

DISSERTATION

Prävalenz und Risikofaktoren für die Kolonisation mit  
Vancomycin-resistenten *Enterococci faecium* bei Aufnahme in  
die Charité – Universitätsmedizin Berlin

*Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-  
resistant Enterococci faecium upon admission to the Charité –  
Universitätsmedizin Berlin*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Minh Trang Bui

Erstbetreuer\*in: Dr. med. Miriam Wiese-Posselt

Datum der Promotion: 23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Enterokokken als Infektionserreger .....	4
1.1.1 Epidemiologische Daten .....	4
1.1.2 Antibiotika-Resistenzen .....	5
1.2 Vancomycin-resistente Enterokokken .....	5
1.2.1 Epidemiologische Daten .....	5
1.2.2 Risikofaktoren für eine Kolonisation bzw. Infektion .....	6
1.2.3 Präventionsmöglichkeiten .....	6
1.3 Fragestellung.....	7
2 Methodik.....	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Erfassungszeitraum.....	8
2.3 Studienpopulation.....	8
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.5 Ablauf des Aufnahmescreenings.....	9
2.6 Ablauf der Risikofaktorenanalyse .....	9
2.7 Fragebögen .....	9
2.8 Mikrobiologische Diagnostikverfahren .....	10
2.9 Definition einer Kolonisation bzw. Infektion .....	10
2.10 Statistische Auswertungsverfahren .....	11
2.11 Ethikvotum .....	12
2.12 Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis.....	12

---

3. Ergebnisse .....	13
3.1 Basischarakteristika.....	13
3.2 Prävalenz der rektalen Kolonisation mit VRE zur stationären Aufnahme .....	13
3.3 Infektionen mit VRE im stationären Verlauf .....	15
3.4 Risikofaktorenanalyse für die Kolonisation mit VR <i>E. faecium</i> .....	15
4. Diskussion.....	22
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	22
4.2 Interpretation der Ergebnisse .....	22
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	24
4.4 Stärken und Schwächen der Studie .....	25
5. Schlussfolgerungen .....	28
Literaturverzeichnis .....	30
Eidesstattliche Versicherung .....	37
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	38
Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 1 .....	39
Druckexemplar der Publikation 1 .....	41
Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 2 .....	58
Druckexemplar der Publikation 2 .....	59
Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 3 .....	84
Druckexemplar der Publikation 3.....	85
Lebenslauf.....	91
Komplette Publikationsliste.....	92
Danksagung .....	93

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografischen Daten und deskriptive Analyse von 4.013 Studienteilnehmenden bei stationärer Aufnahme. Stratifizierte Daten nach dem VR <i>E. faecium</i> -Kolonisationsstatus.....	16
Tabelle 2: Univariate Analyse zu möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VR <i>E. faecium</i> bei stationärer Aufnahme an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. N = 4.013 Studienteilnehmende .....	19
Tabelle 3: Ergebnisse des multivariablen logistischen Regressionsmodells zur Identifizierung von Risikofaktoren einer VR <i>E. faecium</i> -Kolonisation bei stationärer Aufnahme .....	21

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart des Patienten- und Patientinnenflusses .....	13
Abbildung 2: Verteilung der VRE-Kolonisationen zur stationären Aufnahme sowie VRE-Infektionen im stationären Verlauf .....	14

## Abkürzungsverzeichnis

3GCREB	Dritt-Generations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien
ABS	Antibiotic Stewardship
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATHOS	Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CI	Konfidenzintervall
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
DDD	definierte Tagesdosen
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
IQA	Interquartilsabstand
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MDRO	multi-drug resistant organisms
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RKI	Robert Koch-Institut
SES	sozioökonomischer Status
VR <i>E. faecium</i>	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Die zunehmende Resistenz von Enterokokken gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika stellt die moderne Medizin vor erheblich eingeschränkten Therapiemöglichkeiten. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) führen vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten und Patientinnen zu schweren nosokomialen Infektionen. Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es, herauszufinden, wie viele Patienten und Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Deutschlands größtem Universitätsklinikum eine rektale Besiedlung mit VRE aufwiesen, wie viele dieser Patienten und Patientinnen eine nachfolgende Infektion mit VRE entwickelten und welche Risikofaktoren für den Erwerb von Vancomycin-resistentem *Enterococcus faecium* (VR *E. faecium*) vorlagen.

### Methodik

Von Mai – September 2014 und April – September 2015 wurden Patienten und Patientinnen zur stationären Aufnahme auf Normalstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf eine rektale VRE-Kolonisation untersucht. Potenzielle Faktoren, die mit einer Kolonisation mit VR *E. faecium* assoziiert sein könnten, wurden mittels Fragebogen erhoben. Alle Studienteilnehmenden wurden retrospektiv auf nachfolgende Infektionen mit VRE während des stationären Aufenthaltes geprüft. Es wurden deskriptive, univariable und multivariable Regressionsanalysen durchgeführt.

### Ergebnisse

Von 4.013 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen wiesen 1,2 % (n = 48) zur Aufnahme eine rektale Besiedlung mit VRE bzw. 1,1 % (n = 45) mit VR *E. faecium* auf. Nur in einem Fall erlitt eine Person mit VRE-Besiedlung im stationären Verlauf eine nosokomiale Infektion mit VRE. Unabhängige Risikofaktoren für eine rektale Kolonisation mit VR *E. faecium* waren aktuelle (Odds Ratio (OR) 3,1, 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,6-6,1) oder vorangegangene Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten (OR 3,2, 95 % CI 1,6-6,4), vorangegangene Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) in den letzten 6 Monaten (OR 5,6, 95 % CI 2,7-11,7), vorangegangener Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung in den letzten 6 Monaten (OR 2,9, 95 % CI 1,4-5,9), vorangegangener Aufenthalt in einem



Krankenhaus in den letzten 6 Monaten (OR 2,2, 95 % CI 1,1-4,7), die Abnahme des Rektalabstriches im Jahr 2015 (OR 2,7, 95 % CI 1,3-5,6) sowie unbekannter Wohnort (OR 11,9, 95 % CI 1,1-127,0).

### **Schlussfolgerungen**

In dieser Studie wurde eine niedrige Prävalenz für eine rektale Besiedlung mit VRE bei Patienten und Patientinnen zur Krankenhausaufnahme auf eine Normalstation festgestellt. Eine VRE-Kolonisation findet demnach nur im geringen Ausmaß außerhalb der stationären Versorgung statt. Trotzdem konnte eine Antibiotikabehandlung vor bzw. bei stationärer Aufnahme als Risikofaktor für eine VRE-Besiedlung identifiziert werden. Das zeigt, dass auch im ambulanten Setting eine weise Antibiotikaaanwendung essentiell ist.

### **Abstract**

#### **Background**

The increasing resistance of enterococci to a large number of antibiotics challenges modern medicine with considerably limited therapeutic options. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) lead to severe nosocomial infections, especially in immunocompromised patients. The aim of this research project was to find out how many patients are already rectal colonised with VRE at the time of admission to Germany's largest university hospital, how many of these patients developed a subsequent infection with VRE and which risk factors existed for the acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VR *E. faecium*).

#### **Methods**

From May until September 2014 and April to September 2015, patients admitted to normal wards of the Charité – Universitätsmedizin Berlin were checked for rectal VRE colonisation. Potential risk factors that could be associated with colonisation with VR *E. faecium* were surveyed using questionnaires. All study participants were

retrospectively screened for subsequent VRE infections during the in-patient stay. Descriptive, univariable and multivariable regression analyses were performed.

## Results

Of 4,013 patients included, 1.2% (n = 48) had rectal colonisation with VRE and 1.1% (n = 45) with VR *E. faecium* on admission. Only in one case did a person with VRE colonisation suffer a nosocomial infection with VRE during the in-patient stay. Independent risk factors for rectal colonisation with VR *E. faecium* were current (odds ratio (OR) 3.1, 95% confidence interval (CI) 1.6-6.1), or prior antibiotic therapy in the last 6 months (OR 3.2, 95% CI 1.6-6.4), prior colonisation or infection with multi-drug resistant organisms (MDRO) in the last 6 months (OR 5.6, 95% CI 2.7-11.7), prior stay in a rehabilitation facility in the last 6 months (OR 2.9, 95% CI 1.4-5.9), prior stay in a hospital in the last 6 months (OR 2.2, 95% CI 1.1-4.7), rectal swab collection in 2015 (OR 2.7, 95% CI 1.3-5.6) and unknown place of residence (OR 11.9, 95% CI 1.1-127.0).

## Conclusions

In this study, a low prevalence for VRE colonisation was determined in patients upon admission to a general ward. Accordingly, VRE colonisation occurs outside of inpatient care only to a limited extent. Nevertheless, antibiotic treatment before or during inpatient admission could be identified as a risk factor for VRE colonisation. Therefore, wise use of antibiotics is also essential in the outpatient setting.

# 1 Einleitung

## 1.1 Enterokokken als Infektionserreger

### 1.1.1 Epidemiologische Daten

Enterokokken sind in der Natur weit verbreitet und physiologischer Bestandteil der menschlichen und tierischen Darmflora (1). Als fakultativ pathogene Erreger können Enterokokken allerdings bei einem Austritt aus dem Darm benachbarte Strukturen besiedeln und anschließend sehr schwere Infektionen wie Bakteriämien und Sepsen, Harnwegsinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Endokarditiden, Cholezystitiden und Peritonitiden verursachen (2). Risikopatienten und -patientinnen sind vor allem Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen, starker Immunsuppression und intensivmedizinischer Behandlung (3). Im Jahr 2016 verursachten Enterokokken allein 14,3 % aller nosokomialen Infektionen und gelten somit als zweithäufigste Erregergruppe in Deutschland (4). Dabei stammt ein großer Anteil der verursachenden Erreger häufig von den Erkrankten selbst – eine sogenannte endogene Infektion (1). Kontaktübertragungen über die Hände des medizinischen Personals sowie über medizinische Materialien und Geräte sind aufgrund der langen Überlebensdauer von Enterokokken in einer unbelebten Umgebung ebenfalls möglich (5).

Als humanpathogene Enterokokken kommen insbesondere die Spezies *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) und *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) vor (6). Ältere Reviews geben an, dass ca. 90 % Infektionen auf *E. faecalis* und weniger als 10 % auf *E. faecium* beruhen (7). Im Jahr 2016 wurden durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) mehrere Prävalenzerhebungen in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland initiiert. Die Punkt-Prävalenzerhebung in Deutschland zeigte hier bereits eine veränderte Verteilung zugunsten *E. faecium* an. So wurden in Deutschland 6,9 % aller nosokomialen Infektionen durch *E. faecalis* und 5,7 % durch *E. faecium* verursacht (4). Dies ergibt in Bezug auf Enterokokken-Infektionen umgerechnet einen Anteil von ca. 54 % Infektionen mit *E. faecalis* und ca. 45 % mit *E. faecium* (8). Dabei weist *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* ein auffallend breiteres Spektrum an erworbenen Antibiotika-Resistenzen auf, was im klinischen Alltag zu erheblichen Einschränkungen in den antibiotischen Therapieoptionen führt (5).

### 1.1.2 Antibiotika-Resistenzen

Enterokokken besitzen natürliche Resistenzen gegen Cephalosporine, semisynthetische Penicilline wie Isoxazolylpenicilline, Monobactame, Aminoglykoside (low-level), und Polymyxine. Bestimmte Spezies besitzen zusätzliche natürliche Resistenzen. So sind Lincosamide, Streptogramine und Mupirocin bei *E. faecalis* wirkungslos und Vancomycin (low-level) unwirksam gegen *Enterococcus gallinarum* und *Enterococcus casseliflavus*. Neben ihrer natürlichen Resistenz können Enterokokken durch Austausch von extrachromosomalem genetischen Material ein großes Reservoir an weiteren Resistenzen erwerben. Dadurch erlangen sie sowohl Resistenzen gegen Glykopeptide, Aminoglykoside (high-level), Makrolide, Fluorchinolone, Tetracycline, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol und Ampicillin (vor allem *E. faecium*), Streptogramine (*E. faecium*) als auch Resistenzen gegen Reserveantibiotika wie Oxazolidinone z. B. Linezolid, Glycylcycline z. B. Tigecyclin und Lipopeptide z. B. Daptomycin (5).

Eine besondere klinische Relevanz stellen Enterokokken mit einer Resistenz gegen das Glykopeptid Vancomycin dar. Die Vancomycin-Resistenz wird durch die Übertragung von *vanA* und *vanB*-Genen verbreitet (5). Da dieser Übertragungsmechanismus vorrangig in an das Krankenhausmilieu adaptierten *E. faecium*-Stämmen existiert, ist die zunehmende Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in vielen europäischen Ländern einschließlich in Deutschland allein auf eine Vermehrung genau dieser Spezies zurückzuführen (9). In den zurückliegenden Jahren ist auch der Anteil an Linezolid-resistenten bzw. Linezolid-Vancomycin-resistenten Enterokokken-Stämmen angestiegen (10).

## 1.2 Vancomycin-resistente Enterokokken

### 1.2.1 Epidemiologische Daten

VRE gehören neben Dritt-Generations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien (3GCREB), Carbapenem-resistenten Enterobakterien (CRE) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämmen zu den sogenannten multiresistenten Erregern (MRE). Nosokomiale Infektionen durch VRE nehmen weltweit deutlich zu. So stufte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2018 in einer Rangliste aus insgesamt 12 Bakteriengruppen den Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VR *E. faecium*) mit einer hohen Priorität für die Forschung und Entwicklung neuer

Antibiotika ein (11). In Europa stieg der bevölkerungsbezogene Prozentsatz von VR *E. faecium*-Isolaten von 11,6 % im Jahr 2016 auf 16,8 % im Jahr 2020 an (12). Im Jahr 2013 war Deutschland sogar eines der europäischen Länder mit der stärksten Zunahme von VRE überhaupt und auch in den letzten Jahren ist seitdem eine steigende Zahl an VRE zu beobachten (5, 13).

### 1.2.2 Risikofaktoren für eine Kolonisation bzw. Infektion

Eine 2019 veröffentlichte dänische epidemiologische Studie zu MRE (inklusive VRE) in Notaufnahmen identifizierte mehrere Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRE wie unter anderem eine vorherige Antibiotikabehandlung, ein vorheriger Krankenhausaufenthalt, chronische Atemwegsinfektionen, die Anwendung eines Harnwegskatheters und Reisen nach Asien, Ozeanien oder Afrika (14). Als Gründe für nosokomiale VRE-Infektionen werden hingegen die Verbreitung von VRE im Krankenhaus als auch vorangegangene bzw. bestehende antibiotische Therapien diskutiert. Letzteres wird auch durch eine Studie gestützt, die von 2014 bis 2015 Daten zum Antibiotikaeinsatz in der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfasst und ausgewertet hat. Hier zeigte sich nach erfolgter Therapie mit Glykopeptid- und Carbapenem-Antibiotika ein signifikant höherer Nachweis von VRE in klinischen Proben (3). Neben der Ausbildung von Resistenzen durch Antibiotikaanwendung kann auch die Transmission von VRE von einer erkrankten oder kolonisierten Person auf eine andere eine Rolle spielen (15-17).

### 1.2.3 Präventionsmöglichkeiten

Entsprechend den US-amerikanischen Empfehlungen zur Prävention der Verbreitung von VRE wurden in Deutschland früher Hygienemaßnahmen wie das Screening von Patienten und Patientinnen, die Isolierung von VRE-kolonisierten Personen sowie das Tragen von Schutzkleidung durch das Krankenhauspersonal umgesetzt (18, 19). Da die Infektionsrate bei VRE-kolonisierten Patienten und Patientinnen niedrig und die genauen Auswirkungen einer VRE-Kolonisation und -Infektion auf die Mortalität unklar sind, wird derzeit die Notwendigkeit dieser Maßnahmen kontrovers diskutiert (20, 21). Zum aktuellen Zeitpunkt rät die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) von einem generellen Screening auf VRE-Kolonisation bei stationärer Aufnahme ab. Die Kommission empfiehlt, ein aktives VRE-Screening nur auf Risikopopulationen zu fokussieren (5). Zudem stellt eine Kolonisation mit VRE ohne

klinische Zeichen einer Infektion keine Indikation für eine antibiotische Therapie dar. Bei Auftreten einer vereinzelt VRE-Infektion, die einer antibiotischen Therapie bedarf, rät die KRINKO zunächst zu einer Unterscheidung der VRE-Infektion hinsichtlich des Erwerbsorts der Infektion, also einer ambulant erworbenen oder nosokomialen Infektion. Ärzte und Ärztinnen der Klinik, Krankenhaushygiene und Mikrobiologie stimmen dann gemeinsam über individuelle Maßnahmen ab, um die weitere Ausbreitung von VRE zu verhindern. Diese Maßnahmen beinhalten unter anderem die konsequente Umsetzung der Basishygiene. Erst bei Auftreten einer oder mehrerer VRE-Infektionen von VRE-kolonisierten Patienten und Patientinnen sollten weitergehende Maßnahmen wie Screening, Isolierung, antiseptisches Waschen, Schulung der Patienten und Patientinnen in Hygienemaßnahmen sowie intensivierete Desinfektion der Umgebung durchgeführt werden (5). Entsprechend dieser Empfehlungen werden auch an der Charité – Universitätsmedizin Berlin Patienten und Patientinnen auf Normalstationen keinem Aufnahmescreening unterzogen. (22)

Nichtsdestotrotz fordern Gesundheitsbehörden ein besseres Verständnis über die Epidemiologie von VRE, um Präventions- und Infektionskontrollstrategien gezielt umsetzen zu können (11, 12).

### 1.3 Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wird daher auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Wie hoch ist die Prävalenz der rektalen Kolonisation mit VRE bei Patienten und Patientinnen zum Aufnahmezeitpunkt in die Charité – Universitätsmedizin Berlin?
- Wie hoch ist die Rate an Infektionen mit VRE bei mit VRE kolonisierten Patienten und Patientinnen im stationären Verlauf?
- Welche Risikofaktoren für eine rektale Kolonisation mit VRE oder VR *E. faecium* bei stationärer Aufnahme können identifiziert werden?
- Welche Schlussfolgerungen und Infektionspräventionsmaßnahmen können für die Klinik abgeleitet werden?

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen der multizentrischen Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie (ATHOS) wurde unsere Studie als Querschnittstudie (Prävalenzstudie) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Studie wurde um eine retrospektive Datenerhebung ergänzt, um VRE-Infektionen bei zuvor VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden im Verlauf des stationären Aufenthalts zu detektieren.

### **2.2 Erfassungszeitraum**

Der Einschluss der Studienteilnehmenden erfolgte in den Zeiträumen vom 01. Mai bis 30. September 2014 und vom 01. April bis 30. September 2015.

### **2.3 Studienpopulation**

Die Studienpopulation bestand aus Patienten und Patientinnen, die in die Charité – Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Charité Mitte, Campus Virchow-Klinikum und Campus Benjamin Franklin aufgenommen worden waren. Zusammen umfassen diese Standorte mehr als 3.000 Betten.

### **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

In diese Studie wurden einwilligungsfähige Patienten und Patientinnen ab 18 Jahren, die auf den Normalstationen aufgenommen worden sind, eingeschlossen. Diese Normalstationen umfassten folgende Fachabteilungen: Innere Medizin (Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie, Kardiologie und Nephrologie), Chirurgie (Allgemeinchirurgie, Gefäßchirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie), Anästhesiologie, Gynäkologie, interdisziplinäre Stationen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Neurochirurgie, Neurologie, Strahlentherapie, Transplantationschirurgie und Urologie. Dahingegen wurden Patienten und Patientinnen auf Intensivstationen und Stationen der Psychiatrie von der Studie ausgeschlossen, da hier aufgrund des gesundheitlichen Zustands dieser Patienten und Patientinnen eine eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit nicht auszuschließen ist. Zudem wurden keine Patienten und Patientinnen der Stationen der Augenheilkunde, Dermatologie, Geburtshilfe und Hals-Nasen-

Ohrenheilkunde eingeschlossen, weil eine geringe Teilnahmebereitschaft erwartet wurde (23, 24).

## 2.5 Ablauf des Aufnahmescreenings

Innerhalb von drei Tagen ab stationärer Aufnahme wurden die Studienteilnehmenden mittels Rektalabstrichen auf eine Kolonisation mit VRE untersucht. Der Aufnahmetag galt als Tag 1. Die Rektalabstriche wurden entweder durch das medizinische Personal bzw. Studienpersonal oder unter Aufsicht durch die Studienteilnehmenden selbst abgenommen.

## 2.6 Ablauf der Risikofaktorenanalyse

Für die Risikofaktorenanalyse einer VRE oder VR *E. faecium*-Kolonisation wurden die Patienten und Patientinnen gebeten, einen Fragebogen zu möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRE zu beantworten. Dieser Fragebogen befindet sich im Anhang der Publikation von Bui et al. (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1) und wird im Kapitel 2.7 Fragebögen noch einmal näher erläutert. Aus den elektronischen Krankenakten wurden außerdem Daten zu Nationalität (Klassifikation nach Regionen der WHO (26)), Wohnort (Berliner Bezirke), Aufnahmezeitpunkt und Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) erhoben. Bei dem CCI handelt es sich um einen entwickelten Index, in den je nach Version 12-17 Grundkrankheiten eingehen und der dazu dient, die Morbidität anhand der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität im Krankenhaus einzuschätzen. Der CCI umfasst die Werte 1-5. Je höher der CCI liegt, desto höher wird die 1-Jahres-Mortalität geschätzt und es kann eine entsprechende ausgeprägte Morbidität der erkrankten Person abgeleitet werden (27). Bei der Risikofaktorenanalyse konzentriert sich diese Arbeit auf VR *E. faecium*, da innerhalb der letzten Jahre insbesondere *E. faecium* sich schnell zu einem weltweiten nosokomialen Erreger entwickelt hat (9).

## 2.7 Fragebögen

Der Fragebogen zu potentiellen Risikofaktoren enthielt Fragen nach Alter, Geschlecht, einer laufenden Antibiotikatherapie, beruflichem oder privaten Kontakt zu Tieren und einer vorangegangenen Kolonisation mit MRE wie 3GCREB, CRE, MRSA und VRE.



Des Weiteren erhob der Fragebogen folgende mögliche Risikofaktoren, die innerhalb von 6 Monaten vor stationärer Aufnahme bestanden: eine vorangegangene Antibiotikatherapie, eine Auslandsreise, ein Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung oder in einem Altenpflegeheim, eine stationäre Behandlung im Inland oder Ausland sowie eine medikamentöse Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mittels Protonenpumpeninhibitoren oder Antazida.

## **2.8 Mikrobiologische Diagnostikverfahren**

Der Rektalabstrich wurde mittels eines sterilen Wattestäbchens abgenommen und zur Voranreicherung in ein mit Nährmedium gefülltes Transportröhrchen (Transystem® Amies, COPAN) platziert. Während des Transports ins Labor erfolgte die Lagerung des Materials bei Raumtemperatur. Im Labor wurde die rektale Probe zur Kultivierung sowohl auf eine Blutagarplatte (Columbia Agar + 5 % Schafsblut, bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) als auch auf eine ChromID® VRE-Agarplatte (bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) übertragen. Bei kulturellem Nachweis von VRE wurde zur Speziesidentifikation und Resistenzbestimmung eine weitere Kultivierung und Testung mittels VITEK® 2 (bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) durchgeführt. Für die Definition einer Resistenz gegen Glykopeptide galten die Empfindlichkeitskategorien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (28, 29). Die Labortestung wurde von erfahrenem Laborpersonal vorgenommen. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen wurde die Diagnostik um eine vanA/vanB-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analyse erweitert (28, 30). Bis zum Studienabschluss wurden die Proben bei minus 80 Grad Celsius gelagert.

## **2.9 Definition einer Kolonisation bzw. Infektion**

Es wurde die Definition für nosokomiale Infektionen des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen angewendet (31). Wenn alle folgenden Kriterien zutrafen, wurde ein Fall als Kolonisation mit VRE definiert:

1. Kultureller Nachweis von VRE im Rektalabstrich
2. Fehlender Nachweis von VRE in klinischen Proben (z. B. Urinkultur, Blutkultur oder Wundabstrich)

Bei Erfüllung aller folgenden Kriterien wurde ein Fall als Infektion mit VRE gewertet:

1. Kultureller Nachweis von VRE in klinischen Proben (z. B. Urinkultur, Blutkultur oder Wundabstrich)
2. Dokumentation einer Infektion in der elektronischen Krankenakte
3. Durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin verordnete (auf eine VRE-Infektion gerichtete) antimikrobielle Therapie

Die Unterscheidung zwischen nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen erfolgte durch die zeitliche Zuordnung zu dem stationären Aufenthalt. Infektionen, die mehr als 3 Tage nach stationärer Aufnahme auftraten, galten als nosokomial. Hat die Infektion bereits während der ersten 3 stationären Aufenthaltstage bestanden, galt diese als ambulant erworben. Dabei zählte der Aufnahmetag als Tag 1.

## 2.10 Statistische Auswertungsverfahren

Als Prävalenz der Kolonisation mit VRE und VR *E. faecium* bei stationärer Aufnahme wurde die Anzahl VRE-positiver Personen auf 100 untersuchte Personen festgelegt. Für die deskriptive Analyse wurde die absolute und relative Häufigkeit berechnet und zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeitswerte der Chi-Quadrat- oder exakte Fisher-Test verwendet. Über den Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) wird nur deskriptiv berichtet. Es wurden Modelle der multivariablen logistischen Regression angewendet, um Risikofaktoren zu bestimmen, die mit einer Besiedlung mit VR *E. faecium* bei stationärer Aufnahme assoziiert sein könnten. Folgende patienten- und patientinnenbezogene Parameter wurden in den Analysen einkalkuliert: Geschlecht (männlich/weiblich), Alter ( $\leq 45$ , 46-55, 56-65, 66-75 oder  $> 75$ ), vorausgehende Kolonisation oder Infektion mit MRE (3GCREB, CRE, MRSA und/oder VRE), aktuell laufende Antibiotikatherapie, Antibiotikatherapie in den vergangenen 6 Monaten, Auslandsreisen innerhalb oder außerhalb Europas in den vergangenen 6 Monaten, Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung oder in einem Altenpflegeheim in den vergangenen 6 Monaten, Krankenhausaufenthalt in den vergangenen 6 Monaten, beruflicher oder privater Kontakt zu Tieren sowie die Einnahme von Antazida oder Protonenpumpenhemmer zur Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit in den vergangenen 6 Monaten. Die Einordnung der Variablen erfolgte in den Kategorien mit „nein“ (Referenz), „ja“ oder „unbekannt“. Die Kategorie „unbekannt“ wurde in der multivariablen Analyse der Kategorie „nein“ zugeteilt. Die Variable „Aufnahmestation“

wurde wie folgt zusammengefasst: Fachrichtungen der Hämatonkologie und Strahlentherapie als „HAEMA“, alle chirurgischen Abteilungen als „SURG“, Fachrichtungen der Inneren Medizin, Gynäkologie, Neurologie und interdisziplinäre Stationen als „MED“ und aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmenden die Abteilungen der Anästhesiologie, Urologie und Nephrologie als „andere Stationen“.

