariatanalyse einbezogen, die in Tabelle 4.8 und Abbildung 4.3 dargestellt sind. Eine binäre logistische Regression wurde für die Variablen Neutropenie, Immunsuppression und allogene HSCT durchgeführt und ergab signifikante Odds Ratios von 3,1 für Neutropenie (CI: 1,4-6,7, $p=0,004$) und 5,3 für Immunsuppression (CI 1,6-17,8, $p=0,007$), sowie eine nicht signifikante Odds-Ratio von 0,6 für allogene HSCT (CI: 0,2-2,2, $p=0,45$).

Tabelle 4.8 Multivariatanalyse der Risikofaktoren Neutropenie, Immunsuppression und allogene HSCT für VRE-BSI bei VRE-Trägern

Variablen	OR	95%-CI	p-Wert
Neutropenie	3,1	(1,4-6,7)	0,004
allogene HSCT	0,6	(0,2-2,2)	0,45
Immunsuppression	5,3	(1,6-17,8)	0,007

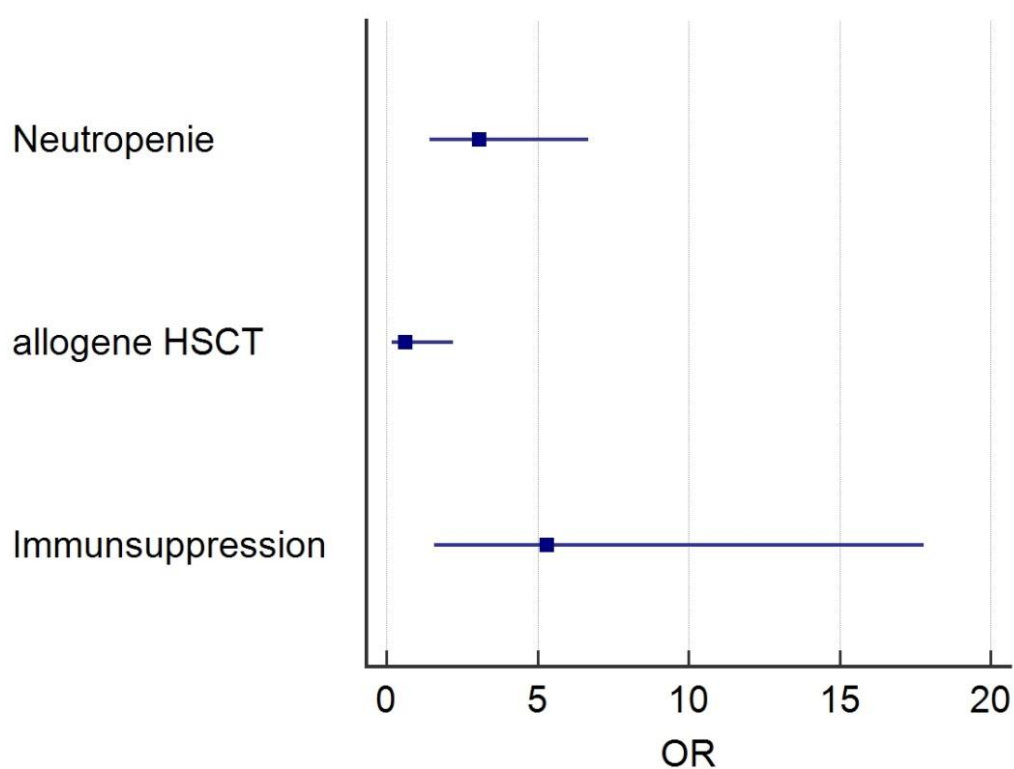


Abbildung 4.3 OR und 95%-CI der Risikofaktoren Neutropenie, allogene HSCT und Immunsuppression in der Multivariatanalyse

5 Diskussion

5.1 Überblick

Die vorliegende monozentrische Studie hat anhand von 419 Patienten mit hämato-/onkologischen Erkrankungen, die alle mit VRE kolonisiert waren, retrospektiv für die Jahre 2014 bis 2016 Risikofaktoren für die spätere Entwicklung einer VRE-BSI untersucht. Insgesamt entwickelten 30 (7%) Patienten eine solche VRE-BSI. Neutropenie und eine Medikation mit Immunsuppressiva waren signifikante unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI. Keinen Einfluss auf die Entwicklung einer VRE-BSI hatten das Alter und das Geschlecht der Patienten, ebenso wenig eine allogene oder autologe HSCT zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises. Patienten mit VRE-BSI im Verlauf wurden signifikant häufiger auf die Intensivstation verlegt, hatten wesentlich mehr bakterielle Komplikationen mit MDR-Kolonisation oder BSI mit anderen Erregern und hatten tendenziell ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne VRE-BSI.

5.2 Kritische Wertung der Studienergebnisse

5.2.1 Studienkollektiv

Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit hämato-/onkologischen Erkrankungen, die sich in stationärer Behandlung befanden und mit VRE kolonisiert waren. Die untersuchten Patienten gehörten damit zum bekannten Risikokollektiv für eine Infektion mit VRE, wie zahlreiche weitere Studien belegen.^{31,108,109} In der vorliegenden Studie waren Patienten, die eine VRE-BSI entwickelten, im Durchschnitt so alt wie jene, die keine VRE-BSI entwickelten (62 Jahre vs. 61 Jahre). In der aktuellen Literatur wird bei hämato-/onkologischen Patienten ein Alter über 60 Jahren mit dem Vorkommen von VRE assoziiert.¹⁰⁴ Insgesamt waren mehr Männer (61%) als Frauen (39%) mit VRE kolonisiert. Die Geschlechterverteilung in den untersuchten Patientengruppen unterschied sich allerdings nicht und ist vergleichbar mit anderen Studienergebnissen.⁸¹

Insgesamt hatte die Mehrheit der VRE-kolonisierten Patienten und die Subgruppe der Patienten mit VRE-BSI im Verlauf eine akute Leukämie (ALL, AML, biphänotypische akute Leukämie). Die häufigste Grunderkrankung war die akute myeloische Leukämie (27,7%), gefolgt von Lymphomen. Patienten mit chronischen hämatologischen Erkrankungen wie CLL, CML, MPN oder MDS machten insgesamt weniger als die Hälfte der Studienpopulation aus und weniger als ein Viertel hatte einen soliden Tumor. Auch in anderen Studien ist bei Patienten mit akuten Leukämien die VRE-Prävalenz am höchsten.^{120,125} Eine retrospektive Studie, die 68 hämatologische Patienten mit VRE-BSI einschloss, ergab ähnliche Häufigkeiten von Grunderkrankungen mit 53% akuten Leukämien, 8% chronische Leukämien, 22% Lymphome und 17% andere hämatologische Neoplasien.¹⁰⁸ Möglicherweise sind Patienten mit akuten Leukämien häufiger mit VRE-kolonisiert, da die Behandlungen fast ausschließlich mehrwöchige stationäre Aufenthalte, Hochdosistherapien und den häufigeren Einsatz von breit wirksamen Antibiotika voraussetzt, dies im Gegensatz zu chronischen hämatologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel CLL, die häufig ambulant behandelt werden können.

