

Aus dem

CharitéCentrum für Diagnostische und Labormedizin

Institut für Hygiene und Umweltmedizin

Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

Habilitationsschrift

Epidemiologie Vancomycin-resistenter Enterokokken in Krankenhäusern in Deutschland

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Hygiene & Umweltmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Cornelius Christian Remschmidt

Eingereicht: Januar 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Widmer, Basel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Mathias Pletz, Jena

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.2 Enterokokken.....	5
1.2.1 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	6
1.2.2 Ausbreitung von VRE.....	7
1.3 Fragestellungen.....	9
2. Eigene Arbeiten	10
2.1 Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs und bakterieller Resistenzen auf Intensivstationen in Deutschland.....	10
2.2 Nosokomiale Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland	32
2.3 Nosokomiale Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in Deutschland	43
2.4 Der Einfluss von Antibiotika auf die Prävalenz nosokomialer VRE-Infektionen in Deutschland	52
2.5 Der Einfluss der Vancomycin-Resistenz auf den Schweregrad von Enterokokken- Septikämien	63
3. Diskussion	75
4. Zusammenfassung und Ausblick	81
5. Literaturangaben	83
6. Danksagung	95
7. Erklärung	96

Abkürzungen

ABS:	Antibiotic stewardship
BSI:	Blutstrominfektion
DDD:	Defined daily dose (Definierte Tagesdosis eines Antibiotikums)
EARS-Net:	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
<i>E. faecalis:</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium:</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
HWI:	Harnwegsinfektion
KISS:	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LRE:	Linezolid-resistente Enterokokken
MRSA:	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NRZ:	Nationales Referenzzentrum
OR:	Odds Ratio
PT:	Patiententage
SARI:	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
UAWI:	Untere Atemwegsinfektionen
VRE:	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSE:	Vancomycin-sensible Enterokokken
WHO:	World Health Organization
ZVK:	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Antibiotikaresistente Bakterien stellen weltweit eine Bedrohung für das globale Gesundheitssystem dar (1, 2). Insbesondere der zunehmende Einsatz von Antibiotika in Landwirtschaft, Humanmedizin und in der Tierzucht hat dazu geführt, dass sich antibiotikaresistente Bakterienstämme selektionieren und verbreiten können (3, 4). In der klinischen Versorgung reduzieren Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien die Therapieoptionen und können Morbidität, Mortalität und Therapiekosten erhöhen (4, 5). Cassini et al. schätzten in einer populationsbasierten Modellierungsstudie, dass im Jahre 2015 in der Europäischen Union (EU) und den EFTA (Europäische Freihandelsassoziation) -Staaten 33.000 Todesfälle und mehr als 870.000 Disability adjusted life years (DALY) direkt auf Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien zurückzuführen sind (6).

Die zunehmende Bedrohung durch Infektionen mit multiresistenten Erregern hat dazu geführt, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2015 einen globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen ausgerufen hat (1). Der Aktionsplan verfolgt hierbei eine sektorenübergreifende One-Health-Strategie, bei der neben der Human- und Veterinärmedizin auch die Landwirtschaft, die Umwelt und die Bürger mit einbezogen werden sollen (1). Konkret definiert dieser Plan, dass neben einem besseren Verständnis der Mechanismen von Antibiotikaresistenzen auch die Surveillance auf nationaler Ebene gestärkt werden muss. In Deutschland wurde dieser Aspekt in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) als 2. Ziel mit dem Titel „Resistenz-Entwicklungen frühzeitig erkennen“ adressiert, „um Therapie- und

Hygieneempfehlungen laufend an die aktuelle Situation anpassen und gezielte Präventionsstrategien entwickeln zu können (...)“ (7).

Im Jahr 2017 folgte von der WHO auf Antrag von Mitgliedsstaaten eine Liste der relevantesten antibiotikaresistenten Erreger, die dazu beitragen sollte, Forschung und Interventionen zu priorisieren (8). Dabei wurden grampositive Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) unmittelbar nach Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern mit der zweithöchsten Priorität bewertet.

1.2 Enterokokken

Enterokokken sind gram-positive, fakultativ anaerobe Kokkenbakterien die typischerweise in Kettenform vorliegen und als natürlicher Bestandteil der menschlichen Darmflora gelten (9). Enterokokken sind äußerst resistent gegen Umwelteinflüsse und können lange Zeit auf belebten und unbelebten Oberflächen überleben (10-12). Diese Eigenschaft begünstigt Transmissionen von Enterokokken und kann zu Ausbrüchen führen (13, 14). Obwohl Enterokokken als natürlicher Habitant des Gastrointestinaltrakts als nicht besonders pathogen und virulent gelten, werden die in der Humanmedizin bedeutsamen *Enterococcus (E.) faecium* und *E. faecalis* bei einer Vielzahl von nosokomialen Infektionen nachgewiesen (15). Typische nosokomiale Infektionen sind Katheter-assoziierte Blutstrom- und Harnwegsinfektionen, Endokarditiden und Wundinfektionen (16, 17). Risikofaktoren für eine Infektion und einen schweren Verlauf sind u.a. eine Immunsuppression des Patienten, oder liegende Devices wie Harnwegkatheter oder zentralen Venenkatheter (18-20). Mittlerweile zählen Enterokokken zu den am häufigsten nachgewiesenen nosokomialen Erregern weltweit (21). Dabei hat sich in den letzten Jahrzehnten bei nosokomialen Infektionen das Verhältnis von *E. faecalis* zu *E. faecium* zunehmend in Richtung *E. faecium* verschoben (22-24). Dies ist deshalb problematisch, da nosokomiale *E. faecium*-Isolate

deutlich häufiger eine Resistenz gegen Ampicillin und Vancomycin aufweisen als *E. faecalis*-Isolate und somit weniger Therapieoptionen verfügbar sind (15).

1.2.1 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Enterokokken haben eine natürliche Resistenz gegen eine Vielzahl von Antibiotika wie beispielsweise Cephalosporine, Monobactame und Aminoglykoside (15, 25). Eine natürliche Resistenz gegen Vancomycin (Van-C) liegt jedoch nur bei *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* vor (26). Bei den am häufigsten im klinischen Setting vorkommenden Enterokokken *E. faecalis* und *E. faecium* ist die Vancomycin-Resistenz erworben, wobei diese hauptsächlich bei *E. faecium* nachgewiesen wird (25). Von den insgesamt 8 verschiedenen phänotypischen Varianten der Vancomycin-Resistenz (VanA-VanN) haben nur Resistenzen vom VanA- und VanB-Typ eine klinische Relevanz (27, 28). Die Resistenzen der VanA- und VanB-Typen werden durch eine Reihe mobiler genetischer Elemente (*vanA* und *vanB*) kodiert und können über Plasmide oder konjugative Transposons auf verwandte, aber auch auf nicht verwandte Spezies wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) übertragen werden (28-31). Beide Resistenztypen sind induzierbar und werden bei Anwesenheit von Vancomycin und beim VanA-Typ zusätzlich bei Anwesenheit von Teicoplanin exprimiert (32). Der Resistenzmechanismus liegt in einer verringerten Bindung von Glykopeptiden an die Peptidoglycanvorläufer grampositiver Zellen, wodurch der bakterizide Effekt der Glykopeptide- die Verhinderung des Aufbaus der Zellwand - verhindert wird (33). Mikrobiologisch unterscheidet sich der VanB-Typ vom VanA-Typen dadurch, dass der VanB-Typ *in vitro* gegen Teicoplanin empfindlich ist (32, 34). Allerdings hat sich gezeigt, dass auch bei VanB-Typen unter Therapie eine Resistenz gegen Teicoplanin entstehen kann (35).

1.2.2 Ausbreitung von VRE

Nach den ersten nosokomialen VRE-Nachweisen Mitte der 1980er Jahre in England und Frankreich (36, 37) breiteten sich VRE weltweit aus (15, 24, 38). Als wichtigste Ursachen für diese Ausbreitung wurden einerseits die Selektion von VRE durch die zunehmende Gabe der Glykopeptide Vancomycin in der Human- und Avoparcin in der Veterinärmedizin und in dessen Folge eine zunehmende Transmission von Mensch zu Mensch, aber auch via Nutztiere diskutiert.