Außerdem wurden weitere folgende Daten durch die elektronische Krankenakte erhoben, die in der Analyse Berücksichtigung fanden: Nationalität mit Klassifikation nach Regionen der WHO (Afrikanische Region, Europäische Region, Nord- und Südamerikanische Region, Östliche Mittelmeerregion, Südostasiatische Region, Westpazifische Region und unbekannt) und Wohnort (Mitte, Friedrichshain-Kreuzberg, Treptow-Köpenick, Marzahn-Hellersdorf, Lichtenberg, Pankow, Reinickendorf, Spandau, Charlottenburg-Wilmersdorf, Steglitz-Zehlendorf, Tempelhof-Schöneberg, Neukölln, Nicht-Berlin und unbekannt).

Zur Erstellung des multivariablen logistischen Regressionsmodells wurden alle Parameter aufgenommen und schrittweise ausgeschlossen (stepwise backward selection). Das Signifikanzniveau zum Ausschluss eines Parameters betrug  $p = 0,05$ . In allen Modellen wurden aus epidemiologischen Gründen Alter und Geschlecht miteinberechnet. Als signifikant wurden  $p$ -Werte  $\leq 0,05$  definiert. Die Datenanalysen erfolgten mittels SPSS 22 (IBM® SPSS Statistics, Somers, NY, USA) und SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## 2.11 Ethikvotum

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Zulassungsnummer EA4/018/14 befürwortet. Zudem erfolgte der Studieneinschluss der Patienten und Patientinnen erst nach angemessener Aufklärung und deren schriftlicher Zustimmung zur Studienteilnahme.

## 2.12 Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis

Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden, die Verfassung der Publikation „Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital“ (25) sowie dieser Promotionschrift halten sich an die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin, in der die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis (32) festgelegt sind.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Basischarakteristika

Ein Diagramm zur Beschreibung des Patienten- und Patientinnenflusses ist Abbildung 1 zu entnehmen.

In den Erfassungszeiträumen 2014 und 2015 wurden insgesamt 4.013 Patienten und Patientinnen in die Prävalenzstudie eingeschlossen. Die Ausgangspopulation bestand aus 4.168 Studienteilnehmenden. 155 Teilnehmende wurden aufgrund folgender Gründe aus der Erhebung ausgeschlossen: Abnahme des Rektalabstriches mehr als 3 Tage nach Aufnahme (n = 57), Ablehnung der Teilnahme im Studienverlauf (n = 25) sowie unvollständige Behandlungsdaten (n = 73).

Von 4.013 Studienteilnehmenden waren 2.007 (50,0 %) weiblich, das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre (Interquartilsabstand (IQA) 50-73). Für 3.900 Studienteilnehmende (97,1 %) war der CCI angegeben. Dieser betrug im Median bei 3 (IQA 1-5).

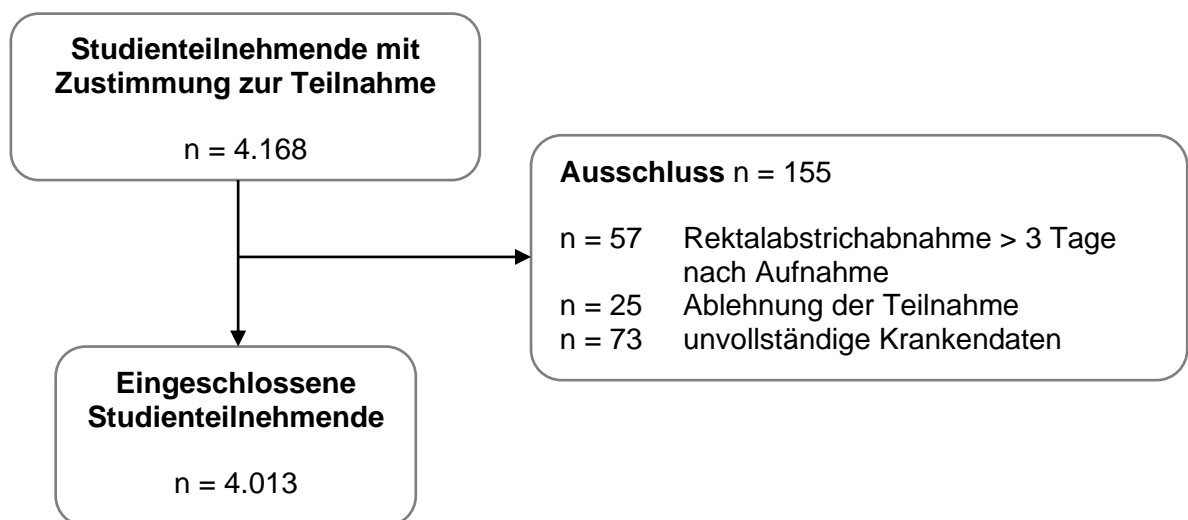


Abbildung 1: Flowchart des Patienten- und Patientinnenflusses, VRE-Prävalenzstudie, Berlin, Deutschland, 2014/2015. *Abbildung 1 wurde modifiziert nach Abbildung 1 der Publikation von Bui et al., 2021 (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1).*

#### 3.2 Prävalenz der rektalen Kolonisation mit VRE zur stationären Aufnahme

Eine Übersicht über die Verteilung der rektalen Kolonisation mit VRE zur stationären Aufnahme sowie Infektionen mit VRE im stationären Verlauf folgt in Abbildung 2.

Insgesamt waren 1,2 % (48 von 4.013 Studienteilnehmenden) zum Aufnahmezeitpunkt auf die Normalstationen rektal mit VRE besiedelt. In der Speziesidentifizierung der VRE-positiven Rektalproben wurde zu 93,8 % *E. faecium* (45 von 48 Studienteilnehmenden) und zu 6,3 % *E. faecalis* (3 von 48 Studienteilnehmenden) nachgewiesen. Die Prävalenz der rektalen Kolonisation für VR *E. faecium* betrug also 1,1 % (45 von 48 Studienteilnehmenden). Von den 48 VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden waren 4 Studienteilnehmenden gleichzeitig mit 3GCREB besiedelt. Das Durchschnittsalter der VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden betrug 71 Jahre (IQA 59-75,5). 46 % (22 von 48) der VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden gehörten dem weiblichen Geschlecht an. Der mediane CCI lag bei 5 (IQA 3-7). Davon waren bei 12,5 % (6 von 48 Studienteilnehmenden) der CCI nicht angegeben, sodass die weitere Auswertung in den univariablen und multivariablen Analysen wegen zu geringer Aussagekraft nicht durchgeführt wurde.

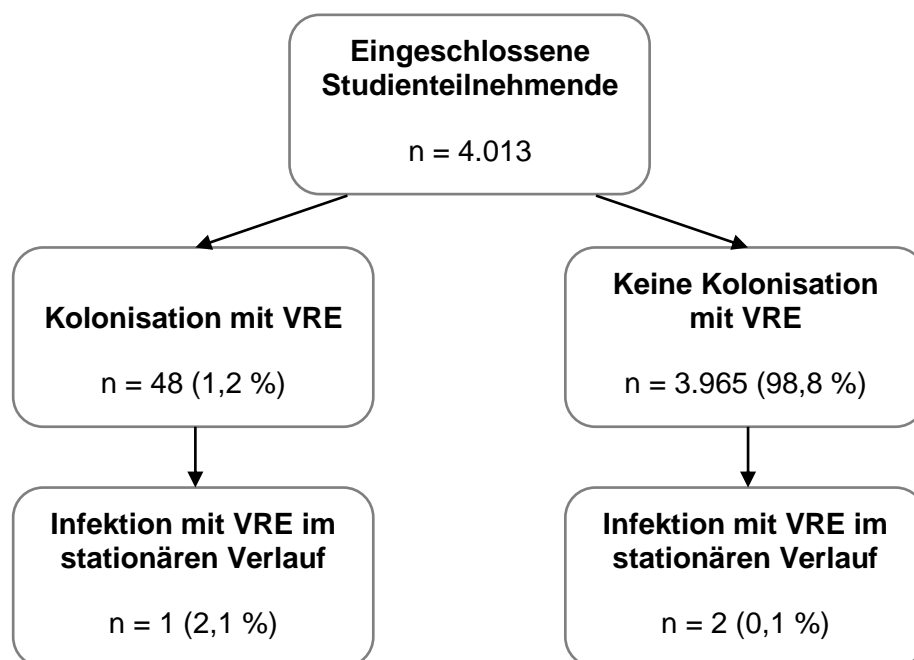


Abbildung 2: Verteilung der VRE-Kolonisationen zur stationären Aufnahme sowie VRE-Infektionen im stationären Verlauf, VRE-Prävalenzstudie, Berlin, Deutschland, 2014/2015. *Abbildung 2 wurde modifiziert nach Abbildung 1 der Publikation von Bui et al., 2021 (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1).*

### 3.3 Infektionen mit VRE im stationären Verlauf

Eine Übersicht über die Verteilung der rektalen Kolonisation mit VRE zur stationären Aufnahme sowie Infektionen mit VRE im stationären Verlauf ist in Abbildung 2 zu finden.

Die Rate an Infektionen mit VRE im stationären Verlauf betrug 0,1 % (3 von 4.013 Studienteilnehmenden). Davon war eine Person bereits mit VRE zur stationären Aufnahme besiedelt. Diese entwickelte eine nosokomiale, polymikrobielle Wundinfektion mit einem VR *E. faecium*-Stamm, einem nicht-resistentem *E. faecium*-, *Streptococcus sanguinis*- und *Klebsiella oxytoca*-Stamm. Leider war die Durchführung einer Genotypisierung und damit der Vergleich der Spezies zum Nachweis einer Übereinstimmung zwischen dem rektalen und klinischen VRE-Isolat nicht möglich. Insgesamt betrug die Infektionsrate mit VRE bei Studienteilnehmenden mit bereits bestehender VRE-Kolonisation 2,1 % (1 von 48 Studienteilnehmenden).

Bei Studienteilnehmenden ohne vorherige Kolonisation mit VRE zur Krankenhausaufnahme erlitten 2 Studienteilnehmende im stationären Verlauf eine Infektion mit VRE.

### 3.4 Risikofaktorenanalyse für die Kolonisation mit VR *E. faecium*

Vancomycin-Resistenz findet sich überwiegend bei *E. faecium*. Zudem hat sich VR *E. faecium* in den letzten Jahren zu einem weltweit bedeutenden nosokomialen Erreger entwickelt, sodass sich die Risikofaktorenanalyse auf VR *E. faecium* fokussierte (33). Ein Auszug aus der deskriptiven Analyse zu Patienten- und Patientinnendaten wird in Tabelle 1 dargestellt.

So ergab die Speziesidentifizierung aller VRE-positiven Rektalproben in unserer Studie eine Verteilung zugunsten *E. faecium* (45 von 48 Studienteilnehmenden). Insgesamt zeigte sich hier eine signifikant zunehmende Häufung einer VR *E. faecium*-Kolonisation im steigenden Alter (bei positivem VRE-Status Kolonisation mit VR *E. faecium* 97,8 % > 45 Jahren versus 2,2 % ≤ 45 Jahren, p-Wert (p) = 0,014). Außerdem waren VR *E. faecium*-kolonisierte Patienten und Patientinnen signifikant häufiger auf der Hämatonkologie (2,7 % VR *E. faecium*-Prävalenz auf 100 Studienteilnehmenden, p = 0,038), oder in der Abteilung für Strahlentherapie (5,0 % Prävalenz, p = 0,019) als in anderen Abteilungen. Im Jahr 2015 wurden signifikant mehr Personen mit rektaler

VR *E. faecium*-Kolonisation identifiziert als 2014 (1,5 % versus 0,8 % Prävalenz,  $p = 0,27$ ). VR *E. faecium*-positive Studienteilnehmende lebten signifikant häufiger in Charlottenburg-Wilmersdorf (2,4 % Prävalenz,  $p = 0,036$ ) und in Reinickendorf (2,9 % Prävalenz,  $p = 0,006$ ). Bei Personen ohne Angabe zum Wohnbezirk lag die Prävalenz besonders hoch (9,1 % Prävalenz,  $p = 0,012$ ). Eine Assoziation einer VR *E. faecium*-Kolonisation mit dem Geschlecht zeigte sich nicht. Des Weiteren waren in dieser Studie signifikant weniger Patienten und Patientinnen mit VR *E. faecium* kolonisiert, die auf die neurologische Station aufgenommen worden sind als auf andere Normalstationen (0,0 % Prävalenz,  $p = 0,033$ ).

Tabelle 1: Demografischen Daten und deskriptive Analyse von 4.013 Studienteilnehmenden bei stationärer Aufnahme. Stratifizierte Daten nach dem VR *E. faecium*-Kolonisationsstatus. VRE-Prävalenzstudie, Berlin, Deutschland, 2014/2015. *Tabelle 1 wurde modifiziert nach Tabelle 1 der Publikation der Publikation von Bui et al., 2021 (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1).*

Parameter	Kategorie	VRE-Status		VR <i>E. faecium</i> -Prävalenz pro 100 Studienteilnehmende	p-Wert
		Negativ	Positiv		
Studienteilnehmende		3.968 (100 %)	45 (100 %)	1,1	
Geschlecht	Männlich	1.983 (50,0 %)	23 (51,1 %)	1,1	0,880
	Weiblich	1.985 (50,0 %)	22 (48,9 %)	1,1	
Alter (Jahre)	≤ 45	771 (19,4 %)	1 (2,2 %)	0,1	<b>0,014*</b>
	46-55	699 (17,6 %)	5 (11,1 %)	0,7	
	56-65	814 (20,5 %)	13 (28,9 %)	1,6	
	66-75	985 (24,8 %)	17 (37,8 %)	1,7	
	> 75	699 (17,6 %)	9 (20,0 %)	1,3	
3GCREB bei Aufnahme	3GCREB negativ	3.557 (89,6 %)	41 (91,1 %)	1,1	0,748
	3GCREB positiv	411 (10,4 %)	4 (8,9 %)	1,0	
Jahr der rektalen Probe	2014	1.979 (49,9 %)	15 (33,3 %)	0,8	<b>0,027*</b>
	2015	1.989 (50,1 %)	30 (66,7 %)	1,5	
Aufnahmestation <sup>1</sup>	Allgemeinchirurgie	89 (2,2 %)	2 (4,4 %)	2,2	0,324

	Anästhesiologie	1 (0 %)	0 (0 %)	0	0,915
	Gastroenterologie	674 (17,0 %)	9 (20,0 %)	1,3	0,593
	Gefäßchirurgie	233 (5,9 %)	3 (6,7 %)	1,3	0,822
	Gynäkologie	117 (2,9 %)	1 (2,2 %)	0,8	0,774
	Hämatologie/ Onkologie	181 (4,6 %)	5 (11,1 %)	2,7	<b>0,038*</b>
	Interdisziplinäre Stationen	81 (2,0 %)	0 (0 %)	0,0	0,333
	Kardiologie	719 (18,1 %)	9 (20,0 %)	1,2	0,745
	Mund-Kiefer-Gesichts- chirurgie	267 (6,7 %)	1 (2,2 %)	0,4	0,229
	Nephrologie	1 (0 %)	0 (0 %)	0,0	0,915
	Nephrologie II	1 (0 %)	0 (0 %)	0,0	0,915
	Neurochirurgie	166 (4,2 %)	2 (4,4 %)	1,2	0,931
	Neurologie	363 (9,1 %)	0 (0 %)	0,0	<b>0,033*</b>
	Orthopädie	345 (8,7 %)	7 (15,6 %)	2,0	0,106
	Strahlentherapie	38 (1,0 %)	2 (4,4 %)	5,0	<b>0,019*</b>
	Transplantationschirurgie	42 (1,1 %)	1 (2,2 %)	2,3	0,451
	Unfallchirurgie	647 (16,3 %)	3 (6,7 %)	0,5	0,081
	Urologie	3 (0,1 %)	0 (0 %)	0,0	0,854
Wohnsitz (Berliner Stadt- bezirk) <sup>1</sup>	Charlotten- burg- Wilmersdorf	290 (7,3 %)	7 (15,6 %)	2,4	<b>0,036*</b>
	Friedrichshain- Kreuzberg	121 (3,0 %)	1 (2,2 %)	0,8	0,748
	Lichtenberg	87 (2,2 %)	2 (4,4 %)	2,2	0,308
	Marzahn- Hellersdorf	94 (2,4 %)	1 (2,2 %)	1,1	0,949
	Mitte	404 (10,2 %)	3 (6,7 %)	0,7	0,437
	Neukölln	194 (4,9 %)	0 (0 %)	0,0	0,128
	Pankow	182 (4,6 %)	1 (2,2 %)	0,5	0,450
	Reinickendorf	231 (5,8 %)	7 (15,6 %)	2,9	<b>0,006*</b>
	Spandau	105 (2,6 %)	1 (2,2 %)	0,9	0,860
	Steglitz- Zehlendorf	707 (17,8 %)	3 (6,7 %)	0,4	0,051



Tempelhof-Schöneberg	468 (11,8 %)	6 (13,3 %)	1,3	0,750
Treptow-Köpenick	131 (3,3 %)	2 (4,4 %)	1,5	0,670
Nicht-Berlin	944 (23,8 %)	10 (22,2 %)	1,0	0,806
Unbekannt	10 (0,3 %)	1 (2,2 %)	9,1	<b>0,012*</b>

Die Berechnung der p-Werte erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test oder den Exakten Fisher-Test. \*Als signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  definiert. <sup>1</sup>Die Parameter Wohnsitz und Aufnahme station wurden dummy-kodiert. VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken. VR *E. faecium*: Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*.

Ein Auszug aus der deskriptiven Analyse zu in den Fragebögen erhobenen Risikofaktoren einer VR *E. faecium*-Kolonisation wird in Tabelle 2 wiedergegeben.

Anhand dieser Daten ergaben sich eine aktuelle Antibiotikatherapie (zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens) (2,9 % VR *E. faecium*-Prävalenz auf 100 Studienteilnehmende,  $p < 0,001$ ) sowie eine vorhergehende Kolonisation oder Infektion mit MRE (5,9 % Prävalenz,  $p < 0,001$ ) als signifikante Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VR *E. faecium*. Weitere Risikofaktoren, die signifikant mit einer VR *E. faecium*-Kolonisation einhergehen und sich auf den 6-monatigen Zeitraum vor Erhebung des Fragebogens beziehen, waren eine vorangegangene Antibiotikatherapie (2,5 % Prävalenz,  $p < 0,001$ ), ein stationärer Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung (3,9 % Prävalenz,  $p < 0,001$ ), in einem Krankenhaus innerhalb Deutschlands (2,2 % Prävalenz,  $p < 0,001$ ) oder in einem Krankenhaus im Ausland (2,1 % Prävalenz,  $p < 0,001$ ) sowie die Angabe „unbekannt“ beim Risikofaktor Therapie einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (5,1 % Prävalenz,  $p = 0,002$ ). Eine signifikant geringere Rate an Kolonisationen mit VR *E. faecium* zeigte sich bei Auslandsreisen innerhalb der letzten 6 Monate vor Erhebung des Fragebogens (0,5 % Prävalenz,  $p = 0,047$ ).

Tabelle 2: Univariate Analyse zu möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit VR *E. faecium* bei stationärer Aufnahme an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. N = 4.013 Studienteilnehmende. VRE-Prävalenzstudie, Berlin, Deutschland, 2014/2015. *Tabelle 2 wurde modifiziert nach Tabelle 2 der Publikation der Publikation von Bui et al., 2021 (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1).*

Parameter	Kategorie	VRE-Status		VR <i>E. faecium</i> -Prävalenz pro 100 Studienteilnehmende	p-Wert
		Negativ	Positiv		
Studienteilnehmende		3.968 (100 %)	45 (100 %)	1,1	
Aktuelle Antibiotika-Einnahme <sup>1</sup>	Ja	626 (15,8 %)	19 (42,2 %)	2,9	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	2.648 (66,7 %)	19 (42,2 %)	0,7	
	Unbekannt	694 (17,5 %)	7 (15,6 %)	1,0	
Vorherige MRE-Kolonisation/ MRE-Infektion	Ja	192 (4,8 %)	12 (26,7 %)	5,9	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	3.640 (91,7 %)	33 (73,3 %)	0,9	
	Unbekannt	136 (3,4 %)	0 (0 %)	0,0	
Antibiotika-Einnahme <sup>2</sup>	Ja	1.210 (30,5 %)	31 (68,9 %)	2,5	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	2.637 (66,5 %)	13 (28,9 %)	0,5	
	Unbekannt	121 (3,0 %)	1 (2,2 %)	0,8	
Auslandsreisen <sup>2</sup>	Ja	1.081 (27,2 %)	5 (11,1 %)	0,5	<b>0,047*</b>
	Nein	2.872 (72,4 %)	40 (88,9 %)	1,4	
	Unbekannt	15 (0,4 %)	0 (0 %)	0,0	
Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung <sup>2</sup>	Ja	317 (8,0 %)	13 (28,9 %)	3,9	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	3.645 (91,9 %)	32 (71,1 %)	0,9	
	Unbekannt	6 (0,2 %)	0 (0 %)	0,0	
Aufenthalt in einem Altenpflegeheim <sup>2</sup>	Ja	321 (8,1 %)	5 (11,1 %)	1,5	0,746
	Nein	3.643 (91,8 %)	40 (88,9 %)	1,1	
	Unbekannt	4 (0,1 %)	0 (0 %)	0,0	
Krankenhausaufenthalt <sup>2</sup>	Ja	1.622 (40,9 %)	34 (75,6 %)	2,2	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	2.333 (58,8 %)	11 (24,4 %)	0,6	
	Unbekannt	12 (0,3 %)	0 (0 %)	1,7	
Krankenhausaufenthalt in Deutschland <sup>2</sup>	Ja	1.269 (32,0 %)	28 (62,2 %)	1,6	0,613
	Nein	2.642 (66,6 %)	16 (35,6 %)	1,1	
	Unbekannt	57 (1,4 %)	1 (2,2 %)	1,7	
Krankenhaus-	Ja	303 (7,6 %)	5 (11,1 %)	0,0	0,868

aufenthalt in Europa <sup>2</sup>	Nein	3.608 (90,9 %)	39 (86,7 %)	1,1	
	Unbekannt	57 (1,4 %)	1 (2,2 %)	1,7	
Krankenhaus-aufenthalt außerhalb Europas <sup>2</sup>	Ja	8 (0,2 %)	0 (0 %)	2,1	<b>&lt;0,001*</b>
	Nein	3.903 (98,4 %)	44 (97,8 %)	0,5	
	Unbekannt	57 (1,4 %)	1 (2,2 %)	0,0	
Beruflicher Kontakt zu Tieren <sup>2</sup>	Ja	1.309 (33,0 %)	11 (24,4 %)	0,8	0,472
	Nein	2.656 (67,0 %)	34 (75,6 %)	1,3	
	Unbekannt	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0,0	
Privater Kontakt zu Tieren <sup>2</sup>	Ja	53 (1,3 %)	0 (0 %)	0,0	0,725
	Nein	3.911 (98,6 %)	45 (100 %)	1,1	
	Unbekannt	3 (0,1 %)	0 (0 %)	0,0	
Therapie einer gastroösophagealen Refluxkrankheit <sup>2</sup>	Ja	1.547 (39,0 %)	23 (51,1 %)	1,5	<b>0,002*</b>
	Nein	2.364 (59,6 %)	19 (42,2 %)	0,8	
	Unbekannt	56 (1,4 %)	3 (6,7 %)	5,1	

Die Berechnung der p-Werte erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test oder den Exakten Fisher-Test. \*Als signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  definiert. <sup>1</sup>zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens. <sup>2</sup>während der letzten 6 Monate. VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken. VR *E. faecium*: Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*. MRE: Multiresistente Erreger.

Mithilfe des multivariablen logistischen Regressionsmodells wurden unabhängige Risikofaktoren für die rektale VR *E. faecium*-Kolonisation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ermittelt. Die signifikanten Ergebnisse können aus der Tabelle 3 entnommen werden.

Folgende Risikofaktoren waren signifikant für die rektale Besiedlung mit VR *E. faecium* zum Aufnahmezeitpunkt auf Normalstationen: eine aktuelle und in den letzten 6 Monaten vorangegangene Antibiotikatherapie (Odds Ratio (OR) 3,1, 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,6-6,1 bzw. OR 3,2, 95 % CI 1,6-6,4), eine vorangegangene Kolonisation oder Infektion mit MRE (OR 5,6, 95 % CI 2,7-11,7) und ein in den letzten 6 Monaten vorangegangener Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung (OR 2,9, 95 % CI 1,4-5,9) oder einem Krankenhaus (OR 2,2, 95 % CI 1,1-4,7). Die Abnahme des Rektalabstriches im Jahr 2015 zeigte sich im Vergleich zum Jahr 2014 weiterhin als unabhängiger Risikofaktor bei VR *E. faecium*-kolonisierten Studienteilnehmenden (OR 2,7, 95 % CI 1,3-5,6). Protektive Faktoren, die mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer VR *E. faecium*-Kolonisation zur stationären Aufnahme einhergingen, waren: Alter von oder jünger als 45 Jahre (OR 0,1, 95 % CI 0,02-0,9) sowie Wohnort in Steglitz-Zehlendorf (OR 0,3, 95 % CI 0,1-0,9). Eine hohe OR von 11,9 für eine Kolonisation mit

VR *E. faecium* wurde bei Studienteilnehmenden angegeben, deren Wohnort unbekannt war. Allerdings ist das CI in diesem Fall sehr weit (1,1-127,0).