Bis dato gibt es keine Studie, die das Vorkommen von VRE ausschließlich bei Patienten mit soliden Tumoren untersucht hat. Womöglich ist die VRE-Prävalenz in diesem Patientenkollektiv niedriger, dies wegen der weniger intensiven Chemotherapien, der kürzeren oder fehlenden Neutropeniephase und des geringeren Einsatzes von breit wirksamen Antibiotika. In der vorliegenden Studie gab es im Kollektiv der VRE-BSI keinen Patienten mit einem soliden Tumor als Grunderkrankung. In einer retrospektiven Studie von Matar et al. war die Rate an VRE-Kolonisation bei Patienten mit soliden Tumoren im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien signifikant niedriger.¹⁰⁸

In der vorliegenden Studie waren Patienten mit Erstnachweis einer VRE-Kolonisation in 30% der Fälle im Stadium der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung, 28% hatten ein Progress oder Rezidiv, 5% hatten eine refraktäre Grunderkrankung, 8% hatten eine stabile Erkrankung und 17% waren in kompletter Remission, bzw. 12% waren in partieller Remission. Aus den Stadien der Grunderkrankungen kann entnommen werden, dass die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises bereits

mehrfache Chemotherapiezyklen erhalten hat, mit nachfolgenden Phasen der Neutropenie und möglichen Infektionskomplikationen oder neutropenem Fieber. Zudem hatten fast zwei Drittel der Patienten mit VRE-Nachweis eine nicht kontrollierte Grunderkrankung. Die vorliegenden Daten erlauben keinen Rückschluss auf den Einfluss des Remissionsstatus der Grunderkrankung auf das Vorkommen von VRE, da die hämato-/onkologischen Diagnosen in der Studienpopulation heterogen sind. Es wurden sowohl Patienten mit soliden Tumoren, als auch mit Lymphomen, chronischen Knochenmarkserkrankungen, wie zum Beispiel MDS oder MPN und akuten Leukämien eingeschlossen. Andere Studien haben diese Fragestellung untersucht. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass bei Patienten mit AML der Remissionsstatus nach Induktionstherapie keinen Einfluss auf die Inzidenz von VRE-BSI hat. Tatsächlich waren in der Studie von Ornstein et al. ca. 70% aller VRE-kolonisierten AML-Patienten, unabhängig ob diese eine VRE-BSI entwickelten oder nicht, in kompletter Remission.⁹⁹ Bei allogenen HSCT-Patienten zeigt sich ebenso wenig eine Korrelation zwischen VRE und Remissionsstatus vor allogener HSCT.¹⁰⁴

Die Resistenzlage von Enterokokken, die Teil des menschlichen enteralen Mikrobioms sind und als opportunistische Krankheitserreger gelten, wird von weiteren Faktoren beeinflusst. Diese sind wirtunabhängig. Insbesondere die häufige und lange Exposition gegenüber Antibiotika verschafft Enterokokken einen Überlebensvorteil.²¹ Dies zeigen zahlreiche mikrobiologische Studien, etwa die Arbeit von Donskey et al., in der Stuhlproben von Patienten mit VRE untersucht wurden. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die Stuhlbesiedlung mit VRE durch die Behandlungen mit anaerob wirksamen Antibiotika steigt und nach Absetzen der Antibiotika wieder abnimmt.²³

Eine weitere Studie, die den Einfluss von breit wirksamen Antibiotika auf die Resistenzlage von Enterokokken belegt, ist die Arbeit von Ford et al. In dieser haben die Autoren im Rahmen einer monozentrischen Studie den Einfluss der empirischen Antibiose bei Patienten in der Neutropenie mit akuter Leukämie auf die Kolonisations- und Infektionsraten mit VRE untersucht. In einer ersten Studienphase wurde als empirisches Antibiotikum ein Carbapenem eingesetzt. In einer zweiten Phase wurde ein sogenanntes „Antibiotic Cycling“ implementiert, in dem periodisch Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim als empirisches Antibiotikum der ersten Wahl eingesetzt wurde. Nach Umstellung des antibiotischen Standards zeigten sich ein signifikanter Rückgang der VRE-Kolonisation und Veränderungen im

gastrointestinalen Mikrobiom der Leukämie-Patienten unter Verwendung des Cephalosporins oder Penicillin, dies im Vergleich zum Carbapenem.¹²⁶

Im vorliegenden Studienkollektiv wurde die dokumentierte Exposition gegenüber Antibiotika der letzten 30 Tage vor VRE-Nachweis erhoben. Die überwiegende Mehrheit (84%) der VRE-Träger hatte mindestens ein Antibiotikum erhalten. Die am häufigsten vorkommende Antibiotikaklasse war ein Penicillin/Betalactam-Inhibitor, den 77% der Studienpopulation in den vorhergehenden vier Wochen erhalten hatte. Piperacillin/Tazobactam ist ein Kombinationspräparat aus einem Ureidopenicillin und einem Betalaktam-Inhibitor, das im grampositiven und auch im gramnegativen Bereich wirksam ist; insbesondere gilt es als *Pseudomonas*-wirksames Antibiotikum. Die hohe Rate der Exposition gegenüber Piperacillin/Tazobactam im vorliegenden Studienkollektiv ist erklärbar durch die in der III. Medizinische Klinik geltenden „*Standard Operating Procedure*“ (SOP) für neutropenisches Fieber bei hämato-/onkologischen Patienten. Die relativ niedrige lokale Resistenzrate gramnegativer Erreger der Klinik erlaubt es, bei kreislaufstabilen Patienten Piperacillin/Tazobactam als empirische Antibiose im neutropenem Fieber routinemäßig einzusetzen, ohne bis dato einen wesentlichen Anstieg an resistenten gramnegativen Erregern zu verzeichnen.¹²⁷

Die am zweit- und dritthäufigsten eingesetzten Antibiotikaklassen in der untersuchten Studienpopulation waren Chinolone (42%) und Carbapeneme (26%), gefolgt von Glykopeptiden (19%). Die vorliegenden Daten erlauben im Gegensatz zu anderen epidemiologischen Studien aufgrund des Studiendesigns keine direkten Rückschlüsse über den kausalen Zusammenhang einzelner Antibiotikaklassen mit dem Vorkommen von VRE, da die Daten retrospektiv aus stationären Patientenakten erhoben wurden. Antibiotika-Einnahmen, die ambulant, zum Beispiel hausärztlich, verschrieben oder in externen Krankenhäusern verabreicht wurden, könnten dadurch nicht erhoben worden sein, sodass von einer gewissen Dunkelziffer auszugehen ist. Die untersuchte Studienpopulation scheint insbesondere gramnegativ-wirksamen Antibiotika exponiert worden zu sein. Meta-Analysen für Chinolone und Carbapeneme haben einen Zusammenhang mit VRE nachweisen können. So wurde zum Beispiel über einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Ciprofloxacin und verminderten Enterobacteriaceae der Darmflora berichtet, der zu einem Selektionsvorteil für VRE führen kann. Carbapeneme wie Meropenem oder Imipenem besitzen eine Aktivität

gegenüber Anaerobier und gramnegative Bakterien und können ebenso zur Dysbiose der Darmflora beitragen.^{28,29}

Erwähnenswert ist zudem, dass in der vorliegenden Studie weniger als die Hälfte der VRE-Träger Vancomycin, als wichtiger Vertreter der Glykopeptide und am häufigsten verwendetes Antibiotikum dieser Klasse, in den letzten 30 Tagen erhalten hatte.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Studien, die teilweise konträre Zusammenhänge zwischen der Verwendung des Antibiotikums und resistenten Bakterien nachgewiesen haben, wie zum Beispiel eine Meta-Analyse von Carmeli et al. Diese ergab ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für eine VRE-Kolonisation nach parenteraler Vancomycin-Exposition.³² Tatsächlich wird der Einfluss von Glykopeptiden auf die Entwicklung einer Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken kontrovers diskutiert: während einige Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Vancomycin und VRE sehen,^{109,125} werten andere Studienautoren vor allem gramnegativ und anaerob wirksame Substanzen, insbesondere Carbapeneme, als wichtigstes antibiotisches Selektionsmittel für VRE.^{101,126} Zum Beispiel wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 126 erwachsenen Intensivpatienten die antibiotische Therapie mit dem Vorkommen von VRE korreliert. Es zeigte sich, dass die parenterale Behandlung mit Vancomycin- und Cephalosporinen bei Patienten mit VRE signifikant höher war, unabhängig von der lokalen VRE-Prävalenz des Krankenhauses. Die Autoren werteten die Exposition gegenüber Vancomycin und Cephalosporinen daher als Risiko für das Auftreten von VRE-Isolaten in Screening-Untersuchungen und mikrobiellen Proben bei Infektionen.¹²⁸ Auch Furtado et al. haben in ihrer kontrollierten Studie bei 34 hospitalisierten Patienten mit VRE-BSI Risikofaktoren für eine VRE-BSI untersucht und gezeigt, dass die Exposition gegenüber Vancomycin der wichtigste unabhängige Risikofaktor für das Auftreten einer VRE-BSI war.³¹ Auch in einer Fall-Kontrollstudie von Gouliouris et al. waren Vancomycin, Fluorchinolone und Meropenem unabhängig mit VRE-BSI assoziiert.³⁰ In der vorliegenden Studie hatte die überwiegende Mehrheit der Patienten zusätzlich zu Penicillin/Betalactam-Inhibitor in den letzten 30 Tagen vor Nachweis der VRE-Kolonisation mindestens ein Antibiotikum aus den genannten gramnegativ wirksamen Substanzgruppen erhalten und weniger als der Hälfte hatte eine Exposition gegenüber parenteralem Vancomycin. Es kann angenommen werden, dass in der Studienpopulation die sequenzielle Therapie mit anaerob und gramnegativ

wirksamen Antibiotika zu einer Dysbiose der Darmflora geführt hat, dem pathophysiologischen Model von Webb et al. entsprechend.¹ Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass insbesondere breitwirksame Antibiotika, die gegen gramnegative Enterobakterien wirken, einen Selektionsdruck für VRE darstellen.