Selektion von VRE durch Avoparcin und Vancomycin

In Europa wurde in den 1990er Jahren die Verbreitung auf den zunehmenden Einsatz von Avoparcin als Wachstumsfaktor in der Tierzucht zurückgeführt (39). In den USA hingegen – Avoparcin war hier nicht zugelassen – galt die im Vergleich zu Europa deutlich höhere Anwendungsrate von Vancomycin im klinischen Alltag als maßgebliche Ursache (40, 41). Allerdings wurden diese monokausalen Erklärungsansätze später kritisch hinterfragt (42). So fanden Carmeli et al. in einer Meta-Analyse, dass die in vielen Studien gezeigte Assoziation zwischen der Höhe der Vancomycin-Verschreibungen und der Inzidenz nosokomialer VRE-Fälle vor allem durch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus beeinflusst (confounded) war (43). Wurde für diesen Faktor kontrolliert, konnte kein entsprechender Effekt mehr nachgewiesen werden. Bezüglich Avoparcin zeigte sich, dass es nach dem EU-weiten Bann im Jahr 1997 zwar zu einem initialen Rückgang von VRE-Nachweisen in der Tierzucht (44, 45) und im Stuhl gesunder Bürger kam (46). Allerdings konnte in den folgenden Jahren kein Effekt auf klinische VRE-Infektionen gefunden werden (47). Auch das *Schwedische Paradoxon*, das einen starken Anstieg von VRE in der Tierzucht trotz des fehlenden Einsatzes von Avoparcin seit mehr als 15 Jahren beschrieb, bestärkten Zweifel an dieser

monokausalen Theorie (48). Im Rahmen dieser Diskussion entstand auch die Forderung, eine Antibiotikaverbrauchsurveillance mit einer Resistenzsurveillance zu kombinieren (49).

Transmission von VRE

Eine weitere Ausbreitung wurde dann durch die hohe Tenazität von (Vancomycin-resistenten) Enterokokken (10) bedingt. Bei unzureichender Umsetzung von Händehygienemaßnahmen erfolgt eine direkte Übertragung via die Hände von Patienten und Personal (50) oder indirekt über kontaminierte Flächen und Gegenstände (14, 51). Die Tatsache, dass VRE im Darm kolonisierter Personen über Monate oder Jahre persistieren (52), erhöht die Wahrscheinlichkeit von Transmissionen und von Ausbrüchen (13, 53, 54), insbesondere, wenn es durch die Gabe verschiedener Antibiotika zu einer Überwucherung des Darms mit VRE kommt (55).

Die kontinuierliche und weltweite Ausbreitung multiresistenter Erreger hat zu den oben genannten nationalen (DART-Strategie) und internationalen Maßnahmen (WHO-Aktionsplan und Priorisierungsliste) geführt. Um die Erkenntnisse zu VRE in Deutschland zu verbessern und zielgerichtete Präventionsmaßnahmen entwickeln und implementieren zu können, wurden die nachfolgenden Studien durchgeführt.

1.3 Fragestellungen

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wird auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Wie haben sich die VRE-Resistenzraten in den letzten Jahren in Krankenhäusern in Deutschland entwickelt?
- Wie ist die Entwicklung im Vergleich zu dem bisher am häufigsten in Krankenhäusern nachgewiesenen grampositiven antibiotikaresistenten Erreger (MRSA) zu interpretieren?
- Wie hoch ist die VRE-Rate bei den häufigsten nosokomialen Enterokokken-Infektionen in Deutschland?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Anwendungsrate spezifischer Antibiotika und der VRE-Inzidenz?
- Welche Rolle spielt die Vancomycin-Resistenz beim Schweregrad der Erkrankung und der Dauer der Hospitalisierung bei invasiven Enterokokkeninfektionen?

2. Eigene Arbeiten

2.1 Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs und bakterieller Resistenzen auf Intensivstationen in Deutschland.

Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F.

Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). Dtsch

Arztebl Int. 2017 Dec 15;114(50):858-865. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0858>.

In der ersten Arbeit untersuchten wir den Antibiotikaverbrauch und die Häufigkeit von Antibiotika-Resistenzen auf Intensivstationen (ITS) in Deutschland (56). Die Daten, die auf 77 ITS zwischen 2001 und 2015 erhoben wurden, umfassen neben dem Verbrauch von systemisch angewendeten Antibiotika die Resistenzdaten von 13 bakteriellen Erregern.

Im Untersuchungszeitraum zeigte sich eine Zunahme des Antibiotikaverbrauchs um insgesamt 19%, wobei sich der Verbrauch zwischen den Antibiotikaklassen deutlich unterschied. Die stärkste Zunahme fanden wir bei Piperacillin /Tazobactam (Zunahme von 247%), Carbapenemen (+230%) und Glycopeptiden (+48%), während der Verbrauch von Aminoglykosiden (-75%) und Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation (-29%) abnahm. Bei den Resistenzentwicklungen war der Anstieg der Rate Vancomycin-resistenter (VR) *E. faecium*-Isolaten bemerkenswert, die sich im Beobachtungszeitraum von 2,3% auf 13,3% mehr als verfünffacht hat. Auch der Anteil Linezolid-resistenter *E. faecium*-Isolate (LRE) unter allen Enterokokken hat seit den ersten Nachweisen in 2005 kontinuierlich zugenommen. Im Unterschied hierzu hat sich die MRSA-Rate unter allen *Staphylococcus (S.) aureus*-Isolaten seit 2001 kaum verändert, lag am Ende des Beobachtungszeitraums aber noch immer bei 23%. Bei den gramnegativen Erregern zeigte sich ein deutlicher Anstieg insbesondere bei *Escherichia*

(*E. coli* und *Klebsiella (K.) pneumoniae* mit Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation, aber auch von *Acinetobacter (A.) baumannii*-Isolaten mit Resistenz gegen Imipenem.

Mit dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass sich VRE in den letzten 15 Jahren auf den teilnehmenden ITS kontinuierlich ausgebreitet und dort mittlerweile ein endemisches Niveau erreicht haben. Während zu Beginn des Projektes VRE-Isolate nur auf einzelnen ITS nachgewiesen wurden, fanden wir am Ende des Beobachtungszeitraum diese auf allen Intensivstationen.

Die Gründe für die Ausbreitung von VRE sind multifaktoriell, wobei der Einsatz von Breitspektrumantibiotika zu den stärksten Treibern gehört (57). Die Tatsache, dass wir parallel zum kontinuierlichen VRE- (und beginnenden LRE-) Anstieg einen zunehmenden Verbrauch von Glykopeptiden, aber auch von Carbapenemen und Piperacillin/Tazobactam beobachten konnten, unterstützt diese Hypothese (15, 55). Die Stärke des SARI-Projektes ist es hierbei, dass die Erhebung des Antibiotikaverbrauchs *und* der bakteriellen Resistenzraten zeitgleich in derselben Kohorte über einen langen Zeitraum durchgeführt wurden. Es lieferten zwar nicht alle 77 ITS durchgehend Daten für das SARI-Projekt, allerdings zeigte eine Sensitivitätsanalyse der kontinuierlich teilnehmenden Kerngruppe (n=20 ITS) nahezu identische Ergebnisse. In anderen Projekten werden die entsprechenden Kennzahlen häufig aus verschiedenen Systemen erhoben, was die Interpretation eines Zusammenhanges zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung erschweren kann. In Deutschland sind dies beispielsweise die Antibiotikaverbrauchs-Surveillance (AVS (58)) und die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS (59)) des Robert Koch-Instituts (RKI) oder auf europäischer Ebene

die Antimicrobial consumption database (ESAC-Net (60)) und das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net (61)). 2019 hat das RKI das Surveillance-Tool ARVIA für Krankenhäuser etabliert, in dem zukünftig Daten zum Antibiotikaverbrauch und zu Antibiotikaresistenzen auf Krankensebene zusammengeführt werden (62).

Aus der Arbeit können folgende Schlüsse abgeleitet werden:

- VRE haben auf deutschen Intensivstationen endemisches Niveau erreicht
- Die Zunahme von VRE und anderen multiresistenten Erregern bei gleichzeitigem Anstieg des Verbrauchs von Breitspektrumantibiotika untermauert die Hypothese eines kausalen Zusammenhanges
- Aufgrund des deutlichen steigenden Verbrauchs von Breitspektrumantibiotika sollte zumindest auf ITS die Implementierung von Antibiotic stewardship-Teams vorangetrieben werden, um die antibiotische Therapie zu optimieren, aber auch um die hierfür notwendige Diagnostik zu beschleunigen.

Da die teilnehmenden ITS keine Repräsentativität für Deutschland gewährleisten konnten und nicht ermittelt werden konnte, ob die nachgewiesenen VRE-Isolate im Rahmen von Kolonisationen oder Infektionen abgenommen wurden, führten wir weitere Studien durch.