Tabelle 3: Ergebnisse des multivariablen logistischen Regressionsmodells zur Identifizierung von Risikofaktoren einer VR *E. faecium*-Kolonisation bei stationärer Aufnahme, n = 4.013 Studienteilnehmende, VRE-Prävalenzstudie, Berlin, Deutschland, 2014/2015. *Tabelle 3 wurde modifiziert nach Tabelle 3 der Publikation der Publikation von Bui et al., 2021 (25) (siehe Kapitel Druckexemplar der Publikation 1).*

Variable	Kategorie	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall
Alter	≤ 45 Jahre	0,13	0,02 – 0,94
Aktuelle Antibiotika-Einnahme <sup>1</sup>	Ja	3,11	1,58 – 6,14
Antibiotika-Einnahme <sup>2</sup>	Ja	3,22	1,61 – 6,43
Vorherige MRE-Kolonisation/MRE-Infektion	Ja	5,62	2,70 – 11,69
Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung <sup>2</sup>	Ja	2,90	1,43 – 5,90
Krankenhausaufenthalt <sup>2,3</sup>	Ja	2,21	1,05 – 4,67
Abnahme des Rektalabstrichs (2014 vs. 2015)	2015	2,73	1,33 – 5,60
Wohnsitz: Steglitz-Zehlendorf	Ja	0,26	0,08 – 0,85
Wohnsitz: unbekannt	Ja	11,90	1,12 – 126,99

<sup>1</sup>zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens. <sup>2</sup>während der letzten 6 Monate. <sup>3</sup>Unter Krankenhausaufenthalte wurden Krankenhausaufenthalt in Deutschland, Krankenhausaufenthalt in Europa und Krankenhausaufenthalt außerhalb Europas zusammengefasst. VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken. VR *E. faecium*: Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*. MRE: Multiresistente Erreger.

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in dieser Studie erhobene Prävalenz der rektalen Kolonisation mit VRE zum Aufnahmezeitpunkt in die Charité – Universitätsmedizin Berlin lag bei 1,2 %, wovon eine Person mit bereits bestehender VRE-Kolonisation (2,1 %) eine nosokomiale Infektion mit VRE entwickelte. Außerdem erlitten zwei Studienteilnehmende ohne vorherige Kolonisation mit VRE (0,1 %) bei Krankenhausaufnahme eine Infektion mit VRE im stationären Verlauf. Insgesamt verteilte sich die Speziesidentifizierung der VRE-positiven Rektalproben auf 93,8 % *E. faecium* und 6,3 % *E. faecalis*. Der mediane CCI lag bei den VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden mit einem Wert von 5 (IQA 3-7) sehr hoch.

Unabhängige Risikofaktoren für eine rektale Kolonisation mit VR *E. faecium* waren eine aktuelle oder vorangegangene Antibiotikatherapie, eine vorangegangene Kolonisation oder Infektion mit MRE, ein vorangegangener Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung oder einem Krankenhaus, die Abnahme des Rektalabstriches im Jahr 2015 sowie fehlende Angaben zum Wohnort. Bei dem zuletzt genannten Risikofaktor (Wohnort unbekannt) ist das CI jedoch sehr weit. Unabhängige protektive Faktoren einer VR *E. faecium*-Kolonisation waren ein Alter von oder jünger als 45 Jahre sowie der Wohnsitz in Steglitz-Zehlendorf.

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Prävalenz von VR *E. faecium* zwischen den Erhebungsjahren 2014 und 2015. Die Abnahmemethodik der Rektalabstriche sowie die mikrobiologischen Diagnostikverfahren blieben in beiden Jahren gleich. Die signifikant höhere VR *E. faecium*-Prävalenz in Höhe von 1,5 pro 100 Studienteilnehmenden im Jahr 2015 im Vergleich zu 0,8 pro 100 Studienteilnehmenden im Jahr 2014 deckt sich mit der berichteten zunehmenden Verbreitung von VR *E. faecium* in den letzten Jahren (12). Während des Datenerhebungszeitraumes dieser Studie wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin gleichzeitig eine Forschungsarbeit zur Ausbreitung von VRE-Genclustern durchgeführt, die einen signifikanten Anstieg des VRE-Stamms mit dem Sequenztyp (ST) 117 und Clustertyp (CT) 71 um 36,7 % ( $p < 0,001$ ) im Zeitraum 2008 bis 2018 ergab (34). Daher kann die

steigende Prävalenz von VRE an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf den Anstieg des VRE-Stamms ST117 CT71 zurückgeführt werden.

Wie aus der Literatur bekannt (14, 35), wiesen auch in unserer Studie Patienten und Patientinnen mit einer vorangegangenen antibiotischen Therapie oder vorangegangenen Behandlung im Krankenhaus ein signifikant erhöhtes Risiko für eine rektale Besiedlung mit VR *E. faecium* auf. Dies stützt auch die Ergebnisse der eingangs beschriebenen ökologischen Studie über den Antibiotikagebrauch an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in den Jahren 2014 und 2015, welche den Zusammenhang zwischen dem Nachweis von nosokomialen VRE-Isolaten und der Anwendung von bestimmten Antibiotikagruppen wie z. B. Glykopeptide oder Carbapeneme aufzeigte (3). Diese beiden Antibiotikagruppen werden fast ausschließlich im stationären und nur äußerst selten im ambulanten Bereich angewendet. (36). In unserer Erhebung war der Großteil der VR *E. faecium*-kolonisierten Studienteilnehmenden in den letzten 6 Monaten in stationärer Behandlung gewesen (30 von 48 in Deutschland, 5 von 48 im Ausland). Daher kann vermutet werden, dass die antibiotische Therapie während eines vorangegangenen stationären Aufenthaltes für den Erwerb bzw. den Nachweis von VR *E. faecium* eine wichtige Rolle gespielt hat. Auch andere Antibiotika wie Flucloxacillin oder Piperacillin/Tazobactam, die häufiger im stationären als im ambulanten Setting eingesetzt werden, könnten mit VR *E. faecium* assoziiert sein (37). Der Median der Antibiotikaverbrauchsdichte belief sich 2014 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf 62,7 definierte Tagesdosen (DDD)/100 Patienten- und Patientinnentage. Dieser stieg im Jahr 2015 auf 71,4 DDD/100 Patienten- und Patientinnentage gefolgt von einer Reduktion in den Folgejahren 2016 bis 2017 (38). Währenddessen haben die Raten von VRE-Nachweisen bei Intensivpatienten und -patientinnen jedoch immer weiter zugenommen (39, 40). Folglich zeigt sich zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen Antibiotikaanwendung und VRE-Nachweis, doch könnten noch andere Umstände den allgemeinen Anstieg von VRE und insbesondere VR *E. faecium* beeinflussen (41).

Als interessanter protektiver Faktor einer VR *E. faecium*-Kolonisation vor stationärer Aufnahme stellte sich der Berliner Wohnsitz in Steglitz-Zehlendorf heraus. Ein möglicher Erklärungsansatz ist der Vergleich des sozioökonomischen Status innerhalb der Berliner Bezirke. In der deutschen sozialepidemiologischen Forschung wurde bereits beschrieben, dass selbst in einem Land mit hohem Einkommen wie Deutschland das Erkrankungsrisiko von Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status (SES)

signifikant höher ist als bei Personen mit mittlerem oder hohem SES (42). Der SES in Steglitz-Zehlendorf liegt höher als in den meisten anderen Berliner Bezirken (43). Es kann vermutet werden, dass ein hoher SES mit einer niedrigeren Kolonisationsrate mit VR *E. faecium* vor stationärer Aufnahme einhergeht. Jedoch handelt es sich hierbei nur um eine vorsichtige Annahme, da es sich bei dieser Studie nicht um eine soziologische Forschungsarbeit handelt.

Der CCI von VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden lag bei einem durchschnittlich hohen Wert von 5. Damit kann eine Assoziation einer Besiedlung mit VRE vor stationärer Aufnahme mit einem höheren CCI angenommen werden. Allerdings war der CCI, wie bereits erwähnt, in 6 von 48 Fällen der VRE-Kolonisationen nicht verfügbar, sodass der CCI nicht als Variable in die univariablen und multivariablen Analysen aufgenommen werden konnte. Nichtsdestotrotz sollte man in der Betreuung schwerkranker und immunsupprimierter Patienten und Patientinnen besonders aufmerksam sein und Kolonisationen bzw. Infektionen mit VRE oder anderen MRE rasch erkennen (44).

### 4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Speziesidentifizierung der VRE-positiven Rektalproben ergab ein Verhältnis von 93,8 % *E. faecium* zu 6,3 % *E. faecalis*. Die hierbei sehr hohe Quote von VR *E. faecium* beweist dessen wachsende klinische Bedeutung, die sich auch in den Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am Robert Koch-Institut (RKI) widerspiegelt. So stieg der Anteil einer Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* in klinischen Proben von 11,2 % (95 % CI 9,4-13,3 %) im Jahr 2014 auf 26,1 % (95 % CI 23,1-29,4 %) im Jahr 2017 (9). Damit übersteigt die deutsche Rate der Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* deutlich die durchschnittliche Rate von 17,3 % in ganz Europa (45, 46). Diese epidemiologischen Daten zu VRE beruhen allerdings auf klinischen Proben von hospitalisierten Patienten und Patientinnen, während unsere Studie sich mit der Prävalenz von VRE-Kolonisation bei stationärer Aufnahme auf Normalstationen befasst. Zu letzterem gibt es derzeit wenig publizierte Vergleichsdaten. Eine 2019 veröffentlichte dänische Forschungsarbeit von Skjot-Arkil et al. über die Prävalenz von MRE (inklusive VRE) bei Patienten und Patientinnen, die in den dortigen Rettungsstellen vorgestellt wurden, ergab eine Prävalenz einer VRE-Kolonisation von 0,4 auf 100 Studienteilnehmenden, welche sogar geringer als die hier nachgewiesene Prävalenz

von 1,2 auf 100 Studienteilnehmende ausfällt (14). Eine ebenso geringere Prävalenz der VRE-Kolonisation wurde in einer 2022 publizierten französischen Punktprävalenzstudie bestimmt. Die Prävalenz betrug hier 0,5 auf 100 Studienteilnehmende, erfasste allerdings in der Studienpopulation aus insgesamt 2.396 hospitalisierten Patienten und Patientinnen auch 379 Kinder (35). Eine weitere kürzlich veröffentlichte irische Punktprävalenzstudie berichtet über eine VRE-Prävalenz in Höhe von 0,98 % bei asymptomatischen, ambulanten Patienten und Patientinnen. Die Studienpopulation bestand hier aus Studienteilnehmenden, die sich zur elektiven Koloskopie vorgestellt hatten und vor dem Eingriff auf VRE gescreent wurden (47). Die niedrige Prävalenz der irischen Studie ist mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar.

Bezogen auf die Literatur konnten einige bereits bekannte begünstigende Umstände für die rektale Kolonisation mit VR *E. faecium* auch in unserer Arbeit identifiziert werden. So erfassten die eben genannten Studien aus Dänemark von Skjot-Arkil et al. und aus Frankreich von Grohs et al. ebenfalls vorangegangene antibiotische Therapien und vorangegangene Behandlungen im Krankenhaus als Risikofaktoren für eine VR *E. faecium*-Kolonisation (14, 35). Dazu ergab eine 2018 publizierte koreanische Studie ein höheres Risiko für eine VR *E. faecium*-Kolonisation bei Patienten und Patientinnen, die von einem Altenpflegeheim in die Rettungsstelle verlegt werden als bei Patienten und Patientinnen, die von einem Allgemeinkrankenhaus stammen (OR 8,0) (48). Dahingegen zeigte sich in einer Untersuchung in Singapur eine höhere VRE-Prävalenz bei Patienten und Patientinnen in Akutkrankenhäusern (14,2 %) als bei Patienten und Patientinnen in Altenpflegeheimen (0,8 %) (49). Infolgedessen scheint das Risiko einer VRE-Kolonisation nicht mit der Art der Gesundheitseinrichtung selbst, sondern eher mit dem CCI oder gesundheitlichem Status der Betroffenen zusammenzuhängen.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Diese Studie beinhaltet einige Limitationen. Zunächst beruhte die Risikofaktorenanalyse auf selbstberichteten Informationen der Studienteilnehmenden, wodurch verfälschte Erinnerungen der Teilnehmenden die Ergebnisse beeinflusst haben könnten (50). Um den Einfluss dieser Verzerrung zu reduzieren, wurde der Fragebogen auf das Auffassungsvermögen der Studienteilnehmenden zugeschnitten. Sollte das Ausfüllen



des Fragebogens durch die Studienteilnehmenden selbst nicht möglich gewesen sein, wurden die Fragen durch Studienpersonal mittels Interviews gemeinsam mit den Teilnehmenden beantwortet. Da es sich hier nicht um eine soziologische Forschungsarbeit handelt, ist die signifikant niedrigere Prävalenz einer VRE-Kolonisation bei Bewohnern des Berliner Bezirkes Steglitz-Zehlendorf als unsicher zu werten. Weiterhin war es den Studienteilnehmenden freigestellt, den Rektalabstrich selbst vorzunehmen. Allerdings wurden sie im Fall einer Selbstabnahme des Rektalabstriches durch das Gesundheitspersonal unterstützt. Die Sensitivität einer VRE-Bestimmung durch Rektalabstriche liegt bei ungefähr 60 % und wird durch die Konzentration von VRE im Stuhl bestimmt (51). Eine zu geringe Stuhlmenge durch den Einmalabstrich könnte daher zu einem falsch niedrigen Nachweis von VRE geführt haben. Darüber hinaus zeigt der VITEK® 2 (bioMérieux, Nürtingen, Deutschland) eine niedrigere Sensitivität in der Resistenzbestimmung als andere Methoden. Bei nicht eindeutigen Fällen wurde die Diagnostik daher um eine vanA/vanB-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analyse ergänzt. Trotz alledem könnten dieser Faktor ebenfalls zu einer falsch niedrigen VRE-Kolonisationsrate zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme beigetragen haben. Zuletzt handelt es sich bei dieser Studie um eine monozentrische Analyse einer großen Universitätsklinik, sodass nur begrenzt Schlussfolgerungen für nicht-universitäre Krankenhäuser der Tertiärversorgung gezogen werden sollten. Wie auch im internationalen Vergleich zeigt sich die Verbreitung von VRE innerhalb Deutschlands regional verschieden (52). Nichtsdestotrotz sind basierend auf dem medianen CCI der untersuchten Patienten- und Patientinnenkohorte die Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse und der allgemeine Trend der VRE-Verbreitung mit Nicht-Intensivstationen anderer deutscher Universitätskliniken vergleichbar (23).

Diese Forschungsarbeit weist folgende Stärken auf. Es wurde eine große Stichprobe von über 4.000 Studienteilnehmenden über einen langen Erfassungszeitraum von zwei aufeinanderfolgenden Jahren zur jeweils selben Jahreszeit erfasst. Auch die eingeschlossenen Stationen blieben in beiden Jahren gleich. In dieser Studie wurde mittels Rektalabstrichen die Prävalenz der rektalen Besiedlung mit VRE bei Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme untersucht. Bis dato gibt es sehr wenig Berichte über die Prävalenzraten von VRE oder VR *E. faecium* zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Diese Arbeit identifizierte zudem mögliche Risikofaktoren einer VR *E. faecium*-Kolonisation auf lokaler und regionaler Ebene, die

auf andere Umgebungen weltweit übertragen werden können. Außerdem wurde eine Nachbeobachtung von VRE-kolonisierten Studienteilnehmenden durchgeführt, um eventuelle Infektionen zu detektieren.

## 5. Schlussfolgerungen

In unserer Studie wiesen nur 1,2 % der Patienten und Patientinnen eine rektale Besiedlung mit VRE zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf eine Nicht-Intensivstation auf. Die Infektionsrate bei VRE-positiven Studienteilnehmenden war mit 2,1 % ebenfalls gering.

Dennoch gibt der Anstieg der Prävalenz von VRE bzw. VR *E. faecium* in den Jahren 2014 und 2015 einen Hinweis auf den epidemiologischen Trend von VR *E. faecium* in Deutschland. Um die weitere epidemiologische Entwicklung von VRE – insbesondere im stationären Setting – erfassen zu können, ist eine kontinuierliche Surveillance von nosokomialen Infektionen durch VRE essentiell.

Die Risikofaktorenanalyse unserer Studie identifizierte hämatoonkologische und strahlentherapeutische Stationen als Risikobereiche für ein signifikant gehäuftes Auftreten einer VR *E. faecium*-Kolonisation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Diese Patienten- und Patientinnenpopulation weist aufgrund ihrer schweren chronischen Erkrankungen bzw. starker Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer nosokomialen Infektion mit VRE sowie komplizierte Verläufe auf, sodass insbesondere in diesen Risikobereichen die Identifizierung VR *E. faecium*-kolonisierter Patienten und Patientinnen sowie die Umsetzung von Maßnahmen zur Verhinderung einer weiteren Übertragung von großer Bedeutung sind. Dabei sollten zusätzliche Präventionsmaßnahmen wie intensivierete Umgebungsreinigung und -desinfektion, antiseptische Waschungen und regelmäßige Messungen der Händehygiene-Compliance in Erwägung gezogen werden.

Zudem konnten bereits bekannte Risikofaktoren einer VR *E. faecium*-Kolonisation in der Risikofaktorenanalyse bestätigt werden. Hier zeigte sich, dass eine Antibiotikaaanwendung in den sechs Monaten vor einer Krankenhausaufnahme einen wichtigen Einflussfaktor darstellte. Folglich spielt eine adäquate Antibiotikaaanwendung nicht nur in der stationären, sondern auch in der ambulanten Versorgung eine entscheidende Rolle in der Prävention von VR *E. faecium*. Dies könnte mittels Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmen erzielt werden.

Des Weiteren zeigten Patienten und Patientinnen, die in den Monaten vor der stationären Aufnahme in Einrichtungen der Rehabilitation oder der Krankenversorgung versorgt worden waren, ein erhöhtes Risiko für eine VR *E. faecium*-Kolonisation. Die Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse unserer Studie geben somit Hinweise für ein gezieltes

Screening von Patienten und Patientinnen mit einem gegebenen Risiko für eine VRE-Kolonisation.

## Literaturverzeichnis

1. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, Garber G. 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.
2. 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.
3. Remschmidt C, Behnke M, Kola A, Pena 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;6:95.
4. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Abschlussbericht. 2017. [https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202016/PPS\\_2016\\_Abschlussbericht\\_20.07.2017.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf) Accessed August 17, 2022.
5. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2018;61(10):1310-61.
6. Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection.* Boston 2014.
7. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46-65.
8. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence,*

- Rheinbach, 2016. <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf> Accessed August 17, 2022.
9. Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, Eckmanns T, Reuss A. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:147.
  10. Weber RE, Bender JK, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update 2019/2020. *Epid Bull* 2021;27:32 -42. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/27\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/27_21.pdf?__blob=publicationFile) Accessed November 11, 2022.
  11. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N, Group WHOPPLW. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
  12. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf> Accessed August 17, 2022.
  13. 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.
  14. Skjot-Arkil H, Mogensen CB, Lassen AT, Johansen IS, Chen M, Petersen P, Andersen KV, Ellermann-Eriksen S, Moller JM, Ludwig M, Fuglsang-Damgaard D, Nielsen FE, Petersen DB, Jensen US, Rosenvinge FS. Carrier prevalence and risk factors for colonisation of multiresistant bacteria in Danish emergency departments: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019;9(6):e029000.
  15. Buetti N, Wassilew N, Rion V, Senn L, Gardiol C, Widmer A, Marschall J, for S. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: a nation-wide survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:16.

16. Liese J, Schule L, Oberhettinger P, Tschorner L, Nguyen T, Dorfel D, Vogel W, Marschal M, Autenrieth I, Willmann M, Peter S. 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).
17. Schroder C, Pena Diaz LA, Rohde AM, Piening B, Aghdassi SJS, Pilarski G, Thoma N, Gastmeier P, Leistner R, Behnke M. Lean back and wait for the alarm? Testing an automated alarm system for nosocomial outbreaks to provide support for infection control professionals. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227955.
18. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM, Shea. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(5):362-86.
19. Hospital Infection Control Practices Advisory C. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(2):105-13.
20. 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.
21. Sprague E, Reynolds S, Brindley P. Patient Isolation Precautions: Are They Worth It? *Can Respir J.* 2016;2016:5352625.
22. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Institut für Hygiene und Umweltmedizin. Die 10 wichtigsten Informationen zur Infektionsprävention an der Charité Berlin. 2015. [https://hygiene.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc05/hygiene/PDFs/10\\_Regeln\\_100x148\\_Druck.pdf](https://hygiene.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/hygiene/PDFs/10_Regeln_100x148_Druck.pdf) Accessed March 12, 2023.
23. Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, Kipnis M, Schroder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201548.
24. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, Kern WV, Knobloch JK, Mischnik A, Obermann B, Querbach C, Peter S, Schneider C, Schroder W, Schwab F, Tacconelli E, Wiese-Posselt M, Wille T, Willmann M,

- Seifert H, Zweigner J, Group D-AS. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2957-63.
25. Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant Enterococci faecium upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control.* 2021;16:Doc06.
26. World Health Organization. About WHO - Who we are - Regional offices; 2022. <https://www.who.int/about/who-we-are/regional-offices> Accessed August 17, 2022.
27. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
28. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol.* 1995;33(1):24-7.
29. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_12.0/Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0/Breakpoint_Tables.pdf) Accessed September 13, 2022. [
30. Patel R, Uhl JR, Kohner P, Hopkins MK, Cockerill FR, 3rd. Multiplex PCR detection of vanA, vanB, vanC-1, and vanC-2/3 genes in enterococci. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):703-7.
31. Surveillance von nosokomialen Infektionen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2020;63(2):228-41.
32. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Neufassung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 (AMB Charité Nr. 092, S. 658). 2018. [https://www.charite.de/fileadmin/user\\_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2018/AMB180329-208.pdf](https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2018/AMB180329-208.pdf) Accessed September 19, 2022.



33. Zhou X, Willems RJL, Friedrich AW, Rossen JWA, Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):130.
34. Weber A, Maechler F, Schwab F, Gastmeier P, Kola A. Increase of vancomycin-resistant Enterococcus faecium strain type ST117 CT71 at Charite - Universitätsmedizin Berlin, 2008 to 2018. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):109.
35. Grohs P, Vilfaillot A, Zahar JR, Barbut F, Frange P, Casetta A, Moulin V, Lawrence C, Baune P, Bourgeois C, Bouffier A, Laussucq C, Sienzonit L, Picard S, Podglajen I, Kassis-Chikhani N. Faecal carriage of multidrug-resistant bacteria and associated risk factors: results from a point prevalence study. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2667-78.
36. Ramona H, Schulz M, Bätzing J. Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich. [www.versorgungsatlas.de](http://www.versorgungsatlas.de). 2014;2014:1-39.
37. Kampmeier S, Kossow A, Clausen LM, Knaack D, Ertmer C, Gottschalk A, Freise H, Mellmann A. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients - a prospective longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:103.
38. Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2400-4.
39. 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.
40. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). Vancomycin resistance rates in E. faecium isolates, 2001-2017, Germany. 2019. <http://sari.eu-burden.info/auswertung/pages/vre.php> Accessed August 17, 2022.
41. Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK, group VREs. Thirty years of VRE in Germany - "expect the unexpected": The view

- from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100732.
42. Lampert T, Richter M, Schneider S, Spallek J, Dragano N. [Social inequality and health: Status and prospects of socio-epidemiological research in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(2):153-65.
  43. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. *Regionaler Sozialbericht Berlin und Brandenburg* 2017. Potsdam: AfS; 2017. [https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/pdf/SP\\_Sozialbericht-000-000\\_DE\\_2017\\_BBB.pdf](https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/pdf/SP_Sozialbericht-000-000_DE_2017_BBB.pdf) Accessed March 3, 2020.
  44. 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.
  45. Klare I, Bender JK, Koppe U, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland – Update 2015/2016. *Epid Bull* 2017;46:519 – 527 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-063.
  46. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018.* Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> Accessed August 17, 2022.
  47. Croughan S, O’Cronin D, O’Brien D, Roberts F, Underwood S, O’Connell J, Jackson A, McCarthy J, Fahey S. Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients Attending for Colonoscopy: An Estimate of Community Prevalence. *Ir Med J.* 2022;115(8):649.
  48. Kim HS, Kim DH, Yoon HJ, Lee WJ, Woo SH, Choi SP. Factors Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization in Patients Transferred to Emergency Departments in Korea. *J Korean Med Sci.* 2018;33(48):e295.
  49. Tan D, Htun HL, Koh J, Kanagasabai K, Lim JW, Hon PY, Ang B, Chow A. Comparative Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in an Acute-Care Hospital and Its Affiliated Intermediate- and Long-Term Care Facilities in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12).
  50. Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health (Oxf).* 2005;27(3):281-91.

51. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 2002;34(2):167-72.
52. 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.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Minh Trang Bui, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Prävalenz und Risikofaktoren für die Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterococci faecium bei Aufnahme in die Charité – Universitätsmedizin Berlin (Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant Enterococci faecium upon admission to the Charité – Universitätsmedizin Berlin)* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Minh Trang Bui hatte folgenden Anteil an folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

**Bui MT**, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2021;16:Doc06. <https://dx.doi.org/10.3205/dgkh000377>

### Beitrag im Einzelnen:

Selbstständige, umfassende Literaturrecherche. Maßgebliche Verfassung des ersten Entwurfs des Manuskripts der Publikation inklusive der Abbildung 1 und Tabellen 1, 2 und 3 sowie die Verfassung des ersten Entwurfs des Abstracts. Mithilfe bei der Überarbeitung des eingereichten Manuskriptes anhand der Kommentare der Reviewer.

### Publikation 2:

Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, **Bui MT**, Martin N, Kipnis M, Schroder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548>

### Beitrag im Einzelnen:

Mithilfe bei der Überarbeitung des eingereichten Manuskriptes inklusive der Tabellen 1, 3, 4 und S2.