5.2.2 VRE-Bakteriämie

In der vorliegenden Studie entwickelten 30 (7%) von insgesamt 419 kolonisierten Patienten eine VRE-BSI. Die Rate ist vergleichbar mit anderen Studien, die ähnliche Patientenkollektive untersuchten.^{1,97,108} Interessanterweise zeigt sich in einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Köln aus dem Jahr 2008 mit 513 hämato-/onkologischen Patienten eine VRE-Kolonisationsrate von 10%, in der nur 2% der kolonisierten Patienten eine BSI mit diesem Keim entwickelten. Die Studie wurde in einem universitären Krankenhaus durchgeführt und die Patientenpopulation weist vergleichbare Merkmale mit der der vorliegenden Studien auf, wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen. Patienten erhielten in der Kölner Studie ab einer erwarteten stationären Aufnahme von über 72 Stunden ein VRE-Screening mittels chromogenem und nicht chromogenem kulturellem Nachweis in einer Stuhlprobe. Die empirische Antibiose bei neutropenem Fieber sah Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon und Gentamycin vor.⁹⁴ Möglicherweise weisen die Daten von Liss et al. eine niedrigere VRE-BSI-Rate auf als die vorliegende Studie, da die Autoren nur Blutkulturen, welche im Rahmen von neutropenem Fieber entnommen wurden, berücksichtigt haben. In der vorliegenden Studie wurde hingegen VRE-Nachweise in Blutkulturen unabhängig von neutropenem Fieber erfasst.

In amerikanischen Gesundheitseinrichtungen, wo die VRE-Prävalenzen höher sind als in Europa, berichten Autoren auch über höhere VRE-BSI-Raten.¹²⁵ Zum Beispiel hat eine amerikanische retrospektive Review anhand von 2.115 Patienten mit hämato-/onkologischen Patienten einen VRE-Kolonisationsrate von 4,7% (99/2115) ergeben, von denen 30% eine VRE-BSI entwickelten.¹⁰⁸ Zaas et al. haben die Inzidenz von VRE-BSI bei VRE-kolonisierten Krebspatienten am John Hopkins Cancer Center von 1997 bis 2000 erhoben. Die Patienten hatten solide Tumore, Lymphome, Leukämien,

fast die Hälfte der Studienpopulation war allogene Stammzell-transplantiert und 13,4% der VRE-kolonisierten Studienpopulation entwickelte eine VRE-BSI.¹²⁹

In der vorliegenden Studie ergaben 77% der untersuchten VRE-Proben einen Genotyp VanB, passend zu den aktuellen epidemiologischen Daten für Deutschland. Das nationale Referenzzentrum berichtet für die Jahre 2015 und 2016 über einen Anstieg dieses Genotyps, mit erstmals deutlich mehr VanB- (45%) als VanA-VRE (37%) deutschlandweit. Die Ursache des vermehrten Auftretens von VanB-positiven *E. faecium*-Stämmen in deutschen Gesundheitseinrichtungen ist noch unklar. Unter anderem werden bestimmte Stammlinien, die sich überproportional erfolgreich verbreiten, diskutiert. Hierfür sprechen Multi-Locus-Sequenztypisierung, die eine Häufung von einigen Krankenhaus-assoziierten *E. faecium* Stämmen zeigen, es wird eine klonale Verbreitung oder eine Verbreitung über mobile übertragbare Resistenzplasmide diskutiert.^{65,70}

Das Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz, das die Proben des VRE-Screenings verarbeitet hat, wies *Enterococcus faecium* mittels Kultur und MALDI-TOF nach. Die Vancomycin-Resistenz wurde mittels PCR bestätigt, es erfolgte keine standardmäßige Sequenzierung, sodass anhand der vorliegenden Daten Rückschlüsse auf einen klonalen Ursprung oder Stammlinie der VRE nicht möglich sind.

5.2.3 Risikofaktoren für eine VRE-BSI

5.2.3.1 Neutropenie

In der aktuellen Literatur werden mehrere klinische Parameter diskutiert, welche die Kolonisation mit VRE beeinflussen. Dazu gehören ein Krankenhausaufenthalt von mehr als 72 Stunden, intensivmedizinische Behandlungen, Arzneimittel wie zum Beispiel Protonenpumpen-Inhibitoren, invasive Prozeduren und Katheter, oder der Schweregrad der Grunderkrankung wie etwa Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.^{130 131}

Hämato-/onkologische Patienten weisen häufig mindestens eines der oben genannten Kriterien auf. Insbesondere leiden Patienten mit hämato-/onkologischen Erkrankungen häufig therapiebedingt an Neutropenie, definiert als absolute Neutrophilenzahl (ANC) $<500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $<1000/\mu\text{l}$. Diese ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von schweren bakteriellen Infekten. Infektionen und Sepsis mit gramnegativen Erregern sind der häufigsten Ursachen für Mortalität bei Patienten mit Hochdosistherapie. Es bedarf daher bei Neutropenie und Infektionszeichen oder Fieber einer raschen gramnegativ- und *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika-Applikation. Im Kontext der Neutropenie diskutieren manche Autoren, ob der Kolonisationsstatus mit grampositiven resistenten Erregern in der kalkulierten Antibiose berücksichtigt werden soll, um bei Fieber die Antibiose enterokokken-wirksam zu erweitern. Piperacillin/Tazobactam ist zum Beispiel wirksam gegenüber den häufigsten multisensiblen gramnegativen Erregern und Anaerobiern und gegen den Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*, die Coagulase negativen Staphylokokken, den *Streptococcus spp.* und den *Streptococcus pneumoniae*, nicht aber gegenüber Enterokokken. Es konnte nicht gezeigt werden, dass der empirische Einsatz von Vancomycin bei VRE-kolonisierten Patienten mit neutropenem Fieber einen klinischen Vorteil bringt. In Kombination mit Piperacillin/Tazobactam Vancomycin, das die „Enterokokken-Lücke“ schließen sollte, wird bei einer Resistenz kein antibakterieller Effekt erzielt. Alternative Substanzen haben Einschränkungen: Daptomycin ist im Lungengewebe nicht wirksam, und Linezolid wirkt suppressiv auf das Knochenmark, was sich nachteilig auf die Behandlung von neutropenen Patienten auswirken kann.¹³² Gleichzeitig gelten Enterokokken als weniger virulent im Vergleich zu gramnegativen Bakterien. Zudem kann mittels MALDI-TOF das Vorliegen von VRE bei positiven Bakterienkulturen rasch und sensitiv nachgewiesen werden. Der Nutzen einer kalkulierten VRE-wirksamen Antibiose wird daher kontrovers diskutiert. Amerikanische und europäische hämatologische Fachgesellschaften sprechen sich für unterschiedliche Vorgehensweisen bei neutropenem Fieber aus. Die AGIHO empfiehlt, bei VRE-kolonisierten und klinisch stabilen Patienten keine empirische Antibiose mit Vancomycin. Die amerikanische Gesellschaft für Infektionserkrankungen (IDSA) empfiehlt in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2002, die empirische Antibiose bei neutropenem Fieber um Vancomycin zu ergänzen, wenn der Verdacht einer Katheter-assoziierten Infektion besteht, bei Nachweis von grampositiven Blutkulturen vor

endgültiger Typisierung des Keimes, bei Kolonisation mit MRSA oder Betalaktam-resistenten Pneumokokken, schwerer Mukositis, neutropener Sepsis und bei Patienten mit Fluorchinolon-Prophylaxe.¹³³