Originalpublikation:

Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F.

Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). Dtsch

Arztebl Int. 2017 Dec 15;114(50):858-865. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0858>.

2.2 Nosokomiale Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland

Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Apr 24;7:54. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x>.

In der SARI-Studie hat sich gezeigt, dass die VRE-Rate auf Intensivstationen in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist. Um zu überprüfen, ob dieser Anstieg (i) deutschlandweit, (ii) außerhalb von Intensivstationen und (iii) bei den häufigsten nosokomialen Infektionsarten nachzuweisen ist, analysierten wir in dieser Studie die VRE-Rate bei invasiven Infektionen (63).

Als Datenquelle dienten das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-) des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen (www.nrz-hygiene.de). Das 1996 entwickelte KISS ist ein modular aufgebautes Surveillance-System, das deutschlandweit neben den wichtigsten nosokomialen Infektionen auch Daten zu anderen infektionsrelevanten Endpunkten erfasst und hierzu Referenzdaten liefert (64). Je nach Modul nehmen bis zu 1300 Krankenhäuser an KISS teil.

Im Rahmen unserer Studie analysierten wir die VRE-Rate unter allen Enterokokken-Blutstrominfektionen (BSI), -Harnwegsinfektionen (HWI) und -Wundinfektionen aus den KISS-Modulen für Intensivstationen (ITS-KISS) und für postoperative Wundinfektionen (OP-KISS). Zur Identifikation möglicher regionaler Unterschiede berechneten wir

außerdem für jedes Bundesland die VRE-Rate aus allen Infektionsentitäten (gepoolt) und in einem multivariablen Regressionsmodell die Wahrscheinlichkeit für einen VRE-Nachweis bei einer Enterokokkeninfektion. Als Referenzwert definierten wir hierbei das bevölkerungsreichste Bundesland Nordrhein-Westfalen.

Im Zeitraum von 2007 bis 2016 konnten wir nosokomiale Enterokokken-Infektionen von 857 Intensivstationen und 1119 chirurgischen Abteilungen einschließen. Bei allen Infektionsarten kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der VRE-Rate, wobei wir die größte Zunahme bei Wundinfektionen (Anstieg im Beobachtungszeitraum von 0,9% auf 5,2%) und die höchste absolute Rate bei BSI (5,9% auf 16,7%) identifizieren konnten. Da nicht alle Abteilungen über den gesamten Zeitraum Daten lieferten, führten wir eine Sensitivitätsanalyse mit der kontinuierlich teilnehmenden Kerngruppe durch (n=218 ITS und n=174 chirurgische Abteilungen). Hierbei zeigte sich ein vergleichbarer Anstieg der VRE-Rate bei allen Infektionsentitäten, der bei Enterokokken-BSI von 5,5% auf 21,6% noch deutlicher ausfiel.

In der Analyse aller Infektionsentitäten fanden wir deutliche regionale Unterschiede in der VRE-Rate, wobei sich in den Bundesländern in der Mitte Deutschlands die höchsten VRE-Raten (>10%) und im Norden die Niedrigsten (<5%) zeigten. Verglichen mit Nordrhein-Westfalen war in Hessen, Sachsen und Thüringen die Wahrscheinlichkeit eines VRE-Nachweises unter nosokomialen Infektionen um das 1,9- bis 2,5-fache erhöht.

Mit der Studie konnten wir die Ergebnisse der SARI-Studie bestätigen und zeigen, dass es deutschlandweit bei allen relevanten nosokomialen Enterokokken-Infektionen zu einem Anstieg der VRE-Rate gekommen ist. Dies betraf sowohl Infektionen auf ITS als auch auf chirurgischen Abteilungen. Insbesondere der hohe VRE-Anteil unter

Enterokokken-BSI von mittlerweile 16,7% (in der Kerngruppe sogar 21,7%) muss im klinischen Alltag bei der kalkulierten Antibiotikatherapie bedacht und der Einsatz von VRE-wirksamen Präparaten diskutiert werden (65). Da zentrale (Venen-) Katheter zu den größten Risikofaktoren für eine Enterokokken-BSI gehören (18, 66), muss die Indikation hierzu noch strenger gestellt und bei liegenden Kathetern täglich neu evaluiert werden. Idealerweise erfolgt dies im Rahmen von evidenzbasierten Maßnahmenbündeln, die generell zu einer Senkung von BSI beitragen können (67, 68).

Die regionalen Unterschiede bei den VRE-Raten lassen sich mit unserem Studiendesign nicht kausal erklären. Mögliche Erklärungen hierfür sind ein unterschiedlicher Einsatz von Antibiotika in der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung, die klonale Verbreitung unterschiedlich invasiver VRE-Stämme oder eine höhere Prävalenz von VRE in der Tierzucht in bestimmten Regionen (69-71). Bätzing-Feigenbaum et al. haben in einer Studie zum ambulanten Antibiotikaverbrauch in Deutschland festgestellt, dass es regionale Unterschiede insbesondere in der Verschreibung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen gibt (70). Da der breite Einsatz von Fluorchinolonen einen Einfluss auf die VRE-Prävalenz haben kann, könnte dies zu den regionalen Unterschieden beigetragen haben (72). Hinsichtlich der Verbreitung klonaler Stämme konnte das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken mittels Ganzgenomsequenzierungen von VRE aus Blutkulturen zeigen, dass sich verschiedene klonale Stämme bzw. die weiter untergeordneten Komplextypen (*complex types* (CT)) regional unterscheiden können (73, 74). Allerdings sind weder die Ursache für das unterschiedliche regionale Auftreten, noch mögliche Unterschiede in der Pathogenität dieser klonalen Stämme bisher geklärt. Auch die Relevanz eines VRE-Reservoirs in der Tierzucht für die steigende VRE-Rate in Krankenhäusern wurde bereits ausführlich diskutiert (24, 75). Die bisher

durchgeführten Vergleiche auf molekulargenetischer Ebene konnten deren Bedeutung für den Anstieg der VRE-Rate in Krankenhäusern bisher jedoch nicht eindeutig klären (76, 77).

Generell ist bei der VRE-Ausbreitung die Fragestellung wichtig, ob die im Krankenhaus nachgewiesenen VRE bereits ambulant oder erst stationär erworben wurden. Mittels einer mathematische Modellierungsstudie, in der Daten einer hämato-onkologischen Abteilung analysiert wurden, wurde geschätzt, dass ca. 31% der beobachteten VRE-Transmissionen auf Übertragungen zwischen Patienten und 69% auf Selektion und Akquisition aus der Umgebung zurückzuführen sind (78). Die Isolation von VRE-Patienten hatte in dieser wie auch in einer Meta-Analyse (79) keinen relevanten Einfluss auf die Transmission, ein Aspekt der bei zukünftigen Präventionsstrategien bedacht werden muss.

Folgende Schlussfolgerungen können aus der Studie gezogen werden:

- Die VRE-Rate ist in Deutschland bei allen relevanten nosokomialen Enterokokken-Infektionen auf ITS und chirurgischen Abteilungen deutlich angestiegen
- Der hohe VRE-Anteil bei BSI sollte dazu führen, spezifische Maßnahmenbündel zur Verhinderung Katheter-assoziiertes Infektionen verstärkt zu implementieren
- Die regionalen Unterschiede sind vermutlich multifaktoriell bedingt, allerdings sind hier weitere Untersuchungen notwendig.

Originalpublikation:

Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Apr 24;7:54. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x>.

2.3 Nosokomiale Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* in Deutschland

Kramer TS, Schröder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, Remschmidt C.

Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany-a prospective analysis over 10 years. *J Infect.* 2019 Mar;78(3):215-219.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.12.005>.

Während die VRE-Rate bei den häufigsten nosokomialen Enterokokken-Infektionen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist, konnten wir in der SARI-Studie keinen Anstieg der MRSA-Rate unter *S. aureus*-Isolaten beobachten. Tatsächlich scheint diese eher abgefallen zu sein. Analog zur Methodik der vorhergehenden Studie untersuchten wir deshalb die MRSA-Rate bei relevanten nosokomialen *S. aureus*-Infektionen. Hierzu verwendeten wir Daten aus den Modulen ITS-KISS und OP-KISS der Jahre 2006-2016. Als relevante nosokomiale *S. aureus* -Infektionen definierten wir Blutstrominfektionen (BSI), untere Atemwegsinfektionen (UAWI) und postoperative Wundinfektionen. Zur Identifikation möglicher regionaler Unterschiede berechneten wir für jedes Bundesland die MRSA-Rate unter allen Infektionsentitäten und - in einem multivariablen Regressionsmodell- die Wahrscheinlichkeit für einen MRSA-Nachweis bei einer *S. aureus*-Infektion.