### Publikation 3:

Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, **Bui MT**, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2400-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>

### Beitrag im Einzelnen:

Mithilfe bei der Überarbeitung des eingereichten Manuskriptes inklusive der Tabellen 1 und 2.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 1

Das Journal GMS Hygiene and Infection Control ist nicht in der Journal Summary List des Jahres 2020 aufgeführt, daher kann keine Angabe zum Journal Impact Factor oder Eigenfactor Score gemacht werden. Ein Screenshot des Journal Citation Report ist Abbildung 1 und 2 zu entnehmen.

× CLOSE JOURNAL INFORMATION

### GMS HYGIENE AND INFECTION CONTROL

JCR Category	Category Quartile

Source: Journal Citation Reports [Learn more](#)

If you have access to Journal Citation Reports™ through your institution's subscription, you can view the latest Journal Impact Factor™ and additional metrics to better understand a journal's content and audience.

**Journal Citation Indicator™**

0.69	NaN
	<b>0.71</b>

JCI Category	Category Rank	Category Quartile
PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH <i>in ESCI edition</i>	185/392	Q2

The Journal Citation Indicator is a measure of the average Category Normalized Citation Impact (CNCI) of citable items (articles and reviews) published by a journal over a recent three year period. It is used to help you evaluate journals based on other metrics besides the Journal Impact Factor (JIF). [Learn more](#)

**Abbildung 1:** Screenshot des Journal Citation Report von Clarivate Analytics. Für die Fachzeitschrift ist der Rang der Zeitschrift im Fachgebiet „Public, Environmental and Occupational Health“ angegeben. Das Journal GMS Hygiene and Infection Control befindet sich auf Platz 185 von insgesamt 392 gelisteten Journalen und gehört somit zu den beiden oberen Quartilen (obere 50 Prozent) der gelisteten Journale. Es besitzt zudem einen Journal Citation Indicator von 0,69. *Abbildung 1 entstammt folgender Internetadresse: <https://www.webofscience.com> Accessed December 8, 2022.*

# GMS Hygiene and Infection Control

Open Access since 2013

ISSN  
2196-5226

EISSN  
2196-5226

JCR ABBREVIATION  
GMS HYG INFECT CONTR

ISP ABBREVIATION  
GMD Hyg. Infect. Control

## Journal information

EDITION  
Emerging Sources Citation Index (ESCI)

CATEGORY  
PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH - ESCI

LANGUAGES  
English

REGION  
GERMANY (FED REP GER)

1ST ELECTRONIC JCR YEAR  
2020

## Publisher information

PUBLISHER  
GERMAN MEDICAL SCIENCE-GMS

ADDRESS  
UBIERSTRASSE 20, DUESSELDORF  
40223, GERMANY

PUBLICATION FREQUENCY  
1 issue/year

## Journal's performance

### Journal Citation Indicator (JCI)

0.69

The Journal Citation Indicator (JCI) is the average Category Normalized Citation Impact (NCI) of citable items (articles & reviews) published by a journal over a recent three-year period. The average JCI in a category is 1. Journals with a JCI of 1.5 have 50% more citation impact than the average in that category. It may be used alongside other metrics to help you evaluate journals. [Learn more](#)

### Total Citations

566

The total number of times that a journal has been cited by all journals included in the database in the JCR year. Citations to journals listed in JCR are compiled annually from the JCR years combined databases, regardless of which JCR edition lists the journal.

**Abbildung 2: Screenshot des Journal Citation Report von Clarivate Analytics. Es besitzt einen Journal Citation Indicator von 0,69.**

**Abbildung 2 entstammt folgender Internetadresse:** <https://jcr.clarivate.com/jcr-ipc/journal-profile?journal=GMS%20HYG%20INFECT%20CONTR&year=2021&fromPage=%2Fjcr%2Fhome>

Accessed December 8, 2022.

## Druckexemplar der Publikation 1

**Die Publikation 1 ist auf den folgenden Seiten wie folgt abgebildet:**

**Seiten 42-57:**

Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Märtin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. GMS Hyg Infect Control. 2021;16:Doc06.  
<https://dx.doi.org/10.3205/dgkh000377>



# Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital

## Prävalenz und Risikofaktoren für die Kolonisation mit Vancomycin-resistenten *Enterococci faecium* bei der Aufnahme in Deutschlands größter Universitätsklinik

### Abstract

**Background:** Hospital-acquired infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) are emerging globally. The aims of our study were to estimate VRE colonisation prevalence in patients upon admission, to determine possible risk factors for VR *E. faecium* acquisition that already exist in the outpatient setting, and to monitor whether VRE-colonised patients developed a VRE infection during their current hospital stay.

**Methods:** In 2014 and 2015, patients admitted to non-intensive care units were screened for rectal VRE carriage. The study patients filled out a questionnaire on potential risk factors. Analyses were restricted to VR *E. faecium* carriage. All patients with VRE colonisation were retrospectively monitored for infections with VRE during their current hospital stay.

**Results:** In 4,013 enrolled patients, the VRE colonisation prevalence upon admission was 1.2% (n=48), and colonisation prevalence was 1.1% (n=45) for VR *E. faecium*. Only one VRE-colonised patient developed an infection with the detection of a VRE, among others. Colonisation with VR *E. faecium* was associated with current antibiotic use. Risk factors of VR *E. faecium* colonisation upon admission were increasing age, previous colonisation or infection with multidrug resistant organisms, sampling year 2015, and, within the previous six months, antibiotic exposure, a stay at a rehabilitation center, and a hospital stay.

**Conclusions:** We observed that antibiotic treatment which occurred prior admission influenced VR *E. faecium* prevalence upon admission. Thus, wise antibiotic use in outpatient settings plays a major role in the prevention of VR *E. faecium* acquisition.

**Keywords:** vancomycin-resistant enterococcus, vancomycin-resistant *E. faecium*, admission prevalence, risk factors

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Krankenhausinfektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) nehmen weltweit deutlich zu. Ziel unserer Studie war es, die Prävalenz der VRE-Kolonisation bei Patienten zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme zu bestimmen, mögliche Risikofaktoren für den Erwerb von VR *E. faecium*, die bereits im ambulanten Bereich bestehen können, zu beschreiben und nachzuverfolgen, ob VRE-kolonisierte Patienten während ihres aktuellen Krankenhausaufenthalts eine VRE-Infektion entwickeln.

**Methoden:** In den Jahren 2014 und 2015 wurden Patienten, die auf Nicht-Intensivstationen aufgenommen wurden, auf rektale VRE-Kolonisation untersucht. Die Studienpatienten füllten einen Fragebogen zu potenziellen Risikofaktoren aus. Nachfolgende Analysen wurden auf VR *E. faecium* Trägertum beschränkt. Alle Patienten mit VRE-Kolonisa-

Minh Trang Bui<sup>1</sup>  
 Anna M. Rohde<sup>1,2</sup>  
 Frank Schwab<sup>1</sup>  
 Nayana Martin<sup>1</sup>  
 Marina Kipnis<sup>1</sup>  
 Anne-Cathérine Boldt<sup>1</sup>  
 Michael Behnke<sup>1</sup>  
 Luisa A. Denkel<sup>1</sup>  
 Axel Kola<sup>1</sup>  
 Janine Zweigner<sup>1,3</sup>  
 Petra Gastmeier<sup>1,2</sup>  
 Miriam Wiese-Posselt<sup>1,2</sup>

1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health; Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, Germany

2 German Center for Infection Research (DZIF), Braunschweig, Germany

3 University Hospital Cologne, Department of Infection Control and Hygiene, Cologne, Germany

tion wurden retrospektiv auf Infektionen mit VRE im Rahmen des aktuellen Krankenhausaufenthaltes nachverfolgt.

**Ergebnisse:** Bei 4.013 in die Studie aufgenommenen Patienten betrug die VRE-Kolonisationprävalenz bei der Aufnahme 1,2% (n=48) und die für VR *E. faecium* 1,1% (n=45). Nur ein Patient mit Nachweis von VRE bei Aufnahme entwickelte während des stationären Aufenthaltes eine Infektion mit Nachweis von VRE. Die VR *E. faecium*-Kolonisation war mit dem aktuellen Antibiotikaeinsatz assoziiert. Risikofaktoren für eine VR *E. faecium*-Kolonisation bei stationärer Aufnahme waren zunehmendes Alter, eine frühere Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Erregern, und Probenentnahme im Jahr 2015. Folgende Faktoren der letzten sechs Monate waren zudem mit VR *E. faecium*-Kolonisation assoziiert: Antibiotikaeinnahme, Aufenthalt in einem Rehabilitationszentrum und Krankenhausaufenthalt.

**Schlussfolgerungen:** Wir beobachteten, dass eine antibiotische Behandlung, die vor der stationären Aufnahme erfolgte, die VR *E. faecium*-Prävalenz bei Aufnahme beeinflusste. Daraus kann geschlossen werden, dass der weise Einsatz von Antibiotika im ambulanten Versorgungsbereich eine wichtige Rolle bei der Prävention von VR *E. faecium*-Kolonisation spielt.

**Schlüsselwörter:** Vancomycin-resistente Enterokokken, Vancomycin-resistente *E. faecium*, Prävalenz bei stationärer Aufnahme, Risikofaktoren

## Introduction

Hospital-acquired (HA) infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) are increasing globally. In 2018, the World Health Organization (WHO) ranked vancomycin-resistant (VR) *Enterococcus (E.) faecium* as a pathogen of high priority for research and development of effective drugs [1]. The results of a point prevalence survey of HA infections in Germany in 2016 showed that, of 1,817 patients with HA infection and concurrent pathogen detection, *E. faecalis* was identified in 6.9% of the cases and *E. faecium* in 5.7% [2]. In Europe, the population-weighted mean percentage for vancomycin resistance in *E. faecium* isolates increased from 10.4% in 2014 to 17.3% in 2018 [3]. Nosocomial dissemination of VRE, as well as antibiotic treatment, have been discussed as reasons for HA VRE infections. Data on antibiotic use at our hospital suggests that the risk of HA VRE detection in clinical samples is associated with the use of glycopeptide or carbapenem antibiotics [4]. Patients infected with VRE or patients merely colonised by VRE were considered the source of transmission in hospital outbreaks [5], [6], [7]. Nevertheless, reducing infection-control measures in VRE colonised patients, such as single-room contact isolation or the use of personal protective clothing by healthcare staff in hospitals, has been discussed since the infection rate in VRE colonised patients is low and the impact of VRE colonisation or infection on mortality remains unclear [8], [9], [10]. Moreover, other risk factors for VRE colonisation and infection have been considered, such as prolonged hospital stay, underlying diseases or comorbidities (e.g. cancer, diabetes mellitus, and renal failure), and immuno-suppression [4], [11], [12], [13]. Public health authorities have emphasised

the need for better knowledge on the epidemiology of VRE in order to develop prevention and infection control strategies [1], [3].

To address that need, our study aimed to estimate VRE colonisation prevalence in patients upon admission and to determine possible risk factors for VRE or VR *E. faecium* colonisation that already exist prior to hospitalisation. Patient follow-up was performed to monitor subsequent VRE infections and to identify possible influencing factors. In recent years, *E. faecium* in particular has rapidly developed into a worldwide nosocomial pathogen, because it has successfully adapted to conditions in a nosocomial environment and has acquired resistance to glycopeptides [14]. Therefore, we focused our risk analysis on VR *E. faecium*.

## Methods

### Setting

Our study is based on a sub-population of the Antibiotic Therapy Optimization Study (ATHOS), which was conducted in six German university hospitals from January 1, 2014 to December 31, 2015 [15], [16]. The Charité is one of Europe's largest university hospitals with about 3,000 beds distributed over three separate clinic sites. In addition to the ATHOS-wide admission prevalence screening, at Charité University Clinic, we performed patient follow-up to assess subsequent VRE infection. The study was approved by the ethics committee of the Charité University Hospital of Berlin under the approval number EA4/018/14. Patients granted informed consent prior to inclusion.

## Participants, questionnaire, and follow-up

Adult patients (18 years or older) who had been admitted to non-intensive care units (non-ICUs) at all three sites of Charité University Hospital were screened for rectal colonisation of multidrug resistant organisms (MDRO) and followed-up for VRE infection. Patients hospitalised in ICUs or general psychiatric, dermatology, otorhinolaryngology, ophthalmology, paediatric and obstetric wards were excluded from the study [16], [17].

The enrollment methodology has been described previously [16]. In brief, rectal swabs were taken within three days of admission (day of admission=day 1) either by the healthcare staff or under supervision by the patients themselves. In addition, each patient answered a questionnaire on potential risk factors (see Attachment 1 Appendix A for questionnaire) [16]. Data on place of residence (district of Berlin), nationality classified by WHO region, ward of admission, acquisition of an infection during the current hospital stay, and anamnestic data as defined by the Charlson comorbidity index (CCI) were extracted from electronic patient files [18].

## Laboratory methods

Rectal samples were transferred onto a blood agar plate (Columbia Agar +5% sheep blood, bioMérieux, Nürtingen, Germany) as well as a ChromID VRE agar plate (bioMérieux, Nürtingen, Germany). All pathogens cultivated on selective culture media were identified down to species level using VITEK2 (bioMérieux, Nürtingen, Germany). Antimicrobial susceptibility testing was also performed with VITEK2. Enterococci were classified as susceptible or resistant to glycopeptides based on minimal inhibitory concentrations according to the breakpoints of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [19], [20]. Non-susceptibility was regarded as resistance. Very experienced laboratory personnel performed the laboratory testing. Any conflicting results were resolved by multiplex VanA/B-PCR [20], [21].

## Definitions

Patients who tested positive for VRE in their rectal samples upon admission and with absence of VRE in a clinical specimen (e.g., urine or blood) were defined as VRE colonised. The case was defined as a VRE infection if the electronic patient files reported a patient's clinical specimen to be positive for VRE upon admission or VRE were detected in a clinical specimen during the current hospital stay, with additional signs and symptoms of infection as determined by a clinician and followed by adequate antimicrobial therapy.

## Statistical analysis

The number of patients who tested positive for VRE and VR *E. faecium* per 100 patients screened upon admission defined the VRE and VR *E. faecium* prevalence rate, respectively. In the descriptive analysis, numbers and percentages were calculated as well as probability values using the Chi-squared or Fisher's exact test. The CCI is only reported descriptively. In the multivariable analysis, logistic regression models were applied to identify risk factors for colonisation by VR *E. faecium* upon admission. The following patient-based parameters were considered in the analyses: sex (male/female); age ( $\leq 45$ , 46–55, 56–65, 66–75 or  $>75$ ); prior MDRO (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae (3GCRE), carbapenem-resistant enterobacteriaceae, and/or VRE) colonisation/infection; current antibiotic use, antibiotic use in the previous six months; travel abroad in the previous six months inside or outside Europe; a stay at a rehabilitation center or long-term care facility (LTCF) during the previous six months; a hospital stay during the previous six months; occupational or private contact with animals; and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) with antacids or proton-pump inhibitors during the previous six months. Parameters were categorised as "no" (reference), "yes" or "unknown." In multivariable analysis, the category "unknown" was allocated to "no". The variable "ward of admission" was grouped as described in the Attachment 2, Appendix B.

The following parameters, which were identified by means of the electronic patient files, were included as binary variables: place of residence (unknown, not Berlin, and the districts of Berlin (Attachment 2, Appendix B)) and nationality classified by WHO region (Attachment 2, Appendix B).

In the multivariable analysis, the model-building strategy was performed stepwise backward, and the significance level for excluding a parameter from the model was  $p=0.05$ . For epidemiological reasons, age and sex were included in all models. P-values  $<0.05$  were considered significant. All analyses were performed using SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) and SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Results

### Study participants

In the study periods in 2014 and 2015, 4,013 patients total were included in the prevalence study. Initially, 4,168 patients enrolled. However, because of a sample taken more than three days after admission ( $n=57$ ), withdrawal of the written consent of 25 participants, and patients with insufficient data ( $n=73$ ), 155 participants dropped out of our study cohort (see Figure 1). Of 4,013 patients, 2,007 (50.0%) were female. Median age was 62 years

Patient flow, VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015

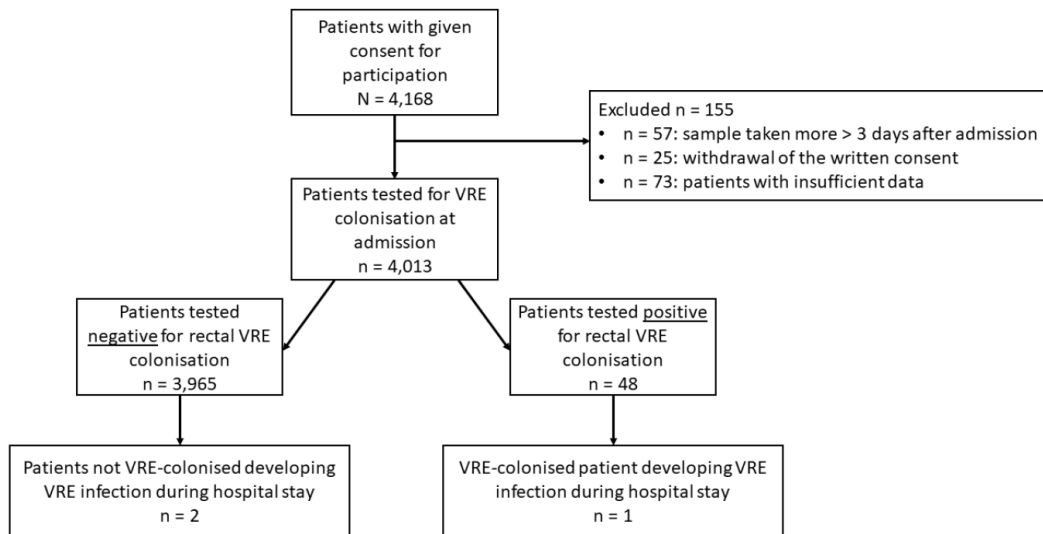


Figure 1: Patient flow, VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015

(inter quartile range (IQR 50–73). The CCI, available for 3,900 patients (97.1%), was three (IQR 1–5).

### Patients with VRE colonisation upon admission

VRE colonisation prevalence upon admission was 1.2 per 100 patients screened (n=48). In four patients, 3GCRE was also detected. Of the 48 VRE samples, *E. faecium* was detected in 45 (93.75%) and *E. faecalis* in three (6.25%). The median age of VRE-colonised patients was 71 years (IQR 59-75.5). Of these, 22 patients (46%) were female. The CCI in VRE-colonised patients was 5 (IQR 3-7); however, in 6 of 48 patients, the CCI was not available. Therefore, CCI was not considered in further analyses.

### VRE infections during the hospital stay

Only one patient who was VRE colonised upon admission developed a polymicrobial wound infection from a vancomycin-resistant strain of *E. faecium*, non-resistant *E. faecium*, *Streptococcus sanguinis*, and *Klebsiella oxytoca* (Figure 1). Unfortunately, a genome analysis and comparison of the VRE strain upon admission and the VRE strain causing the wound infection were not possible. Two patients without rectal VRE detection upon admission developed a VRE infection during their hospital stay.

### Risk factors of VR *E. faecium* colonisation at admission

As already mentioned, we restricted the descriptive and risk factor analyses on VR *E. faecium*. Data from the descriptive analysis of patient demographics is shown in Table 1; data on possible risk factors recorded in the

patients' questionnaire is given in Table 2. The frequency of VR *E. faecium* colonisation was not associated with sex. However, it increased with age. Moreover, admission to a haematology/oncology ward (VR *E. faecium* prevalence per 100 patients 2.7, p-value (p) 0.038) or a radiation therapy ward (5.0, p 0.019), a rectal probe taken in 2015 as opposed to 2014 (prevalence 1.5 versus 0.8, p=0.27), and place of residence in the Berlin district Reinickendorf (2.9, p=0.006) or unknown place of residence (9.1, p=0.012) were significantly associated with the occurrence of rectal VR *E. faecium* (Table 1).

Based on the data from the questionnaires, the following parameters were identified as possible risk factors: current antibiotic use (at the time of the questionnaire), previous colonisation or infection with MDRO, and – in the previous six months – antibiotic exposure, travelling abroad, a stay at a rehabilitation center or hospital, and treatment for GERD (Table 2).

The results of the multivariable logistic regression model are shown in Table 3. Age 45 or younger and being a resident of the Berlin district Steglitz-Zehlendorf seemed to lower the likelihood for VR *E. faecium* colonisation upon admission. Moreover, a high odds ratio (OR) of 11.90 for VR *E. faecium* colonisation was reported for patients whose place of residence was unknown. However, there is a very broad 95% confidence interval (CI) of 1.12 to 126.99. Current exposure to antibiotics as well as during the previous six months and prior to MDRO colonisation or infection, regardless of the species, were confirmed as risk factors for VR *E. faecium* acquisition. Furthermore, a stay at a rehabilitation center and a hospital during the previous six months was identified as a risk factor. Sampling the rectal probes in the year 2015 as opposed to 2014 continued to be significantly associated with

**Table 1: Descriptive analysis of demographic data of 4,013 patients screened for VRE colonisation upon admission to Germany's largest university hospital; patients stratified by positive or negative VR *E. faecium* status; VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015**

Parameter	Category	Total	Negative	Positive	VR <i>E. faecium</i> prevalence	p-value
Patient	all	4,013 (100%)	3,968 (100%)	45 (100%)	1.1	
3GCRE at admission	3GCRE negative	3,598 (89.7%)	3,557 (89.6%)	41 (91.1%)	1.1	0.748
	3GCRE positive	415 (10.3%)	411 (10.4%)	4 (8.9%)	1.0	
Year of rectal probe	2014	1,994 (49.7%)	1,979 (49.9%)	15 (33.3%)	0.8	<b>0.027*</b>
	2015	2,019 (50.3%)	1,989 (50.1%)	30 (66.7%)	1.5	
Sex	Male	2,006 (50%)	1,983 (50%)	23 (51.1%)	1.1	0.880
	Female	2,007 (50%)	1,985 (50%)	22 (48.9%)	1.1	
Age [years]	≤45	772 (19.2%)	771 (19.4%)	1 (2.2%)	0.1	<b>0.014*</b>
	46–55	704 (17.5%)	699 (17.6%)	5 (11.1%)	0.7	
	56–65	827 (20.6%)	814 (20.5%)	13 (28.9%)	1.6	
	66–75	1,002 (25%)	985 (24.8%)	17 (37.8%)	1.7	
	>75	708 (17.6%)	699 (17.6%)	9 (20%)	1.3	
Wards of admission	Anesthesiology	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0	0.915
	Cardiology	728 (18.1%)	719 (18.1%)	9 (20%)	1.2	0.745
	Dental and oral medicine	268 (6.7%)	267 (6.7%)	1 (2.2%)	0.4	0.229
	Gastroenterology	683 (17%)	674 (17%)	9 (20%)	1.3	0.593
	General surgery	91 (2.3%)	89 (2.2%)	2 (4.4%)	2.2	0.324
	Gynecology	118 (2.9%)	117 (2.9%)	1 (2.2%)	0.8	0.774
	Hematology/oncology	186 (4.6%)	181 (4.6%)	5 (11.1%)	2.7	<b>0.038*</b>
	Interdisciplinary unit	81 (2%)	81 (2%)	0 (0%)	0.0	0.333
	Nephrology	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0.0	0.915
	Nephrology II	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0.0	0.915
	Neurosurgery	168 (4.2%)	166 (4.2%)	2 (4.4%)	1.2	0.931
	Neurology	363 (9%)	363 (9.1%)	0 (0%)	0.0	<b>0.033*</b>
	Orthopedics	352 (8.8%)	345 (8.7%)	7 (15.6%)	2.0	0.106
	Radiation therapy	40 (1%)	38 (1%)	2 (4.4%)	5.0	<b>0.019*</b>
	Transplant surgery	43 (1.1%)	42 (1.1%)	1 (2.2%)	2.3	0.451
	Trauma surgery	650 (16.2%)	647 (16.3%)	3 (6.7%)	0.5	0.081
Urology	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.854	
Vascular surgery	236 (5.9%)	233 (5.9%)	3 (6.7%)	1.3	0.822	
Places of residence (Berlin districts)	Charlottenburg-Wilmersdorf	297 (7.4%)	290 (7.3%)	7 (15.6%)	2.4	<b>0.036*</b>
	Friedrichshain-Kreuzberg	122 (3%)	121 (3%)	1 (2.2%)	0.8	0.748
	Lichtenberg	89 (2.2%)	87 (2.2%)	2 (4.4%)	2.2	0.308
	Marzahn-Hellersdorf	95 (2.4%)	94 (2.4%)	1 (2.2%)	1.1	0.949
	Mitte	407 (10.1%)	404 (10.2%)	3 (6.7%)	0.7	0.437
	Neukölln	194 (4.8%)	194 (4.9%)	0 (0%)	0.0	0.128
	Pankow	183 (4.6%)	182 (4.6%)	1 (2.2%)	0.5	0.450
	Reinickendorf	238 (5.9%)	231 (5.8%)	7 (15.6%)	2.9	<b>0.006*</b>
	Spandau	106 (2.6%)	105 (2.6%)	1 (2.2%)	0.9	0.860
	Steglitz-Zehlendorf	710 (17.7%)	707 (17.8%)	3 (6.7%)	0.4	0.051
	Tempelhof-Schöneberg	474 (11.8%)	468 (11.8%)	6 (13.3%)	1.3	0.750
	Treptow-Köpenick	133 (3.3%)	131 (3.3%)	2 (4.4%)	1.5	0.670
	Not Berlin	954 (23.8%)	944 (23.8%)	10 (22.2%)	1.0	0.806
	Don't know	11 (0.3%)	10 (0.3%)	1 (2.2%)	9.1	<b>0.012*</b>

(Continued)

**Table 1: Descriptive analysis of demographic data of 4,013 patients screened for VRE colonisation upon admission to Germany's largest university hospital; patients stratified by positive or negative VR *E. faecium* status; VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015**

Parameter	Category	Total	Negative	Positive	VR <i>E. faecium</i> prevalence	p-value
Regions of origin	African Region	2 (0%)	2 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.880
	Eastern Mediterranean Region	12 (0.3%)	12 (0.3%)	0 (0%)	0.0	0.712
	European Region	2,736 (68.2%)	2,703 (68.1%)	33 (73.3%)	1.2	0.455
	Region of Americas	7 (0.2%)	7 (0.2%)	0 (0%)	0.0	0.778
	South-East Asian Region	1 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0.0	0.915
	Western Pacific Region	2 (0%)	2 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.880
	Don't know	1,253 (31.2%)	1,241 (31.3%)	12 (26.7%)	1.0	0.507

P-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test.