In der vorliegenden Studie war Neutropenie zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises sowohl in der Univariat- als auch in der Multivariatanalyse (OR=3,1; 95%-CI 1,4-6,7) ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere VRE-BSI. Patienten, die eine VRE-BSI entwickelten, waren mehr als doppelt so häufig neutropen zum Zeitpunkt des positiven Screenings. Die Daten können nicht mit den Daten von Liss et al. direkt verglichen werden, da die Studie aus Köln nur VRE-BSI in einem Patientenkollektiv mit neutropenem Fieber untersucht hat.⁹⁴ Das Resultat bestätigt aber Ergebnisse anderer Studien, in denen Neutropenie ein wesentlicher Risikofaktor für VRE-BSI war. In einer monozentrischen Fall-Kontrollstudie von Bossaer et al. war eine Neutropenie-Dauer von mehr als sieben Tage bei VRE-kolonisierten Patienten ein unabhängiger Risikofaktor für eine BSI. Allerdings wurde in der Studie von Bossaer et al. die Neutropenie zum Zeitpunkt der VRE-BSI erfasst, und nicht zum Zeitpunkt der positiven VRE-Screenings.¹²³ Eine Arbeit von Dubberke et al. ergab eine Neutropenie-Rate von 57% bei VRE-BSI.⁶ Das vorliegende Studienergebnis zeigt, dass VRE im Kontext der Neutropenie klinisch relevant ist. Patienten mit langandauernder Neutropenie, solche mit intensiver Hochdosis-Chemotherapie bei akuten Leukämien oder HSCT-Patienten sind gefährdet, eine VRE-BSI zu entwickeln. Ein VRE-Screening für diese Risikopatienten mit verlängerter Neutropeniedauer erscheint als klinisch sinnvolle Maßnahme zur Einschätzung der Morbidität. Allerdings ist angesichts der insgesamt niedrigen Rate von VRE-BSI im Vergleich zur Kolonisationsrate, und wegen der geringeren Virulenz und der bislang nicht ausreichend belegten erhöhten Sterblichkeit eine empirische VRE-wirksame Antibiose bei neutropenem Fieber und hämodynamisch stabilen VRE-Kolonisierten nicht sinnvoll.

5.2.3.2 Immunsuppression und Stammzelltransplantation

In der vorliegenden Studie wurde die Gabe von Kortikosteroiden außerhalb von Chemotherapie-Protokollen und von Calcineurin-Inhibitoren erhoben, die als Prophylaxe oder Therapie der GvHD bei allogener HSCT eingesetzt wurden. Die medikamentöse Immunsuppression war bei kolonisierten Patienten sowohl in der

Univariat- als auch in der Multivariat-Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für eine VRE-BSI. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass innerhalb des hämatologischen Patientenkollektivs allogene HSCT-Patienten einem erhöhten Risiko für VRE-BSI ausgesetzt sind. Dies gilt insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation unter medikamentöser Immunsuppression, wenn die Gefahr einer akuten GvHD am höchsten ist und im Falle einer manifesten therapiebedürftigen GvHD. Immunsuppression und Störungen der gastrointestinalen Schleimhaut-Barriere, wie sie im Rahmen der Darm-GvHD auftreten, begünstigen die Translokation von Darmbakterien.¹ Lange Neutropenie-Phasen und Mukositis vor dem hämatopoetischen Engraftment sowie GvHD prädisponieren HSCT-Patienten für die Kolonisierung mit resistenten Bakterien und die Entwicklung einer Blutstrominfektion.^{5,102,103} Die wichtige Rolle der dysbiotischen Darmflora in der Pathogenese der Darm-GvHD illustrieren kleinere Pilotstudien. Diese haben durch FMT bei allo-HSCT-Patienten mit Steroid-refraktärer oder Steroid-abhängiger GvHD vielversprechende Ergebnisse erzielt.¹³⁷

Interessanterweise hatten Patienten mit VRE-BSI zum Zeitpunkt der VRE-Kolonisation tendenziell häufiger eine allogene HSCT als Patienten ohne VRE-BSI. Obwohl die medikamentöse Immunsuppression fast ausschließlich allogene HSCT-Patienten betrifft, galt die allogene HSCT nicht als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für eine spätere BSI. Seltene Indikationen für Calcineurin-Inhibitoren waren Erkrankungen wie zum Beispiel die schwere aplastische Anämie. Möglicherweise ist die Diskrepanz zwischen den Risikofaktoren „Immunsuppression“ und „allogene HSCT“ zum Teil der Kollektivgröße geschuldet. Außerdem korreliert die Variable „Immunsuppression“ nicht mit der Morbidität des Patienten. Hierfür wären weitere Angaben benötigt, die in der Studie nicht erfasst wurden, wie zum Beispiel die Anzahl der Immunsuppressiva oder weitere Therapielinien bei GvHD, wie etwa die extrakorporale Photophorese oder die Gabe von ATG. Weitere Angaben bezüglich der Indikation für die Immunsuppression, ob sie als Prophylaxe oder Therapie einer manifesten GvHD eingesetzt wurde, könnten hilfreich sein, um den Grad der Schleimhautschädigung und der gastrointestinalen Dysbiose besser zu verstehen, ebenso der Zeitpunkt des Auftretens nach allogener HSCT. Das Vorhandensein und der Grad der GvHD bei Patienten nach allogener HSCT wird zwar standardmäßig im

Rahmen von ambulanten Vorstellungen erfasst, beide wurden jedoch im Rahmen dieser retrospektiven Studie bei stationären Patienten nicht erhoben.

Ford et al. haben gezeigt, dass bei Empfängern einer allogenen HSCT mit AML der Zeitpunkt des Auftretens einer VRE-BSI das Outcome beeinflusst. Eine VRE-BSI nach hämatopoetischem Engraftment war hier mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Mortalität assoziiert als eine vorhergehende VRE-BSI.¹³⁸ Der Zeitpunkt der VRE-Kolonisierung scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Wie eine weitere Arbeit ergab, war eine Kolonisation von Tag 0 bis Tag 100 nach HSCT mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden als eine Kolonisation vor HSCT.¹⁰⁴ In einer Studie von Satlin et al. war VRE bei allogener HSCT-Empfängern der häufigste und bei Empfängern einer autologen HSCT- der vierthäufigste Erreger von BSI.¹⁰³ Patienten sind im Rahmen der autologen HSCT zwar einer myelotoxischen Hochdosis-Chemotherapie exponiert, allerdings ohne anschließendes GvHD-Risiko und medikamentöser Immunsuppression. Wenige Studien haben die Inzidenz von VRE in einem Kollektiv von autolog-HSCT-Empfängern beschrieben. Ford et al. haben auto-HSCT- und allo-HSCT Empfänger untersucht und dabei vergleichbare Inzidenzen für VRE-Kolonisierung und Infektionen gefunden. Allo-HSCT-Empfänger hatten jedoch eine höhere VRE-Kolonisierungsrate vor Beginn der Konditionierung. VRE-BSI bei auto-HSCT-Empfängern war mit einer längeren Verweildauer, aber mit keiner Verringerung des Gesamtüberlebens verbunden.¹⁰² In der vorliegenden Studie waren insgesamt 11% der Patienten zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises autolog stammzell-transplantiert, auch hier zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf VRE-Infektionen (10% vs. 11%).

5.2.3.3 Mortalität

In der vorliegenden Studie zeigt sich ein Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben von VRE-kolonisierten Patienten mit VRE-BSI, dies im Vergleich zu jenen ohne VRE-BSI. Das Studiendesign, als retrospektive Beobachtungsstudie, ermöglicht keinen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VRE-BSI und der Mortalität zu erkennen. Zudem bestehen zahlreiche sogenannte „Confounders“, wie zum Beispiel Ko-Infektionen und prognostische Faktoren, die mit der Immunschwäche- und Suppression der Studienpatienten zusammenhängen,

sodass diese nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können. Allerdings bestätigt der in der Studie beobachtete Trend Ergebnisse anderer Autoren, welche eine Assoziation von VRE-BSI mit dem schlechteren Gesamtüberleben bei hämato-/onkologischen Patienten beschrieben haben.^{69 103,106} Zum Beispiel war in einer Studie von Weinstock et al. mit allogenen-transplantierten Patienten und in einer Studie von Ornstein et al. mit AML-Patienten während der Induktions-Chemotherapie das Vorkommen einer VRE-BSI mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden.^{1,99,115} Auch Tavadze et al. haben den Einfluss von VRE-BSI auf die Mortalität von allogenen-transplantierten Patienten untersucht. Obwohl Patienten mit VRE-BSI eine hohe frühe Sterblichkeit aufwiesen, waren nur 6% der Todesfälle kausal auf VRE zurückzuführen. Die Höhe des HCT-CI-Scores, welcher Komorbiditäten vor allogener-HSCT misst, war hier ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer VRE-BSI.¹⁰⁰ Zahlreiche Autoren sehen das Vorkommen einer VRE-BSI als Marker und nicht als Ursache des kritischen Zustands.^{6,104,120}

In der vorliegenden Studie weisen Patienten mit VRE-BSI ein tendenziell schlechteres Ergebnis bezüglich des Ein-Jahres-Überleben auf (32% vs. 46%, $p=0,17$). Abbildung 4.2 zeigt, dass die Überlebenskurven der zwei Patientengruppen erst nach ca. 400 Tagen nach VRE-Nachweis erkennbar divergieren. Der Trend scheint sich demnach erst nach etwa einem Jahr genauer zu verdeutlichen. Möglicherweise ist dieser Trend Ausdruck der höheren Rate an Komplikationen, stationären Aufenthalten, Krankheitslast und Komorbiditäten, zum Beispiel nach allogener-HSCT. VRE-BSI ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Wie in anderen Studien bereits beschrieben, könnte es als „Surrogat-Parameter“ für die Krankheitslast und eine schlechtere Gesamtprognose dienen.

5.2.3.4 Verlegung auf Intensivstation

Obwohl die vorliegende Studie kein signifikant schlechteres Überleben zeigen konnte, spricht die signifikante höhere Rate an ICU-Verlegungen in der Univariat-Analyse dafür, dass VRE-BSI mit einem komplizierten klinischen Verlauf verbunden ist. ICU-Behandlungen von hämato-/onkologischen Patienten sind häufig im Rahmen eines septischen Schocks notwendig. Erwähnenswert ist, dass an der III. Medizinischen Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie der Universitätsmedizin Mainz

Patienten bereits auf den normalen peripheren Stationen niedrig-dosierte Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung im septischen Schock erhalten. In der Praxis führt daher eine instabile Hämodynamik bei Sepsis nicht automatisch zu einer Verlegung auf Intensivstation, sodass eine höhere Rate an septischen Verläufen von VRE-BSI angenommen werden muss. Zudem liefern die Daten keine Angaben zur Indikation einer ICU-Verlegung. Wie beim Endpunkt „Mortalität“ kann nicht geklärt werden, ob die intensivmedizinische Behandlung Folge der VRE-BSI ist, oder lediglich Ausdruck der Schwere der gesamten individuellen Krankheitslast. Retrospektiv lassen die zahlreichen sogenannten „Confounders“, die zu einer intensivmedizinischen Maßnahmen führen können, keinen kausalen Zusammenhang zu. Um die Assoziation der VRE-BSI mit ICU-Verlegung genauer zu verstehen, wären die genauen Gründe der ICU-Verlegung aufschlussreich, wie zum Beispiel die bestehende antibiotische Therapie zum Zeitpunkt der ICU-Verlegung, die Dauer der Antibiose, oder die Schwere des septischen Schocks sowie der zeitliche Abstand zwischen ICU-Verlegung und Nachweis der VRE-BSI. Intensivmedizinische Scores, die Organ-Dysfunktionen messen, um die Morbidität der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens einer VRE-BSI zu erfassen, könnten hilfreich sein, um VRE-BSI im Kontext der intensivmedizinischen Therapie besser zu verstehen.

5.2.3.5 MRD und *C. Difficile*-Infektionen

C. Difficile Infektionen und VRE-Kolonisation werden mit ähnlichen Risikofaktoren assoziiert wie etwa längere Antibiotika-Exposition, insbesondere gegenüber Imipenem, Cephalosporine der dritten Generation, Clindamycin, höheres Alter, nosokomiale Kontamination, lange Hospitalisierungsdauer und schwere Grunderkrankungen.¹³⁹ Beide Krankheitserreger sind opportunistisch pathogen und vermehren sich in einer dysbiotischen Darmflora. Patienten, die an einer *C. Difficile*-Infektionen leiden, scheinen häufig VRE-kolonisiert zu sein.¹⁴⁰ In einigen Studien wird das Auftreten einer *C. Difficile*-Infektion bei VRE-Trägern mit einer VRE-Bakteriämie assoziiert. Zum Beispiel haben Roghmann et al. bei Patienten mit akuter Leukämie eine *C. Difficile*-Infektion als unabhängigen Risikofaktor für eine VRE-Bakteriämie identifiziert.¹⁴¹ In der vorliegenden Studie hatten 18% der VRE-Träger im Verlauf eine *C. Difficile*-Infektion. Patienten mit VRE-BSI hatten tendenziell mehr *C. Difficile*-infektionen (23% vs 18%), möglicherweise als Folge der Schleimhautschädigung nach

Hochdosis-Chemotherapie oder nach Stammzelltransplantation und dem intensiven Gebrauch von Breitband-Antibiotika.

Ein weiterer relevanter Aspekt ist der Gebrauch von oralem Vancomycin, welches die bevorzugte Therapie von *C. Difficile*-Infektionen, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, darstellt. Stenvens et al. haben bei Intensivpatienten mit *C. Difficile*-Infektionen den Einfluss von Metronidazol und oralem Vancomycin auf die VRE-Kolonisationsrate untersucht und dabei keinen signifikanten Unterschied festgestellt.¹⁴²

Auch wenn Kolonisation und Infektionen mit MDR-Erregern bei hämato-/onkologischen Patienten häufig sind, gibt es wenige Daten dazu. In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden über zweitausend hämato-/onkologische Patienten erfasst, bezüglich MDR-Rektalkolonisation gescreent und anschließend das Auftreten von BSI beobachtet. Insgesamt waren 6,5% der Patienten mit MDR besiedelt. Davon entwickelten etwa ein Viertel eine BSI, davon 16% mit demselben kolonisierenden MDR. Die häufigsten Erreger waren Carbapenem-resistente gramnegative Erreger, gefolgt von ESBL-produzierenden Enterobakterien und schließlich VRE. VRE-kolonisierte Patienten hatten ähnliche Raten an BSI, mit und ohne VRE-Nachweis in den Blutkulturen. Die Besiedelung mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterien und VRE war signifikant mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert.¹⁴³

Auch in einer Untersuchung von Scheich et al. wiesen Empfänger von autologen-HSCT mit MDR-Kolonisation eine signifikant höhere Gesamtmortalität auf, und diese war primär auf Infektionen zurückzuführen.¹⁴⁴ Aktuelle Daten zeigen, dass resistente gramnegative Bakterien weltweit zwischen 17 und 37% aller Bakteriämien bei hämato-/onkologischen Patienten verursachen.¹¹² Im hier untersuchten Studienkollektiv war die Kolonisierungsrate mit anderen MDR-Erregern mit 19% insgesamt hoch. Kolonisation mit MDR kam in der Univariateanalyse signifikant häufiger bei Patienten mit VRE-BSI vor (37% vs. 18%; $p=0.015$). Die häufigsten MDR waren multiresistente gramnegative Bakterien mit Resistenzen gegen mindestens zwei im gramnegativen Bereich wirksamen Antibiotikaklassen (MRGN), also mindestens resistent gegen Penicilline und Gyrasehemmer und/oder Cephalosporine. Dazu gehörten alle als ESBL und 3 MRGN klassifizierten Bakterien. Die hohe Rate an MDR-Besiedelungen

bei VRE-Trägern, die eine VRE-BSI entwickeln, deutet auf eine höhere Krankheitslast dieser Patienten und ist Ausdruck des Gebrauchs von breitwirksamen Antibiotika. Vor allem unterstreicht die Koinzidenz von VRE mit anderen MDR die Veränderungen des Mikrobioms der hämato-/onkologischen Patienten. MDR-Screenings bei hämato-/onkologischen Patienten, insbesondere solche mit Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation werden von führenden Fachgesellschaften empfohlen zur Steuerung der kalkulierten Antibiosen.¹²¹ Bei Kolonisation mit MRGN oder ESBL und klinisch instabilen Patienten sollte die empirische Antibiose entsprechend angepasst werden. Das Ergebnis der vorliegenden Studie deutet darauf hin, dass möglicherweise auch bei VRE-negativen, aber MDR-positiven Patienten mit einem vermehrten Auftreten von VRE-BSI zu rechnen ist. Allerdings sind BSI mit gramnegativen MDR mit einer höheren Mortalität assoziiert als VRE-BSI, sodass auch bei instabilen MDR-Kolonisierten ohne bestätigtem VRE-Nachweis die empirische Antibiose im septischen Schock um ein Glykopeptid wie Vancomycin oder Teicoplanin erweitert werden sollte.