Insgesamt analysierten wir Daten von 1218 Intensivstationen zu nosokomialen BSI und UAWI und Daten von 1556 chirurgischen Abteilungen zu postoperativen Wundinfektionen. Über den Zeitraum von 2007-2016 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der MRSA-Rate unter allen *S. aureus* -Infektionen von 32,8% auf 20%. Während sich der MRSA-Anteil bei BSI und UAWI etwa halbiert hat, war bei Wundinfektionen ein Rückgang um knapp zwei Drittel zu beobachten. In der

Sensitivitätsanalyse, in der nur die kontinuierlich teilnehmende Kerngruppe (n=240 ITS und n=174 chirurgische Abteilungen) berücksichtigt wurde, fanden sich vergleichbare Ergebnisse.

Auch in dieser Studie fanden wir regionale Unterschiede bezüglich der MRSA-Rate bei nosokomialen *S. aureus*-Infektionen. Die höchsten Raten von bis zu >25% wiesen die westlichen Bundesländer und Mecklenburg-Vorpommern auf, während in den südlichen Bundesländern die MRSA-Raten zuletzt unter 10% lagen. In der multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die höchste Wahrscheinlichkeit für eine MRSA-positive nosokomiale *S. aureus*-Infektion in Mecklenburg-Vorpommern bestand (Odds Ratio (OR): 2,5, 95% Vertrauensintervall 1,7-3,6), wenn das bevölkerungsreichste Land Nordrhein-Westfalen als Referenzwert diente.

Den bereits in der SARI-Studie vermuteten Rückgang der MRSA-Rate konnten wir in dieser Studie für alle untersuchten Infektionsarten bestätigen. Es gibt gute Evidenz dafür, dass ein Bündel von Interventionsmaßnahmen, bestehend aus Surveillance, Isolierung, intensivierter Händedesinfektion und die Änderung der „Hygienekultur“ in Krankenhäusern zu einem Rückgang von MRSA-Übertragungen und -Infektionen führen kann (80), wobei unklar ist, welcher Faktor hierbei die stärkste Relevanz hat. Den geringsten Einfluss auf die Transmissions- und Infektionsrate scheinen (außerhalb von Ausbrüchen) jedoch Isolierungs- und Barrieremaßnahmen zu haben (81, 82).

Auch in Deutschland sind vermutliche mehrere Faktoren für den MRSA-Rückgang verantwortlich: So hat sich die Umsetzung der Händehygiene deutlich verbessert, wie in einer Studie an 132 deutschen KISS-Krankenhäusern gezeigt werden konnte (83).

Zusätzlich hat die frühzeitige Erkennung und Dekolonisierung von MRSA-

Risikopersonen bzw. MRSA-Trägern dazu beigetragen, die MRSA-Last zumindest auf ITS zu senken (84). Und die Einführung der Meldepflicht in Blutkulturen und Liquor 2009 haben die Surveillance und das Bewusstsein für MRSA weiter gestärkt (85).

Interessant sind die regionalen Unterschiede der Verbreitung von MRSA mit den höchsten Raten in Nordwestdeutschland. Wie in der vorhergehenden Studie zu VRE sind auch hier die Ursachen letztlich unklar, aber Zusammenhänge mit dem unterschiedlichen Verschreibungsverhalten von Antibiotika (70) und dem Auftreten von MRSA in der Tierzucht (livestock-associated (LA)-MRSA) müssen auch hier in Betracht gezogen werden (86). Welche Bedeutung die Ausbreitung verschiedener klonaler Stämme auf die regionalen Unterschiede zum einen und auf den Rückgang der MRSA-Rate bei *S. aureus*-Infektionen hat, ist nicht abschließend ungeklärt. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass sich die Zusammensetzung klonaler MRSA-Linien bzw. klonaler MRSA-Komplexe über die Zeit verändert hat (87, 88). Da sich die verschiedenen klonalen MRSA-Stämme in ihrer Transmissibilität, Invasivität und in Ihren Antibiotikaresistenzen voneinander unterscheiden können, kann auch dies eine mögliche Erklärung für die regionalen Unterschiede der MRSA-Rate sein (89-91).

Folgende Schlüsse können aus der Studie gezogen werden:

- Die MRSA-Rate ist bei relevanten nosokomialen *S. aureus*-Infektionen deutschlandweit zurückgegangen, befindet sich aber weiterhin auf einem hohen Niveau
- Dieser Rückgang ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die verbesserte Umsetzung verschiedener Präventionsmaßnahmen zurückzuführen, wie der Verbesserung der Händehygiene und der Optimierung des Surveillance-systems

- Die Unterschiede in der regionalen Ausbreitung bleiben unklar und unterscheiden sich vom Verteilungsmuster bei VRE, was in Hinblick auf zukünftige Forschungsfragen und hinsichtlich der Optimierung effektiver Interventionsmaßnahmen berücksichtigt werden muss.

Originalpublikation:

Kramer TS, Schröder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, Remschmidt C.
Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in
Germany-a prospective analysis over 10 years. *J Infect.* 2019 Mar;78(3):215-219. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.12.005>.

2.4 Der Einfluss von Antibiotika auf die Prävalenz nosokomialer VRE-Infektionen in Deutschland

Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Peña Diaz LA, Rohde AM, Gastmeier P, Schwab F. The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci - an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Sep 13;6:95. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0253-5>.

In den vorangegangenen Studien hat sich gezeigt, dass VRE in zunehmendem Maße in deutschen Krankenhäusern nachgewiesen werden. Als Risikofaktoren für einen VRE-Nachweis gelten neben einer langen Krankenhausaufenthaltsdauer eine Immunsuppression und die Anwendung von Antibiotika (57). Allerdings ist unklar, welche spezifischen Antibiotikaklassen eine Selektion von VRE bedingen. Das Ziel dieser Studie war es daher, den Effekt verschiedener Antibiotikaklassen und weiterer Risikofaktoren auf die Prävalenz nosokomialer VRE zu untersuchen (92).

Die Studie wurde an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Als Datenbasis dienten der Antibiotikaverbrauch und der Nachweis nosokomialer VRE-Isolate der Jahre 2014 und 2015. Hieraus berechneten wir die Antibiotikaverbrauchs-dichte pro Antibiotikaklasse in definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) pro 100 Patiententage (PT) auf Stationsebene. Mittels uni- und multivariablen Regressionsmodellen untersuchten wir anschließend die Assoziation zwischen nosokomialen VRE-Nachweisen und spezifischen Antibiotikaklassen unter dem Einfluss weiterer Faktoren.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass nicht nur spezifische Antibiotikaklassen, sondern auch der Zeitpunkt der Antibiotikagabe einen signifikanten Einfluss auf nosokomiale VRE-Nachweise hatte. Während bei Carbapenemen die Anwendung im selben Monat die

Wahrscheinlichkeit eines nosokomialen VRE-Nachweises um 1% pro DDD/100 PT erhöhte, war dies bei Glycopeptiden nur mit der Anwendung im Vormonat (um 3% pro DDD/100 PT) assoziiert. Zusätzlich erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines nosokomialen VRE-Nachweises um knapp 70%, wenn mindestens ein weiterer Patient auf der betroffenen Station mit einem VRE besiedelt oder infiziert war.

Dass nicht nur die Antibiotikaklasse, sondern auch der Zeitpunkt der Antibiotikagabe eine Rolle im Selektionsprozess von VRE zu spielen scheint, fanden auch Kritsotakis et al. (93). In einer Zeitreihenanalyse über 7 Jahre fanden sie, dass neben Glykopeptiden auch der Verbrauch anderer Breitspektrumantibiotika einen statistisch signifikanten Einfluss auf die VRE-Inzidenz hatten, jedoch jeweils mit einer Verzögerung von 2 bis 6 Monaten. Eine mögliche Erklärung hierzu könnte ein zweistufiger, konsekutiver Prozess bei der VRE-Selektion sein: während im ersten Schritt Glykopeptide zur Selektion von VRE im Gastrointestinaltrakt führen (94), führen in einem zweiten Schritt Antibiotika mit breitem gramnegativem Spektrum zu einer Reduktion der gramnegativen Darmflora und ermöglichen hierdurch eine Überwucherung des Gastrointestinaltraktes mit VRE (57, 92, 95). Diese Überwucherung ist dadurch bedingt, dass durch die im zweiten Schritt stattfindende antibiotikabedingte Reduzierung gramnegativer Erreger weniger Lektin REGIIIy von den Darmepithelzellen gebildet und die von REGIIIy ausgehende antimikrobielle Aktivität gegen grampositive Bakterien reduziert wird (53, 95, 96).