\*  $p \leq 0.05$  was considered significant.

The parameters place of residence, ward of admission and region of origin were dummy-coded.

VR *E. faecium*: vancomycin-resistant *Enterococcus (E.) faecium*; 3GCRE: third-generation cephalosporin resistant enterobacteriaceae.

rectal VR *E. faecium* detection in the multivariable analysis (Table 3).

## Discussion

In Germany, VR *E. faecium* infections are increasing [22]. Data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance System show a continuous increase of the proportion of VR *E. faecium* in clinical material isolates from 11.2% (95% CI 9.4–13.3%) in 2014 to 26.1% (95% CI 23.1–29.4%) in 2017 [22]. Thus, the German rate of vancomycin resistance in *E. faecium* exceeded the overall mean rate of 17.3% in Europe [3], [23]. This epidemiological VRE data is based on clinical invasive samples of hospitalised patients. In our study, we report prevalence data on VRE colonisation upon admission to non-ICUs, which until now rarely appear in published data. Recently, a Danish study on MDRO (including VRE) prevalence in patients who were admitted to an emergency department (ED) reported a VRE colonisation prevalence of 0.4 per 100 patients tested [24], which is even lower than the prevalence of 1.2 determined in our study. The lower VRE prevalence in Denmark can be explained by a lower level of vancomycin resistance in enterococci of clinical invasive samples of hospitalised patients. In 2018, vancomycin resistance in *E. faecium* was 12.5% in Denmark compared to 23.8% in Germany. In Ireland, a VRE prevalence of 22% to 31% among in-patients (n=121) and no VRE detection in an outpatient setting of general practitioners (n=29) was reported [25]. In a population-based study from the Netherlands, only one person out of 1,992 screened was carrying a VRE [26]. Thus, we can suggest that patients are more likely to acquire VRE in the hospital than in an outpatient setting.

In our study, we looked for possible risk factors for VR *E. faecium* colonisation prior to hospitalisation. In the multivariable logistic regression, we identified well-known

risk factors for VR *E. faecium* infection and colonisation (see Table 3) [24]. In a Korean study, patients transferred from a geriatric long-term care hospital to the ED had a higher risk of VR *E. faecium* colonisation than patients who were transferred from a general hospital (OR of 8.0) [27]. However, in a study conducted in Singapore, the VRE prevalence was higher in patients in acute-care hospitals (14.2%) than in patients in long-term care facilities (0.8%) [28]. This heterogeneous pattern might be deceptive, because the risk of VRE acquisition does not seem to be associated with the type of healthcare facility but with the clinical index or health status of the patients themselves. Thus, the kind of hospital or department can function as a proxy, but the interpretation must be considered carefully. In respect to the CCI of our study patients, we can assume that a higher CCI is associated with VRE positivity upon admission. However, as already mentioned, in six of 48 VRE-colonised patients, the CCI was not available; thus, CCI was not entered as a variable in the univariable and multivariable analyses. Nevertheless, very ill and immunocompromised patients must receive the most vigilant care to prevent VRE colonisation and infection [29]. VRE surveillance data from European Union member states shows high variability in the rate of VR *E. faecium*, from 10% to almost 50% (in clinical samples). Lower VRE prevalence rates than from Germany are reported in France, Spain, and the Scandinavian countries, higher VRE prevalence in the United Kingdom, Greece, and some eastern EU countries [3]. This diverse epidemiological picture of VRE is found in Germany as well. Higher VRE and VR *E. faecium* prevalence rates were reported in the central German federal states than in the north or south of Germany [22], [30]. There is no clear explanation for these regional differences. One cause might be the regional emergence of specific VRE strains. In clinical and surveillance samples from different wards at Charité University Hospital from 2008 to 2018, a significant increase in VRE strain sequence type (ST)117

**Table 2: Descriptive analysis of possible risk factors in 4,013 patients screened for VRE colonisation upon admission to Germany's largest university hospital; patients stratified by positive or negative VR *E. faecium* status; VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015**

Parameter	Category	Total	Negative	Positive	VR <i>E. faecium</i> prevalence	p-value
Patient		4,013 (100%)	3,968 (100%)	45 (100%)	1.1	
Current antibiotic use <sup>1</sup>	Don't know	701 (17.5%)	694 (17.5%)	7 (15.6%)	1.0	<0.001*
	Yes	645 (16.1%)	626 (15.8%)	19 (42.2%)	2.9	
	No	2,667 (66.5%)	2,648 (66.7%)	19 (42.2%)	0.7	
Previous MDRO colonisation/infection	Don't know	136 (3.4%)	136 (3.4%)	0 (0%)	0.0	<0.001*
	Yes	204 (5.1%)	192 (4.8%)	12 (26.7%)	5.9	
	No	3,673 (91.5%)	3,640 (91.7%)	33 (73.3%)	0.9	
Antibiotic use in the previous six months	Don't know	122 (3%)	121 (3%)	1 (2.2%)	0.8	<0.001*
	Yes	1,241 (30.9%)	1,210 (30.5%)	31 (68.9%)	2.5	
	No	2,650 (66%)	2,637 (66.5%)	13 (28.9%)	0.5	
Travelling abroad in the previous six months	Don't know	15 (0.4%)	15 (0.4%)	0 (0%)	0.0	0.047*
	Yes	1,086 (27.1%)	1,081 (27.2%)	5 (11.1%)	0.5	
	No	2,912 (72.6%)	2,872 (72.4%)	40 (88.9%)	1.4	
Stay in rehabilitation center in the previous six months	Don't know	6 (0.1%)	6 (0.2%)	0 (0%)	0.0	<0.001*
	Yes	330 (8.2%)	317 (8%)	13 (28.9%)	3.9	
	No	3,677 (91.6%)	3,645 (91.9%)	32 (71.1%)	0.9	
Stay in LTCF in the previous six months	Don't know	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.746
	Yes	326 (8.1%)	321 (8.1%)	5 (11.1%)	1.5	
	No	3,683 (91.8%)	3,643 (91.8%)	40 (88.9%)	1.1	
Hospital stay in the previous six months	Don't know	12 (0.3%)	12 (0.3%)	0 (0%)	1.7	<0.001*
	Yes	1,656 (41.3%)	1,622 (40.9%)	34 (75.6%)	2.2	
	No	2,344 (58.4%)	2,333 (58.8%)	11 (24.4%)	0.6	
Hospital stay in Germany in the previous six months	Don't know	58 (1.4%)	57 (1.4%)	1 (2.2%)	1.7	0.613
	Yes	1,297 (32.3%)	1,269 (32%)	28 (62.2%)	1.6	
	No	2,658 (66.2%)	2,642 (66.6%)	16 (35.6%)	1.1	
Hospital stay abroad (in Europe) in the previous six months	Don't know	58 (1.4%)	57 (1.4%)	1 (2.2%)	1.7	0.868
	Yes	308 (7.7%)	303 (7.6%)	5 (11.1%)	0.0	
	No	3,647 (90.9%)	3,608 (90.9%)	39 (86.7%)	1.1	
Hospital stay abroad (outside Europe) in the previous six months	Don't know	58 (1.4%)	57 (1.4%)	1 (2.2%)	0.0	<0.001*
	Yes	8 (0.2%)	8 (0.2%)	0 (0%)	2.1	
	No	3,947 (98.4%)	3,903 (98.4%)	44 (97.8%)	0.5	
Occupational animal contact in the previous six months	Don't know	2 (0%)	2 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.472
	Yes	1,320 (32.9%)	1,309 (33%)	11 (24.4%)	0.8	
	No	2,690 (67%)	2,656 (67%)	34 (75.6%)	1.3	
Private animal contact in the previous six months	Don't know	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.725
	Yes	53 (1.3%)	53 (1.3%)	0 (0%)	0.0	
	No	3,956 (98.6%)	3,911 (98.6%)	45 (100%)	1.1	
Treatment for GERD in the previous six months	Don't know	59 (1.5%)	56 (1.4%)	3 (6.7%)	5.1	0.002*
	Yes	1,570 (39.1%)	1,547 (39%)	23 (51.1%)	1.5	
	No	2,383 (59.4%)	2,364 (59.6%)	19 (42.2%)	0.8	

P-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test.

\* p≤0.05 was considered significant

<sup>1</sup> at the time of answering the questionnaire

MDRO: multidrug resistant organisms; LTCF: long-term care facility; GERD: gastroesophageal reflux disease

**Table 3: Results of the logistic regression model on risk factors for VR *E. faecium* colonisation upon admission to Germany's largest university hospital, n=4,013 participating patients; VRE prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015**

Variable	Category	OR	95% CI
Age	≤45 years	0.13	(0.02–0.94)
Current antibiotic use	Yes	3.11	(1.58–6.14)
Antibiotic use in the previous six months	Yes	3.22	(1.61–6.43)
Previous MDRO colonisation/infection	Yes	5.62	(2.7–11.69)
Stay in a rehabilitation center in the previous six months	Yes	2.90	(1.43–5.9)
Hospital stay in the previous six months	Yes	2.21	(1.05–4.67)
Year of rectal probe (2014 vs. 2015)	2015	2.73	(1.33–5.6)
Place of residence: Steglitz-Zehlendorf	Yes	0.26	(0.08–0.85)
Place of residence: unknown	Yes	11.90	(1.12–126.99)

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; MDRO: multidrug resistant organisms. Hospital stay in the previous six months is pooled as hospital stay in Germany in the previous six months, hospital stay abroad (in Europe) in the previous six months and hospital stay abroad (outside Europe) in the previous six months.

cluster type (CT)71 was reported [31]. Therefore, we can assume that the rising VRE prevalence at Charité University Hospital is due to strain ST177 CT71. Based on data on antimicrobial use density in Germany, some federal states with high VRE prevalence shown an antimicrobial use density above the German mean. Other federal states did not [31], [32]. Thus, the regional differences in the rate of VRE or VR *E. faecium* prevalence in Germany cannot be explained by the nationwide distribution of antimicrobial use density.

It has been reported that even in high-income countries like Germany, the risk of illness is significantly higher for persons of low socioeconomic status (SES) than persons of medium or high SES [33]. In our study, patients who were residents of the district Steglitz-Zehlendorf showed a significantly lower VR *E. faecium* prevalence upon admission. This district is described as a region of Berlin with higher SES than reported from most other Berlin districts [34]. Therefore, we can suggest that a high SES might be associated with a lower VR *E. faecium* colonisation rate prior to hospitalisation. However, this is only a cautious assumption, as this is not a sociological study. We detected a significant difference in VR *E. faecium* prevalence in patients sampled in the years 2014 or 2015. The methodology and the process of sampling in our study did not differ from year to year. The significantly higher VR *E. faecium* prevalence of 1.5 per 100 patients screened in 2015 compared to 0.8 in 2014 can be explained by the dynamics of VR *E. faecium* epidemiology in the last few years. As reported, at Charité University Hospital, the number of isolates representing the ST117 CT71 strain increased by 36.7% ( $p < 0.001$ ) [31]. German national nosocomial infection surveillance system (KISS) data confirms a trend of increasing VRE positivity in hospitalised patients between 2008 and 2016 that is in accordance with European surveillance data [3], [35]. An ecological study of antibiotic use at Charité University Hospital of Berlin showed that the rate of HA VRE isolates is associated with the use of certain antimicrobial agents, e.g., glycopeptide or carbapenem antibiotics [4]. The

prescription of glycopeptides or carbapenems in outpatients is negligible, but the majority of our VR *E. faecium*-colonised patients had been hospitalised in the previous six months ( $n=30$  in Germany,  $n=5$  abroad) [36]. Therefore, a decisive role might be played by the use of glycopeptides or carbapenems during previous hospitalisations or by treatment with other antibiotics such as flucloxacillin or piperacillin/tazobactam, which are also reported to be associated with VRE acquisition [37]. In 2014, the total antimicrobial consumption density was 65.93 DDD (daily defined doses)/100 patient days (pd) at Charité University Hospital. It increased to 71.94 DDD/100 pd in 2015 and decreased in the following years [38]. On the other hand, VRE rates in patients hospitalised in ICUs in German hospitals continue to rise [39], [40]. Thus, VRE detection is significantly associated with antibiotic use; however, the sustained increase of VRE, especially VR *E. faecium*, must be influenced by other factors as well.

## Strengths and limitations

The present study has several strengths. For instance, it included a large sample size of over 4,000 patients from three separate clinic sites. We conducted the rectal screening of the patients upon their admission to non-ICUs and tracked them for VRE infection during their hospital stay. VRE or VR *E. faecium* prevalence rates upon admission are to date rarely reported. We identified possible risk factors of VR *E. faecium* colonisation that appear on a local or regional level and can be applied to other settings world-wide. We also investigated whether we could find evidence that colonised patients were more likely to develop an infection.

Our study also has several limitations. First, we based our risk factor analysis on the self-reported information of the patients, which could bias the results of the risk factor analysis [41]. To minimise the influence of bias, the questionnaire was tailored to the perceptions of the patients. If they requested not to fill out the questionnaire



on their own, study personnel completed it in interview mode. As this was not a social-epidemiological study, we have to look very carefully at the significantly low VR *E. faecium* prevalence among the inhabitants of the Berlin district Steglitz-Zehlendorf. Second, we allowed the patients to perform the rectal sampling themselves. However, the health care staff assisted them or took the rectal sample from the patient. In rectal specimens, the sensitivity for the detection of VRE is reported to be around 60% and it is determined by the concentration of VRE in the patient's stool [42]. Sensitivity rises if repeated rectal sampling is performed [43]. Moreover, it is reported that the VITEK2 (bioMérieux, Nürtingen, Germany) is less sensitive than other methods in the performance of susceptibility testing. However, in case of conflicting results, we verified these by multiplex VanA/B-PCR. Nevertheless, it is possible that we underestimated the real VRE and VR *E. faecium* colonisation prevalence upon admission. Third, we report data of a large university hospital consisting of three separate clinic sites. Thus, the generalisability of our results to non-university hospitals (tertiary care) is limited. Regional differences in VRE epidemiology in Germany have been described elsewhere [30]. However, based on the median CCI in our patient cohort and data on CCI of other non-ICU patient cohorts in German university hospitals, we suggest that our results on risk factors and the general trend in VRE epidemiology are comparable with the situation of other non-ICU patient cohorts at German university hospitals [16].

## Conclusions

We determined a low prevalence rate of 1.2% in patients upon admission to non-ICUs. The increase of VRE and VR *E. faecium* prevalence from 2014 to 2015 is in line with the European and global trend of VRE epidemiology. In regard to VR *E. faecium*, we identified well-known risk and influencing factors such as antibiotic use even prior admission. Thus, wise antibiotic use in both the in-patient and the outpatient setting plays a major role in the prevention of VR *E. faecium* acquisition.

## Notes

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Acknowledgements

We would like to thank Solvy Wolke for study assistance and Gerald Brennan for proofreading.

## Author contributions

PG and JZ developed the study design and methodology. MTB, NM, MK, ACB collected the data. AK conducted microbiological analysis. FS conducted the analysis. AMR, LAD, MWP did project administration and validation. MTB validated data and was supervised by PG and MWP. MB provided input into study execution. The first draft of the manuscript was written by MTB and MWP. Subsequent versions were reviewed and edited by all co-authors. All authors read and approved the final manuscript.

## Financial support

The admission screening was done as part of the multi-center Antibiotic Therapy Optimization Study (ATHOS) supported by the German Center for Infection Research (DZIF). AMR and MWP were supported by DZIF (grant number TTU08.801, <http://www.dzif.de>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Availability of data and material

Patient data used in this study is confidential according to the data privacy act and the institutional ethics committee of Charité Universitätsmedizin Berlin. In addition, information on location, ward of admission, age, sex, place of residence and nationality are indirect identifiers and might enable an interested researcher to trace the identity of the patient. To protect patient confidentiality and participant's privacy, data used for this study can be obtained in an anonymous and condensed form only according to the data privacy act. Interested researchers may contact [it-hygiene@charite.de](mailto:it-hygiene@charite.de) to receive access to the anonymized data used in this analysis, if approved by the data access committee at the "Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin".

## Attachments

Available from

<https://www.egms.de/en/journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.shtml>

1. Attachment1\_dgkh000375.pdf (1489 KB)  
Appendix A, questionnaire: case report of ATHOS prevalence study (page 1, filled in by the study personnel) and questionnaire on risk factors for colonisation with MDRO (page 2, filled in by the study participants or completed by the study personnel in interview mode)
2. Attachment2\_dgkh000375.pdf (83 KB)  
Appendix B, supplement to the information in the methods section

## References

- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-27. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
- Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Abschlussbericht. 2017 [accessed Mar 3 2020]. Available from: [https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/ppts2016/PPS\\_2016\\_Abschlussbericht\\_20.07.2017.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/ppts2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
- 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;6:95. DOI: 10.1186/s13756-017-0253-5
- Buetti N, Wassilew N, Rion V, Senn L, Gardiol C, Widmer A, Marschall J; for Swissnoso. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: a nation-wide survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:16. DOI: 10.1186/s13756-019-0466-x
- Liese J, Schüle L, Oberhettinger P, Tschörner L, Nguyen T, Dörfel D, Vogel W, Marschal M, Autenrieth I, Willmann M, Peter S. Expansion of Vancomycin-Resistant in an Academic Tertiary Hospital in Southwest Germany: a Large-Scale Whole-Genome-Based Outbreak Investigation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 05;63(5):. DOI: 10.1128/AAC.01978-18
- Schröder C, Peña Diaz LA, Rohde AM, Piening B, Aghdassi SJS, Pilarski G, Thoma N, Gastmeier P, Leistner R, Behnke M. Lean back and wait for the alarm? Testing an automated alarm system for nosocomial outbreaks to provide support for infection control professionals. *PLoS One*. 2020 Jan 24;15(1):e0227955. Doi: 10.1371/journal.pone.0227955.
- Vehreschild MJGT, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fätkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? *Infection*. 2019 Feb;47(1):7-11. DOI: 10.1007/s15010-018-1202-9
- Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018 Oct;61(10):1310-61. DOI: 10.1007/s00103-018-2811-2
- 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 Oct;110(43):725-31. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0725
- Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis*. 1996 Oct;23(4):767-72. DOI: 10.1093/clinids/23.4.767
- 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;7:133. DOI: 10.1186/s13756-018-0419-9
- 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 Nov;35(10):1139-46. DOI: 10.1086/342904
- Zhou X, Willems RJL, Friedrich AW, Rossen JWA, Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 08;9(1):130. DOI: 10.1186/s13756-020-00770-1
- Rohde AM, Zweigner J, Wiese-Posselt M, Schwab F, Behnke M, Kola A, Obermann B, Knobloch JK, Feihl S, Querbach C, Gebhardt F, Mischnik A, Ihle V, Schröder W, Armean S, Peter S, Tacconelli E, Hamprecht A, Seifert H, Vehreschild MJGT, Kern WV, Gastmeier P; DZIF-ATHOS study group. Incidence of infections due to third generation cephalosporin-resistant - a prospective multicentre cohort study in six German university hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:159. DOI: 10.1186/s13756-018-0452-8
- Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, Kipnis M, Schröder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201548. DOI: 10.1371/journal.pone.0201548
- Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, Kern WV, Knobloch JK, Mischnik A, Obermann B, Querbach C, Peter S, Schneider C, Schröder W, Schwab F, Tacconelli E, Wiese-Posselt M, Wille T, Willmann M, Seifert H, Zweigner J; DZIF-ATHOS Study Group. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2016 10;71(10):2957-63. DOI: 10.1093/jac/dkw216
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51. Doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019 [accessed Mar 3 2020]. Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_9\\_0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9_0_Breakpoint_Tables.pdf)
- Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol*. 1995 Jan;33(1):24-7. DOI: 10.1128/JCM.33.1.24-27.1995
- Patel R, Uhl JR, Kohner P, Hopkins MK, Cockerill FR 3rd. Multiplex PCR detection of vanA, vanB, vanC-1, and vanC-2/3 genes in enterococci. *J Clin Microbiol*. 1997 Mar;35(3):703-7. DOI: 10.1128/JCM.35.3.703-707.1997
- Markwart R, Willrich N, Haller S, Noll I, Koppe U, Werner G, Eckmanns T, Reuss A. The rise in vancomycin-resistant in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:147. DOI: 10.1186/s13756-019-0594-3
- Klare I, Bender JK, Koppe U, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland - Update 2015/2016. *Epid Bull*. 2017;46:519-27. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-063

24. Skjot-Arkil H, Mogensen CB, Lassen AT, Johansen IS, Chen M, Petersen P, Andersen KV, Ellermann-Eriksen S, Møller JM, Ludwig M, Fuglsang-Damgaard D, Nielsen FE, Petersen DB, Jensen US, Rosenvinge FS. Carrier prevalence and risk factors for colonisation of multiresistant bacteria in Danish emergency departments: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019 06;9(6):e029000. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029000
25. Whelton E, Lynch C, O'Reilly B, Corcoran GD, Cryan B, Keane SM, Sleator RD, Lucey B. Vancomycin-resistant enterococci carriage in an acute Irish hospital. *J Hosp Infect*. 2016 Jun;93(2):175-80. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.03.005
26. van den Bunt G, Top J, Hordijk J, de Greeff SC, Mughini-Gras L, Corander J, van Pelt W, Bonten MJM, Fluit AC, Willems RJL. Intestinal carriage of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in humans, dogs and cats in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2018 03;73(3):607-614. DOI: 10.1093/jac/dkx455
27. Kim HS, Kim DH, Yoon HJ, Lee WJ, Woo SH, Choi SP. Factors Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization in Patients Transferred to Emergency Departments in Korea. *J Korean Med Sci*. 2018 Nov;33(48):e295. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e295
28. Tan D, Htun HL, Koh J, Kanagasabai K, Lim JW, Hon PY, Ang B, Chow A. Comparative Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococci* Colonization in an Acute-Care Hospital and Its Affiliated Intermediate- and Long-Term Care Facilities in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 12;62(12):. DOI: 10.1128/AAC.01507-18
29. Ulrich N, Vonberg RP, Gastmeier P. Outbreaks caused by vancomycin-resistant in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon*. 2017 Dec;3(12):e00473. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00473
30. Gastmeier P, Schröder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun;69(6):1660-4. DOI: 10.1093/jac/dku035
31. Weber A, Maechler F, Schwab F, Gastmeier P, Kola A. Increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain type ST117 CT71 at Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2008 to 2018. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jul 16;9(1):109. DOI: 10.1186/s13756-020-00754-1
32. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2016 [accessed Mar 3 2020]. Available from: <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>
33. Lampert T, Richter M, Schneider S, Spallek J, Dragano N. Soziale Ungleichheit und Gesundheit: Stand und Perspektiven der sozialepidemiologischen Forschung in Deutschland [Social inequality and health: Status and prospects of socio-epidemiological research in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016 Feb;59(2):153-65. DOI: 10.1007/s00103-015-2275-6
34. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. Regionaler Sozialbericht Berlin und Brandenburg 2017. Potsdam: AfS; 2017 [accessed Mar 3 2020]. Available from: [https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/pdf/SP\\_Sozialbericht-000-000\\_DE\\_2017\\_BBB.pdf](https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/pdf/SP_Sozialbericht-000-000_DE_2017_BBB.pdf)
35. Maechler F. Surveillance von Infektionserregern am Beispiel der Erregersurveillance im KISS. *Krankenhaushygiene up2date*. 2018; 13(02): 227-46. DOI: 10.1055/s-0043-119867
36. Hering R, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 14/08*. Berlin: Zi; 2014. DOI: 10.20364/VA-14.08
37. Kampmeier S, Kossow A, Clausen LM, Knaack D, Ertmer C, Gottschalk A, Freise H, Mellmann A. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients – a prospective longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:103. DOI: 10.1186/s13756-018-0394-1
38. Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 08;74(8):2400-4. DOI: 10.1093/jac/dkz195
39. 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 12;114(50):858-865. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0858
40. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). Vancomycin resistance rate in *E. faecium* isolates, 2001-2017, Germany. 2019 [accessed Mar 3 2020]. Available from: <http://sari.eu-burden.info/auswertung/pages/vre.php>
41. Bowling A. Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *J Public Health (Oxf)*. 2005 Sep;27(3):281-91. DOI: 10.1093/pubmed/fdi031
42. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan;34(2):167-72. DOI: 10.1086/338234
43. Kaki R, Yu Y, O'Neill C, Lee C, Mertz D; Hamilton Health Sciences Infection Prevention and Control Team. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) transmission and risk factors in contacts of VRE carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jul;35(7):876-9. DOI: 10.1086/676864

#### Corresponding author:

Dr. med. Miriam Wiese-Posselt, MPH  
 Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité  
 Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 27, 12203  
 Berlin, Germany, Phone: +49 30 450 570021  
 miriam.wiese-posselt@charite.de

#### Please cite as

Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2021;16:Doc06. DOI: 10.3205/dgkh000377, URN: urn:nbn:de:0183-dgkh0003774

#### This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.shtml>

Published: 2021-01-29

**Copyright**

©2021 Bui et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## **Anhang der Publikation 1**

**Abbildungen und Ergänzungen dieser Publikation sind dem Abschnitt „Attachements“ der Publikation anhand der jeweils aufgeführten Website entnommen.**



Put Pat.ID sticker  
here

## ATHOS prevalence study

Recruiter initials

### A. Patient information

Patient- ID (Studynumber)			
Unit-ID		Age in years	
Sex		<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F
Entry date to ATHOS-Area (DD.MM.YY)			
Entry date to ATHOS-Unit (DD.MM.YY)			
Date of rectal swab (DD.MM.YY)			
Current AB therapy (oral/iv)?			
<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
		<input type="checkbox"/> Unknown	

### B. Results of Screening

Negative

Positive

Microbiological Finding (resistant <i>Citrobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> and <i>Hafnia</i> species)			
Isolate 1 (genus + species)			Isolate 2 (genus + species)
MDR-GN	<input type="checkbox"/> 3GCREB	<input type="checkbox"/> 3MDR-GN	<input type="checkbox"/> 4MDR-GN
VRE	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	
ESBL (omit if VRE)	<input type="checkbox"/> Positive		<input type="checkbox"/> Negative
Colony number	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> ++	<input type="checkbox"/> +++

Attachment 1 to: Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant Enterococci faecium upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;16:Doc06. DOI: 10.3205/dgkh000377

1 von 2

**Attach. 1: Appendix A, questionnaire: case report of ATHOS prevalence study (page 1, filled in by the study personnel) and questionnaire on risk factors for colonisation with MDRO (page 2, filled in by the study participants or completed by the study personnel in interview mode) (1/2).** [https://www.eqms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a1.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment1\\_dgkh000375.pdf](https://www.eqms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a1.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment1_dgkh000375.pdf)

Accessed September 19, 2022.