5.2.3.6 Bakteriämien

In der aktuellen Literatur liegt bei hämato-/onkologischen Patienten die Prävalenz bakterieller BSI zwischen 11% und 38%.¹⁴⁵ Grampositive Bakterien galten lange als häufigste Erreger von BSI in diesem Patientenkollektiv. In einer großen amerikanischen Studie aus dem Jahr 2000 waren bei Krebspatienten noch 76% der bakteriellen BSI-Erreger grampositiv.¹⁴⁶ Aktuelle Studien zeigen in einigen Zentren eine Trendumkehr mit zunehmend mehr gramnegativen Bakterien in BSI von hämato-/onkologischen Patienten.^{145,147} Passend zum pathophysiologischen Modell der VRE-BSI von Webb et al.¹ begünstigt der Verlust einer intakten Darmschleimhautbarriere nicht nur die Translokation von VRE sondern auch von gramnegativen Enterobakterien. In einer Studie von Avery et al. hatten 80% der untersuchten allo-HSCT-Patienten mit VRE-BSI den Nachweis einer weiteren bakteriellen Infektion.¹²⁰ Dafür spricht ebenfalls die signifikant höhere Rate von Bakteriämien mit anderen Erregern (83% vs. 49 %; $p < 0.001$) im Krankheitsverlauf der VRE-kolonisierten Patienten mit VRE-BSI in der vorliegenden Studie.

Es ist anzumerken, dass alleinig die Anzahl an positiven Blutkulturen ausgewertet wurde. Somit wurden als grampositive Erreger ebenfalls positive Proben für

kommensale Hautbakterien gezählt, die im Falle einer Kontamination kulturell nachgewiesen werden. Dies erklärt möglicherweise, weshalb deutlich mehr grampositive als gramnegative Bakteriämien nachgewiesen wurden. Tatsächlich zeigt Abbildung 4.1, dass die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien in der Blutkulturen der VRE-kolonisierten Patienten *Staphylococcus Epidermidis* (21%), *Staphylococcus Heamolyticus* (14%) und Vancomycin-sensible-Enterokokken (10%) waren. Das Keimspektrum wird häufig bei Katheter-assoziierten Infektionen nachgewiesen, wie sie auch für VRE typisch sind. Es zeigt sich auch, dass die Raten an Vancomycin sensiblen Enterokokken-BSI höher als die Rate an VRE-BSI ist. Dies spricht dafür, wie von der AGIHO empfohlen, bei VRE-kolonisierten hämatologischen Patienten ohne klinische Zeichen einer Katheter- oder Weichteil-assoziierten Infektion keine VRE-wirksame Substanz in der empirischen Antibiose bei neutropenem Fieber zu verwenden, da von keinem klinischen Vorteil auszugehen ist.¹²¹

5.3 Limitationen der Studie

Die retrospektive und monozentrische Datenerfassung stellt eine wesentliche Limitation der Studie da. Etablierte standardisierte Prozeduren im klinischen Alltag können den Vergleich mit anderen Studienergebnissen erschweren und beeinflussen die Prävalenz von Antibiotika-resistenten Erregern im Krankenhaus. Zum Beispiel wird an der III. Medizinischen Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der allogenen HSCT eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin angewendet. AML-Patienten in der Induktions-Chemotherapie oder Patienten mit anderen Hochdosis-Chemotherapien erhalten im Unterschied zu anderen deutschen Kliniken keine Fluorchinolon-Prophylaxe. Bei neutropenischem Fieber erhalten Patienten standardmäßig empirisch Piperacillin/Tazobactam, bzw. Ceftazidim bei Penicillin-Allergie. Bei Kreislauf-instabilen Patienten wird die Antibiose empirisch um Ciprofloxacin, sowie um Antimykotikum und Vancomycin ergänzt. Im septischen Schock und bei mikrobiellen Hinweis auf eine VRE-BSI erhalten VRE-Träger additiv Teicoplanin (2 x 6m/kg KG Tag 1, 1 x 6mg/ kg KG ab Tag 2), alternativ Linezolid (2 x 600mg) statt Vancomycin, bzw. bei bekannter Kolonisierung mit MRGN ein Carbapenem. Andere Kliniken wenden

hingegen im neutropenischen Fieber bereits in erster Linie empirisch Carbapeneme an, die mit höheren Raten an VRE assoziiert werden.¹⁰¹

Die Daten wurden in einem Zeitraum erfasst, als VRE-Träger in Einzelzimmern oder mittels Kohortenisolation untergebracht waren und eine Kontaktisolierung erfolgte. Nutzen und Einfluss dieser krankenhaushygienischen Maßnahmen auf das Vorkommen von VRE-Kolonisation und Infektion bei hämatologischen Patienten können aus den Studienergebnissen nicht abgeleitet werden.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VRE-BSI und der Mortalität lässt sich in Studien nur schwer erfassen, da VRE vor allem bei kritisch kranken und multimorbiden Patienten auftritt. Eine differenzierte Erhebung von klinischen Parametern zum Zeitpunkt der positiven VRE-Blutkultur, zum Beispiel Sepsis-definierende Kriterien wie SOFA-Score oder Angaben zu Katheter-assoziierten Infektionen, könnte den klinischen Schweregrad der VRE-Bakteriämie in der Studie näher definieren. In einigen Publikationen wurden intensivmedizinische Scores, wie zum Beispiel APACHE II oder SAPS II erhoben, um die Morbidität der Patienten zu erfassen. In diesen Studien zeigt sich bei VRE-BSI zwar ein Trend zu höherer Mortalität, allerdings hatte nur der zugrunde liegende Schweregrad der Erkrankung gemessen am Score einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.⁹⁷

Eine weitere Limitation stellt die Studienpopulation dar. Es wäre sinnvoll, die Variablen BSI, Mortalität und ICU-Verlegung in vergleichbaren hämato-/onkologischen Patienten zu erfassen, die nicht mit VRE kolonisiert ist, um die tatsächliche Auswirkung auf Mortalität und den klinischen Verlauf zu messen.

5.4 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass VRE-BSI mit einer höheren Morbidität und einem erhöhten Vorkommen anderer bakterieller Krankheitserreger verbunden ist, während sich ein Trend zu höherer Mortalität manifestiert. Die Ergebnisse zeigen, dass VRE-BSI bei Risikopatienten ein Surrogatparameter für eine erhöhte therapie- oder erkrankungsbedingte Morbidität anzusehen ist.

Eine bestehende VRE-Kolonisation ist der wichtigste Risikofaktor für eine VRE-Blutstrominfektion. Der VRE-Status ist daher von Relevanz, um in gefährdeten Subgruppen die Antibiotikatherapie anzupassen. Daher ist ein Screening bei Hochrisikopatienten mit akuten Leukämien und lang anhaltender Neutropenie oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation unter therapeutischen Gesichtspunkten sinnvoll. Die Daten sprechen allerdings nicht für ein undifferenziertes generelles VRE-Screening bei Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung: die Inzidenz der BSI ist in Vergleich zur Kolonisation mit VRE niedrig, insbesondere bei Patienten mit soliden Tumoren und chronischen hämatologischen Grunderkrankungen ohne vorangegangene breitwirksame Antibiotikatherapien und ohne therapeutische Immunsuppression.

Die vorliegende Studie beleuchtet nicht den krankenhaushygienischen Aspekt von VRE, der in einigen Kliniken noch mit speziellen Hygienemaßnahmen verbunden ist. Der klinische und wirtschaftliche Nutzen von Kontaktisolation bei VRE-Trägern wird kritisch hinterfragt, und es besteht kaum Evidenz über den Nutzen solcher Maßnahmen.¹⁴⁸

Nach Aufhebung der Barriere- und Hygienemaßnahmen im Jahr 2017 wurde an der III. Medizinischen Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie der Universitätsmedizin Mainz das aktive VRE-Screening nach Standard fortgeführt. Ein Vergleich der zwei Patientenkohorten - vor und nach Aufhebung der Hygienemaßnahmen - deutet darauf hin, dass die Kohorten- und Kontaktisolation alleine das individuelle Ergebnis von VRE-besiedelten Krebspatienten nicht verbessert. In der Phase, in der VRE-besiedelte Patienten kohortiert wurden, zeichnet sich ein Trend zu höherer Mortalität, zu mehr VRE-BSI und zu häufigeren Verlegungen auf Intensivstation ab. Obwohl über die Jahre eine steigende Rate an VRE-Kolonisierten beobachtet wird, ist die Rate an invasiven VRE-Infektionen nicht proportional angestiegen. Ein Vergleich der VRE-Daten wird im Rahmen eines laufenden Antibiotic-Stewardship (ABS) Projektes Aufschluss über den Einfluss auf die lokale VRE-Epidemiologie geben.

Die Erkenntnisse, die durch das ABS-Projekt gewonnen werden, könnten dazu führen, das VRE-Screening im hämato-/onkologischen Kollektiv auf Risikogruppen zu

beschränken und dadurch Ressourcen zu schonen sowie die Versorgung der Patienten zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Hämato/-onkologische Patienten werden aufgrund ihrer Immunschwäche oft mit multiresistenten (MDR) Bakterien kolonisiert und infiziert. In diesem Patientenkollektiv kommt häufig ein grampositiver MDR Vancomycin-resistenter *Enterococcus* spp.(VRE) vor, der mit höherer Mortalität und Morbidität verbunden sind. Die Risikofaktoren für den Erwerb einer VRE-Blutstrominfektion (BSI) bei hämatologischen Patienten sind noch unklar. In dieser monozentrischen Studie wurden retrospektiv Daten von 419 Krebspatienten, die zwischen 2014 und 2016 mit VRE kolonisiert waren, analysiert. Primäres Ziel der Studie war die Ermittlung von Risikofaktoren für die spätere Entwicklung der VRE-BSI. Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Behandlung und Neutropenie untersucht. Darüber hinaus wurden die Verlegung auf Intensivstation, das Vorhandensein anderer Infektionserreger und das einjährige Gesamtüberleben erhoben. 7% der Patienten entwickelten eine VRE-BSI. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit VRE-BSI und ohne VRE-BSI in Bezug auf Alter, Geschlecht, Behandlung mit allogener oder autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, festgestellt werden. Neutropenie, Behandlung mit Immunsuppressiva, Transfer auf die Intensivstation, Vorhandensein einer weiteren MDR-Kolonisation und BSI mit anderen Krankheitserregern kamen bei Patienten mit VRE-BSI häufiger vor. In der multivariaten Analyse waren Neutropenie und der Einsatz von Immunsuppressiva unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer VRE-BSI. Das einjährige Gesamtüberleben war bei Patienten mit VRE-BSI im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant reduziert. Zusammenfassend war in der vorliegenden Studie VRE-BSI mit höherer Morbidität und erhöhtem Vorkommen anderer bakterieller Krankheitserreger verbunden, während sich ein Trend zu höherer Mortalität abzeichnet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass es wichtig ist, den VRE-Kolonisationsstatus bei onkologischen Patienten zu erheben, um gefährdete Patienten zu identifizieren und die empirische Antibiotikatherapie anzupassen.

7 Referenzen

1. Webb BJ, Healy R, Majers J, 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):1753-1759.
2. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen [press release]. Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:1310–1361: Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018.
3. STELLUNGNAHME zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [press release].
4. Sánchez-Díaz AM, Cuartero C, Rodríguez JD, et al. The rise of ampicillin-resistant Enterococcus faecium high-risk clones as a frequent intestinal colonizer in oncohaematological neutropenic patients on levofloxacin prophylaxis: a risk for bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):59.e51-59.e58.
5. Vydra J, Shanley RM, George I, 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):764-770.
6. Dubberke ER, Hollands JM, Georgantopoulos P, 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):813-819.
7. Tedim AP, Ruiz-Garbajosa P, Corander J, et al. Population biology of intestinal enterococcus isolates from hospitalized and nonhospitalized individuals in different age groups. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(5):1820-1831.
8. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology*. 2009;155(Pt 6):1749-1757.
9. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis*. 1998;27 Suppl 1:S75-83.
10. Liu Y, Cao B, Gu L, Wang H. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci in a Chinese hospital between 2003 and 2009. *Microb Drug Resist*. 2011;17(3):449-455.
11. Forrest GN, Arnold RS, Gammie JS, Gilliam BL. Single center experience of a vancomycin resistant enterococcal endocarditis cohort. *J Infect*. 2011;63(6):420-428.
12. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:217-230.
13. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-278.
14. 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):327-333.
15. Jindai K, Strerath MS, Hess T, Safdar N. Is a single positive blood culture for Enterococcus species representative of infection or contamination? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1995-2003.

16. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1883-1891.
17. Dupont H, Friggeri A, Touzeau J, et al. Enterococci increase the morbidity and mortality associated with severe intra-abdominal infections in elderly patients hospitalized in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2379-2385.
18. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):637-655.
19. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med.* 2000;342(10):710-721.
20. Martínez S, López M, Bernardo A. Thermal inactivation of *Enterococcus faecium*: effect of growth temperature and physiological state of microbial cells. *Lett Appl Microbiol.* 2003;37(6):475-481.
21. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, 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):4332-4341.
22. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, Rice TW, Weinstein RA. Stability of vancomycin-resistant enterococcal genotypes isolated from long-term-colonized patients. *J Infect Dis.* 1998;177(2):378-382.
23. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, 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):1925-1932.
24. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2492-2498.
25. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Flexner CW, Moore RD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1127-1133.
26. Chavers LS, Moser SA, Funkhouser E, et al. Association between antecedent intravenous antimicrobial exposure and isolation of vancomycin-resistant enterococci. *Microb Drug Resist.* 2003;9 Suppl 1:S69-77.
27. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, 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):145-158.
28. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1619-1628.
29. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 3:iii13-21.
30. Gouliouris T, Warne B, Cartwright EJP, 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):1692-1699.
31. 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):447-451.
32. 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):2461-2468.
 33. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis*. 1996;173(5):1129-1136.
 34. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 2008;455(7214):804-807.
 35. Top J, Willems R, Blok H, et al. Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(3):316-319.
 36. 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):157-161.
 37. García-Solache M, Lebreton F, McLaughlin RE, Whiteaker JD, Gilmore MS, Rice LB. Homologous Recombination within Large Chromosomal Regions Facilitates Acquisition of β -Lactam and Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):5777-5786.
 38. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(11):2355-2359.
 39. Manson JM, Hancock LE, Gilmore MS. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12269-12274.
 40. Willems RJ, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):821-828.
 41. Leavis H, Top J, Shankar N, et al. A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the *esp* virulence gene of *Enterococcus faecium* and associated with epidemicity. *J Bacteriol*. 2004;186(3):672-682.
 42. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(4):731-742.
 43. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(1):46-65.
 44. Hodel-Christian SL, Murray BE. Characterization of the gentamicin resistance transposon Tn5281 from *Enterococcus faecalis* and comparison to staphylococcal transposons Tn4001 and Tn4031. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(6):1147-1152.
 45. Moellering RC, Weinberg AN. Studies on antibiotic synerism against enterococci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of ¹⁴C-labeled streptomycin by enterococci. *J Clin Invest*. 1971;50(12):2580-2584.
 46. Weist K, Högberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill*. 2016;21(46).
 47. Freitas AR, Tedim AP, Francia MV, et al. Multilevel population genetic analysis of *vanA* and *vanB* *Enterococcus faecium* causing nosocomial outbreaks in 27 countries (1986-2012). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3351-3366.

48. Conlan S, Thomas PJ, Deming C, et al. Single-molecule sequencing to track plasmid diversity of hospital-associated carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Sci Transl Med*. 2014;6(254):254ra126.
49. Sivertsen A, Billström H, Melefors Ö, et al. A multicentre hospital outbreak in Sweden caused by introduction of a vanB2 transposon into a stably maintained pRUM-plasmid in an Enterococcus faecium ST192 clone. *PLoS One*. 2014;9(8):e103274.
50. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1342-1347.
51. Faron ML, Ledeboer NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant Enterococcus in the Health Care Setting. *J Clin Microbiol*. 2016;54(10):2436-2447.
52. Stinear TP, Olden DC, Johnson PD, Davies JK, Grayson ML. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *Lancet*. 2001;357(9259):855-856.
53. Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I, Witte W. IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of Enterococcus faecium. *BMC Infect Dis*. 2011;11:80.
54. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, et al. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):2134-2139.
55. Whelton E, Lynch C, O'Reilly B, et al. Vancomycin-resistant enterococci carriage in an acute Irish hospital. *J Hosp Infect*. 2016;93(2):175-180.
56. Paul-Ehrlich-Gesellschaft, (PEG) fCiV. Empfindlichkeitsprüfung und Resistenzen. In:2017.
57. Klare I, Fleige C, Geringer U, et al. Increased frequency of linezolid resistance among clinical Enterococcus faecium isolates from German hospital patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(2):128-131.
58. 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.
59. Hall Snyder A, Werth BJ, Barber KE, Sakoulas G, Rybak MJ. Evaluation of the novel combination of daptomycin plus ceftriaxone against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic simulated endocardial vegetation model. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2148-2154.
60. Hindler JA, Wong-Beringer A, Charlton CL, et al. In vitro activity of daptomycin in combination with β -lactams, gentamicin, rifampin, and tigecycline against daptomycin-nonsusceptible enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4279-4288.
61. Chuang YC, Chen PY, Lin CY, Chen YC, Wang JT, Chang SC. A retrospective clinical comparison of daptomycin vs daptomycin and a beta-lactam antibiotic for treating vancomycin-resistant Enterococcus faecium bloodstream infections. *Sci Rep*. 2018;8(1):1632.
62. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, 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.
63. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, et al. Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *MBio.* 2013;4(4).
 64. Raven KE, Reuter S, Reynolds R, et al. A decade of genomic history for healthcare-associated *Enterococcus faecium* in the United Kingdom and Ireland. *Genome Res.* 2016;26(10):1388-1396.
 65. 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.
 66. ECDC. EARS-Net surveillance data November 2016. 2016.
 67. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47).
 68. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect.* 2009;73(3):239-245.
 69. 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):725-731.
 70. *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland*
Update 2015/2016. Robert Koch Institut; November 2017.
 71. Erb S, Frei R, Dangel M, Widmer AF. Multidrug-Resistant Organisms Detected More Than 48 Hours After Hospital Admission Are Not Necessarily Hospital-Acquired. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(1):18-23.
 72. Cheng VC, Tai JW, Ng ML, et al. Extensive contact tracing and screening to control the spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST414 in Hong Kong. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(19):3450-3457.
 73. Kurup A, Chlebicki MP, Ling ML, et al. Control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak. *Am J Infect Control.* 2008;36(3):206-211.
 74. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(7):583-589.
 75. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):302-307.
 76. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
 77. Golan Y, Doron S, Sullivan B, Snyderman DR. Transmission of vancomycin-resistant enterococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6):566-567.
 78. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant

- Enterococcus faecium: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(11):771-773.
79. Bearman G, Stevens MP. Control of drug-resistant pathogens in endemic settings: contact precautions, controversies, and a proposal for a less restrictive alternative. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(6):620-626.
80. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1407-1418.
81. Almyroutis NG, Osawa R, Samonis G, et al. Discontinuation of Systematic Surveillance and Contact Precautions for Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) and Its Impact on the Incidence of VRE faecium Bacteremia in Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(4):398-403.
82. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46(3):333-340.
83. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, 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):2153-2160.
84. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1126-1133.
85. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):484-492.
86. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med*. 1998;158(5):522-527.
87. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):690-698.
88. Cheah AL, Spelman T, Liew D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):E181-189.
89. Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. *Am J Infect Control*. 2008;36(10):S175.e175-178.
90. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2223-2228.
91. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):141-173.
92. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, Chang FY. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. *Microb Drug Resist*. 2004;10(2):177-183.
93. Amberpet R, Sistla S, Parija SC, Rameshkumar R. Risk factors for intestinal colonization with vancomycin resistant enterococci' A prospective study in a level III pediatric intensive care unit. *J Lab Physicians*. 2018;10(1):89-94.
94. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, 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):613-619.
95. Gedik H, Yıldırım T, Simşek F, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization and bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1113-1118.
 96. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, Chang CY. Clinical and microbiological characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bloodstream infection in Central Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9000.
 97. Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:504.
 98. Kamboj M, Chung D, Seo SK, 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):1576-1581.
 99. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2536-2542.
 100. Tavadze M, Rybicki L, Mossad S, 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):1310-1316.
 101. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, 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.
 102. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(5):688-694.
 103. Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2858-2865.
 104. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, 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):913-920.
 105. Schwab F, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS One*. 2018;13(3):e0194210.
 106. Peset V, Tallón P, Sola C, et al. Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(10):742-749.
 107. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after meticillin-resistant and meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):967-975.

108. 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):534-536.
109. 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):226-233.
110. Matar MJ, Safdar A, Rolston KV. Relationship of colonization with vancomycin-resistant enterococci and risk of systemic infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1506-1507.
111. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis*. 2005;191(4):588-595.
112. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(10):2245-2258.
113. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 1994;30A(4):430-437.
114. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(12):905-911.
115. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, 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):615-621.
116. Almyroudis NG, Lesse AJ, Hahn T, 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):490-496.
117. Linden PK. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(6):632-645.
118. Cornely OA, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet*. 2001;358(9296):1842.
119. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):905-914.
120. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, 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):497-499.
121. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, 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):1775-1792.

122. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis.* 2015;33:171-176.
123. 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):231-237.
124. Saito T, Yoshioka S, Iinuma Y, et al. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(3):209-216.
125. 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.
126. Ford CD, Coombs J, Stofer MG, 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.* 2019:1-6.
127. al. TDe. Epidemiologie, Risikofaktoren und klinischer Verlauf gramnegativer Bakteriämien bei hämato-/onkologischen Patienten im Jahr 2015 in einem Zentrum der Supramaximalversorgung. In. DGHO Poster 2017: Universitätsmedizin Mainz III. Medizinische Klinik; 2017.
128. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, 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):175-183.
129. 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):1139-1146.
130. Chanderraj R, Millar JA, Patel TS, et al. Vancomycin-Resistant. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz139.
131. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1427-1433.
132. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2723-2726.
133. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):730-751.
134. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MR. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood.* 2017;129(8):927-933.
135. Fernandez-Viña MA, Wang T, Lee SJ, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;123(8):1270-1278.
136. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550-1561.

137. Qi X, Li X, Zhao Y, et al. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2018;9:2195.
138. Ford CD, Gazdik MA, Lopansri BK, et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Bacteremia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):340-346.
139. Gerding DN. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and Clostridium difficile infection? *Clin Infect Dis.* 1997;25 Suppl 2:S206-210.
140. 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):188-193.
141. Roghmann MC, McCarter RJ, Brewrink J, Cross AS, Morris JG. 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):1056-1059.
142. Stevens VW, Khader K, Echevarria K, et al. Use of oral vancomycin for Clostridioides difficile Infection (CDI) and the risk of vancomycin-resistant Enterococci (VRE). *Clin Infect Dis.* 2019.
143. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1717-1726.
144. Scheich S, Reinheimer C, Brandt C, et al. Clinical Impact of Colonization with Multidrug-Resistant Organisms on Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9):1455-1462.
145. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, 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):337-343.
146. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103-1110.
147. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(10):686-693.
148. Humphreys H. Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile? *J Hosp Infect.* 2014;88(4):191-198.