Dass der Nachweis ambulant erworbener VRE-Isolate auf derselben Station das Risiko für nosokomiale VRE-Nachweise deutlich erhöhen, ist für Hygienemaßnahmen relevant. Während es bei MRSA gute Evidenz für die Effektivität hygienischer Maßnahmenpakete zur Reduktion von Transmissionen und Infektionen im Krankenhaus gibt (80), ist dies

bei VRE bisher nicht gezeigt worden. Vielmehr gibt es Hinweise, dass mit der Ausnahme einer intensivierten Händedesinfektion Präventionsmaßnahmen wie Screening von Risikopatienten oder die Isolation von Patienten mit VRE keinen Einfluss auf Übertragungen oder Infektionen haben (79, 96).

Unter der Berücksichtigung, dass es sich bei der Studie um ein ökologisches Studiendesign handelt, können folgenden Schlüsse gezogen werden:

- Die Selektion von VRE scheint in einem zweistufigen Prozess zu erfolgen, bei dem neben Glykopeptiden auch Carbapeneme eine Rolle spielen
- Der Zeitpunkt der Antibiotikaverabreichung sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden
- Da die Wahrscheinlichkeit eines VRE-Nachweises durch bereits auf der Station bestehende VRE-Kolonisationen oder -Infektionen beeinflusst wird, sollte die Bedeutung bestehender und die Implementierung neuer Hygienemaßnahmen evaluiert werden.

Originalpublikation:

Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Peña Diaz LA, Rohde AM, Gastmeier P, Schwab F.

The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci- an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Sep 13;6:95.

<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0253-5>.

2.5 Der Einfluss der Vancomycin-Resistenz auf den Schweregrad von Enterokokken-Septikämien

Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, Gastmeier P, Leistner R. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Nov 14;7:133. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0419-9>.

Durch die steigende Prävalenz von VRE-Infektionen in deutschen Krankenhäusern gewinnen klinische, therapeutische und ökonomische Aspekte an Bedeutung. Bisherige Studien legen nahe, dass Infektionen mit VRE mit einer erhöhten Mortalität, längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten einhergehen (97, 98). Allerdings ist unklar, ob diese Effekte durch die vorhandene Vancomycin-Resistenz oder durch die Enterokokkenspezies (*E. faecium* vs. *E. faecalis*) verursacht werden. Daher untersuchten wir in dieser Studie, welche Faktoren bei Patienten mit Enterokokken-Blutstrominfektionen (BSI) Einfluss auf die Letalität, die Länge des Krankenhausaufenthaltes (LOS) und auf direkte und indirekte Krankenhauskosten haben (99).

Als Basis für diese Studie dienten alle BSI der Charité von 2008 bis 2015, bei denen *E. faecalis* oder *E. faecium* nachgewiesen wurde. Administrative Daten und Daten zu den Krankenhauskosten erhielten wir vom Geschäftsbereich Finanzen der Charité. In den multivariablen Regressionsanalysen verglichen wir BSI-Infektionen mit (i) Vancomycin-sensiblen (VS) *E. faecium*- im Vergleich zu VS *E. faecalis*- Isolat, sowie (ii) Vancomycin-resistente (VR) *E. faecium*- im Vergleich zu VS *E. faecium*-Isolat. Um die BSI-

attributable LOS nicht zu überschätzen, berechneten wir diese ab dem ersten Tag der BSI (100).

Bei der Analyse von insgesamt 1160 Enterokokken-BSI zeigte sich, dass eine Infektion mit *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausletalität und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt ist. Eine Vancomycin-Resistenz unter *E. faecium*-Isolaten erhöhte die Krankenhausletalität und die BSI-attributable LOS nicht zusätzlich. Allerdings wiesen Patienten mit einer VR *E. faecium*-BSI einen längeren LOS vor der Infektion auf, obwohl es keine Unterschiede hinsichtlich der vorliegenden Komorbiditäten gab. Aus ökonomischer Sicht waren die Kosten bei VR *E. faecium*-BSI mit durchschnittlich 80,500€ im Vergleich zu Vancomycin-sensiblen Enterokokken (*E. faecium* 51,400€ und *E. faecalis* 31,100€) am höchsten. Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Kostenpunkte zeigte sich, dass insbesondere die pharmakologischen Kosten bei Patienten mit VRE-BSI mit durchschnittlich 17,100€ deutlich über den Kosten bei Patienten mit VSE-BSI (6,900€ bei VS *E. faecium* und 2,700€ bei VS *E. faecalis*) lagen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Spezies *E. faecium* der entscheidende Faktor bei der Krankenhausletalität und LOS von Enterokokken-BSI zu sein scheint und weniger die zusätzliche Eigenschaft einer Vancomycin-Resistenz. Interessanterweise gibt es eine Vielzahl von Studien, die die Krankenhausletalität und die Kosten von VRE-Infektionen berechnet haben, aber nur die Wenigsten haben hierbei für die Enterokokkenspezies adjustiert (99). Wenn diese fehlende Adjustierung zu einer Überschätzung des Faktors „Vancomycin-Resistenz“ geführt hat (101), müssen auch die

Ergebnisse der mit diesen Studien durchgeführten Metaanalysen (102-104) zumindest kritisch diskutiert werden.

In Übereinstimmung mit anderen Studien waren die Kosten bei VRE deutlich höher als bei VSE, wobei bei uns - wie in der Studie von Butler et al. (105)- insbesondere die unterschiedlich hohen pharmakologische Kosten auffielen. Allerdings konnten wir nicht differenzieren, zu welchem Anteil diese Kosten durch Antibiotika bzw. andere Medikamente bedingt waren. Auch wenn in unserer Studie bei VRE-Patienten die BSI-attributable LOS statistisch nicht signifikant länger war als bei VSE-Patienten, zeigten sich zwischen diesen beiden Gruppen zumindest in der univariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede in der gesamten LOS und der LOS vor der BSI (99).

Die Ergebnisse der Studie weisen auf folgendes hin:

- Die Krankenhausletalität bei BSI durch Enterokokken wird vorrangig durch die Spezies *E. faecium* beeinflusst und erst sekundär durch eine zusätzlich vorliegende Vancomycin-Resistenz
- Durch VRE-BSI entstehen für das Krankenhaus höhere Kosten als bei VSE-BSI, wobei die höchsten Kosten bei VR *E. faecium*-BSI anfallen
- In der komplexen gesundheitsökonomischen Analyse von Enterokokken-Krankenhauserkrankungen sollte immer die Enterokokkenspezies berücksichtigt werden.

Originalpublikation:

Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, Gastmeier P, Leistner R. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Nov 14;7:133. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0419-9>.

3. Diskussion

Unsere Arbeiten zeigen, dass der Anteil Vancomycin-resistenter Enterokokken unter nosokomialen Enterokokken-Isolaten in Deutschland in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Auf Intensivstationen hat sich die VRE-Rate mehr als verfünffacht, womit VRE nach MRSA mittlerweile die zweithäufigsten multiresistenten grampositiven Erreger auf deutschen Intensivstationen darstellen (56).

Unsere Analysen der Daten von über 850 Intensivstationen und 1100 chirurgischen Abteilungen belegen, dass von dem Anstieg der VRE-Rate nicht (nur) Kolonisationen, sondern insbesondere die häufigsten nosokomialen Enterokokken-Infektionen betroffen sind (63). Bedenklich ist hierbei die VRE-Rate unter Enterokokken-Blutstrominfektionen (BSI), die in den letzten 10 Jahren von 5,9% auf 16,7% gestiegen ist. Daten aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken zeigen für den Zeitraum 2012 bis 2017 einen ähnlichen Verlauf. In der Analyse der Daten von 137 Krankenhäusern wurde zwischen 2012 und 2017 ein Anstieg der VRE-Rate von 15,2% auf 26,1% (n=6251 Isolate) und bei Blutkulturen von 15,1% auf 21,1% (n=625) beobachtet (106).