## Risk factor questionnaire

**1. Were you ever diagnosed with a multidrug-resistant organism (colonisation or infection)?**

Yes       No       Don't know

If yes, which type? MRSA   VRE   ESBL- Producer   3GCREB   3MDR-GN   4MDR-GN   Unknown

**2. Did you take antibiotics in the previous 6 months (not including a current AB Therapy)?**

Yes       No       Don't know

**3. Have you been abroad in the last 6 months?**

Yes       No       Don't know

If yes, make up to three entries: **If in Europe, indicate name of country** and **if outside Europe, indicate the region:**

\_\_\_\_\_

Africa   Asia (if in India, indicate: )   North America    Central and South Amerika  
Australia + Oceania   Arabian Peninsula

**4. Have you been in a rehabilitation facility during the last 6 months?**

Yes       No       Don't know

**5. Have you been in a long-term care facility during the last 6 months?**

Yes       No       Don't know

**6. Have you been in a hospital in Germany or abroad for in-patient care during the last 6 months?**

Yes       No       Don't know

If yes, make up to three entries: **If in Europe, indicate name of country** and **if outside Europe, indicate the region:**

\_\_\_\_\_

Africa   Asia (if in India, indicate: )   North America    Central and South Amerika  
Australia + Oceania   Arabian Peninsula

**7. Do you have contact with animals as part of your job?**

Yes       No       Don't know

**8. Do you have pets?**

Yes       No       Don't know

**9. Have you taken medication for gastroesophageal reflux disease during the last 6 months?**

Yes       No       Don't know

Medication against gastroesophageal reflux disease are e.g.:

a. Antacids  
b. Proton-pump inhibitors

Attachment 1 to: Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. GMS Hyg Infect Control. 2020;16:Doc06. DOI: 10.3205/dgkh000377

ATHOS questionnaire translation

2 von 2

**Attach. 1: Appendix A, questionnaire: case report of ATHOS prevalence study (page 1, filled in by the study personnel) and questionnaire on risk factors for colonisation with MDRO (page 2, filled in by the study participants or completed by the study personnel in interview mode) (2/2).** [https://www.eqms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a1.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment1\\_dgkh000375.pdf](https://www.eqms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a1.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment1_dgkh000375.pdf)

Accessed September 19, 2022.

## Appendix B

## Supplements to the information in the methods section

- 1.) The variable “ward of admission” was grouped as followed:
  - The departments of haematology/oncology and radiation therapy were merged into the ward of admission “HAEMA”.
  - All surgical departments were merged into “SURG”.
  - Internal medicine, gynaecology, neurology, and interdisciplinary units were merged into “MED”.
  - Due to small patient counts, anaesthesiology, urology, and nephrology were classified together as “Other wards”.
- 2.) The districts of Berlin are Charlottenburg-Wilmersdorf, Friedrichshain-Kreuzberg, Lichtenberg, Marzahn-Hellersdorf, Mitte, Neukölln, Pankow, Reinickendorf, Steglitz-Zehlendorf, Spandau, Tempelhof-Schöneberg, and Treptow-Köpenick.
- 3.) The WHO regions are African Region, Region of Americas, South-East Asia Region, European Region, Eastern Mediterranean Region and Western Pacific Region.

Attachment 2 to: Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behne M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;16:Doc06. DOI: 10.3205/dgkh000377

**Attach. 2: Appendix B, supplement to the information in the methods section.**

[https://www.egms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a2.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment2\\_dgkh000375.pdf](https://www.egms.de/tools/download.jsp?path=journals/dgkh/2021-16/dgkh000377.a2.pdf&mime=application/pdf&name=Attachment2_dgkh000375.pdf) Accessed September 19, 2022.



## Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 2

Das Journal PLoS One erfüllt die Kriterien der geltenden Definition eines Top-Journals bezüglich Publikationen (siehe Abbildung 1).

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
Selected Categories: **“MULTIDISCIPLINARY SCIENCES”** Selected Category  
Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 64 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	671,254	40.137	1.433990
2	SCIENCE	606,635	37.205	1.159250
3	Nature Communications	123,958	12.124	0.722290
4	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	620,027	9.661	1.236860
5	National Science Review	512	8.843	0.002740
6	GigaScience	1,145	6.871	0.007590
7	Scientific Data	720	4.836	0.004690
8	Annals of the New York Academy of Sciences	44,545	4.706	0.039810
9	COMPLEXITY	1,429	4.621	0.002090
10	Scientific Reports	101,255	4.259	0.387610
11	Science Bulletin	1,087	4.000	0.003100
12	Journal of the Royal Society Interface	10,469	3.579	0.031990
13	Research Synthesis Methods	850	3.018	0.004300
14	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	16,362	2.970	0.031980
15	PLoS One	508,248	2.806	1.924690
16	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	1,162	2.324	0.002390

**Abbildung 1:** Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) des Jahres 2016. Die Fachzeitschriften sind für das Fachgebiet „Multidisciplinary Sciences“ nach Impact Factor in absteigender Reihenfolge gelistet. Das Journal PLoS One (gelb hinterlegt) befindet sich auf Platz 15 von insgesamt 64 gelisteten Journalen und gehört somit zu den oberen 30 Prozent der gelisteten Journale. Es besitzt zudem einen Eigenfactor von mindestens 0,01. *Abbildung 1 entstammt untenstehender Internetadresse.*

[https://intranet.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact\\_Faktoren\\_2016/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Multidisciplinary\\_Sciences.pdf](https://intranet.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact_Faktoren_2016/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Multidisciplinary_Sciences.pdf) Accessed April 5, 2023.

## **Druckexemplar der Publikation 2**

**Die Publikation 2 ist auf den folgenden Seiten wie folgt abgebildet:**

**Seiten 60-83:**

Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, Kipnis M, Schroder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. PLoS One. 2018;13(8):e0201548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548>

## RESEARCH ARTICLE

# Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* and subsequent infection rates in a German university hospital

Anne-Catherine Boldt<sup>1</sup>, Frank Schwab<sup>1,2</sup>, Anna M. Rohde<sup>1,2</sup>, Axel Kola<sup>1</sup>, Minh Trang Bui<sup>1</sup>, Nayana Martin<sup>1</sup>, Marina Kipnis<sup>1</sup>, Christin Schröder<sup>1</sup>, Rasmus Leistner<sup>1</sup>, Miriam Wiese-Posselt<sup>1,2</sup>, Janine Zweigner<sup>2,3</sup>, Petra Gastmeier<sup>1,2</sup>, Luisa A. Denkel<sup>1\*</sup>

**1** Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **2** German Center for Infection Research (DZIF), Braunschweig, Germany, **3** Department of Infection Control and Hospital Hygiene, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

\* [luisa.denkel@charite.de](mailto:luisa.denkel@charite.de)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Boldt A-C, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, et al. (2018) Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* and subsequent infection rates in a German university hospital. PLoS ONE 13(8): e0201548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548>

**Editor:** Vishnu Chaturvedi, Wadsworth Center, UNITED STATES

**Received:** January 11, 2018

**Accepted:** July 17, 2018

**Published:** August 1, 2018

**Copyright:** © 2018 Boldt et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Patient data used in this study is confidential according to the data privacy act and the institutional ethics committee of Charité Universitätsmedizin Berlin. In addition, information on location, ward of admission, age, sex, place of residence and nationality are indirect identifiers and might enable an interested researcher to track back the identity of the patient. To protect patient confidentiality and participant's privacy, data used for this study can be obtained in anonymous and condensed form only according to

## Abstract

### Background

Many patients admitted to a hospital are already colonized with multi-drug resistant organisms (MDRO) including third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* (3GCREB). The aim of our study was to determine the prevalence of rectal 3GCREB colonization at admission to a large German university hospital and to estimate infection incidences. In addition, risk factors for 3GCREB colonization were identified.

### Materials/Methods

In 2014 and 2015, patients were screened for rectal colonization with 3GCREB and filled out a questionnaire on potential risk factors at admission to a non-intensive care unit (non-ICU). All patients were retrospectively monitored for bacterial infections. Descriptive, univariable and multivariable logistic regression analyses were conducted to identify risk factors for 3GCREB colonization at admission.

### Results

Of 4,013 patients included, 10.3% (n = 415) were rectally colonized with 3GCREB at admission. Incidence of nosocomial infections was 3.5 (95% CI 2.0–6.1) per 100 patients rectally colonized with 3GCREB compared to 2.3 (95% CI 1.8–3.0, P = 0.213) per 100 3GCREB negative patients.

Independent risk factors for 3GCREB colonization were prior colonization / infection with MDRO (OR 2.30, 95% CI 1.59–3.32), prior antimicrobial treatment (OR 1.97, 95% CI 1.59–2.45), male sex (OR 1.38, 95% CI 1.12–1.70), prior travelling outside Europe (OR 2.39, 95% CI 1.77–3.22) and places of residence in the Berlin districts Charlottenburg-

the data privacy act. Interested researchers have the opportunity to contact [it-hygiene@charite.de](mailto:it-hygiene@charite.de) to get access to anonymized data, approved by the data access committee at the "Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin", we used for this analysis.

**Funding:** The admission screening was done as part of the multi-center Antibiotic Therapy Optimization Study (ATHOS) supported by the German Center for Infection Research (DZIF). AMR and MWP were supported by DZIF (grant number TTU08.801, <http://www.dzif.de>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

Wilmsdorf (OR 1.52, 95% CI 1.06–2.18), Friedrichshain-Kreuzberg (OR 2.32, 95% CI 1.44–3.74) and Mitte (OR 1.73, 95% CI 1.26–2.36).

## Conclusions

Admission prevalence of rectal colonization with 3GCREB was high, while infection incidence did not significantly differ between patients rectally colonized or not with 3GCREB at hospital admission. In consequence, hospitals should prioritize improvement of standard precautions including hand hygiene to prevent infections among all patients irrespective of their 3GCREB status at hospital admission.

## Introduction

The burden of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* (3GCREB) is increasing worldwide [1–3]. Antimicrobial resistance is primarily facilitated by the production of extended-spectrum beta lactamases (ESBL). Currently, about 7% of the population of Germany is colonized with ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) [4,5]. ESBL enzymes can disrupt a large variety of beta-lactam antibiotics including third-generation cephalosporins (3GC). Recently, Hamprecht et al. reported that 9.5% of patients admitted to German tertiary care hospitals were colonized with 3GCREB [6]. Of those, ESBL production could be determined in more than 90% [6].

Risk factors for colonization with ESBL-E or 3GCREB can be either healthcare- or community-associated. Known healthcare-associated risk factors are prior antimicrobial treatment, previous hospitalization [4,6,7], a stay in a long-term care facility (LTCF), previous colonization with multi-drug resistant organisms (MDRO) and medical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) [6].

One of the most important community-associated (CA) risk factors is travelling to high prevalence regions including South-East Asia [4,7]. Nutritional habits, including meat consumption (pork, chicken, beef), were described as probable sources of ESBL-E or ESBL-carrying plasmids [8–11]. Thus far, regional or cultural risk factors for 3GCREB and ESBL-E colonization remain poorly understood.

ESBL-E colonizing the human gut have the potential for causing infections [3]. The impact of infections with ESBL-E is controversial. Some studies have reported an association of ESBL-E infections with increased hospital costs, lengths of stay (LOS) and mortality [12,13], while others have not [14,15]. However, inappropriate initial antibiotic treatment has been shown to be more frequently in patients infected with ESBL-E [14,16]. Delayed initiation of adequate antibiotic treatment may lead to increased morbidity and mortality, especially in vulnerable populations, e.g. intensive care unit (ICU) patients [17]. ESBL-E colonization is associated with infection incidence of 4% to 20% with respect to patient population, geography and species analyzed [18–22].

The aim of our study was to analyze the prevalence of rectal 3GCREB colonization at admission to a large German university hospital and to estimate the rate of infections among those with and without rectal 3GCREB colonization. Infections among 3GCREB colonized patients were analyzed in more detail. The secondary objective was to identify possible healthcare- and community-associated risk factors for 3GCREB colonization.

## Materials and methods

### Participants and setting

The study was conducted as part of the multi-center Antibiotic Therapy Optimization Study (ATHOS) [6]. Our report is based on admission screenings at a German university hospital with more than 3,000 beds.

Patients with an age of  $\geq 18$  years from general wards (anesthesiology, cardiology, dental and oral medicine, gastroenterology, general surgery, gynecology, interdisciplinary unit, hematology / oncology, nephrology, neurology, neurosurgery, orthopedics, radiation therapy, transplant surgery, trauma surgery, urology, vascular surgery) were included in the study. Excluded wards were intensive care units (ICUs), dermatology, obstetrics, ophthalmology, otorhinolaryngology and psychiatry due to expected medical or personal probability to give informed consent to participate in this study. ICU and wards of psychiatry have a high rate of patients not being able to give informed consent for participation in a study, while patients of dermatological, obstetrical, ophthalmological and otorhinolaryngological wards were expected to have a low acceptance of a rectal admission screening. Patients were recruited between May and September 2014 and between April and September 2015, respectively.

Enrolled patients were sampled for colonization with 3GCREB by rectal swabs within 3 days (day 1–3, day of admission = day 1) of admission. Rectal swabs were taken by the patient or the healthcare staff. Each patient was asked to complete a questionnaire regarding potential risk factors for colonization with MDRO including sex, age, current antibiotic treatment, animal contact and previous colonization with MDRO (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 3GCREB, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and vancomycin-resistant enterococci (VRE)). In addition, it inquired about potential risk factors during the 6 months prior to admission: previous antibiotic therapy, travel abroad, stay at rehabilitation center, stay at a long-term care facility (LTCF), hospitalization (in Germany or abroad) and use of antacids or proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD). The questionnaire used in our study can be found in [S1 File](#). In addition, the following information was extracted from electronic patient files: place of residence (Berlin district), nationality classified by World Health Organization (WHO) region [23], and ward of admission. For all patients, presence or acquisition of an infection at admission or during the current hospital stay was analyzed.

### Microbiological methods

Screening swabs (soaked with Amies transport medium) were taken from the rectum and cultivated on ChromID ESBL agar (bioMérieux, Nürtingen, Germany) selecting for ESBL-E. Species identification and antibiotic susceptibility testing of bacteria grown on ChromID ESBL agar was performed by Vitek 2 GN ID and AST N223 card (bioMérieux), respectively. Isolates were included in the study, if they tested non-susceptible to cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime using EUCAST breakpoints [24].

The combination disc test following EUCAST guidelines using cefotaxime, ceftazidime and cefepime with and without clavulanate (Mast Diagnostica, Reinfeld, Germany) was performed to confirm ESBL production [24].

Genotyping of 3GCREB isolates was conducted by repetitive-sequence-based PCR and subsequent microfluidics electrophoresis using the DiversiLab system (bioMérieux).

### Definition of infection

All patients were screened for the presence of bacteria in a clinical specimen (e.g. urine, blood, wound). Electronic patient files of patients tested positive for bacteria in a clinical specimen

were examined in order to identify infections present at admission or acquired during the current hospital stay.

Two independent infection control specialists searched patient files for evidence of bacterial infections. A third infection control specialist was consulted in controversial cases. To qualify an infection needed to meet the following criteria: 1) presence of bacteria in a clinical specimen (e.g. urine, blood or wound) and 2) documentation of infection in patient file or appropriate antimicrobial therapy instituted by treating physician. In case of several infections, the first episode was counted.

Infections among patients colonized with 3GCREB were categorized as i) infection with rectal 3GCREB or ii) infection with other bacteria (not rectal 3GCREB). Infection with rectal 3GCREB (i) was determined, if species identification and antibiotic susceptibility testing of rectal and clinical isolates and / or strain-typing analysis were identical. Similarity of antibiotic susceptibility testing was defined by variation of  $\leq$  one two-fold dilution step of minimal inhibitory concentration (MIC). Differences of more than one two-fold dilution step were accepted for single substances, if this was most likely due to selection of resistance by antibiotic exposure. When possible, additional strain typing analysis of rectal and clinical 3GCREB isolates was conducted by repetitive-sequence-based PCR and subsequent microfluidics electrophoresis using the DiversiLab system (bioMérieux).

Community-acquired and nosocomial infections were monitored. All infections acquired within 3 days (day 1–3, day of admission = day 1) of admission were defined as community-acquired. Infections were considered nosocomial, if the patient had been admitted  $>$  3 days earlier than onset of infection.

### Statistical analysis

The prevalence rate of 3GCREB at admission was defined as the number of patients positive for 3GCREB per 100 patients screened. Infection incidence was defined as the number of patients testing positive for infection per 100 patients with LOS  $>$  3 days. Wilson score confidence intervals of 3GCREB prevalence rates and infection incidences (infections / 100 patients) were calculated using Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, V3.01, <http://www.openepi.com> [25].

In the descriptive analysis, numbers and percentages were calculated. Differences were identified using the Chi-squared or Fisher's exact test, respectively.

In the multivariable analysis, logistic regression models were applied to identify independent risk factors for colonization with 3GCREB at admission. The following patient-based parameters were considered in the analyses: age ( $\leq$ 45, 46–55, 56–65, 66–75 or  $>$  75); sex (male/ female); prior MDRO colonization; current antibiotic use, antibiotic use during the previous 6 months; travel abroad during the previous 6 months inside or outside Europe; stay at a rehabilitation centre or LTCF during the previous 6 months; hospital stay during the previous 6 months in Germany, in a European country outside Germany or outside Europe; occupational or private animal contact; and treatment of GERD with antacids or proton-pump inhibitors during the previous 6 months. Parameters were categorized as “no” (reference), “yes” or “unknown”. Furthermore, the parameter ward of admission (cardiology, dental and oral medicine, gastroenterology, general surgery, gynecology, hematology / oncology, interdisciplinary unit, neurology, neurosurgery, orthopedics, radiation therapy, transplant surgery, trauma surgery, vascular surgery, other) was included in the analyses. Due to low patient counts, anesthesiology, urology and nephrology were merged into the category “other” wards.

The following parameters identified by the electronic patient files were included: place of residence (not Berlin, Charlottenburg-Wilmersdorf, Friedrichshain-Kreuzberg, Lichtenberg,

Marzahn-Hellersdorf, Mitte, Neukölln, Pankow, Reinickendorf, Steglitz-Zehlendorf, Spandau, Tempelhof-Schöneberg, Treptow-Köpenick, unknown) and nationality classified by WHO regions (African region, Region of Americas, South-East Asia Region, European Region, Eastern Mediterranean Region and Western Pacific Region, unknown) [23]. The variables “wards of admission”, “place of residence” and “region of origin” were dummy-coded. Reference categories for these variables were all other “wards of admission”, “places of residence” or “regions of origin”, respectively.

In the multivariable analysis, the model building strategy was performed stepwise backward, the significance level for excluding a parameter from the model was  $p = 0.05$ . For epidemiological reasons, age and sex were included in all models.  $P$  values  $< 0.05$  were considered significant. All analyzes were performed using SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, Somers, NY, USA) and SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Results

### 3GCREB colonization at admission to the hospital

Overall, 4,013 patients were included in this prevalence study. A flow diagram for study participants is shown in Fig 1. Median age of the patients was 62 years (inter quartile range (IQR) 50–73), 50.3% ( $n = 2,019$ ) were female. Charlson comorbidity index (CCI) was available for 97.1% ( $n = 3,900$ ) of patients. Median CCI did not differ between all patients (CCI 3, IQR 1–5), 3GCREB negative patients (CCI 3, IQR 1–5) and 3GCREB colonized patients (CCI 3, IQR 1–6). Prevalence of 3GCREB colonization at admission was 10.3% (415 of 4,013 patients, 95% CI 9.4–11.3%).

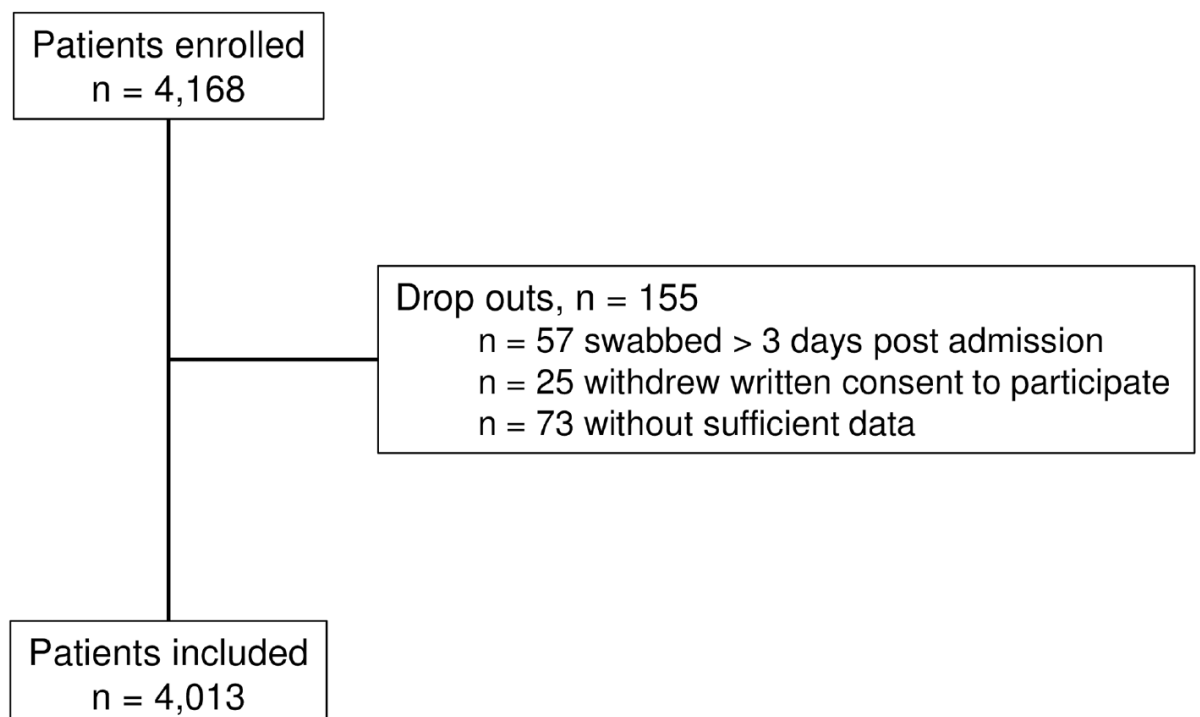


Fig 1. Flow diagram for study participants included in the 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.g001>

Table 1. Distribution of resistances among 429 3GCREB isolates from 415 patients, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.

	Total	<i>E.coli</i> , n (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	<i>Enterobacter</i> spp., n (%)	<i>Citrobacter</i> spp., n (%)	<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	<i>Hafnia alvei</i> , n (%)
<b>Total</b>	429 (100%)	352 (82.1%)	34 (7.9%)	24 (5.6%)	13 (3.0%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)
ESBL	392 (91.4%)	345 (80.4%)	34 (7.9%)	7 (1.6%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
No ESBL	37 (8.6%)	7 (1.6%)	0 (0.0%)	17 (4.0%)	10 (2.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
<b>Resistant to 3GC</b>	264 (61.5%)	215 (61.1%)	14 (41.2%)	20 (83.3%)	11 (84.6%)	3 (75%)	1 (50%)
ESBL	234 (54.5%)	213 (60.5%)	14 (10.4%)	4 (16.7%)	1 (7.7%)	2 (50%)	0 (0.0%)
No ESBL	30 (7.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	16 (66.7%)	10 (76.9%)	1 (25%)	1 (50%)
<b>Resistant to 3GC + FQ</b>	160 (37.3%)	135 (38.4%)	20 (58.9%)	3 (12.5%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (50%)
ESBL	155 (36.1%)	131 (37.2%)	20 (58.9%)	2 (8.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (50%)
No ESBL	5 (1.2%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Resistant to 3GC + FQ + C</b>	5 (1.2%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ESBL	3 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
No ESBL	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

3GC—third generation cephalosporins, FQ—fluoroquinolones, C—carbapenemes

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.t001>

## Microbiology of 3GCREB isolates

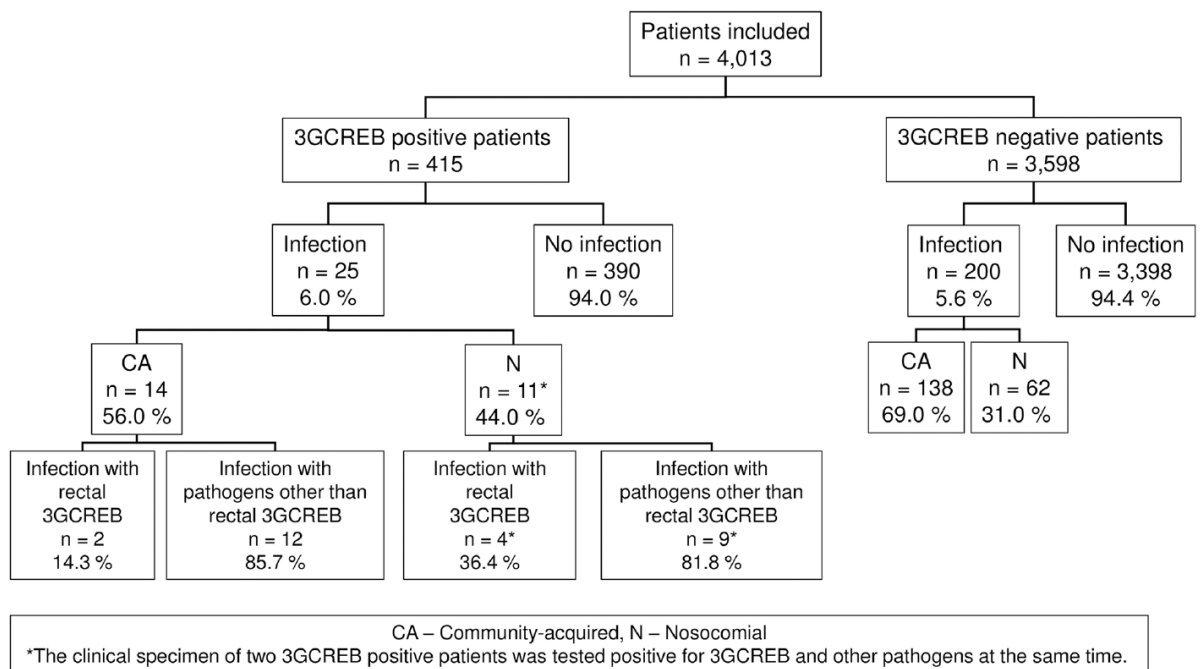
Fourteen patients (0.3%) were colonized with two different 3GCREB strains. Microbiological analysis of 429 3GCREB isolates from 415 patients is summarized in Table 1. Of 429 *Enterobacteriaceae* isolated, 264 (61.5%) were resistant only to 3GC, 160 (37.3%) 3GCREB isolates were also resistant to fluoroquinolones (FQ), and 5 isolates (1.2%) carried resistance to 3GC, FQ and carbapenemes (C) simultaneously. The species most frequently identified among 3GCREB isolates were *Escherichia (E.) coli* (82.1%, 352 of 429 isolates), followed by *Klebsiella (K.) pneumoniae* (7.9%, 34 isolates), *Enterobacter* spp. (5.6%, 24 isolates), *Citrobacter* spp. (3.0%, 13 isolates), *Klebsiella oxytoca* (0.9%, four isolates) and *Hafnia alvei* (0.5%, two isolates). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was detected in 392 of 429 3GCREB isolates (91.4%).