Auch im europäischen Netzwerk zur Surveillance von Antibiotikaresistenzen in Europa EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) wurde in den letzten Jahren dieser Trend bestätigt. So lag in dem jüngsten Bericht der Anteil invasiver VRE-Isolate (*E. faecium*) VRE-Rate bei 16,5% (n=2448 Isolate) (107) und war damit mit den Ergebnissen unserer Studien vergleichbar (63). Interessant ist eine Betrachtung der landesspezifischen VRE-Raten in Europa, in denen Deutschland knapp über dem

EU/EEA Durchschnitt von 14,9% liegt (107). Während bei vielen multiresistenten Erregern ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge und der Art des (Breitspektrum-) Antibiotikaverbrauchs und der Prävalenz entsprechender multiresistenter Erreger auf Landesebene -typischerweise als Süd-Nord-Gefälle- zu erkennen ist, ist dies bei VRE nicht eindeutig der Fall (107). So lag beispielsweise für Irland die VRE-Prävalenz 2017 mit 38,2% an zweithöchster Stelle im EU/EEA Vergleich, während der Gesamt-Antibiotikaverbrauch lediglich im europäischen Mittel lag (107, 108). Andererseits lag in Spanien die VRE-Rate bei invasiven Enterokokken-Infektionen im Jahr 2017 nur bei 1,8%, obwohl das Land den zweithöchsten Gesamtverbrauch an Antibiotika im EU/EEA-Ländervergleich hatte (107, 108).

Auch die von uns identifizierten regionalen Unterschiede mit den höchsten VRE-Raten in der Mitte Deutschlands und den höchsten MRSA-Raten in Nordwest-Deutschland bleiben unklar und können nicht alleine durch Unterschiede im Antibiotikaverbrauch erklärt werden (63, 70, 109). Das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken konnte die von uns beschriebenen regionalen Verteilungsmuster für VRE und MRSA zwar nicht nachvollziehen, dies kann jedoch auf eine andere Zusammensetzung der teilnehmenden Kohorte hinsichtlich Repräsentativität oder aufgrund der geringeren Fallzahl von Isolaten zurückzuführen sein (63, 88, 106, 109). Dass Erklärungen für die regionalen Unterschiede offenbleiben zeigt, dass die Mechanismen für die Ausbreitung von VRE noch nicht gut verstanden sind. Um die multifaktoriellen Ursachen weiter zu erforschen, müssen der Einfluss spezifischer Antibiotikaklassen auf VRE, die Prävalenz von VRE in der Tierzucht und die regionale Ausbreitung klonaler Stämme weiter untersucht werden (58, 64, 66). Die Genotypisierung von Enterokokken-Isolaten wird in den nächsten Jahren hierbei ein wichtiger Baustein sein, um die Epidemiologie resistenten

Enterokokken in Zukunft besser verstehen und klonale Verteilungsmuster erkennen zu können (101, 122-124).

Bei den in unseren Studien nachgewiesenen VRE handelt es sich fast ausschließlich um *E. faecium*-Isolate (57, 92), was mit den Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken und EARS-Net übereinstimmt (106, 107).

Obwohl vanA-positive *E. faecium*-Isolate weltweit als häufigster nosokomial nachgewiesenen VRE-Typen gelten, wurden im NRZ 2016 erstmals mehr Van-B als Van-A-Typen nachgewiesen (106). Dieser Trend, der sich in den Jahren 2017 und 2018 weiter fortgesetzt hat, ist auch auf europäischer Ebene zu finden (110). Die Ursachen hierfür sind derzeit noch unklar (106, 110).

Neben VRE konnten wir seit 2001 auch Linezolid-resistente Enterokokken (LRE) nachweisen (56). Dies zeigt, dass die Entwicklung neuer Antibiotika kein ausreichender Ansatz in der Bekämpfung multiresistenter Erreger ist. Tatsächlich vergehen nach der Marktzulassung neuer Antibiotika nur wenige Jahre bis erste resistente Bakterienisolate nachgewiesen werden (111). Während es nach den ersten klinischen Einsätzen von Vancomycin bis zum Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokkenstämme - vermutlich aufgrund eines initial schwer induzierbaren Resistenzmechanismus - Jahrzehnte dauerte (36, 37, 112), traten LRE bereits wenige Monate nach der Marktzulassung auf (113). Mittlerweile zeigt sich auch deutschlandweit ein kontinuierlicher Anstieg von LRE, der weiter verfolgt werden muss (114). Die Tatsache, dass in Untersuchungen von über 30.000 Jahre alten DNA-Proben aus dem Permafrostboden in Alaska Resistenzgene gegen Betalaktame, Tetracycline und Glykopeptide nachgewiesen wurden, zeigt, dass viele Resistenzmechanismen bereits in

der Vor-Antibiotischen Ära existierten, der Selektionsdruck jedoch durch die Gabe der entsprechenden Antibiotika ausgelöst wird (102, 115). Durch die einfache Übertragbarkeit der bei VRE relevanten mobilen *van*-Gensegmente - z.B. über Plasmide - ist eine rasche Ausbreitung der Resistenzen möglich (28, 29).

Aufgrund der Resistenzentwicklung hat in den letzten Jahren Antibiotic Stewardship (ABS) im klinischen Setting zunehmend an Bedeutung gewonnen (116, 117). Durch die konsequente Umsetzung multifaktorieller ABS-Konzepte (118) konnte nicht nur ein Rückgang von Kolonisationen und Infektionen mit multiresistenten Bakterien, sondern auch ein Rückgang der Letalität aufgrund einer besseren Leitlinienadhärenz bei der Verschreibung von Antibiotika gezeigt werden (118, 119). Interessanterweise fanden Baur et al. in einer Meta-Analyse zum Einfluss von ABS auf die Inzidenz multiresistenter Erreger keine signifikanten Effekte bezüglich VRE (119). Mögliche Erklärungen hierbei sind eine zu geringe Zahl von eingeschlossenen Studien (n=3), oder die Tatsache, dass im VRE-Selektionsprozess nicht nur verschiedenen Antibiotikaklassen, sondern auch der Zeitpunkt der Verschreibung einen relevanten Effekt haben. Auch wir konnten zeigen, dass neben der Anwendungsrate von Vancomycin und Carbapenemen der zeitliche Verlauf einen Einfluss auf die VRE-Prävalenz im Krankenhaus hat. Die Tatsache, dass in einem ersten Schritt Vancomycin zur Selektion von VRE (94) und zu einem späteren Zeitpunkt die Gabe von Breitspektrum-Antibiotika zu einer Überwucherung mit VRE im Darm führt, sollte im klinischen Alltag und bei zukünftigen Forschungsprojekten bedacht werden (57, 92, 95). Bereits im Jahre 2000 konnten Donskey et al. in einer klinischen Studie an 51 Patienten zeigen, dass bei VRE-kolonisierten Patienten erst die Gabe verschiedener Breitspektrum-Antibiotika bzw. Antibiotika mit anaerobem Spektrum wie Piperacillin/Tazobactam, Metronidazol oder Clindamycin die VRE-Dichte im Darm deutlich erhöhten (55). Untersuchungen von

Ubeda et al. zeigten außerdem, dass (i) bei VRE-besiedelten Mäusen eine breite antibiotische Therapie zu einer Totalüberwucherung von VRE im Darm führten und (ii) dass bei Patienten nach Stammzelltransplantation eine Überwucherung des Darms mit VRE BSI unmittelbar vorausging (120).

Dass BSI mit VRE zu einer erhöhten Mortalität, zu einem längeren Krankenhausaufenthalt und zu höheren Kosten führen, wurde in mehreren Studien belegt (97, 102) und auf das Vorliegen einer Vancomycin-Resistenz zurückgeführt. Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass die oben genannten Faktoren jedoch primär durch die Species *E. faecium* bedingt werden (99). Die Tatsache, dass insbesondere BSI-Infektionen *E. faecium* nicht nur die Letalität erhöhen, sondern auch erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem verursachen, muss dazu führen, geeignete Präventionsmaßnahmen noch vehementer zu implementieren. Hierbei gilt es vorrangig, den korrekten Umgang mit ZVKs, der als größte Risikofaktor für eine Enterokokken-BSI gilt, weiter zu schulen und die Umsetzung im Rahmen von Maßnahmenbündel streng zu etablieren (67, 68).