## Infections

225 (5.6%) patients with infection were identified among 4,013 study participants. An overview of infections among all patients stratified by 3GCREB colonization status at hospital admission can be found in Fig 2. Incidences of nosocomial infections were calculated for patients with LOS > 3 days screened for colonization with 3GCREB at hospital admission (Table 2). Median time until onset of nosocomial infection was 10.5 days (6–17 days) among all patients, 9 days (IQR 6–18.5 days) among 3GCREB colonized patients and 10.5 days (6–16 days) among patients not colonized with 3GCREB at hospital admission.

**Infections among 3GCREB negative patients.** Infections diagnosed among 3GCREB negative patients were infected wounds (n = 62, 30.9%), urinary tract infections (UTI, n = 55, 27.4%), bloodstream infections (BSI, n = 38, 18.9%), pneumonia (n = 18, 9.0%), intra-abdominal infections (n = 11, 5.5%), *Clostridium difficile* infections (CDI, n = 7, 3.5%), urosepsis (n = 5, 2.5%), and others (n = 5, 2.5%). The latter included enteritis caused by *Salmonella infantis* or *Campylobacter jejuni*, bacterial abscesses and an infected shoulder joint. One patient was diagnosed with pneumonia and UTI at the same time. Pathogens identified most frequently as causative agents of infections were: *Escherichia coli* (n = 55, 27.3%), *Staphylococcus*





**Fig 2. Overview of infections among study participants, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.** CA—community-acquired, N—nosocomial. Asterisks indicate that the clinical specimen of two patients colonized with 3GCREB were tested positive for 3GCREB and other pathogens at the same time.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.g002>

*aureus* (n = 29, 14.4%), coagulase-negative staphylococci (n = 25, 12.4%), *Enterococcus* spp. (n = 19, 9.5%) and *Streptococcus* spp. (n = 16, 8.0%).

**Infections among 3GCREB colonized patients.** Among the 415 3GCREB positive patients, 25 (6.0%) had an infection at admission or developed an infection during the current hospital stay. Six (1.4%) of 415 patients suffered from infections with the rectal 3GCREB and 21 (5.1%) with bacterial pathogens other than the rectal 3GCREB. Two of these patients (0.5%) had an infection caused by 3GCREB and other pathogens simultaneously (Fig 2). Pathogens other than 3GCREB detected most frequently in infected patients were *E.coli* susceptible to 3GC, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, vancomycin resistant enterococci (VRE), *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* susceptible to 3GC (S1 Table).

**Table 2. Infection incidences (with 95%CI) per 100 patients among 2,931 patients screened for 3GCREB colonization at admission to the hospital and with LOS > 3 days.** Patients stratified by positive (n = 316) or negative 3GCREB status (n = 2,615) at hospital admission, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.

Parameter	3GCREB status at admission	3GCREB status at admission	P value
	Negative	Positive	
All infections	2.3 (1.8–3.0)	3.5 (2.0–6.1)	0.213
Infections with rectal 3GCREB		1.3 (0.5–3.2)	
Infections with other pathogens (not rectal 3GCREB)		2.9 (1.5–5.3)	

95% CI—Confidence interval. P values were calculated by Chi-Squared test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.t002>

Of 25 patients with an incident infection, 11 patients (44.0%) acquired infection(s) during the current hospital stay (> 3 days post admission), four of them with 3GCREB, nine with other pathogens. Two of these patients acquired infections with 3GCREB and other pathogens simultaneously (Fig 2). Median time until onset of nosocomial infection among 3GCREB colonized patients was 6 days (IQR 4.75–10.5 days) for infections with rectal 3GCREB and 12 days (IQR, 6.0–20.0 days) for infections with other pathogens.

The infection diagnosed most frequently among 3GCREB positive patients was urinary tract infection (UTI, 12 of 25 patients; 48.0%), followed by bloodstream infections (BSI, 6 of 25 patients; 24.0%), intra-abdominal infections (6 of 25 patients, 24.0%) and one infected wound (4.0%).

Of 352 patients colonized with 3GCR-*E.coli*, 4 (1.1%) developed an infection (two UTIs, one intra-abdominal infection, one BSI) with 3GCR-*E.coli*. However, in 34 patients colonized with 3GCR-*Klebsiella pneumoniae*, this agent accounted for one BSI and one intra-abdominal infection (2 of 34 patients, 5.9%). This difference (1.0% versus 5.9%,  $P = 0.181$ ) was not determined to be significant. Two of six 3GCREB colonized patients with subsequent 3GCREB infection in this study were co-infected with VRE *faecium* (S1 Table).

Similarity of rectal and clinical isolates was tested by comparing the results of species identification and antibiotic susceptibility testing. Antimicrobial susceptibility of rectal isolates and the respective clinical isolates were determined to be identical in six patients. In two of these patients rectal isolates and the respective clinical specimen were available for strain-typing analysis. This molecular analysis showed that the clinical specimen (urine, blood) of both 3GCREB infections tested were identical with the respective rectal isolate (S1 Fig). An overview of all 3GCREB positive patients with infections at admission or during the current hospital stay is shown in S1 Table.

### Risk factor analysis for 3GCREB colonization

The complete descriptive analysis is presented in Table 3 and S2 Table. In brief, it shows that 3GCREB colonized patients were significantly more often male (56.9% versus 49.2%,  $P = 0.003$ ), took antibiotics at the time of admission (21.4% versus 15.5%,  $P = 0.002$ ), and had been previously colonized or infected with MDRO (10.1% versus 4.5%,  $P < 0.001$ ). Furthermore, patients more frequently tested positive for 3GCREB if—with respect to the previous 6 months—they had taken antibiotics (3.9% versus 2.9%,  $P < 0.001$ ), travelled outside Europe (16.1% versus 7.5%,  $P < 0.001$ ), been admitted to a German hospital (38.3% versus 31.6%,  $P = 0.012$ ), stayed in LTCF (9.2% versus 8%,  $P = 0.024$ ) or were being treated for GERD with antacids or proton-pump inhibitors (43.6% versus 38.6%,  $P = 0.048$ ). Patients colonized with 3GCREB at hospital admission lived significantly more often in Friedrichshain-Kreuzberg (5.8% versus 2.7%,  $P < 0.001$ ) and Mitte (13.7 versus 9.7,  $P = 0.010$ ) and less frequently outside Berlin (18.8 versus 24.3,  $P = 0.012$ ). 3GCREB prevalence in Berlin stratified by district is shown in Fig 3 [26].

Independent risk factors for 3GCREB colonization at hospital admission according to the final multivariable model were prior MDRO colonization / infection (OR = 2.30, 95% CI = 1.59–3.32), antimicrobial treatment (OR = 1.97, 95% CI = 1.59–2.45) and travelling outside Europe (OR = 2.39, 95% CI = 1.77–3.22) during the previous 6 months. Further risk factors were male sex (OR = 1.38, 95% CI = 1.12–1.70), places of residence in Charlottenburg-Wilmersdorf (OR = 1.52, 95% CI = 1.06–2.18), Mitte (OR = 1.73, 95% CI = 1.26–2.36) and Friedrichshain-Kreuzberg (OR = 2.32, 95% CI = 1.44–3.74). Protective factors associated with a reduced risk of 3GCREB colonization were admission to a cardiology ward (OR = 0.73, 95%

**Table 3. Descriptive ysis of demographic patient data of 4,013 patients screened for 3GCREB colonization at admission to the hospital.** Patients stratified by positive or negative 3GCREB status at admission, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/anal 2015.

Parameter	Category	3GCREB status at admission		Prevalence per 100 patients	P-value	
		Negative	Positive			
Patient		3598 (100%)	415 (100%)	10.3		
Sex	Male	1770 (49.2%)	236 (56.9%)	11.8	0.003*	
Age [years]	≤ 45	689 (19.1%)	83 (20.0%)	10.8	0.854	
	46–55	639 (17.8%)	65 (15.7%)	9.2		
	56–65	743 (20.7%)	84 (20.2%)	10.2		
	66–75	895 (24.9%)	107 (25.8%)	10.7		
	> 75	632 (17.6%)	76 (18.3%)	10.7		
Ward of admission*	Cardiology	666 (18.5%)	62 (14.9%)	8.5	0.074	
	Dental and oral medicine	237 (6.6%)	31 (7.5%)	11.6	0.495	
	Gastroenterology	603 (16.8%)	80 (19.3%)	11.7	0.196	
	General surgery	81 (2.3%)	10 (2.4%)	11.0	0.837	
	Gynecology	104 (2.9%)	14 (3.4%)	11.9	0.581	
	Hematology/oncology	159 (4.4%)	27 (6.5%)	14.5	0.056	
	Interdisciplinary unit	71 (2%)	10 (2.4%)	12.3	0.550	
	Neurology	331 (9.2%)	32 (7.7%)	8.8	0.317	
	Neurosurgery	150 (4.2%)	18 (4.3%)	10.7	0.871	
	Orthopedics	309 (8.6%)	43 (10.4%)	12.2	0.227	
	Radiation therapy	37 (1%)	3 (0.7%)	7.5	0.553	
	Transplant surgery	35 (1%)	8 (1.9%)	18.6	0.074	
	Trauma surgery	599 (16.6%)	51 (12.3%)	7.8	0.022	
	Vascular surgery	211 (5.9%)	25 (6%)	10.6	0.896	
	Other	5 (0.1%)	1 (0.2%)	16.7	0.611	
	Place of residence (Berlin district)*	Charlottenburg-Wilmersdorf	257 (7.1%)	40 (9.6%)	13.5	0.066
Friedrichshain-Kreuzberg		98 (2.7%)	24 (5.8%)	19.7	0.001	
Lichtenberg		81 (2.3%)	8 (1.9%)	9.0	0.672	
Marzahn-Hellersdorf		86 (2.4%)	9 (2.2%)	9.5	0.779	
Mitte		350 (9.7%)	57 (13.7%)	14.0	0.010	
Neukölln		176 (4.9%)	18 (4.3%)	9.3	0.618	
NotBerlin		876 (24.3%)	78 (18.8%)	8.2	0.012	
Pankow		159 (4.4%)	24 (5.8%)	13.1	0.207	
Reinickendorf		216 (6%)	22 (5.3%)	9.2	0.566	
Spandau		94 (2.6%)	12 (2.9%)	11.3	0.737	
Steglitz-Zehlendorf		643 (17.9%)	67 (16.1%)	9.4	0.383	
Tempelhof-Schöneberg		427 (11.9%)	47 (11.3%)	9.9	0.746	
Treptow-Köpenick		125 (3.5%)	8 (1.9%)	6.0	0.096	
Unknown		10 (0.3%)	1 (0.2%)	9.1	> 0.999	
Region of origin*		African region	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.0	
		Eastern Mediterranean Region	9 (0.3%)	3 (0.7%)	25.0	0.095
	European region	2458 (68.3%)	278 (67.0%)	10.2	0.582	
	Region of Americas	7 (0.2%)	0 (0.0%)	0.0		
	South-East Asian Region	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.0		
	Western Pacific region	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.0		
	Unknown	1119 (31.1%)	134 (32.3%)	10.7	0.621	

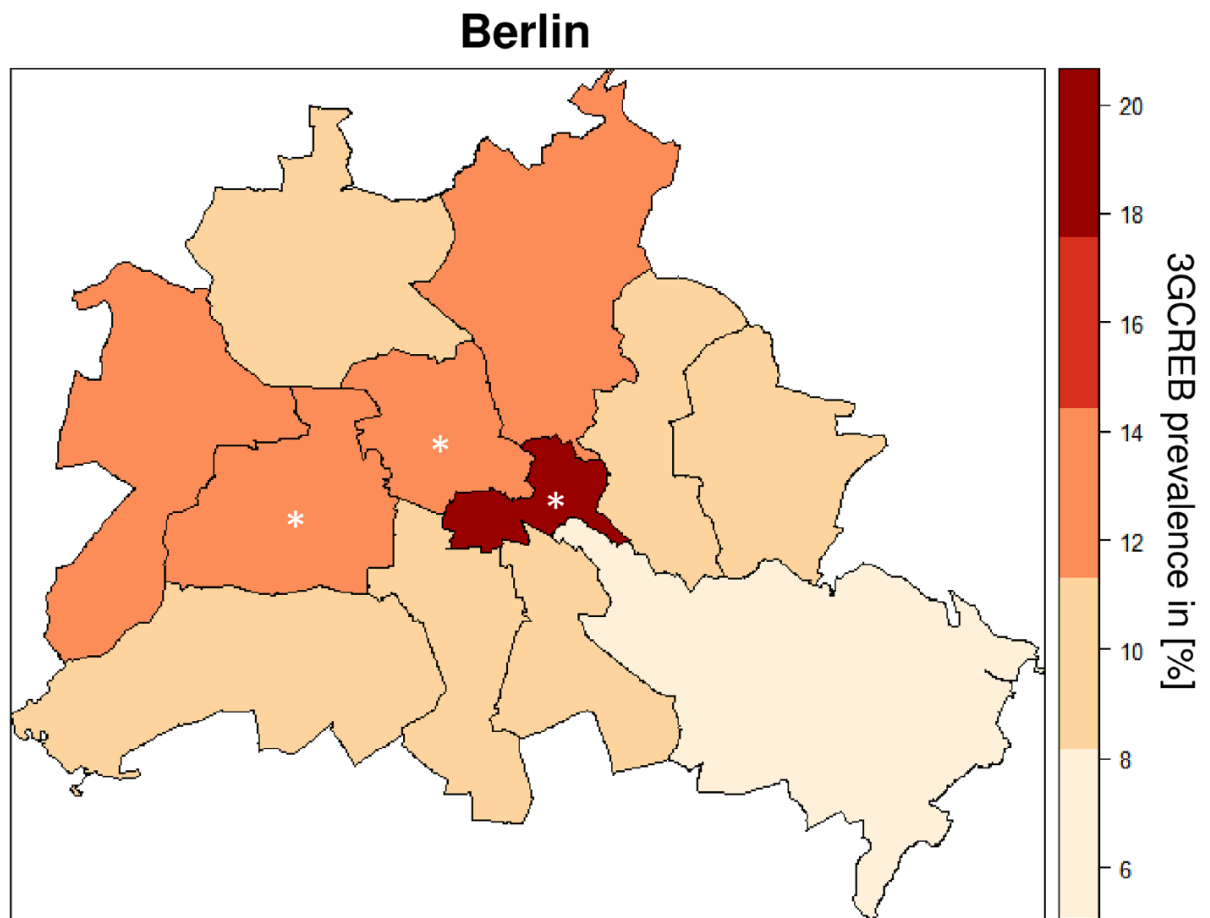
P-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test, respectively.

\*P-values ≤ 0.05 were considered significant.

The parameters place of residence, ward of admission and region of origin were dummy-coded.

The category "Other" in ward of admission includes anesthesiology, nephrology and urology.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.t003>



**Fig 3. Comparison of Berlin district-dependent prevalence (in %) of rectal colonization with 3GCREB at admission to the hospital.** Asterisks indicate districts with significantly increased 3GCREB prevalence compared to other districts (multivariable logistic regression analysis). The map was adjusted according to the geodata reference map published by a German newspaper [26]. 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.g003>

CI = 0.55–0.98) or a trauma surgery ward (OR = 0.67, 95% CI = 0.48–0.91). The multivariable analysis is summarized in [Table 4](#).

## Discussion

Prevalence of 3GCREB colonization at hospital admission was high, while infection incidence did not significantly differ between patients positive or negative for rectal colonization with 3GCREB at hospital admission. Further, we identified that community-associated risk factors including travelling outside Europe and living in certain urban areas might play an important role in 3GCREB colonization at hospital admission. In consequence, for non-ICU patients, effectiveness of cost and labor intense measures including general admission screenings to prevent transmission of 3GCREB colonization within the hospital may be questioned. Instead, hospitals should focus on improvement of standard precautions including hand hygiene to prevent infections among all patients irrespective of their 3GCREB colonization status at hospital admission.

**Table 4. Results of the multivariable conditional logistic regression analysis of 4,013 patients to identify risk factors for colonization with 3GCREB at admission, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.**

Parameter	Category	Odds Ratio	95% confidence interval	P-value
Sex	Male	1.38	1.12–1.70	0.003
Previous MDRO colonization / infection	Yes	2.30	1.59–3.32	0.001
Antibiotic use during the previous 6 months	Yes	1.97	1.59–2.45	0.005
Travelling to a non-European country during the previous 6 months	Yes	2.39	1.77–3.22	0.028
Place of residence	Charlottenburg-Wilmersdorf	1.52	1.06–2.18	0.024
	Friedrichshain-Kreuzberg	2.32	1.44–3.74	0.001
	Mitte	1.73	1.26–2.36	0.001
Ward of admission	Cardiology	0.73	0.55–0.98	0.037
	Trauma surgery	0.67	0.48–0.91	0.012

P-values  $\leq 0.05$  were considered significant.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.t004>

### 3GCREB colonization at admission to the hospital

The 3GCREB prevalence of 10.3% identified in this study is similar to recently published findings demonstrating that 9.5% of patients were tested positive for 3GCREB at admission to German hospitals [6]. Other studies investigating the prevalence of ESBL-E and ESBL-producing *E. coli* in the population of Germany reported lower prevalence rates of 6 to 7% [4,5]. [1–3]. Hamprecht et al. and our study examined patients at admission to the hospital but not the general population. The difference between these populations is illustrated by the high percentage of patients included in our study reporting use of antibiotics during the previous six months (>30%). This might explain the higher 3GCREB prevalence in patients admitted to the hospital. Furthermore, the range of 3GCREB prevalence in Germany varied between 5.1% and 11.8% depending on the hospital of admission [6]. Thus, regional differences are likely to have an impact. Antibiotic resistance was facilitated by ESBL production in more than 90% of our 3GCREB isolates; more than 80% of those isolates were *E. coli*. This makes a comparison of our data with studies investigating ESBL-E and ESBL-*E. coli* possible.

### Infections

Interestingly, infection incidence among patients colonized with 3GCREB was not significantly higher compared to patients not colonized with 3GCREB at hospital admission. In fact, incidence of infections with the colonizing 3GCREB was very low among 3GCREB positive patients at hospital admission. Carriers of ESBL-E were shown to have varying rates of subsequent infections depending on patient population, geography and the type of infection analyzed. A French hospital had ESBL-E infection incidence of 8% [19]. The rate differed between 4% and 20% among ESBL-E carriers in two French ICUs [20,22]. Furthermore, 8.5% of ESBL-E colonized patients in American ICUs developed ESBL-E-BSI [21], while in an Israeli hospital 15.4% of patients with fecal ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* colonization had a subsequent bacteremia with the same species [18]. The low incidence of infections with the rectal 3GCREB among patients colonized with 3GCREB at hospital admission observed in the present study might be explained by the fact that we focused on patients from general wards and not high-risk patients. Below 5% of patients were admitted to a hematological / oncological ward, while ICU patients were not considered in this analysis. Recently, high-risk patients identified by a score-assigned prediction model were shown to have a significantly higher cumulative probability of developing an infection with multi-drug resistant Gram-negative bacteria (MDRGN) than lower risk patients [27].

The most frequent infections with the rectal 3GCREB were UTI, BSI and intra-abdominal infections, reflecting the gastrointestinal and urinary tract as typical colonization sites of ESBL-E [28]. Even though the majority of 3GCREB infections (all BSI, all intra-abdominal infections) in our study were nosocomial, we also detected 3GCREB-UTIs not acquired during the current hospital stay. Thus, infections with 3GCREB, especially UTI, are not restricted to the hospital [29,30].

In this study, nosocomial infection was defined by onset of infection > 3 days post admission. Due to this strict definition, incidence of nosocomial infections might be underestimated. However, we performed a sensitivity analysis. Infection incidences did not significantly differ, if onset of infections  $\geq 3$  days post admission were considered nosocomial (2.5 infections per 100 patients with onset > 3 days post admission vs. 2.3 infections per 100 patients with onset  $\geq 3$  days,  $P = 0.624$ ).

### Risk factors for 3GCREB colonization at hospital admission

Known health care-associated risk factors for ESBL-E colonization are antibiotic treatment and prior colonization or infection with MDRO [6,31–36]. These risk factors were also detected in our study. Moreover, as previously shown by others, male gender could be associated with 3GCREB colonization [18,30,35].

Multivariable analysis identified admission to trauma surgery and cardiology wards as independent protective factors for 3GCREB colonization. This finding might be explained by the facts that patients admitted to the ward of trauma surgery usually do not have a history of previous hospitalization and in most cases have fewer secondary diseases. Patients admitted to the ward of cardiology usually have a lower rate of previous antibiotic consumption.

In addition to healthcare-associated risk factors, the present study also focused on community-associated risk factors for 3GCREB colonization. Travel outside Europe is reported as one of the most important risk factors for ESBL-E colonization and was also identified by our study [4,7]. In particular, contact with the Middle East / South Asia (MESA) has a significant association with ESBL-E colonization [4,7,11,37]. The multivariable logistic regression analysis identified residence in Friedrichshain-Kreuzberg, Mitte and Charlottenburg-Wilmersdorf as independent risk factors for 3GCREB colonization at admission. We can only speculate as to reasons for these regional differences. Interestingly, Friedrichshain-Kreuzberg, Mitte and Charlottenburg-Wilmersdorf are the only Berlin districts without a border to Berlin's city limits. These three districts also have the highest residential and traffic densities per hectare [38]. Transmission might be more likely in urban areas with more frequent exposures to 3GCREB, e.g. in households, apartment buildings, public transport, or supermarkets. A Spearman rank order correlation found a strong correlation between 3GCREB prevalence and population density ( $r = 0.62$ ,  $P = 0.033$ ) [38]. In contrast, no correlation was identified for households of  $\geq 4$  persons ( $r = 0.36$ ,  $P = 0.245$ ) or for foreigners from the Eastern Mediterranean region ( $r = 0.22$ ,  $P = 0.484$ ) living in Berlin districts [38]. However, a causal relationship between ESBL colonization and population density cannot be concluded from our data. ESBL transmission is complex and not yet fully understood, especially regarding community-associated risk factors including cultural and nutritional habits [3]. Recently, living in Parisian area was identified with an elevated risk of ESBL-E colonization [39]. Certain urban areas might represent a surrogate parameter for the complexity of risk factors for ESBL-E colonization. Such a combination of risk factors might include crowded housing conditions or frequent contact to high prevalence areas, not only by nationality or travel, but also by having visitors or consuming food from those areas. Having an Asian native language or a full name whose origin is in

MESA were previously reported as further surrogate parameters for the complexity of ESBL transmission [11,37].

### Strengths and limitations

Our study has several limitations. First, this is a monocenter analysis done in a university hospital. The ability to draw any general conclusions for other (tertiary care) hospitals is limited. However, median CCI in our cohort is 3 (IQR 1–5), while median CCI among other non-ICU patient cohorts in German university hospitals were reported to vary between 2 and 5.6 depending on underlying diseases [11,40,41]. In consequence, we expect our patient cohort to be comparable to other non-ICU patients in German university hospitals.

Second, despite careful examination of infections among 3GCREB positive patients in electronic patient files independently by two infection control specialists, infections might have been missed due to insufficient reporting by treating physicians or not taking enough cultures. This would lead to an underestimation of infection incidence.

Third, similarity of rectal and clinical 3GCREB isolates was tested by comparing antibiotic susceptibility testing and not by molecular analyses [42]. Unfortunately, rectal and clinical isolates were available for only two of six 3GCREB colonized patients with 3GCREB infection. However, similarity of rectal and clinical isolates could be verified by repetitive PCR-based typing method in both cases. In consequence, our low 3GCREB infection rate might be overestimated.

Fourth, two of six 3GCREB positive patients with subsequent 3GCREB infection were co-infected with VRE *faecium*. The fact that patients are increasingly co-infected with more than one multi-drug resistant organism including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), VRE, and ESBL-E has been shown previously [43]. Thus, the causing agent of these infections cannot be clearly identified. In this study, those infections were counted as both, 3GCREB infections and infections with other pathogens. In consequence, this might lead to an overestimation of 3GCREB infection rate. However, the overestimation of 3GCREB infection rate does not change the conclusion of our study. Fifth, no discharge surveillance was done. If patients were discharged before onset of infection, this infection was missed. Sixth, the definition of nosocomial infections in this study refers to the current hospital stay. We cannot exclude that community-acquired infections might have been acquired during a previous stay in the hospital or another healthcare institution.

Strengths of our study were the high number of patients included and the fact that our study was done during the same season (May–September) on the same wards within two consecutive years (2014 and 2015). Further, this study included all species of 3GCREB and did not focus on *E.coli* alone or excluded ESBL negative *Enterobacteriaceae*. We performed one of the most extensive analyses of risk factors for colonization with 3GCREB including healthcare- and community-associated parameters. To our knowledge, this is the first prevalence study calculating infection incidences for non-ICU patients stratified by the 3GCREB colonization status at hospital admission.

### Outlook

The epidemiology of 3GCREB colonization is still not fully understood, especially in the field of community-associated risk factors. Further studies including molecular analysis of 3GCREB isolates, e.g. by whole genome sequencing, are necessary to understand the epidemiology and sources of these widespread multi-drug resistant Gram-negative organisms.

## Supporting information

**S1 Table. Microbiological overview of all 25 3GCREB colonized patients with infections at admission or during the current hospital stay.** Strain typing was done for patient 3\* and patient 5\*, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015. (DOCX)

**S2 Table. Descriptive analysis of information received by the questionnaire answered by 4,013 patients screened for 3GCREB colonization at admission to the hospital.** Patients stratified by positive or negative 3GCREB status at admission, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015. P-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test, respectively. P-values  $\leq 0.05$  were considered significant. \* <sup>1</sup>at the time of answering the questionnaire. (DOCX)

**S1 Fig. Strain typing analysis for comparison of rectal admission screening swabs with clinical swabs of patient 3 and patient 5.** 1: 3GCR + FQR-*Escherichia coli* from rectal admission screening swab of patient 3, 2: 3GCR + FQR-*Escherichia coli* from blood of patient 3, 3: 3GCR-*Escherichia coli* from rectal admission screening swab of patient 5, 4: 3GCR-*Escherichia coli* from urine of patient 5. 3GCR—resistant to third-generation cephalosporins, FQR—resistant to fluorquinolones. (TIF)

**S1 File. Case report form of ATHOS prevalence study with questionnaire on risk factors for colonization with MDRO.** (DOCX)

## Acknowledgments

The admission screening was done as part of the multi-center Antibiotic Therapy Optimization Study (ATHOS) supported by the German Center for Infection Research (DZIF). Thanks to Solvy Wolke and Jennifer Golembus for study assistance and identification of infections, Melanie Bienek for strain typing analysis, Norbert Thoma for his kind support in medical database analysis and Gerald Brennan for proofreading.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Janine Zweigner, Petra Gastmeier.

**Formal analysis:** Frank Schwab, Rasmus Leistner.

**Investigation:** Anne-Cathérine Boldt, Minh Trang Bui, Nayana Martin, Marina Kipnis.

**Methodology:** Petra Gastmeier.

**Project administration:** Anna M. Rohde, Janine Zweigner.

**Supervision:** Petra Gastmeier, Luisa A. Denkel.

**Validation:** Anne-Cathérine Boldt, Anna M. Rohde, Luisa A. Denkel.

**Visualization:** Anne-Cathérine Boldt, Christin Schröder, Luisa A. Denkel.

**Writing – original draft:** Anne-Cathérine Boldt, Luisa A. Denkel.

**Writing – review & editing:** Anna M. Rohde, Axel Kola, Rasmus Leistner, Miriam Wiese-Poselt, Janine Zweigner, Petra Gastmeier, Luisa A. Denkel.



## References

1. Hawkey PM, Jones AM (2009) The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 64 Suppl 1: i3–10.
2. Bertrand X, Dowzicky MJ (2012) Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther* 34: 124–137. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.023> PMID: 22154196
3. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A (2013) Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 26: 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13> PMID: 24092853
4. Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, et al. (2015) Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 305: 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.12.001> PMID: 25547265
5. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, et al. (2014) Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 1228–1230. <https://doi.org/10.1128/AAC.01993-13> PMID: 24295972
6. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, et al. (2016) Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 71: 2957–2963. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw216> PMID: 27317445
7. Kuenzli E, Jaeger VK, Frei R, Neumayr A, DeCrom S, et al. (2014) High colonization rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. *BMC Infect Dis* 14: 528. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-528> PMID: 25270732
8. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, et al. (2014) Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet* 10: e1004776. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004776> PMID: 25522320
9. Denkel LA, Gastmeier P, Leistner R (2014) Predictive factors for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae causing infection among intensive care unit patients with prior colonization. *Infection* 42: 945–946. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0680-7> PMID: 25160041
10. Evers EG, Pielaat A, Smid JH, van Duijkeren E, Vennemann FB, et al. (2017) Comparative Exposure Assessment of ESBL-Producing *Escherichia coli* through Meat Consumption. *PLoS One* 12: e0169589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169589> PMID: 28056081
11. Leistner R, Meyer E, Gastmeier P, Pfeifer Y, Eller C, et al. (2013) Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli*. an exploratory case-control study. *PLoS One* 8: e74323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074323> PMID: 24040229
12. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ (2012) Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67: 1311–1320. <https://doi.org/10.1093/jac/dks065> PMID: 22396430
13. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, et al. (2010) Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4085–4091. <https://doi.org/10.1128/AAC.00143-10> PMID: 20660675
14. Denis B, Lafaurie M, Donay JL, Fontaine JP, Oksenhendler E, et al. (2015) Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis* 39: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.010> PMID: 26189774
15. Leistner R, Bloch A, Sakellariou C, Gastmeier P, Schwab F (2014) Costs and length of stay associated with extended-spectrum beta-lactamase production in cases of *Escherichia coli* bloodstream infection. *J Glob Antimicrob Resist* 2: 107–109. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2014.01.005> PMID: 27873587
16. Schwaber MJ, Carmeli Y (2007) Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 60: 913–920. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm318> PMID: 17848376
17. Treccarichi EM, Cauda R, Tumbarello M (2012) Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol* 7: 1173–1189. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.100> PMID: 23030423

18. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, et al. (2006) Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 42: 925–934. <https://doi.org/10.1086/500936> PMID: 16511754
19. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lecuyer H, Join-Lambert O, et al. (2013) Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect* 84: 294–299. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.04.018> PMID: 23846237
20. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, et al. (2012) Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38: 1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2675-0> PMID: 22893223
21. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, et al. (2007) Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis* 45: 846–852. <https://doi.org/10.1086/521260> PMID: 17806048
22. Vodovar D, Megarbane B (2014) Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit: persistent issues to understand the transition from colonization to infection. *Infection* 42: 943–944. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0682-5> PMID: 25168264
23. <http://www.who.int/about/regions/en/>.
24. Giske CG M-ML, Canton R et al. (2013) EUCAST Guideline for the Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistances of Clinical and/or Epidemiological Importance. Version 10. [http://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms/](http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/).
25. Dean AG SK SM (2013) OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3.01. [http://openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).
26. (2017) <https://github.com/berlinermorgenpost/Berlin-Geodaten>.
27. Tseng WP, Chen YC, Yang BJ, Chen SY, Lin JJ, et al. (2017) Predicting Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated Infection on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38: 1216–1225. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.178> PMID: 28870265
28. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJ (2016) Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients—Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol* 42: 1–16. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.875515> PMID: 24495097
29. Freeman JT, McBride SJ, Nisbet MS, Gamble GD, Williamson DA, et al. (2012) Bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. *Int J Infect Dis* 16: e371–374. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.008> PMID: 22401750
30. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, et al. (2016) Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 22: 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.004> PMID: 26968486
31. Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, Rabinovich A, Salomon J, et al. (2014) Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect* 20: O804–810. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12633> PMID: 24674024
32. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, et al. (2009) Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30: 534–542. <https://doi.org/10.1086/597505> PMID: 19419270
33. Shitrit P, Reisfeld S, Paitan Y, Gottesman BS, Katzir M, et al. (2013) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors. *J Hosp Infect* 85: 230–232. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.07.014> PMID: 24080081
34. Jakobsen L, Kuhn KG, Hansen F, Skov RL, Hammerum AM, et al. (2016) Fecal carriage of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in surgical patients before and after antibiotic prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 86: 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.028> PMID: 27567284
35. Platteel TN, Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW, Thijsen SF, Mascini EM, et al. (2015) Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 21: 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.014> PMID: 25658554
36. Young BE, Lye DC, Krishnan P, Chan SP, Leo YS (2014) A prospective observational study of the prevalence and risk factors for colonization by antibiotic resistant bacteria in patients at admission to hospital in Singapore. *BMC Infect Dis* 14: 298. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-298> PMID: 24889720

37. Wickramasinghe NH, Xu L, Eustace A, Shabir S, Saluja T, et al. (2012) High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* in a specific population group in Birmingham, UK. *J Antimicrob Chemother* 67: 1108–1113. <https://doi.org/10.1093/jac/dks018> PMID: 22403261
38. Regional authority for statistics Berlin Brandenburg Statistisches Jahrbuch 2016 [https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/Jahrbuch/BE\\_Kap\\_2016.asp](https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/produkte/Jahrbuch/BE_Kap_2016.asp).
39. Pilmis B, Cattoir V, Lecoq D, Limelette A, Grall I, et al. (2017) Carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in French Hospitals: the PORTABLE study. *J Hosp Infect*.
40. Robinski M, Strich F, Mau W, Girndt M (2016) Validating a Patient-Reported Comorbidity Measure with Respect to Quality of Life in End-Stage Renal Disease. *PLoS One* 11: e0157506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157506> PMID: 27294867
41. Schmolders J, Friedrich MJ, Michel R, Strauss AC, Wimmer MD, et al. (2015) Validation of the Charlson comorbidity index in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *Int Orthop* 39: 1771–1777. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2810-y> PMID: 26105762
42. Sekowska A, Gospodarek E, Kaminska D (2012) Antimicrobial susceptibility and genetic similarity of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Arch Med Sci* 8: 993–997. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32404> PMID: 23319972
43. Meyer E, Ziegler R, Mattner F, Schwab F, Gastmeier P, et al. (2011) Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infection* 39: 501–506. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0154-0> PMID: 21710119

## Anhang der Publikation 2

Tabellen und Abbildungen dieser Publikation sind dem Abschnitt „Supporting information“ der Publikation anhand der jeweils aufgeführten Website entnommen.

**S1 Table. Microbiological overview of all 25 3GCREB colonized patients with infections at admission or during the current hospital stay.** Strain typing was done for patient 3\* and patient 5\*, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.s001> Accessed September 19, 2022

Patient	Colonizing 3GCRE	Type of infection	Pathogens identified in clinical specimen	Category of infection (3GCREB / Other)	Nosocomial (N) / Community-associated (CA)	Time to onset of infection (days)
1	3GCR+ FQR- <i>E.coli</i>	Intra-abdominal infection	3GCR + FQR- <i>E.coli</i> , 3GC + FQR – <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	3GCREB, other	N	21
2	3GCR- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Intra-abdominal infection	3GC- <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter brakii</i> , Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> (VRE), <i>Enterococcus faecium</i>	3GCREB, other	N	5
3*	3GCR- <i>E.coli</i>	UTI	3GCR- <i>E.coli</i>	3GCREB	N	4
4	3GCR +- <i>E.coli</i>	UTI	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	3GCREB	CA	1
5*	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	BSI	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	3GCREB	N	7
6	3GCR + FQR-K. <i>pneumoniae</i>	BSI	3GCR + FQR-K. <i>pneumoniae</i>	3GCREB	CA	2
7	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	UTI	3GCR- <i>E.coli</i>	Other	N	6
8	3GCR + FQR-K. <i>pneumoniae</i>	UTI	<i>Enterococcus faecalis</i>	Other	CA	1
9	3GCR + FQR-	UTI	<i>E.coli</i>	Other	CA	3

	<i>E.coli</i>					
10	3GCR- <i>E.coli</i>	UTI	<i>E.coli</i>	Other	CA	1
11	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	UTI	<i>E.coli</i>	Other	CA	2
12	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	Intra- abdominal infection	<i>Streptococcus mitis / oralis, Pediococcus pentosaceus</i>	Other	N	12
13	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	UTI	<i>E.coli, Klebsiella oxytoca</i>	Other	CA	2
14	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	BSI	<i>Staphylococcus aureus</i>	Other	N	17
15	3GCR- <i>Citrobacter freundii</i>	UTI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Other	CA	2
16	3GCR- <i>E.coli</i>	Urosepsis	<i>E.coli</i>	Other	CA	1
17	3GCR- <i>E.coli</i>	Intra- abdominal infection	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Other	CA	2
18	3GCR- <i>Enterobacter spp.</i>	Intra- abdominal infection	<i>Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus mitis / oralis, 3GCR + FQR- Pseudomonas aeruginosa</i>	Other	CA	3
19	3GCR- <i>E.coli</i>	Infected wound	<i>Staphylococcus aureus, Pseu- domonas aeru- ginosa</i>	Other	CA	2
20	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	BSI	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Other	N	24
21	3GCR- <i>E.coli</i>	UTI	<i>Streptococcus agalacticae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis</i>	Other	N	9
22	3GCR- <i>E.coli</i>	BSI	<i>Staphylococcus hominis</i>	Other	N	20
23	3GCR- <i>E.coli</i>	Intra- abdominal infection	<i>Klebsiella pneumoniae, Streptococcus anginosus, Staphylococcus aureus</i>	Other	N	6
24	3GCR- <i>Enterobacter cloacae complex</i>	UTI	<i>Enterobacter cloacae com- plex</i>	Other	CA	2
25	3GCR + FQR- <i>E.coli</i>	BSI	<i>Enterococcus faecalis</i>	Other	CA	3

3GCR – resistant to third generation cephalosporins, FQR – resistant to fluorquinolones

**S2 Table. Descriptive analysis of information received by the questionnaire answered by 4,013 patients screened for 3GCREB colonization at admission to the hospital.** Patients stratified by positive or negative 3GCREB status at admission, 3GCREB prevalence study, Berlin, Germany, 2014/2015. p-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test, respectively. p-values  $\leq 0.05$  were considered significant. \* <sup>1</sup>at the time of answering the questionnaire. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.s002>

Accessed September 19, 2022

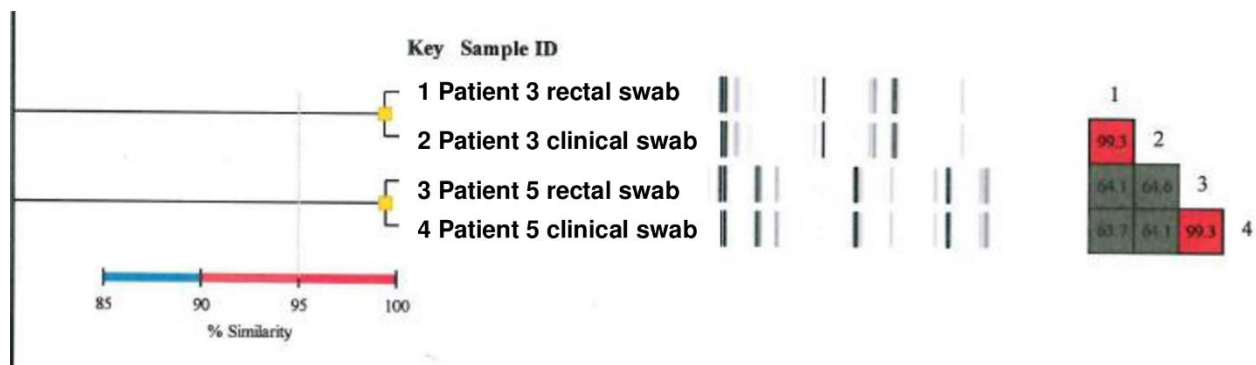
		<b>3GCREB status at admission</b>		<b>Prevalence per 100 patients</b>	<b>p-value</b>
<b>Parameter</b>	<b>Category</b>	<b>Negative</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	
<b>Patient</b>		3598 (100%)	415 (100%)	10.3	
<b>Current<sup>1</sup> antibiotic use</b>	Unknown	621 (17.3%)	80 (19.3%)	11.4	0.002*
	Yes	556 (15.5%)	89 (21.4%)	13.8	
	No	2421 (67.3%)	246 (59.3%)	9.2	
<b>Previous MDRO colonization / infection</b>	Unknown	119 (3.3%)	17 (4.1%)	12.5	< 0.001*
	Yes	162 (4.5%)	42 (10.1%)	20.6	
	No	3317 (92.2%)	356 (85.8%)	9.7	
<b>Antibiotic use during the previous 6 months)</b>	Unknown	106 (2.9%)	16 (3.9%)	13.1	< 0.001*
	Yes	1053 (29.3%)	188 (45.3%)	15.1	
	No	2439 (67.8%)	211 (50.8%)	8.0	
<b>Travelling in Europe (during the previous 6 months)</b>	Unknown	27 (0.8%)	5 (1.2%)	15.6	0.401
	Yes	568 (15.8%)	58 (14%)	9.3	
	No	3003 (83.5%)	352 (84.8%)	10.5	
<b>Travelling outside Europe (during the previous 6 months)</b>	Unknown	27 (0.8%)	5 (1.2%)	15.6	< 0.001*
	Yes	269 (7.5%)	67 (16.1%)	19.9	
	No	3302	343	9.4	

		(91.8%)	(82.7%)		
<b>Stay in rehabilitation center (during the previous 6 months)</b>	Unknown	4 (0.1%)	2 (0.5%)	33.3	0.168
	Yes	294 (8.2%)	36 (8.7%)	10.9	
	No	3300 (91.7%)	377 (90.8%)	10.3	
<b>Stay in LTCF (during the previous 6 months)</b>	Unknown	2 (0.1%)	2 (0.5%)	50.0	0.024*
	Yes	288 (8%)	38 (9.2%)	11.7	
	No	3308 (91.9%)	375 (90.4%)	10.2	
<b>Hospital stay in Germany (during the previous 6 months)</b>	Unknown	50 (1.4%)	8 (1.9%)	13.8	0.012*
	Yes	1138 (31.6%)	159 (38.3%)	12.3	
	No	2410 (67%)	248 (59.8%)	9.3	
<b>Hospital stay in Europe (during the previous 6 months)</b>	Unknown	50 (1.4%)	8 (1.9%)	13.8	0.185
	Yes	268 (7.4%)	40 (9.6%)	13.0	
	No	3280 (91.2%)	367 (88.4%)	10.1	
<b>Hospital stay outside Europe (during the previous 6 months)</b>	Unknown	50 (1.4%)	8 (1.9%)	13.8	0.671
	Yes	7 (0.2%)	1 (0.9%)	13.0	
	No	3541 (98.4%)	406 (97.8%)	10.1	
<b>Occupational animal contact (during the previous 6 months)</b>	Unknown	2 (0.1%)	0 (0%)	0.0	0.783
	Yes	1188 (33%)	132 (31.8%)	10.0	
	No	2408 (66.9%)	283 (68.2%)	10.5	
<b>Private animal contact (during the previous 6 months)</b>	Unknown	2 (0.1%)	1 (0.2%)	33.3	0.334

	Yes	46 (1.3%)	7 (1.7%)	13.2	
	No	3550 (98.7%)	407 (98.1%)	10.3	
<b>Treatment of GERD (during the previous 6 months)</b>	Unknown	57 (1.6%)	2 (0.5%)	3.4	0.040*
	Yes	1389 (38.6%)	181 (43.6%)	11.5	
	No	2152 (59.8%)	232 (56.4%)	9.6	

p-values were calculated by Chi-Squared test or Fisher's exact test, respectively. p-values  $\leq 0.05$  were considered significant (\*). <sup>1</sup>at the time of answering the questionnaire. MDRO – multidrug resistant organisms, LTCF – long term care facility, GERD – gastroesophageal reflux disease.

## Strain typing analysis



**S1 Fig. Strain typing analysis for comparison of rectal admission screening swabs with clinical swabs of patient 3 and patient 5.**

1: 3GCR + FQR-*Escherichia coli* from rectal admission screening swab of patient 3, 2: 3GCR + FQR-*Escherichia coli* from blood of patient 3, 3: 3GCR-*Escherichia coli* from rectal admission screening swab of patient 5, 4: 3GCR-*Escherichia coli* from urine of patient 5. 3GCR—resistant to third-generation cephalosporins, FQR—resistant to fluorquinolones.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548.s003> Accessed September 19, 2022





Put Pat.ID sticker  
here

## ATHOS prevalence study

Recruiter initials

### A. Patient information

Patient- ID (Studynumber)			
Unit-ID		Age in years	
		Sex	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Entry date to ATHOS-Area (DD.MM.YY)			
Entry date to ATHOS-Unit (DD.MM.YY)			
Date of rectal swab (DD.MM.YY)			
Current AB therapy (oral/iv)?			
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown			

### B. Results of Screening

Negative

Positive

Microbiological Finding ( resistant <i>Citrobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> and <i>Hafnia</i> species)			
Isolate 1 (genus + species)		Isolate 2 (genus + species)	
MDR-GN	<input type="checkbox"/> 3GCREB <input type="checkbox"/> 3MDR-GN <input type="checkbox"/> 4MDR-GN	MDR-GN	<input type="checkbox"/> 3GCREB <input type="checkbox"/> 3MDR-GN <input type="checkbox"/> 4MDR-GN
VRE	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	VRE	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
ESBL (omit if VRE)	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative	ESBL (omit if VRE)	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative
Colony number	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++	Colony number	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++

## Risk factor questionnaire

**1. Were you ever diagnosed with a multidrug-resistant organism (colonisation or infection)?**

Yes       No       Unknown

If yes, which type? MRSA   VRE   ESBL- Producer   3GCREB   3MDR-GN   4MDR-GN   Unknown

**2. Did you take antibiotics in the previous 6 months (not including a current AB Therapy)?**

Yes       No       Unknown

**3. Have you been abroad in the last 6 months?**

Yes       No       Unknown

If yes, up to three entries : **Within Europe name country by hand** and **outside Europe pick a region:**

Africa    Asia (indicate extra if in India)    North America     Central and South Amerika  
Australia + Oceania    Arabian Peninsula

**4. Have you been to a rehabilitation facility in the last 6 months?**

Yes       No       Unknown

**5. Have you been to a long-term care facility in the last 6 months?**

Yes       No       Unknown

**6. Have you been to a hospital in Germany or abroad for stationary care in the last 6 months?**

Yes       No       Unknown

If yes, up to three entries : **Within Europe name country by hand** and **outside Europe pick a region:**

Africa    Asia (indicate extra if in India)    North Amerika     Central and South Amerika  
Australia + Oceania    Arabian Peninsula

**7. Do you have occupational animal contact?**

Yes       No       Unknown

**8. Do you have pets?**

Yes       No       Unknown

**9. Did you take medication against gastroesophageal reflux disease in the last 6 months?**

Yes       No       Unknown

Medication against gastroesophageal reflux disease are e.g.:

a. Antacids  
b. Proton-pump inhibitors

## Auszug aus der Journal Summary List für Publikation 3

Das Journal of Antimicrobial Chemotherapy erfüllt die Kriterien der geltenden Definition eines Top-Journals bezüglich Publikationen (siehe Abbildung 1).

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
Selected Categories: **"MICROBIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 125 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY	26,627	31.851	0.055490
2	CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS	18,070	20.642	0.020230
3	Cell Host & Microbe	15,851	17.872	0.064740
4	Nature Microbiology	2,510	14.174	0.013670
5	MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS	11,301	13.439	0.012060
6	TRENDS IN MICROBIOLOGY	11,344	11.776	0.020970
7	FEMS MICROBIOLOGY REVIEWS	11,237	11.392	0.016410
8	Annual Review of Microbiology	9,814	9.808	0.009790
9	ISME Journal	19,791	9.520	0.056720
10	Microbiome	2,532	9.133	0.010840
11	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	61,618	9.117	0.120010
12	CURRENT OPINION IN MICROBIOLOGY	9,437	6.710	0.018220
13	mBio	12,940	6.689	0.059030
14	PLoS Pathogens	40,344	6.158	0.122380
15	Emerging Microbes & Infections	1,318	6.032	0.005910
16	Current Topics in Microbiology and Immunology	5,633	5.829	0.011740
17	mSystems	428	5.750	0.002010
18	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	15,983	5.394	0.039650
19	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	29,292	5.217	0.050730
20	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,662	5.186	0.075270

**Abbildung 1:** Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) des Jahres 2017. Die Fachzeitschriften sind für das Fachgebiet „Microbiology“ nach Impact Factor in absteigender Reihenfolge gelistet. Das Journal of Antimicrobial Chemotherapy (gelb hinterlegt) befindet sich auf Platz 19 von insgesamt 125 gelisteten Journalen und gehört somit zu den oberen 30 Prozent der gelisteten Journale. Es besitzt zudem einen Eigenfactor von mindestens 0,01. *Abbildung 1 entstammt untenstehender Internetadresse.*

[https://intranet.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact\\_Faktoren\\_2017/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Microbiology.pdf](https://intranet.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact_Faktoren_2017/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Microbiology.pdf) Accessed April 5, 2023.

## **Druckexemplar der Publikation 3**

**Die Publikation 3 ist auf den folgenden Seiten wie folgt abgebildet:**

**Seiten 86-90:**

Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2400-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>













## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

1. **Bui MT**, Rohde AM, Schwab F, Märtin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2021;16:Doc06.  
<https://dx.doi.org/10.3205/dgkh000377>
2. Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, **Bui MT**, Martin N, Kipnis M, Schroder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201548.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548>
3. Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, **Bui MT**, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2400-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier für die Möglichkeit als Teil Ihres Institutes mit diesem interessanten Thema zu promovieren.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Miriam Wiese-Posselt für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit bedanken.

Darüber hinaus möchte ich Solvy Wolke (Studienbüro) für die planerische Unterstützung und den Promovierenden Dr. med. Anne-Cathérine Boldt, Dr. med. Marina Kipnis, Nayana Märtin sowie Anja Delventhal für die Mithilfe bei der Patienten- und Patientinnenrekrutierung im Krankenhaus meinen Dank aussprechen. Ich bedanke mich zudem bei den Mitarbeitenden des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin an allen drei Campi der Charité.

Des Weiteren bedanke ich mich bei PD Dr. med. Axel Kola und seinem Team für die mikrobiologische Diagnostik der Proben und Dr. rer. medic. Frank Schwab für die Durchführung der statistischen Analyse.

Ganz besonders möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinem Mann, für die Geduld und liebevollen Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation danken.