Aufgrund der zunehmenden Herausforderungen durch VRE hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) ausführliche Empfehlungen zum Umgang mit multiresistenten Enterokokken publiziert (121). Auch wenn der in den letzten Jahren beobachtete Rückgang von MRSA-Infektionen in Deutschland (109, 122) und Europa (107) vermutlich auf die Empfehlungen und die Umsetzung von Hygienemaßnahmen zurückgeführt werden kann (122, 123), erscheint fraglich, ob diese auch bei VRE zu einem Erfolg führen. Denn im Unterschied zu MRSA gibt es derzeit keine gute Evidenz dafür, dass die etablierten Hygienemaßnahmen auch bei VRE effektiv

sind (79, 80). Im Gegensatz zu einer intensivierten Händehygiene scheint insbesondere die Isolierung von Personen mit nachgewiesener VRE-Kolonisation oder -Infektion keinen Effekt auf eine Reduzierung von Transmission oder VRE-Infektionen im Krankenhaus zu haben (79). Ein wichtiger Faktor hierbei ist, dass Dekolonisationsmaßnahmen bei Patienten mit VRE nicht erfolgsversprechend sind (124), da diese nach Kolonisation monate- oder jahrelang im Darm persistieren können (54). Interessante Ansätze bezüglich der Optimierung von Hygienemaßnahmen liefert die randomisierte Multicenterstudie REACH, in der die Wirksamkeit eines Maßnahmenbündels zur Reinigung und Desinfektion der Krankenhausumgebung untersucht wurde (125). Die multimodale Intervention in australischen Krankenhäusern umfasste neben der Analyse und Optimierung der Reinigungs- und Desinfektionsmittel unter anderem Schulungs- und Trainingsmaßnahmen sowie regelmäßige Audits. Die Ergebnisse zeigten neben einer Verbesserung der Reinigungsleistung auch einen statistisch signifikanten Rückgang von VRE-Infektionen in den Krankenhäusern. Die Tatsache, dass in der Studie keine statistisch signifikanten Effekte bei MRSA- und Clostridioides difficile-Infektionen nachgewiesen wurden, bestätigt die Bedeutung der hohen Umweltstabilität von VRE, verbunden mit der höheren Wahrscheinlichkeit, über unbelebte Gegenstände übertragen zu werden (10, 13, 54). Die in der REACH-Studie eingeführten Maßnahmenbündel sollten daher auch in Deutschland implementiert werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die VRE-Rate unter Enterokokkeninfektionen hat in den letzten Jahren in deutschen Krankenhäusern kontinuierlich zugenommen. Besonders ausgeprägt ist dieser Trend auf Intensivstationen, wo mittlerweile jede sechste Enterokokken-Blutstrominfektion durch VRE bedingt ist. Ein ähnlicher Anstieg der VRE-Rate ist im europäischen Raum zu beobachten, wobei im Gegensatz zu anderen multiresistenten Erregern kein eindeutiges geographisches Muster zu erkennen ist. Die Gründe für die regionalen Unterschiede von VRE sind weiterhin unklar und sollten zu intensiven Forschungsbemühungen führen, um die Ausbreitung und den Anstieg der VRE-Rate besser zu verstehen.

Cravo Oliveira Hashiguchi et al. schätzen, dass es im EU/EEA-Raum im Zeitraum 2015 bis 2030 zu einem weiteren Anstieg der VRE-Raten um durchschnittlich 63% kommen wird, wohingegen bei MRSA für denselben Zeitraum ein Rückgang von 11% berechnet wurde (126). Auch die Tatsache, dass die bisher implementierten Präventionsmaßnahmen im Unterschied zu MRSA keine signifikanten Effekte zeigen und die Ergebnisse unserer Studien lassen vermuten, dass die VRE-Last in den nächsten Jahren weiter steigen wird. Dies wiederum beeinflusst nicht nur die Letalitätsrate bei Enterokokken-infektionen, sondern wird auch enorme Auswirkungen auf die Kosten des Gesundheitssystems haben.

Die Ergebnisse unserer Arbeiten zeigen, dass die zunehmende Anwendung spezifischer Breitspektrumantibiotika aber auch die zunehmende VRE-Prävalenz in Krankenhäusern die weitere Ausbreitung von VRE begünstigen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Implementierung von Antibiotic stewardship-Teams und von krankenhaushygienischen Maßnahmen. Aufgrund des komplexen Selektionsprozesses von VRE, der

persistierenden Kolonisierung im Gastrointestinaltrakt sowie fehlender effektiver Dekolonisationsmaßnahmen sind die bei MRSA erfolgreichen Präventionsmaßnahmen bei VRE nicht ausreichend und müssen weiter angepasst werden. Hierbei sind die Ergebnisse der REACH-Studie vielversprechend, bei der die Bedeutung der Reinigung und Desinfektion unbelebter Flächen hervorgehoben wurde. Um die Epidemiologie von VRE, die regionalen Unterschiede und die Ausbreitungswege medizinisch relevanter klonaler Linien besser zu verstehen, sollte außerdem die mikrobiologische Diagnostik und hierbei insbesondere die Genotypisierung von Enterokokken in Zukunft weiter intensiviert werden.

5. Literaturangaben

1. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHA68/2015/REC/1, Annex 3. Zugriff am 04.04.2019 unter <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. 2015.
2. World Health Organization. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. Zugriff am 04.04.2019 unter http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf?ua=1. 2011.
3. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176-87.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
5. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. Review On Antimicrobial Resistance. Zugriff am 09.04.2019 unter: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. 2016.
6. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
7. Die Bundesregierung. Dart 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Beschluss des Bundeskabinetts vom 13. Mai 2015. Zugriff am 04.04.2019 unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/D_ART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. 2015.
8. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Zugriff am 04.04.2019 unter https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. 2017.
9. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed: Churchill Livingstone; 2004.

10. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
11. Bradley CR, Fraise AP. Heat and chemical resistance of enterococci. *J Hosp Infect.* 1996;34(3):191-6.
12. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(10):577-81.
13. Ulrich N, Vonberg RP, Gastmeier P. Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon.* 2017;3(12):e00473.
14. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):302-7.
15. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(4):266-78.
16. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):637-55.
17. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46-65.
18. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136(11):834-44.
19. Dupont H, Friggeri A, Touzeau J, Airapetian N, Tinturier F, Lobjoie E, et al. Enterococci increase the morbidity and mortality associated with severe intra-abdominal infections in elderly patients hospitalized in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2379-85.
20. Ong DS, Bonten MJ, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015;61(9):1413-20.
21. Orsi GB, Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. *Ann Ig.* 2013;25(6):485-92.
22. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections:

- Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288-301.
23. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9(5):454-60.
 24. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(47).
 25. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:217-30.
 26. Woodford N. Glycopeptide-resistant enterococci: a decade of experience. *J Med Microbiol*. 1998;47(10):849-62.
 27. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(43):725-31.
 28. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S25-34.
 29. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(8):1563-71.
 30. de Niederhausern S, Bondi M, Messi P, Iseppi R, Sabia C, Manicardi G, et al. Vancomycin-resistance transferability from VanA enterococci to *Staphylococcus aureus*. *Curr Microbiol*. 2011;62(5):1363-7.
 31. Werner G, Coque TM, Franz CM, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L, et al. Antibiotic resistant enterococci-tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):360-79.
 32. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):686-707.
 33. Fan C, Moews PC, Walsh CT, Knox JR. Vancomycin resistance: structure of D-alanine:D-alanine ligase at 2.3 Å resolution. *Science*. 1994;266(5184):439-43.
 34. Marshall CG, Broadhead G, Leskiw BK, Wright GD. D-Ala-D-Ala ligases from glycopeptide antibiotic-producing organisms are highly homologous to the enterococcal

- vancomycin-resistance ligases VanA and VanB. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(12):6480-3.
35. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, 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):2134-9.
 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):157-61.
 37. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;1(8575-6):57-8.
 38. Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Longitudinal (2001-14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010-13) analysis of oritavancin in vitro potency. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3453-8.
 39. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med*. 1997;31(1-2):95-112.
 40. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1303-4.
 41. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis*. 2001;1(5):314-25.
 42. Acar J, Casewell M, Freeman J, Friis C, Goossens H. Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(9):477-82.
 43. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2461-8.
 44. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):2054-9.
 45. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat

and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist.* 1999;5(1):45-52.

46. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(1):146-8.
47. Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P, Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):159-61.
48. Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals - occurrence and importance. *Infect Ecol Epidemiol.* 2012;2.
49. Wegener HC. Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(11):3049.
50. Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(2):149-54.
51. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, Perencevich EN, Roghmann MC, Strauss SM, 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):583-9.
52. Brodrick HJ, Raven KE, Harrison EM, Blane B, Reuter S, Torok ME, et al. Whole-genome sequencing reveals transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a healthcare network. *Genome Med.* 2016;8(1):4.
53. Baden LR, Critchley IA, Sahm DF, So W, Gedde M, Porter S, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant Enterococci repopulating the gastrointestinal tract following treatment with a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1160-3.
54. 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):378-82.
55. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1925-32.

56. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):858-65.
57. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1619-28.
58. Robert Koch-Institut. Antibiotikaverbrauchs-Surveillance (AVS). Zugriff am 22.10.2019 unter <https://avs.rki.de/>. 2019.
59. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Zugriff am 22.10.2019 unter <https://ars.rki.de/>. 2019.
60. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Letzter Zugriff am 22.10.2019 unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>. 2019.
61. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Letzter Zugriff am 22.10.2019 unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. 2019.
62. Hoffmann A, Schneider M, Zacher B, Krings A, Eckmanns T. ARVIA „ARS und AVS Integrierte Analyse“ – Ein neues Surveillance-Tool für Krankenhäuser zur Analyse von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz. *Epid Bull.* 2019;6:49 – 53.
63. Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:54.
64. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(6):87-93.
65. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Jasani G, May L. Emerging trends in antibiotic resistance: Implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med.* 2017;35(8):1172-6.
66. Gouliouris T, Warne B, Cartwright EJP, Bedford L, Weerasuriya CK, Raven KE, et al. Duration of exposure to multiple antibiotics is associated with increased risk of VRE bacteraemia: a nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(6):1692-9.

67. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):724-34.
68. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2725-32.
69. Freitas AR, Tedim AP, Francia MV, Jensen LB, Novais C, Peixe L, 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):3351-66.
70. Batzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV. Outpatient Antibiotic Prescription. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(26):454-9.
71. Gastmeier P, Schroder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1660-4.
72. Forstner C, Diab-Elschahawi M, Kivaranovic D, Graninger W, Mitteregger D, Macher M, et al. Non-linear significant relationship between use of glycopeptides and isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in a university hospital setting. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:25.
73. Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, et al. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:147.
74. Liese J, Schule L, Oberhettinger P, Tschorner L, Nguyen T, Dorfel D, et al. Expansion of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in an Academic Tertiary Hospital in Southwest Germany: a Large-Scale Whole-Genome-Based Outbreak Investigation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5).
75. Dahms C, Hubner NO, Wilke F, Kramer A. Mini-review: Epidemiology and zoonotic potential of multiresistant bacteria and *Clostridium difficile* in livestock and food. *GMS Hyg Infect Control.* 2014;9(3):Doc21.
76. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, et al. Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *MBio.* 2013;4(4).

77. Willems RJ, Top J, van Schaik W, Leavis H, Bonten M, Siren J, et al. Restricted gene flow among hospital subpopulations of *Enterococcus faecium*. *MBio*. 2012;3(4):e00151-12.
78. Cheah ALY, Cheng AC, Spelman D, Nation RL, Kong DCM, McBryde ES. Mathematical modelling of vancomycin-resistant enterococci transmission during passive surveillance and active surveillance with contact isolation highlights the need to identify and address the source of acquisition. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):511.
79. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1185-92.
80. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, Ambrose M, Simbartl LA, Obrosky DS, et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1419-30.
81. Morgan DJ, Wenzel RP, Bearman G. Contact Precautions for Endemic MRSA and VRE: Time to Retire Legal Mandates. *JAMA*. 2017;318(4):329-30.
82. Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Euro Surveill*. 2014;19(29).
83. Wetzker W, Walter J, Bunte-Schonberger K, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P, et al. Hand Rub Consumption Has Almost Doubled in 132 German Hospitals Over 9 Years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(7):870-2.
84. Schweickert B, Geffers C, Farragher T, Gastmeier P, Behnke M, Eckmanns T, et al. The MRSA-import in ICUs is an important predictor for the occurrence of nosocomial MRSA cases. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):901-6.
85. Schonfeld V, Diercke M, Gilsdorf A, Eckmanns T, Walter J. Evaluation of the statutory surveillance system for invasive MRSA infections in Germany, 2016-2017. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1063.
86. Holtfreter S, Grumann D, Balau V, Barwich A, Kolata J, Goehler A, et al. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the General Population in Northeast Germany: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND-0). *J Clin Microbiol*. 2016;54(11):2774-85.

87. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W. Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2012;11-12/2012.
88. Layer F, Strommenger B, Cuny C, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, et al. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland –Update 2015/2016. *Epid Bull* 2018;5:57 – 62. 2018.
89. Lindsay JA. Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics? *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):318-23.
90. Peng H, Liu D, Ma Y, Gao W. Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012-2017. *Sci Rep*. 2018;8(1):17916.
91. Manara S, Pasolli E, Dolce D, Ravenni N, Campana S, Armanini F, et al. Whole-genome epidemiology, characterisation, and phylogenetic reconstruction of *Staphylococcus aureus* strains in a paediatric hospital. *Genome Med*. 2018;10(1):82.
92. Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Pena Diaz LA, Rohde AM, Gastmeier P, et al. The effect of antibiotic use on prevalence of nosocomial vancomycin-resistant enterococci-an ecologic study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:95.
93. Kritsotakis EI, Christidou A, Roumelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(8):747-54.
94. 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):1129-36.
95. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342(10):710-21.
96. Vehreschild M, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fatkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? *Infection*. 2019;47(1):7-11.
97. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):327-33.
98. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:1.

99. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, Behnke M, Schwab F, Werner G, et al. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:133.
100. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value Health*. 2011;14(2):381-6.
101. Kaye KS, Engemann JJ, Mozaffari E, Carmeli Y. Reference group choice and antibiotic resistance outcomes. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1125-8.
102. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(1):26-35.
103. Chiang HY, Perencevich EN, Nair R, Nelson RE, Samore M, Khader K, et al. Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in the United States: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(2):203-15.
104. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):690-8.
105. Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltje KF, Camins BC, et al. Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):28-35.
106. Klare I, Bender J, Markwart R, Reuss A, Abu Sin M, Eckmanns T, et al. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland –Update 2017/2018. *Epid Bull* 2019;37:365 – 372. 2019.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017. Stockholm: ECDC;. 2019.
108. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC. 2018.
109. Kramer TS, Schroder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, et al. Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany—a prospective analysis over 10 years. *J Infect*. 2019;78(3):215-9.

110. Bender JK, Fleige C, Klare I, Fiedler S, Mischnik A, Mutters NT, et al. Detection of a cfr(B) Variant in German Enterococcus faecium Clinical Isolates and the Impact on Linezolid Resistance in Enterococcus spp. PLoS One. 2016;11(11):e0167042.
111. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. JAMA. 2016;316(11):1193-204.
112. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol. 2013;4:47.
113. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium resistant to linezolid. Lancet. 2001;357(9263):1179.
114. Klare I, Fleige C, Geringer U, Thurmer A, Bender J, Mutters NT, et al. Increased frequency of linezolid resistance among clinical Enterococcus faecium isolates from German hospital patients. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3(2):128-31.
115. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477(7365):457-61.
116. Plachouras D, Hopkins S. Antimicrobial stewardship: we know it works; time to make sure it is in place everywhere. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:ED000119.
117. Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend). S3-Leitlinie. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001. Zugriff am 10.04.2019 unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf. 2016.
118. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):847-56.
119. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(9):990-1001.
120. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. J Clin Invest. 2010;120(12):4332-41.

121. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(10):1310-61.
122. Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):169.
123. Walter J, Haller S, Blank HP, Eckmanns T, Abu Sin M, Hermes J. Incidence of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Germany, 2010 to 2014. *Euro Surveill.* 2015;20(46).
124. Ho C, Lau A, Cimon K, Farrah K, Gardam M. Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms: A Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact. *CADTH Rapid Response Reports.* Ottawa (ON)2012.
125. Mitchell BG, Hall L, White N, Barnett AG, Halton K, Paterson DL, et al. An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): a multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(4):410-8.
126. Cravo Oliveira Hashiguchi T, Ait Ouakrim D, Padget M, Cassini A, Cecchini M. Resistance proportions for eight priority antibiotic-bacterium combinations in OECD, EU/EEA and G20 countries 2000 to 2030: a modelling study. *Euro Surveill.* 2019;24(20).

6. Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Analyse der für diese Arbeit notwendigen Studien und für die vielen hilfreichen und sehr wertvollen Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gastmeier, die mich als Direktorin des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin kontinuierlich und unermüdlich unterstützt hat. Ich bedanke mich für Ihr Vertrauen, Ihre Geduld und für die fantastische Zeit, die ich in Ihrem Institut verbringen durfte.

Ich danke meinen Eltern Dr. Ursula Remschmidt und Prof. Dr. Helmut Remschmidt, dass Sie immer an mich geglaubt und mich immer unterstützt haben. Ich danke meiner Familie für Alles.

7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité –Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift