

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in einem
Universitätsklinikum (1998-2005) unter besonderer
Beobachtung von Verteilung, Infektion und Letalität**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Balmer
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. H. Rüden
 2. Prof. Dr. med. M. Deja
 3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Mattner

Datum der Promotion: 7.9.2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Grundlagen der Enterokokken	8
1.1.1	Historie	8
1.1.2	Mikrobiologie und Charakteristiken	10
1.1.3	Virulenzfaktoren	11
1.1.4	Epidemiologie	12
1.2	Vancomycin-resistente Enterokokken	13
1.2.1	Historischer Hintergrund von VRE	13
1.2.2	Resistenzmechanismen und Gene	15
1.2.3	Epidemiologie	19
1.2.4	Prävention	24
1.2.5	Therapieansätze	26
1.2.6	Fragestellungen der Arbeit	27
2	Material und Methoden	27
2.1	Studienart	27
2.2	Studienpopulation und Definitionen	28
2.2.1	VRE-Status	28
2.2.2	Mikrobiologie und Erregerspezifizierung	28
2.2.3	Patientenreservoir und Erfassungsmodus	30
2.2.4	Abstriche und Abstrichserien	32
2.2.5	Zusatzinformationen bei VRE-positiven Patienten	34
2.2.6	Therapie VRE-positiver Patienten	36
2.3	Graphik und Statistik	36
2.3.1	Bilder und Excel	36
2.3.2	Statistik/ STATA	37
3	Ergebnisse	37
3.1	Stammparameter	37
3.1.1	Geschlecht	37
3.1.2	Alter und Altersklassen	37
3.1.3	Herkunft und Stationen	39
3.1.4	Infektion und Kolonisation	41
3.1.5	Nosokomial und mitgebracht	42

3.1.6 Liegedauer	43
3.1.7 Letalität	44
3.1.8 Abstrichserien	44
3.1.9 Erstnachweise und Erregerspezifisierung.....	45
3.2 Vergleichende Parameter.....	46
3.2.1 Geschlecht.....	46
3.2.2 Alter und Altersklassen.....	46
3.2.3 Stationäre Verteilung.....	49
3.2.4 Infektion und Kolonisation.....	50
3.2.5 Letalität.....	51
3.2.6 VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz.....	54
3.2.7 Entwicklung im zeitlichen Verlauf.....	54
4 Diskussion.....	57
4.1 Geschlecht.....	57
4.2 Alter und Altersklassen.....	58
4.3 Stationäre Verteilung	59
4.4 Infektion und Kolonisation.....	61
4.5 Nosokomial und mitgebracht.....	62
4.6 Liegedauer.....	63
4.7 Letalität.....	64
4.8 Erstnachweisorte und Erregerspezifisierung	65
4.9 VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz	66
4.10 VRE im zeitlichen Verlauf.....	67
4.11 Aktuelle Entwicklung.....	68
5 Zusammenfassung.....	68
6 Literaturverzeichnis	70
Lebenslauf.....	88
Danksagung.....	89
Publikationen	90
Selbständigkeitserklärung	91

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Charakteristische Merkmale der bekannten Phänotypen von VRE mit Hinblick auf Antibiotikaresistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin.....	18
--	----

Tab. 2:	Risikofaktoren, die mit einer Infektion/Kolonisation von VRE assoziiert sind	22
Tab. 3:	Speziesdifferenzierung anhand der „Bunten Reihe“	29
Tab. 4:	Definition von Mortalität und Letalität	31
Tab. 5:	Definition von VRE-Tage-Prävalenz und VRE-Rate.....	31
Tab. 6:	Definition der Abstrichorte, Abstrichserien und Kontrollabstrichserien.....	32
Tab. 7:	Möglichkeiten der Erfassung eines VRE-positiven Patienten.....	32
Tab. 8:	Definition Erstdiagnose und Erstdiagnoseort.....	33
Tab. 9:	Erklärung von Kolonisation und Infektion.....	35
Tab. 10:	Erklärung Nosokomial und mitgebracht.....	35
Tab. 11:	Einteilung der Altersklassen.....	38
Tab. 12:	Anzahl aller Patienten und Patiententage im Studienkrankenhaus sowie VRE-Patienten bezogen auf 100 Patienten bzw. 1.000 Patiententage.....	41
Tab. 13:	Liegedauer verschiedener Subpopulationen im Vergleich.....	44
Tab. 14:	Verteilung der Erstdiagnoseorte innerhalb der Altersklassen.....	48
Tab. 15:	Multivariate Analyse verschiedener Einflussvariablen auf die Infektion.....	50
Tab. 16:	Verteilung der Verstorbenen innerhalb der Altersklassen.....	51
Tab. 17a:	Univariate Analyse der Letalität verschiedener Subpopulationen im Vergleich.....	52
Tab. 17b:	Multivariate Analyse verschiedener Einflussvariablen auf die Letalität	53
Tab. 18:	Anzahl der VRE-Fälle, nosokomialer VRE-Fälle, Patiententage im Studienkrankenhaus sowie VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz.....	54

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1:	Prozentualer Anteil von Vancomycin-resistenten Isolaten bei <i>E. faecium</i> im Jahr 2009 lt. EARS-Net.....	15
Abb. 2:	Anzahl der VRE-Fälle innerhalb der Altersklassen.....	38
Abb. 3:	Prozentualer Anteil der VRE-Fälle innerhalb der Altersklassen.....	39
Abb. 4:	Zeitlicher Verlauf der VRE-Patienten pro 100 Patienten auf Intensivstationen und Nicht-Intensivstationen.....	40
Abb. 5:	Zeitlicher Verlauf der VRE-Fälle, unterteilt in infizierte und kolonisierte Patienten innerhalb der Quartale.....	42

Abb. 6:	Zeitlicher Verlauf der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomial und mitgebracht innerhalb der Quartale.....	43
Abb. 7:	Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomial und mitgebracht.....	43
Abb. 8:	Verteilung der Erstdiagnoseorte von VRE bei den Patienten der Studie.....	45
Abb. 9:	Prozentualer Anteil der Patienten auf Intensivstationen innerhalb der Altersklassen.....	47
Abb. 10:	Prozentualer Anteil der VRE-Patienten auf operativen Stationen innerhalb der Altersklassen.....	47
Abb. 11:	Verteilung von Infektion mit VRE innerhalb der Altersklassen.....	48
Abb. 12:	Verteilung von nosokomialer Übertragung innerhalb der Altersklassen.....	49
Abb. 13:	Anteil der Verstorbenen und Nicht-Verstorbenen Patienten auf Intensivstationen und Normalstationen.....	52
Abb. 14:	Zeitlicher Verlauf von VRE-Fällen über den Untersuchungszeitraum hinaus....	55
Abb. 15:	Zeitlicher Verlauf von nosokomialen und mitgebrachten VRE-Fällen über den Untersuchungszeitraum hinaus.....	56
Abb. 16:	Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomial und mitgebracht.....	57

Abkürzungsverzeichnis

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GIT	Gastrointestinaltrakt
GUT	Genitourethraltrakt
ITS	Intensivstation
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NRR	Nasen-Rachen-Raum
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PBP	Pencillinbindeprotein
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Enterokokken

1.1.1 Historie

Der Franzose Thiercelin beschrieb im Jahre 1899, in einem französischen Magazin, einen neu entdeckten grampositiven Streptococcus, dem er aufgrund seiner Herkunft aus dem menschlichen Magen-Darm-Trakt den Namen Enterococcus zuwies, womit die erste namentliche Erwähnung dieser neuen Spezies erfolgt war [1]. Sieben Jahre später, im Jahr 1906, tauchte erstmals der Name *Streptococcus faecalis* (*S. faecalis*) auf, nachdem Andrewes und Horder bei einem Patienten mit Endokarditis einen Keim entdeckt hatten, der ihnen für den menschlichen Magen-Darm-Trakt so charakteristisch erschien, dass sich dieser Name förmlich aufdrängte [2].

In den nächsten Jahren verwendeten diverse Autoren diesen Namen bei verschiedenen Studien, bevor Orla-Jensen im Jahr 1919 zwei neue Spezies dieser Erreger benannte, die er als *Streptococcus glycerinaceus* und *Streptococcus faecium* (*S. faecium*) beschrieb [3]. Trotz dieser neuen Terminologie wurden die von Orla-Jensen verwendeten Namen über mehrere Jahre fast komplett ignoriert, weil die Wissenschaft ihnen den Unterschied zum bereits existierenden *Streptococcus faecalis* absprach. Es war Sherman, der 1937 ein Review veröffentlichte, in dem er vorschlug, ein Klassifikationsschema einzuführen, welches die Streptokokken in vier Gruppen einteilen sollte: *pyogenes*, *viridans*, *lactic* und *enterococcus* [4]. Er schlug vor, den Terminus Enterokokken für Organismen der Streptokokkengruppe zu verwenden, die bei Temperaturen von 10° C bis 45° C wachsen, NaCl-Konzentrationen von 6,5 % und pH-Werten um 9,6 widerstehen, in der Lage sind, Temperaturen von 60° C über 30 min zu überleben und die die Fähigkeit aufweisen, Äsculin im Beisein von Galle zu spalten. Bis heute werden viele dieser Merkmale zur Unterscheidung von Streptokokken und Enterokokken verwendet [5]. Shermans Einteilung lehnte sich dabei stark an die von Lancefield im Jahre 1928 entworfene Klassifikation der Streptokokken an [6].

Lancefield klassifizierte Enterokokken als Organismen, welche mit Antiserum der Gruppe D reagierten, während Streptokokken der Pyogenes-Gattung mit Antiseren der Gruppen A, B, C, E, F oder G reagierten [7].

Sherman unterteilte die Gruppe der Enterokokken schließlich in die Subtypen *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus durans*, *Streptococcus zymogenes* sowie *Streptococcus liquefaciens* [4].

Obwohl er die von Orla-Jensen bereits 1919 beschriebenen Subtypen *Streptococcus glycerinaceus* und *Streptococcus faecium* als identisch mit *Streptococcus faecalis* ansah, zeigten zahlreiche Studien in den 40er und 50er Jahren, dass es relevante biochemische Unterschiede gab, die eine Differenzierung von *S. faecium* und *S. faecalis* zulässig machten. Zu den Unterschieden zählen unter anderem die Hemmung von Kalium-Telluriten (Tellursalz) und die Fähigkeit zur Reduktion von Tetrazolium zu Formazan. Trotzdem wurde *S. faecium* erst um 1960 in die offizielle Nomenklatur aufgenommen [8, 9].

Zusätzlich zu der Einteilung der Enterokokken durch Sherman wurden zahlreiche andere Enterokokkenformen bei Mensch, Tier, Nahrung und Pflanzen entdeckt. So wurden beispielsweise in den 50er Jahren Enterokokken beschrieben, welche ein gelbes Pigment produzieren, was 1968 zur offiziellen Bezeichnung *S. casseliflavus* führte [10]. Der Name *S. avium* wurde 1967 für eine Enterokokkenspezies vorgeschlagen, weil ihnen die starke Ähnlichkeit mit Keimen zugewiesen wurde, die aus Hühnern isoliert wurden. Bei dieser Spezies konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass sie nicht nur mit Antiserum der Lancefield-Gruppe D reagierten, sondern auch mit Antiserum der Gruppe Q [11].

Im Jahr 1983 präsentierte Farrow Daten bezüglich DNA-Hybridisation, die zeigten, dass die Enterokokkenspezies *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. casseliflavus*, *S. avium*, *S. durans* und *S. maldoratus* (so benannt wegen seines stinkenden Geruchs bei der Isolation aus Goudakäse) eindeutig aufgrund ihrer Nukleinsäure zu unterscheiden sind [12]. Die von Sherman benannten Unterformen *S. liquefaciens* und *S. zymogenes* stellten sich dabei als komplett identisch mit *S. faecalis* dar. Der ebenfalls aus Hühnern isolierte *S. gallinarum* konnte aufgrund seiner Erbinformation zusätzlich von *S. avium* abgegrenzt werden [7].

Ein Jahr später, im Jahr 1984, benutzten Schleifer und Kilpper-Bälz DNA-DNA und DNA-rRNA Hybridisation, um zu zeigen, dass *S. faecalis* und *S. faecium* so unterschiedlich zu den Streptokokken sind, dass es dringend notwendig sei, eine neue, eigenständige Gruppe aus ihnen zu bilden, welche nach der Vorstellung von Schleifer und Kilpper-Bälz den Namen Enterokokken tragen sollte [13]. Collins, Jones und Farrow, welche mit Schleifer und Kilpper-Bälz zusammenarbeiteten,

zeigten fast gleichzeitig, dass *S. avium*, *S. casseliflavus*, *S. durans*, *S. maldoratus* und *S. gallinarum* eindeutig in die neu geschaffene Gruppe der Enterokokken gehörten, in ihr jedoch so individuell sind, dass sie als eigenständige Spezies gelten müssten [14-16].

Obwohl sowohl die von Farrow präsentierten Daten als auch die Ergebnisse von Schleifer und Kilpper-Bälz während der Vorbereitung des 1984 erschienenen „Bergey's Manual“ veröffentlicht wurden, wurde der Name der Enterokokken nicht in die offizielle Nomenklatur aufgenommen [15]. Jedoch wurden die Ergebnisse im „Bergey's Manual“ zitiert, was dazu führte, dass sich die Überzeugung durchsetzte, dass eine Schaffung dieser neuen Gruppe der Enterokokken unumgänglich sei [5, 17]. Drei weitere Enterokokkenspezies wurden abgegrenzt: *Enterococcus* (*E.*) *solitarius*, *E. raffinosus* und *E. pseudoavium*. Folgende Spezies bilden die Hauptvertreter der aktuellen Einteilung der Enterokokken: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. durans*, *E. casseliflavus*, *E. maldoratus*, *E. gallinarum*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium* und *E. solitarius* [15, 18, 19].

1.1.2 Mikrobiologie und Charakteristiken

Die Gruppe der Enterokokken beschreibt fakultativ anaerobe, grampositive Organismen, welche als einzelne Zellen, paarweise oder in kurzen Ketten vorkommen können. Sie sind Katalase-negativ und reagieren überwiegend mit Antiserum der Lancefield-Gruppe D [7, 20]. Einige Spezies, beispielsweise *E. avium*, reagieren ebenfalls mit Antiserum der Gruppe Q. Die Eigenschaft Pyrased-positiv zu sein, also die Fähigkeit der Enterokokken, L-Pyrrolidonyl- β -Naphthylamid zu spalten, ist ein wichtiger Marker zur schnellen Identifikation der Enterokokkengruppe und wurde bereits 1983 von Bosley et al. beschrieben [21]. Nachdem klar wurde, dass auch Streptokokken der Gruppe A (die einzigen Streptokokken, die diese Eigenschaft aufweisen) die Fähigkeit besitzen, L-Pyrrolidonyl- β -Naphthylamid zu spalten, wurde eine zusätzliche Testung mit Antiserum der Gruppe D hinzugenommen. Diese Testung erwies sich nicht als zuverlässig, jedoch konnten hervorragende Ergebnisse mit der negativen Testung mit Antiserum für Streptokokken der Gruppe A erzielt werden. So wurde schließlich eine Kombination aus dem Gramverhalten des jeweiligen Organismus, der Eigenschaft, Pyrased-positiv zu sein und der negativen Testung mit Antiserum der Gruppe A als sinnvoller

Screeningtest angesehen, um eine Abgrenzung der beiden Gruppen zu erreichen [16, 21]. Die genaue Bestimmung der jeweiligen Spezies innerhalb der Gruppe der Enterokokken ist in der Klinik nicht immer notwendig, solange die Wirksamkeit der ausgewählten Antibiotika gegen eine Infektion sichergestellt ist. Bei einigen Infektionen, beispielsweise der Endokarditis, ist eine Unterscheidung innerhalb der Gruppe der Enterokokken notwendig. Zum einen bestehen Unterschiede, beispielsweise Resistenzunterschiede, gegenüber Quinopristin/ Dalfopristin (Synercid®) bei den beiden Haupterregern der durch Enterokokken verursachten Endokarditis (*E. faecium* und *E. faecalis*), zum anderen bietet die Unterscheidung für die Surveillance in den Krankenhäusern einen interessanten Aspekt, gerade bei der Beobachtung der unterschiedlich häufig ansteigenden Zahlen bei Infektionen durch Enterokokken [7, 22-27]. Dabei erscheint hauptsächlich eine Unterscheidung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis* sinnvoll, da diese beiden Spezies mehr als 95 % aller Infektionen durch Enterokokken ausmachen [28-32].

1.1.3 Virulenzfaktoren

Virulenzfaktoren bei Enterokokken wurden 1934 in einer Studie von Todd, in der über eine Zytolysin-Produktion bei *E. faecalis* und die damit verbundene Lyse von Erythrozyten berichtet wurde, erstmals erwähnt [33].

Enterokokken sezernieren verschiedene Enzyme (z.B. Zytolysin A, Gelatinase und Hyaluronidase), welche eine entscheidende Rolle bei der Invasion, Etablierung und Schädigung der betroffenen Zellen spielen [2, 34]. Um pathogen wirken zu können, ist für diese Gram-positiven Organismen jedoch zuerst eine Adhärenz an die Wirtszelle nötig [35]. Als Aggregationssubstanz wirkt hierbei häufig ein Oberflächengebundenes Protein, welches von Pheromon-empfindlichen Plasmiden von *E. faecalis* kodiert und auf Pheromon-Induktion von *E. faecalis* gebildet wird [36-38]. Bereits 1955 veröffentlichten sowohl Rosan und Williams als auch Schulz-Handt und Scherp Studien, in denen sie von Enterokokken berichteten, die Hyaluronidase produzieren und dadurch in der Lage sind, Peridontitis auszulösen [39, 40].

Als Virulenzfaktoren, die das Überleben gegenüber den Abwehrmechanismen des menschlichen Körpers ermöglichen, werden vor allem Lipoteichoicinsäuren (Membran-assoziierte Moleküle, die reversibel an menschliche Erythrozyten binden und dadurch

zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen können) und Pheromone (aus bis zu 8 Aminosäuren bestehenden Peptide) beschrieben [34, 41, 42].

Obwohl bereits 1949 in Studien von Hite et al. von Enterokokken berichtet wurde, die im Beisein von anaeroben Bakterien nekrotisierende Abszesse in der Bauchwand von Mäusen verursachten, sind noch viele Prozesse, die durch Enterokokken ausgelöst werden, ungeklärt [43].

1.1.4 Epidemiologie

Bei fast jedem gesunden Menschen können Enterokokken in den Fäkalien nachgewiesen werden. Zahlreiche Studien wiesen eine Prävalenz von 97 % von Enterokokken im menschlichen Darm auf [2, 44-46]. Dabei wird in ca. 90 % aller untersuchten Fälle *E. faecalis* beobachtet, in knapp 10 % der Fälle ist *E. faecium* nachweisbar [7, 28, 29, 38, 47, 48]. Die restlichen der heutzutage bekannten 19 Enterokokkenformen sind als Auslöser für Infektionen beim Menschen vernachlässigbar, da sie weniger als 3 % aller klinischen Isolate der Enterokokken ausmachen [7, 48-50]. Erwähnt werden sollten noch *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* und *E. durans*, die verschiedene Infektionen bei immunsupprimierten Patienten auslösen können.

Entgegen der fast durchweg beobachteten Besiedlung des menschlichen Darmsystems mit Enterokokken kommen sie an anderen Stellen des menschlichen Körpers wesentlich seltener vor. Am häufigsten kann noch eine Besiedlung des Genito-Urethral-Traktes (GUT) und des Nasen-Rachen-Raums nachgewiesen werden [32, 51-56].

Enterokokken wurden jahrelang als apathogen angesehen [7, 29, 45, 57-59]. Heutzutage gelten sie als opportunistische Erreger, die in der Lage sind – vor allem bei Älteren oder immunsupprimierten Patienten – schwerwiegende Infektionen, darunter Harnwegsinfektionen, Sepsis, Endokarditis und Wundinfektionen zu verursachen [7, 23, 26, 41, 50, 51, 60, 61].

In den letzten drei Jahrzehnten wurden die Enterokokken zum großen Problem bei nosokomialen Infektionen. Maki und Agger stellten einen dreifachen Anstieg der nosokomialen Sepsis, ausgelöst durch Enterokokken, zwischen 1970 und 1983 fest [23]. Ein Anstieg um 20 % der Enterokokkensepsis zwischen 1976 und 1981 wurde in einer Studie von Whiteside et al. festgestellt [62]. In den USA waren im Jahr 2006

nach Angaben von NNIS ca. 30 % der Enterokokken-Isolate auf Intensivstationen resistent gegenüber dem Glykopeptidantibiotikum Vancomycin [22, 63]. Dort stehen die Enterokokken derzeit nach *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* an dritter Stelle bei den nosokomialen Infektionen [25, 27, 61, 64, 65], in Deutschland nach *S. aureus* sogar an zweiter Position [49, 66, 67]. Des Weiteren verursachen laut aktuellen Studien Enterokokken-Isolate auf Intensivstationen sowohl in den USA als auch in Deutschland immer höhere Behandlungskosten [171, 289].

1.2 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

1.2.1 Historischer Hintergrund von VRE

Die erste Erwähnung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) geht auf das Jahr 1986 zurück, als Uttley et al. in einem öffentlichen Krankenhaus in England VRE-Isolate von *E. faecium* und *E. faecalis* nachweisen konnten [5, 37, 48, 69]. Fast gleichzeitig fanden auch in Frankreich Nachweise von VRE statt [36, 69]. Knapp zwei Jahre später wurde auch in den USA erstmals über Vancomycin-resistente Enterokokken berichtet [70-72]. Bis Ende 1992 hatten dabei 23 % aller am National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) teilnehmenden Krankenhäuser mit VRE-Surveillance diese isoliert, zwei Jahre später, im Jahr 1994, waren es bereits 61 % [37].

In Bezug auf die Häufigkeit von VRE existieren große Unterschiede in verschiedenen Regionen.

In den USA konnte in einer Studie ein signifikanter Anstieg von VRE beobachtet werden: Auf Intensivstationen betrug der Anteil von VRE in Bezug auf alle Enterokokken-Isolate 1989 nur 0,4 %, bereits 14,0 % waren es 1994, und im Jahr 1997 war der Anteil auf 23,4 % angestiegen [25, 61, 73-76]. Im Vergleich dazu wuchs der Anteil der Prävalenz auf Allgemeinstationen von 0,3 % im Jahr 1989 auf 9,0 % 1994 und betrug 1997 15,4 %. Im Jahr 2002 war der Anteil der gegenüber Vancomycin resistenten Enterokokken bei *E. faecium* bereits auf 76,3 % angestiegen [73, 74, 76-79].

In Europa ist die Situation von Vancomycin-resistenten Enterokokken günstiger. Als Ausnahmen fallen Großbritannien, wo 2008 eine Rate von fast 20 % Vancomycin-resistenter *E. faecium*-Isolate auftrat, Italien mit über 24 % Vancomycin-resistenten *E. faecium*-Isolaten im Jahr 2002, und Portugal mit 50 % Vancomycin-resistenten

E.faecium-Isolaten, auf [49, 83-88]. Dennoch ist diese erhöhte Vancomycin-Resistenz in Großbritannien, Italien und Portugal nicht repräsentativ für Europa; dort liegen in den meisten Ländern niedrigere VRE-Raten vor [49].

Eine Studie von 1999 zeigt eine Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* in 27 europäischen Ländern von 3,8 % [89]. Die Prävalenz von VRE in Holland und Belgien ist ebenfalls vergleichsweise gering. So waren 2002 weniger als 1 % der Enterokokken-Isolate resistent gegen Vancomycin [30, 49, 90, 91]. Ähnlich geringe Zahlen fanden sich auch in Bulgarien, Estland, Finnland, Island, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien und Ungarn [49]. Dagegen steigt in Deutschland die Resistenzrate von VRE [77, 92-94]. 1999 waren ca. 5% der Isolate von *E. faecium* resistent gegenüber Vancomycin [92], im Jahr 2004 und 2005 bereits etwa 10 % der Isolate [49]. Andere Studien zeigen sogar eine Rate von 15 % resistenter Enterokokkenstämme [49]. Der erste Ausbruch von VRE in einem deutschen Krankenhaus wurde 1996 dokumentiert [95].

Im Jahr 2008 berichteten Wolkewitz und Dettenkofer von einem VRE-Ausbruch auf einer Hämatonkologiestation in Süddeutschland [96]. Kohlenberg et al. zeigten 2009 signifikante regionale Unterschiede in Deutschland für VRE-Infektionsraten auf Intensivstationen in den Jahren 2005-2006 [289].

Eine aktuelle Verteilung der Vancomycin-Resistenzrate von *E. faecium* in Europa zeigt *Abbildung 1* [49].

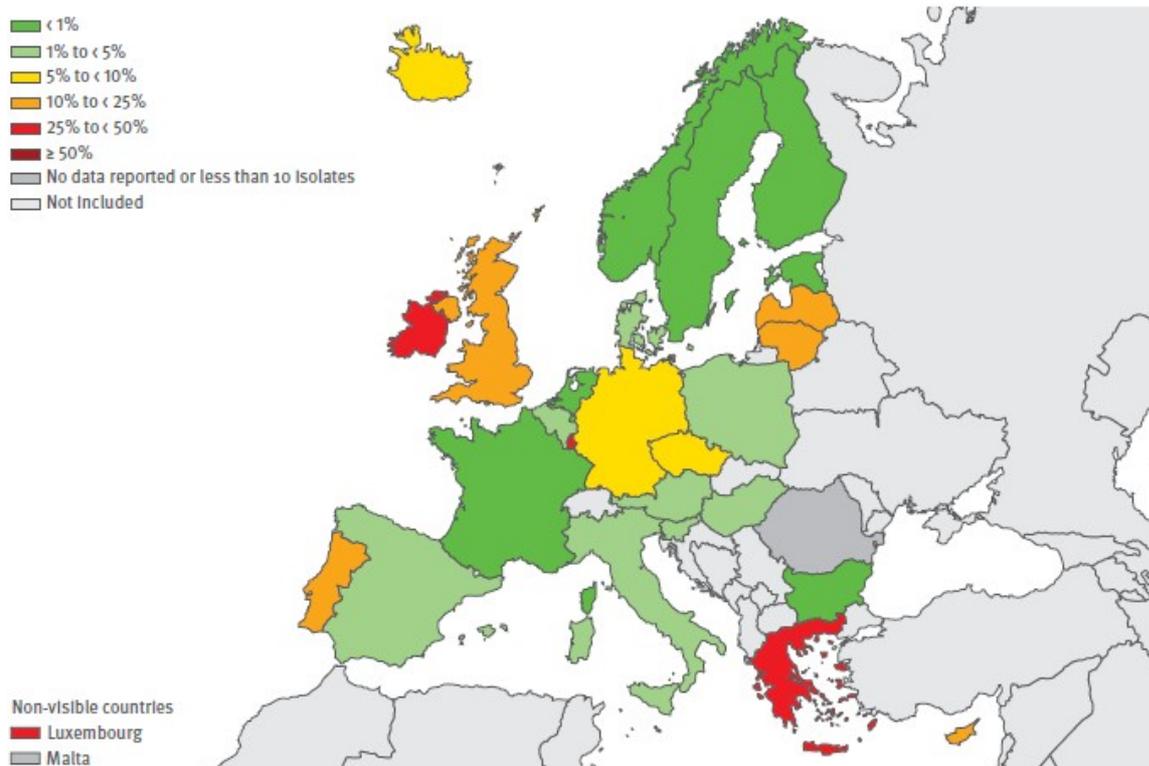


Abbildung 1: Prozentualer Anteil von Vancomycin-resistenten Isolatens bei *E. faecium* im Jahr 2009 lt. EARS-Net Jahresreport 2009 – mit freundlicher Genehmigung von EARS-Net.

1.2.2 Resistenzmechanismen und Gene

Die natürliche Fähigkeit der Enterokokken, Resistenz zu erwerben und diese auch untereinander, oder mit anderen Organismen, auszutauschen, stellt einen erheblichen Vorteil für ihr Überleben auch unter erschwerten Bedingungen dar und erklärt ihre zunehmend wichtige Rolle als Erreger nosokomialer Infektionen [38, 50, 97].

1970 wurde erstmals eine hochgradige Resistenz gegenüber Streptomycin bei *E. faecalis* beschrieben, gegenüber Betalaktamen im Jahr 1983 [7, 72, 98-101]. Drei Jahre später, 1986, wurde von Uttley et al. erstmals die Resistenz von Enterokokken gegenüber Glykopeptiden beschrieben [36, 69, 71, 102, 103]. Die erste Erwähnung einer Resistenz gegenüber Penicillin war 1989 [16, 104].

Nicht nur durch eine häufigere Beteiligung an nosokomialen Infektionen, auch durch die vermehrte Resistenz gegenüber Antibiotika, hat die Bedeutung der Enterokokken in den letzten Jahren weltweit deutlich zugenommen [5, 37, 50, 66, 97, 105-110]. Der

vermehrte Einsatz von Antibiotika in den Krankenhäusern bietet einen Selektivvorteil für gegenüber diesen Antibiotika resistenten Organismen [5, 104, 111]. Es ist ein Anstieg der Infektionen durch Kolonisation mit multiresistenten Organismen innerhalb der Krankenhäuser in den letzten Jahren verstärkt zu beobachten [49, 76, 112-117]. In Krankenhäusern, in denen ein Ausbruch mit VRE zu einem frühen Stadium entdeckt wird, wird oft ein einziger VRE-Index-Patient als Quelle beobachtet [64, 106, 114, 117-121].

Resistenz gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen wird in zwei Mechanismen unterteilt. Die eine Form ist erworben, die andere ist intrinsisch, d.h. nicht erworben, sondern bereits vorhanden. Die intrinsische Resistenz, auch chromosomale Resistenz genannt, ist ein Charakteristikum der Organismen und in den Chromosomen verankert. Die erworbene Resistenz beruht entweder auf einer Mutation innerhalb der Spezies-eigenen DNA oder der Bildung von neuer DNA [36, 118, 122, 123].

Intrinsische Resistenz und erworbene Resistenz

Die Resistenz gegenüber Betalaktamen ist ein typisches Charakteristikum der Enterokokken. So konnte die Resistenz auch bei isolierten Populationen nachgewiesen werden, die keinen vorherigen Kontakt mit diesen Antibiotika aufwiesen [5]. Versuche zeigten, dass die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Penicillin bei Enterokokken vor allem bei *E. faecalis* 10-100 mal höher ist als bei den meisten anderen Streptokokkenspezies [7, 50, 124]. *E. faecium* ist zusätzlich 4-16 Mal weniger empfindlich gegenüber Penicillin als *E. faecalis* [5, 7, 125, 126]. Hauptmechanismus, der dazu führt, dass Enterokokken resistent gegenüber Betalaktamen sind, ist die Produktion eines Proteins mit geringer Affinität gegenüber Betalaktamen (PBP = Penicillin-binding-protein) [7, 29, 50, 127-130]. Ein weiteres typisches Merkmal der Enterokokken ist die intrinsische Resistenz gegenüber Clindamycin. Diese MHK liegt bei ihnen zwischen 12,5 und 100 µg/ml (durchschnittlich liegt sie bei 2-8 µg/ml) [5, 7].

Auch gegenüber Aminoglykosiden (z.B. Gentamycin und Streptomycin) weisen die Enterokokken eine intrinsische Resistenz auf. Für Streptomycin gibt es zwei unterschiedliche Grade der Resistenz: die erste wird als gering- bis mittelgradige

Resistenz (MHK 62-500 µg/ml) bezeichnet, die zweite als hochgradige Resistenz (MHK > 2000 µg/ml) [25, 72, 99, 114, 131-135].

Erworbene Resistenz gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen beruht entweder auf einer Mutation innerhalb der Spezies-eigenen DNA oder der Bildung von neuer DNA. Generell beruht der Erwerb von neuer DNA auf Transformation, Transduktion oder Konjugation. Die Transformation ist ein Prozess, der nicht bei den Enterokokken vorkommt. Das Vorkommen der Transduktion ist derzeit noch umstritten. Bei der Konjugation unterscheidet man drei verschiedene Transfermechanismen bei den Enterokokken [122, 136-138].

Der erste umfasst Plasmide mit einem breiten Wirtsbereich (broad-host-range), die mit niedriger Frequenz transferieren und auf einen Kontakt zwischen Spender- und Empfängerzellen angewiesen sind. Ein Transfer dieser Art ist vermutlich dafür verantwortlich, dass Enterokokken und Streptokokken viele gemeinsame Resistenzgene besitzen.

Der zweite Transfermechanismus beinhaltet Plasmide mit einem engen Wirtsbereich (narrow-host-range), die mit hoher Frequenz transferieren und eine Aggregationssubstanz produzieren, welche das typische sichtbare Zusammenhängen zwischen den Zellsubstanzen verursacht.

Die dritte Form des Konjugationssystems bei den Enterokokken schließt kurze DNA-Abschnitte, sogenannte Transposone, mit ein. Der Transfer erfolgt durch Transposone, z.B. kann Tn 1546 genetisches Material von *E. faecalis* zu *Listeria monozytogenes* transferieren.

Raycroft und Zimmerman zeigten erstmals, dass eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol von einem *E. faecalis* auf einen anderen *E. faecalis* übertragen werden kann [36, 37, 139].

Die wichtigste und in dieser Arbeit untersuchte Resistenz der Enterokokken gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen ist die Resistenz gegenüber Vancomycin [36, 69, 93, 97]. Vancomycin wurde 1956 in Borneo entdeckt, wird produziert von *Amycolatopsis orientalis* und gilt als das erste Glykopeptid-Antibiotikum, welches klinische Verwendung fand [140]. Wie andere Glykopeptid-Antibiotika hemmt es die Zellwandsynthese der Bakterien, indem es mit hoher Affinität an das D-alanyl-D-alanine Ende des Peptidoglykanprecursors bindet [141, 142].

Vancomycin-resistente Enterokokken können in verschiedene Typen, abhängig von ihrem Level der Resistenz gegenüber Glykopeptiden und ihrer Induzierbarkeit der Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin (ebenfalls ein Glykopeptid-Antibiotikum), eingeteilt werden [7, 142, 143].

Derzeit sind fünf Phänotypen von VRE bekannt: vanA, vanB, vanC, vanD und vanE [143, 144]. Die einzigen beiden Phänotypen, die wirklich für die Klinik relevant sind, sind vanA (macht ca. 70 % aller VRE aus) und vanB (etwa 25 % aller Vancomycin-resistenten Enterokokken) [22, 56, 118, 143, 145-147] (*Tabelle 1*).

Tabelle 1: Charakteristische Merkmale der bekannten Phänotypen von VRE mit Hinblick auf Antibiotikaresistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin. MHK = Minimale Hemmkonzentration. Tabelle in Anlehnung an Murray 2000 [81].

	vanA	vanB	vanC	vanD	vanE
Genetische Charakteristiken	Erworben	Erworben	Intrinsisch	Erworben	Erworben
Lipase Gen	vanA	vanB	vanC-1, vanC-2 und vanC-3	vanD	vanE
MHK (µg/ml) Teicoplanin	16-512	0,5-32	0,5-1	2-4	0,5
MHK (µg/ml) Vancomycin	64->1000	32-64	2-32	16-64	16
Ende des Peptidoglykanprecursors	D-Ala-D- Lac	D-Ala-D- Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D- Lac	D-Ala-D- Ser

VanA- und vanB-Stämme spielen bei der erworbenen Resistenz die entscheidende Rolle, vanC-Stämme bei der intrinsischen Resistenz:

Stämme vom vanA-Typ besitzen hochgradige, induzierbare Resistenz gegenüber Vancomycin (MHK \geq 64 µg/ml) und Teicoplanin (MHK \geq 16 µg/ml) und werden bei *E. faecium* und *E. faecalis* gefunden [112, 118, 143, 148-151]. Das vanA-Gen ist auf dem Transposon Tn1546 von *E. faecium* lokalisiert, welches oft auf einem Plasmid gefunden und leicht von Enterokokken übertragen werden kann [5, 6, 148, 152, 153]. Dies ist eine Ursache dafür, dass es häufig zu einer schnellen Ausbreitung der Vancomycin-Resistenz innerhalb der verschiedenen Enterokokkenstämme kommt. Bei Induktion (z.B. durch Gabe von Vancomycin oder Teicoplanin) kommt es zu einer abnormalen Peptidoglykansynthese, indem ein anderes Ende eines Precursors

ausgebildet wird, d.h. dieses endet mit D-ala-D-Laktat, anstelle des üblichen Endes D-ala-D-ala. Gegenüber diesem neuen Ende bindet Vancomycin ca. 1000 mal schwächer als zur ursprünglichen Endung D-ala-D-ala [153, 154].

Stämme vom vanB-Typ besitzen mittel- bis hochgradige, induzierbare Resistenz gegenüber Vancomycin (MHK 32-64 µg/ml), sind allerdings empfindlich gegenüber Teicoplanin. Sie werden ebenfalls bei *E. faecalis* und *E. faecium* gefunden [118, 119, 149, 155, 156]. Der Resistenzmechanismus beim vanB-Gen ist sehr ähnlich dem von vanA [156]. Auch in diesem Fall liegt das Gen auf dem Transposon Tn 1546 und ebenfalls endet die Peptidoglykansynthese mit der Sequenz D-ala-D-Laktat. Im Unterschied zum vanA-Resistenzmechanismus ist bei vanB-Stämmen dieser jedoch nicht durch Teicoplanin induzierbar, sondern ausschließlich durch Vancomycin [148, 155, 157, 158].

VanC-Typ-Stämme besitzen eine geringgradige, intrinsische Resistenz gegenüber Vancomycin (2-32 µg/ml) und gelten als empfindlich gegenüber Teicoplanin. Diese Resistenz wurde bei *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* gefunden und ist nicht induzierbar (chromosomal) [145, 150, 159].

Stämme vom vanD-Typ wurden seit 1991 bei *E. faecium* entdeckt, besitzen eine geringgradige, erworbene Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin, sind allerdings bisher noch wenig erforscht [160, 161].

Ebenfalls wenig untersucht sind bisher vanE-Typ-Stämme, die neuerdings bei *E. faecalis* beschrieben wurden [144].

1.2.3 Epidemiologie

Seit der Entdeckung von Vancomycin-resistenten Enterokokkenstämmen in England und Frankreich 1986 und in den USA 1988 sind VRE weltweit verbreitet und es ist in vielen weiteren Ländern davon berichtet worden. Dazu gehören neben europäischen Ländern wie Deutschland, Holland, Italien, Belgien, Dänemark, Spanien und Schweden auch Kanada, Australien, Thailand und Malaysia [47, 49, 84, 89, 149, 150, 162-165]. Bei Infektionsausbrüchen durch VRE dominierten vanA- und vanB-Isolate [70, 73, 114, 121, 143, 146, 147, 166-171]. Zwar wurde auch von einem vermehrten Auftreten von vanC-Isolaten berichtet, diese sind jedoch selten [172].

Fang et al. berichteten 2007 von einem Ausbruch mit einem Stamm vom vanD-Typ in Stockholm [164].

Im GERMAP-Bericht 2008, in dem Antibiotikaverbrauch und Resistenzhäufigkeiten in Deutschland dargestellt werden, wurde von einem gehäuften Auftreten von VRE-Isolaten des vanA- und vanB-Typs vor allem im südwestdeutschen Raum in den Jahren 2004/05 berichtet, welche nach Typisierung dem klonalen Komplex CC-17 zugeordnet werden konnten. Freitas et al., Klare et al. sowie Werner et al. konnten in ihren Arbeiten auch in der jüngsten Vergangenheit Ausbrüche mit diesem klonalen Typ bestätigen [190, 199, 200].

Reservoirs und Übertragungsmechanismen

Das Hauptreservoir für VRE ist der hospitalisierte Patient selbst. Da Patienten, die nur eine Kolonisation des Darms mit Vancomycin-resistenten Enterokokken aufweisen, immer asymptomatisch sind, ist eine unentdeckte Transmission des Erregers leicht möglich [117, 119, 132, 173-175].

Medizinische Gegenstände und kontaminierte Oberflächen im Zimmer solcher Patienten haben somit ein großes Potential mit VRE kontaminiert zu sein. Dazu gehören neben Betten, Bettwäsche, Bettgitter, Patientenkleidung, Türgriffen, Waschbecken, Kommoden und Krankenhausabstelltischen vor allem auch elektronische Thermometer, Blutdruckmanschetten, Blutzuckergeräte und Stethoskope [135, 175-179]. VRE sind in der Lage, mehrere Tage bis Wochen auf Oberflächen zu überleben. Die Hände des Krankenhauspersonals, die mit diesen medizinischen Geräten und Oberflächen in Kontakt kommen, gelten als Hauptübertragungsweg für die Ausbreitung von VRE [147, 176, 177, 180-185].

VRE-Patienten mit Diarrhoe streuen den Erreger eher, da ihre Zimmer wesentlich häufiger, intensiver und schneller mit den Erregern kontaminiert sind [117, 119, 178, 181, 186, 187].

Ein Reservoir für nicht hospitalisierte Patienten, in Kontakt mit Vancomycin-resistenten Enterokokken zu kommen, stellt die Farmzucht dar [36, 188, 189, 191-193, 291]. VRE (vor allem *E. faecium*) wurden in Deutschland, England, Holland und Dänemark in Hühner- und Rinderkadavern nachgewiesen [191, 193-196]. Der Zusammenhang zwischen VRE und ihrem Auftreten bei Farmtieren lässt sich dadurch erklären, dass Antibiotika in Form des Glykopeptids Avoparcin über gut zwei

Jahrzehnte in vielen europäischen Ländern als Futterzusatz (in Deutschland bis 1996 zugelassen) für Hühner, Schweine und Rinder verwendet wurde. Diverse Studien zeigten, dass VRE bei Tieren, die Avoparcin erhielten, wesentlich öfter nachgewiesen werden konnte als bei Tieren, die diesen Mastverstärker nicht erhielten [188, 191, 196-199, 291]. Es herrschen allerdings große geographische Unterschiede. In den USA z.B. wurde und wird grundsätzlich kein Avoparcin bei der Fütterung zugeführt, dementsprechend ist dort kein VRE aus Farmtieren als Reservoir bekannt. In einer Studie in Holland hingegen wurde eine Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken in der Farmhaltung von Truthähnen, von 50 % bei den Tieren und 39 % bei den Farmern, beschrieben [191, 192, 197, 290]. Seit 1998 findet Avoparcin in ganz Europa keine Verwendung mehr als Mastverstärker.

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion eines Patienten mit VRE sind patienteneigene (endogene) und patientenfremde (exogene) Risikofaktoren zu differenzieren (*Tabelle 2*).

Die wichtigsten patienteneigenen Risikofaktoren sind schwere Grunderkrankungen, wie chronische Niereninsuffizienz, hämato-onkologische Erkrankungen und Z.n. Organtransplantation [64, 117, 135, 186, 201-204].

Zu den patientenfremden Faktoren, die mit dem Risiko für eine Kolonisation und Infektion mit VRE verknüpft sind, zählen vor allem der lange Krankenhausaufenthalt und hierbei besonders die verlängerte Liegedauer auf einer Intensivstation [60, 76, 106, 169, 205-208]. So haben Studien gezeigt, dass die Mehrzahl der Patienten mit VRE auf Intensivstationen gelegen hat [63, 75, 93, 168, 169, 182, 209-212]. Im Jahr 2009 veröffentlichten Kohlenberg et al. eine Studie, die regionale Unterschiede in Deutschland, mit den höchsten VRE-Werten auf Intensivstationen in Süddeutschland in den Jahren 2005-2006 zeigte [289].

Pflege- und Stations-assoziierte Faktoren kommen häufig prädisponierend für eine Kolonisation/ Infektion mit VRE hinzu. So stellt z.B. künstliche Ernährung eines Patienten einen wesentlichen Faktor dar. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch verunreinigtes, medizinisches Equipment (z.B. elektronische Thermometer und Blutdruckmanschetten), welches wahrscheinlich zu Ausbrüchen geführt hat [53, 56, 94, 175, 176, 179, 180, 185, 205, 206, 213].

Als signifikanter Risikofaktor für die Kolonisation/ Infektion gilt eine vorangegangene antibiotische Behandlung mit Glykopeptiden und Cephalosporinen [6, 30, 48, 56, 177, 184, 201, 206, 214-216]. Eine vorangegangene Therapie mit Vancomycin prädisponiert Patienten zur Kolonisation und Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken durch Hemmung des Wachstums der normalen Gram-positiven und -negativen Darmflora und führt zur Schaffung eines selektiven Vorteils für VRE [106, 121, 149, 169, 207, 216]. Cephalosporine wirken häufig als Risikofaktor, jedoch in geringerem Maß als die vorangegangene Therapie eines Patienten mit Vancomycin [32, 149, 175, 184, 215, 217].

Eine Kolonisation mit VRE prädisponiert zwar grundsätzlich für eine Infektion mit dem Erreger, ist jedoch nicht zwangsläufig unmittelbar damit assoziiert. Das zeigt das Verhältnis von Kolonisation zu Infektion von bis zu 10:1 [53, 207, 210, 217-219].

Tabelle 2: Risikofaktoren, die mit einer Kolonisation bzw. Infektion von VRE assoziiert sind [106, 114, 117, 119, 121, 169, 175].

Patienteneigene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Hohes Alter - Vorangegangene nosokomiale Infektion - Schwere Grunderkrankung (Niereninsuffizienz, onkologische Grunderkrankung, Organtransplantation) - Neutropenie - Immunsuppression
Patientenfremde Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Vorangegangene Antibiotikatherapie (Vancomycin, Cephalosporine, Aminoglykoside, Ciprofloxacin) - Lange Aufenthaltsdauer im Krankenhaus - Nähe zu VRE-Patienten - Behandlung auf einer I T S - Künstliche Ernährung - Verunreinigtes medizinisches Equipment

Kolonisation und Infektion

In der Klinik sind folgende Infektionen die häufigsten in Verbindung mit Enterokokken: Sepsis, Endokarditis, Harnwegsinfektionen, Peritonitis, Cholezystitis,

Cholangitis, Weichteilinfektionen, Wundinfektionen, Katheter-assoziierte Infektionen und Meningitiden [45, 220-223].

Harnwegsinfektionen sind die häufigsten Infektionen durch Enterokokken. Nach *Escherichia coli* stellen die Enterokokken den zweithäufigsten Erreger von nosokomialen Harnwegsinfektionen dar. Dabei wirken besonders Eingriffe am Patienten (z.B. das Legen eines Harnwegkatheters) prädisponierend für die Entwicklung eines nosokomialen Harnwegsinfektes [10, 52, 113, 224-227].

Die Sepsis ist die zweithäufigste durch Enterokokken verursachte Infektion. Die Anzahl der durch Enterokokken verursachten Septikämien ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen [44, 61, 97, 113, 150, 202, 223, 228-232].

In einer Studie in den USA zeigt sich auf einer Intensivstation eine Letalität bei einer VRE-Sepsis von 36,6 %. In der gleichen Studie liegt die Letalität einer Vancomycin-sensiblen Enterokokken-Sepsis (VSE-Sepsis) bei 16,4 % [74].

Von den bakteriellen Endokarditiden in der heutigen Klinik stellen die durch Enterokokken verursachten einen Anteil von 10,2 bis 18,3 % [23, 35, 222, 233-236]. Sie sind der dritthäufigste Erreger von Endokarditiden, nach *Streptococcus viridans* und Staphylokokken. In der Mehrzahl der Fälle wird *E. faecalis* als Erreger beobachtet.

Nicht selten sind Abszesse im Abdomen durch Enterokokken verursacht [51, 201, 237-240].

Ob der Anstieg von Enterokokken-Infektionen durch eine vermehrte Antibiotikagabe (mit folgender Resistenzentwicklung), durch den erhöhten Einsatz von Harnwegkathetern, durch die gestiegene Anzahl von stark immunsupprimierten Patienten oder durch eine Kombination aus diesen Faktoren ausgelöst wird, ist schwer zu beurteilen.

Die Aussagen zur Letalitätsrate bei Infektionen mit VRE, insbesondere im Vergleich zu Infektionen mit Vancomycin-sensiblen Enterokokken (VSE), sind widersprüchlich [70, 97, 202, 228, 230, 231, 241, 242]. Die Raten sind in einigen Studien gleich groß, teilweise jedoch sehr unterschiedlich und variieren zwischen 16 und 73 % [70, 97, 202, 229, 231, 232, 243]. In der Studie von Mainous et al. finden sich fast identische Letalitätsraten auf einer Intensivstation unter Patienten mit einer Sepsis allgemein (41,7 %), sensibler enterokokkaler Sepsis (VSE-Sepsis) (38,7 %) und VRE-Sepsis (40 %) [242]. Eine andere Studie von Linden et al. zeigt hingegen signifikante Unterschiede in der Letalität bei Patienten nach Lebertransplantation mit sensibler

enterokokkaler Sepsis (46 %) und Patienten mit VRE-Sepsis (25 %), also überraschenderweise eine wesentlich geringere VRE-Letalität [243].

Die prophylaktische Gabe von Antibiotika konnte in vielen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von Superinfektionen (ausgelöst von Enterokokken) nachgewiesen werden [53, 114, 117, 119, 175, 177, 221, 232, 244-246]. In einer Arbeit von Feeley et al. wurden Pneumonien in erhöhter Anzahl bei Patienten beobachtet, die prophylaktisch Polymyxin (Polypeptidantibiotikum) erhalten hatten [247].

70-80 % der VRE-Patienten sind dauerhaft Träger von Vancomycin-resistenten Enterokokken und ein spontaner Verlust der Kolonisation kommt nur selten vor. Die große Bedrohung besteht darin, dass Resistenzmechanismen auf pathogenere grampositive Organismen übertragen werden könnten. So sind Berichte von Resistenzübertragung auf *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Listerien veröffentlicht worden [22, 114, 146, 248-252]. Dabei wird auch von vancomycin-resistentem *Staphylococcus aureus* (VRSA) berichtet [248].

1.2.4 Prävention

Ausgelöst durch den massiven Anstieg von Enterokokken, die sich gegenüber Vancomycin als resistent erwiesen, veröffentlichte das amerikanische Healthcare Infection Control Practises Advisory Committee (HICPAC) im Jahr 1995 erstmals Richtlinien, die zur Minimierung einer weiteren Ausbreitung von VRE führen sollen. Säulen der Empfehlungen sind die von Muto et al. veröffentlichten SHEA-Richtlinien [94].

Restriktion und der sinnvolle Einsatz von Vancomycin

Der restriktive Einsatz von Vancomycin scheint plausibel, da die Gabe von Vancomycin in den USA beispielsweise zwischen 1980 und 2000 um das 100fache angestiegen ist [81, 216, 253, 254]. Viele Studien zeigen, dass der Einsatz von Vancomycin selektive Vorteile für resistente Erreger bietet und eine Ausbreitung dieser Organismen ermöglicht [5, 6, 76, 106, 108, 109, 119, 147, 173, 215, 245, 249, 255, 256].

Der Einsatz von Vancomycin wird nicht empfohlen zur routinemäßigen Prophylaxe vor einer OP (Ausnahme bei Patienten mit lebensbedrohlicher Betalactamallergie), zur Eradikation von kolonisierten Patienten mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) und zur Infektionsprophylaxe bei stark untergewichtigen Neugeborenen [6, 53, 221].

Unbestritten ist der empfohlene Einsatz von Vancomycin bei ernsthaften Infektionen durch grampositive Organismen, die eine Betalaktamresistenz aufweisen, bei Patienten, die eine ernste Allergie gegenüber Betalaktamen aufweisen und als Prophylaxe bei Patienten mit hohem Endokarditisrisiko [53].

Verhinderung der Transmission von VRE

Dazu zählt die strikte Isolation von kolonisierten und infizierten VRE-Patienten im Einzelzimmer oder als Kohorte [53, 94, 106, 118, 119]. Von Seiten des Personals ist ein konsequentes Anlegen von Kitteln und Handschuhen beim Betreten des Patientenzimmers, hygienegerechte Entsorgung dieser Utensilien und eine konsequente Desinfektion der Hände beim Verlassen des Zimmers obligatorisch. Medizinische Geräte wie Stethoskop oder Blutdruckmanschetten dürfen nur für diese isolierten Zimmer und erst nach gründlicher Desinfektion wieder an anderer Stelle verwendet werden. Eine großzügige Desinfektion und Reinigung des Patientenzimmers vor Wiederbelegung ist selbstverständlich [53, 94, 180, 205, 213, 258, 259].

Früherkennung und Identifizierung von VRE-kolonisierten Patienten

Mikrobiologische Labore müssen Vancomycin-resistente Enterokokken sicher und schnell erkennen und identifizieren können. Dies ist z.B. durch ausgewählte Nährmedien (z.B. Gallensalz-Esculin-Agar und Zusatz von 6-10 g Vancomycin) möglich. Inwieweit das Screening auf VRE-kolonisierte Patienten routinemäßig durchgeführt wird, unterliegt den Richtlinien des jeweiligen Krankenhauses und der Frage, ob diese jeweilige Einrichtung mit einem hohen Risiko für VRE-Patienten behaftet ist oder nicht.

Schlussfolgerungen der Präventionsmaßnahmen

Die erwähnten Präventionsrichtlinien erfordern eine ausführliche Schulung des Personals, sowohl auf ärztlicher und pflegerischer Ebene als auch im Labor und auf Besucherebene, um die VRE-Ausbreitung zu kontrollieren.

Patienten zu eradizieren, die eine Kolonisation im Gastrointestinaltrakt (GIT) aufweisen, um das Infektionsrisiko zu senken, die Reservoirs für VRE einzuschränken und die Kosten zu minimieren, wird von niemandem empfohlen.

1.2.5 Therapieansätze

Bei den Therapieansätzen muss zunächst eine klare Trennung von Enterokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken erfolgen:

Gefährliche Infektionen durch Enterokokken, wie Sepsis oder Endokarditis, erfordern eine sofortige Kombinationstherapie aus Ampicillin (oder einem anderen Penicillin wie Penicillin G) und einem Aminoglykosid (Gentamycin oder Streptomycin), gegen die der Enterokokkenstamm keine hochgradige Resistenz aufweist [134, 236, 239]. *E. faecium* ist dabei wesentlich schwieriger zu behandeln, da häufiger eine höhergradigere Resistenz gegenüber Penicillin G und Ampicillin (16-64 µg/ml) vorliegt als bei *E. faecalis*-Stämmen (1-8 µg/ml) [5, 6, 81, 134]. Liegt bei dem zu behandelnden Patienten eine Penicillinallergie vor oder ist der Enterokokkenstamm resistent gegenüber Penicillin, wird stattdessen Vancomycin als Kombinationspartner empfohlen [81, 111].

Bei Vancomycin-resistenten Enterokokken zählt das Glykopeptid-Antibiotikum Teicoplanin zu den alternativen antimikrobiellen Substanzen, allerdings kann dies nur bei Stämmen von vanB-Enterokokken eingesetzt werden. Das Lipoglykodesipeptid Ramoplanin erwies sich in diversen Versuchen zwar als gut wirksam gegenüber enterokokkalen Infektionen, jedoch ist es stark toxisch, so dass ein systemischer Gebrauch nicht möglich ist [37, 260, 261]. Eine Alternative bei hochgradiger Resistenz gegenüber Aminoglykosiden bietet die Kombination aus Ampicillin und neueren Fluorquinolonen (z.B. Clinafloxacin). Bei Endokarditis erwies sich im Tierversuch eine Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und dem Gyrase-Hemmstoff Novobiocin als erfolgreich [243, 262]. Insgesamt erfordert die Prävalenz

von Vancomycin-resistenten Enterokokken die Entwicklung neuerer, wirksamer Antibiotika [263].

Eine zunehmende Bedeutung als Reserve-Antibiotika in der Behandlung von VRE, haben Linezolid und Daptomycin in den letzten Jahren eingenommen [90]. Zu beiden Substanzen wurde in aktuellen Studien eine wirksame Behandlung von VRE nachgewiesen [49, 292].

1.2.6 Fragestellungen dieser Arbeit

Die Fähigkeit der Enterokokken, den gesamten Magen-Darm-Trakt zu besiedeln, und der Anstieg der Resistenz dieser Organismen gegenüber den meisten antibiotisch wirksamen Substanzen bereitet der Medizin vermehrte Schwierigkeiten, meist eigentlich harmlose Infektionen mit Enterokokken zu behandeln.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der zeitlichen Entwicklung von VRE über einen Zeitraum von acht Jahren in einem Universitätsklinikum, der Verteilung von VRE in verschiedenen Bereichen der Klinik (Intensivstationen/ Normalstationen) sowie der Deskription von VRE-Infektion/ -Kolonisation und dem Zusammenhang von empirischen Daten der Patienten mit dem Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken. Insbesondere wurde untersucht, welche Faktoren die Infektion und die Letalität mit Enterokokken beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die Erfassung sämtlicher Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes im Studienkrankenhaus stationär behandelt und während ihres Aufenthaltes positiv auf VRE getestet wurden. Im Rahmen der Arbeit werden diese Patienten als VRE-Patienten oder VRE-Fall bezeichnet. Alle erfassten Patienten wurden im Untersuchungszeitraum Januar 1998 bis Dezember 2001 in einem Universitätsklinikum (durchschnittlich ca. 50.000 Patienten pro Jahr) der Maximalversorgung (bis auf Orthopädie alle medizinischen Abteilungen inklusive Transplantationsmedizin und Neonatologie) mit 1.200 Betten, davon 110 Intensivbetten, stationär aufgenommen. Jeder dieser Patienten wurde bezüglich des

Besiedlungsortes mit VRE sowie der mikrobiologischen und molekularbiologischen Eigenschaften des jeweiligen Erregerstammes hin untersucht. Diese Untersuchung erfolgte für die Jahre 1998 und 1999 retrospektiv und für die Jahre 2000 und 2001 prospektiv.

Über den vierjährigen Untersuchungszeitraum hinaus wurden bis Ende 2005 Daten zu den aufgetretenen VRE-Patienten gesammelt. Eine ausführliche Evaluation unter Berücksichtigung der Abstrichserien, des Besiedlungsortes sowie mikro- und molekularbiologischer Daten erfolgte für den Zeitraum 1998 bis 2001.

2.2 Studienpopulation und Definitionen

2.2.1 VRE-Status

VRE-positive Patienten im Sinne dieser Arbeit heißen:

Patienten mit mindestens einem positiven VRE-Nachweis an mindestens einem definierten Abstrichort (Definition siehe Abschnitt 2.2.4) innerhalb des Untersuchungszeitraums.

2.2.2 Mikrobiologische Erregerspezifizierung

Alle Untersuchungen der Abstriche wurden im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität untersucht. Um Enterokokken zu identifizieren, wurden zunächst alle Abstriche der Studie nach 24-stündiger Inkubation in Trypton-Soja-Bouillon auf Agar-Platten mit Enterococcal® (Enterococcosel-Agarplatten der Becton Dickinson GmbH, 69126 Heidelberg) ohne und mit Zusatz von 4 µg/ml Vancomycin (zum Nachweis der vanB-Resistenz) bzw. 16 µg/ml Vancomycin (Nachweis der vanA-Resistenz) kultiviert. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37° C erfolgte die Ablesung. Eine Schwärzung des Agars um die Kolonien (Äsculinspaltung) bedeutete positives Wachstum und somit Hinweis auf eine Resistenz gegenüber Vancomycin.

Zur Bestätigung des Verdachts erfolgte anschließend der Nachweis der Vancomycin-Resistenz mittels Agardiffusionstest. Dieser wird auf Testplättchen mit 30 µg/ml Vancomycin bzw. Teicoplanin durchgeführt. Dabei wird eine Standard II-Bouillon (Müller-Hinton-Agarplatte) mit dem zu testenden Stamm beimpft, und nach weiterer

24-stündiger Bebrütung werden die Hemmhöfe abgelesen. Bei Vancomycin gilt ≤ 15 mm als resistent und ≥ 16 mm als sensibel. Bei Teicoplanin ist ein Hemmhof ≤ 10 mm als resistent und ≥ 13 mm als sensibel zu werten.

Parallel wurden in Anlehnung an die Richtlinien des Instituts für klinische Labor Standards (CLSI) alle Enterokokkenstämme durch den Etest® (Inverness Medical Deutschland GmbH, 50858 Köln) auf ihre Sensibilität gegenüber Vancomycin und Teicoplanin getestet [264, 265].

Speziesbestimmung

Bei Nachweis von resistenten Enterokokken wurde anschließend zur Speziesbestimmung eine „Bunte Reihe“ angelegt, welche aus 6,5 %iger NaCl-Lösung und verschiedenen Zuckern (L-Arabinose, Sorbitol, Pyruvat, Raffinose und α -Methyl-D-Glucose-Pyranosidase) bestand. Nach 24-stündiger Inkubation bei 37° C kann die Erregerspezies abgelesen werden (*Tabelle 3*).

Tabelle 3: Speziesdifferenzierung anhand der „Bunten Reihe“. + = positiv, - = negativ, V = variabel. Tabelle in Anlehnung an die Vorgaben des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin.

Spezies	<u>L-Arabinose</u>	<u>Sorbitol</u>	<u>Pyruvat</u>	<u>Raffinose</u>	<u>α-Methyl-D-Glucose-Pyranosidase</u>
<i>E. faecalis</i>	-	+	+	-	-
<i>E. faecium</i>	+	V	-	V	-
<i>E. casseliflavus</i>	+	V	V	V	+

Während des Untersuchungszeitraums konnten auch vier Fälle von *E. casseliflavus* nachgewiesen werden. Da sich die Arbeit nur auf Fälle von *E. faecalis* und *E. faecium* beziehen sollte, wurden die genannten vier Fälle für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

2.2.3 Patientenreservoir und Erfassungsmodus

Die Basis der Patientenerfassung für diese Arbeit bildete die Datenbank MUVIN. MUVIN ist ein weborientiertes Verarbeitungsprogramm [266].

Zunächst wurden zu jedem Patienten Stammdaten erfasst:

- Aufnahmenummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Aufnahmemodus (von zu Hause oder Verlegung aus einer anderen Klinik)
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Nachweisstation: hierbei Unterteilung in
 - a) **operative** Stationen (Anästhesie, Allgemeinchirurgie, Augenheilkunde, Gynäkologie und Geburtsmedizin, HNO, Kinderchirurgie, Kiefer- und Gesichts-Chirurgie, Neurochirurgie und Unfallchirurgie)
 - b) **konservative** Stationen (Dermatologie, Innere Medizin, Neonatologie, Neurologie, Nuklear- und Strahlenmedizin und Pädiatrie).

Zusätzlich wurde unterschieden, ob es sich um eine **Intensivstation (ITS)** handelte oder nicht. Eine ambulante Weiterbehandlung des Patienten oder der Tod des Patienten während des Aufenthaltes wurden vermerkt. Die Begriffe „Nicht-Intensivstation“, „Normalstation“ und „Allgemeinstation“ werden synonym verwendet. Während des Untersuchungszeitraums wurden einige Patienten wiederholt aufgenommen. Dabei zählte jede Neuaufnahme als **neuer** VRE-Fall, wenn der Abstand zwischen Entlassung und erneuter Aufnahme mehr als 72 Stunden betrug. Betrug der Abstand zwischen Entlassung und erneuter Aufnahme weniger als 72 Stunden, galt dies, im Rahmen der Arbeit, als **gleicher** VRE-Fall.

Patienten, die als VRE-negativ entlassen wurden (nach drei negativen Abstrichserien – siehe 2.2.4), galten bei Wiederaufnahme mit positivem VRE-Nachweis grundsätzlich als neuer VRE-Fall, unabhängig vom Zeitraum zwischen Entlassung und Wiederaufnahme.

Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes nur zur ambulanten Behandlung ins Krankenhaus kamen, wurden nicht berücksichtigt. Durchgeführte Abstriche bei ambulanten Patienten wurden nur dann berücksichtigt, wenn diese Patienten bei einem vorherigen stationären Aufenthalt in diesem Krankenhaus durch einen positiven VRE-Abstrich auffällig geworden waren.

Ebenfalls unberücksichtigt blieben Patienten, die erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus positiv auf Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) getestet wurden.

Aussagen über die Mortalität und Letalität wurden auf der Grundlage folgender Definitionen getroffen (Definitionen *Tabelle 4*):

Tabelle 4: Definition von Mortalität und Letalität.

Mortalität	Anzahl der Todesfälle/ Gesamtzahl der Patienten im Krankenhaus
Letalität	Anzahl der Todesfälle/ Gesamtzahl der VRE-Patienten

Aus den gesammelten Daten wurden für die Auswertung folgende Werte errechnet:

- Lebensalter zum Zeitpunkt des Nachweises von VRE und daraufhin Einteilung der Patienten in Altersklassen, wobei jede Altersklasse 15 Jahre umfasst (0-15 Jahre, 16-30 Jahre, 31-45 Jahre, 46-60 Jahre, 61-75 Jahre und 76-90 Jahre). Patienten > 90 Jahre kamen nicht vor.
- Liegedauer im Krankenhaus in Tagen.
- VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz (Definitionen in *Tabelle 5*).

Zum Vergleich mit den VRE-Studiendaten wurden folgende Daten des untersuchten Krankenhauses erhoben:

- Altersstruktur, Liegedauer und Patiententage für den Studienzeitraum.

Tabelle 5: Definition der epidemiologischen Kenngrößen VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz.

VRE-Rate	Anzahl nosokomialer VRE-Fälle/ 1.000 stationäre VRE-Patiententage
VRE-Tage-Prävalenz	Anzahl der stationären VRE-Patiententage/ 100 Patiententage

2.2.4 Abstriche und Abstrichserien

Innerhalb des vierjährigen Untersuchungszeitraums wurden alle positiven Abstriche auf VRE berücksichtigt. Die Abstriche auf VRE erfolgten auf den jeweiligen Stationen im Krankenhaus durch das Stationspersonal nach Anleitung von Hygienefachschwestern. Vermerkt wurden das Datum des jeweiligen Abstrichs, die verschiedenen Abstrichorte und das Ergebnis des einzelnen Abstrichs (positiv –

negativ). Die Abstrichtupfer wurden in Transportmedium zum zuständigen Labor geschickt (siehe 2.2.2).

Die Abstrichorte wurden im Rahmen der Studie definiert (*Tabelle 6*).

Tabelle 6: Definitionen der Begriffe Abstrichorte, Abstrichserien und Kontrollabstrichserien.

Abstrichorte	Abstrichserie	Kontrollabstrichserie
Nasen-Rachen-Raum (NRR), Leiste, Rektum (darunter fallen auch Ergebnisse aus Stuhlproben), Urin sowie „Sonstiger Abstrichort“ (z.B. Katheterspitzen, Genito-Urethral-Trakt (GUT), Wunden, Axilla, Nabel, Tracheostoma)	Als Abstrichserie wird eine Gruppe von Abstrichen bezeichnet, die an verschiedenen Körperstellen (den Abstrichorten) zum gleichen Zeitpunkt erfasst wird.	Kontrollabstrichserien werden in wöchentlichen Abständen durchgeführt und umfassen Abstriche von Leiste, Rektum und dem Ort des Erstnachweises (falls dieser <u>nicht</u> ohnehin dem Rektum oder der Leiste entspricht)

Das Auftreten eines positiven VRE-Abstrichs kann durch verschiedene Wege erfolgen (*Tabelle 7*). Als erste Möglichkeit kommt es zwecks Nachweises von VRE durch eine diagnostisch mikrobiologische Untersuchung zur Diagnose. Hier werden in der Regel infizierte Patienten gefunden, gelegentlich aber auch kolonisierte (z.B. in der Wunde) Patienten. Abstriche bei Kontaktpatienten von VRE-positiven Patienten in diesem Krankenhaus ist eine zweite Möglichkeit. Als Kontaktpatient wird dabei laut Definition jeder Patient angesehen, der in einem Zimmer mit einem auf VRE positiv getesteten Patienten, in den letzten sieben Tagen vor Nachweis des VRE, lag. Die dritte Möglichkeit eines neuen VRE-Nachweises beschreibt den Nachweis von VRE bei Patienten, bei denen bei Aufnahme entweder Abstriche erfolgen, weil eine frühere Kolonisation/ Infektion bekannt war, oder bei denen der Verdacht auf eine Besiedlung besteht (etwa durch Informationen vom behandelnden Vorkrankenhaus).

Tabelle 7: Möglichkeiten der Erfassung eines VRE-positiven Patienten.

Zufallsbefund der Mikrobiologie => Abstrichserien des Hygieneinstituts	VRE bereits bei Aufnahme bekannt => Abstrichserien des Hygieninstituts	Kontaktpatient => Abstrichserien des Hygieneinstituts
---	--	--

Erstnachweis und Erstnachweisort:

Die Definition von Erstnachweis und Erstnachweisort ist in *Tabelle 8* festgelegt.

Tabelle 8: Definitionen der Begriffe Erstnachweis und Erstnachweisort

Erstnachweis	Erstnachweisort
Als Erstnachweis ist der Abstrich definiert, bei dem zum ersten Mal ein positives Ergebnis auf VRE vorliegt.	Als Erstnachweisort wird die Stelle des Körpers definiert, von der der positive Erstnachweis stammt.

In der Studie kommt es vor, dass beim Erstnachweis VRE an mehreren Orten gleichzeitig nachgewiesen wurde. In diesen Fällen wurden alle Abstrichorte, an denen der Nachweis erfolgte, als Erstnachweisorte gewertet. Aus diesem Grund ist es bei der Auswertung möglich, dass mehr Erstnachweise als Patienten auftreten.

Der Erstnachweis muss nicht zwingend im untersuchten Krankenhaus, kann also bereits vor Aufnahme z.B. in einem anderen Krankenhaus, durchgeführt worden sein. In diesem Fall wurde der erste positive Abstrich im Studienkrankenhaus für die Auswertung vermerkt, dementsprechend wurde der Erstnachweisort berücksichtigt, an der dieser Abstrich erfolgt war.

Nachdem ein Patient als VRE-positiv diagnostiziert wurde, werden neben den allgemeinen Hygienemaßnahmen (Isolation, Schutzkittel und Handschuhe für Personal und Besucher beim Patientenkontakt) regelmäßige Kontrollabstrichserien durchgeführt. Sinn einer Abstrichserie war es, einen Überblick über den VRE-Status bei einem Patienten an mehreren verschiedenen Körperstellen dieses Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erhalten. Der Umfang und die Häufigkeit der Kontrollabstrichserien wurden, nach Empfehlungen des Instituts für Hygiene, individuell von den Stationen festgelegt.

Die Kontrollabstrichserien wurden in wöchentlichen Abständen durchgeführt. Routinemäßig wurden bei positiven VRE-Patienten Abstriche von Leiste, Rektum und gegebenenfalls dem Ort des Erstnachweises – sofern dieser unterschiedlich von den zwei Erstgenannten waren – vorgesehen (*Tabelle 6*). Bei einem seitendifferenten Ergebnis, z.B. positiver Abstrich auf VRE rechts, negativ links, wurde der Abstrich als positiv gewertet.

Jeder einzelne Abstrich wurde mit Datum, Abstrichort, der zugehörigen Abstrichserie und dem Ergebnis (positiv – negativ) erfasst. Abstriche, die unter einer wirksamen Antibiotikatherapie (meist Linezolid) gegen VRE durchgeführt wurden, wurden nicht

berücksichtigt, da sie falsch-negative Ergebnisse liefern konnten. Die Kontrollabstrichserien wurden so lange regelmäßig durchgeführt, bis ein Patient nicht mehr als VRE-positiv angesehen wurde. Ein Patient galt erst als VRE-negativ, wenn drei negative Abstrichserien in Folge im Abstand von jeweils einer Woche bei diesem Patienten nachgewiesen wurden. Der negative Nachweis musste dabei an der Lokalisation erfolgen, die zuvor positiv war, ohne dass gleichzeitig ein positiver Abstrich an anderer Stelle aufgetreten war.

Zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten wurde vermerkt, ob eine Abstrichserie von drei negativen Abstrichen zur Beendigung der Abstriche auf Vancomycin-resistente Enterokokken geführt hat. Sollte eine Entlassung mit weniger als drei negativen VRE-Abstrichserien erfolgt sein, wurde der Patient als VRE-positiv entlassen. Im Fall einer Wiederaufnahme wurde der Patient abgestrichen, um den VRE-Status zu erheben.

2.2.5 Zusatzinformationen bei VRE-positiven Patienten

Nachfolgend werden die wichtigsten Parameter definiert.

Kolonisation/ Infektion

Jeder Patient, der einen positiven VRE-Nachweis hat, erhält einen Vermerk, ob es sich bei der Art der Besiedlung um eine Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken handelt oder ob zusätzlich eine Infektion mit VRE bei dem jeweiligen Patienten vorliegt. Der Begriff „Besiedlung“ wird dabei als Zusammenfassung der Begriffe „Kolonisation“ und „Infektion“ benutzt.

Dabei wird der Begriff Infektion durch die Definition der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) festgelegt (*Tabelle 9*).

Die Beurteilung, ob eine Kolonisation oder Infektion vorliegt, erfolgt durch Hygienefachkräfte in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt.

Natürlich kann es im Verlauf der Untersuchung zu Infektionszeichen bei Patienten kommen, die ursprünglich als kolonisiert definiert wurden, entscheidend für die statistische Auswertung ist jedoch der Erstabstrich am Erstnachweisort. Das bedeutet, dass Patienten, die primär einen positiven VRE-Abstrich mit reiner

Kolonisation zeigten, in die statistischen Berechnungen als kolonisierte VRE-Patienten eingehen, obwohl möglicherweise im Verlauf positive VRE-Abstriche im Rahmen einer Infektion auftraten.

Tabelle 9: Erklärung von Kolonisation/ Infektion (angelehnt an Chaberny et al.) [267]

Kolonisation	Infektion
Erregernachweis <u>ohne</u> Nachweis einer Infektion.	Nachweis von VRE <u>und</u> zusätzlicher Nachweis von Infektparametern wie Temperaturerhöhung, Leukozytose oder CRP-Erhöhung.

Nosokomial/ Mitgebracht

Jeder Patient, bei dem ein positiver Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken erfolgt ist, erhält einen Eintrag, ob die Kolonisation bzw. Infektion nosokomial erfolgt ist oder ob der Erreger mitgebracht wurde. Diese Angabe ist in der vorliegenden Arbeit eine rein zeitliche Definition der Begriffe und in *Tabelle 10* dargestellt.

Tabelle 10: Definition Nosokomial-erworben/ Mitgebracht (angelehnt an Chaberny et al.) [267]

Nosokomial-erworben	Mitgebracht
Bei Aufnahme lag kein positives Ergebnis für VRE vor, oder der zeitliche Abstand zwischen Aufnahme des Patienten und Nachweis eines positiven VRE-Abstrichs beträgt mehr als 48 Std.	Zwischen Aufnahmezeitpunkt des Patienten, und dem Nachweis eines positiven VRE-Abstrichs liegen weniger als 48 Std. oder der positive Erregernachweis war bereits bei Aufnahme bekannt

Bei mitgebrachter Übertragung wird angenommen, dass die Kolonisation oder Infektion des Patienten mit VRE bereits vor Aufnahme des Patienten in das

Krankenhaus bestand. Dabei wird keine Unterscheidung getroffen, woher die positiven VRE-Abstriche bei dem jeweiligen Patienten stammen.

Bei nosokomiale Erwerb wird stets angenommen, dass die nachgewiesene Kolonisation oder Infektion des Patienten mit VRE erst nach Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus erfolgt ist. Wo und wann genau im Krankenhaus die Kolonisation oder Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken erfolgt ist, spielt dabei für die Definition keine Rolle.

2.2.6 Therapie VRE-positiver Patienten

Beim Nachweis eines VRE-positiven Patienten wurde je nach Besiedlungsstatus behandelt.

Kolonisierte Patienten wurden nie behandelt. War ein Patient mit VRE infiziert, wurde bei schwerwiegender Infektion mit verschiedenen Antibiotikakombinationen behandelt. Falls empfindlich, wurde mit Teicoplanin behandelt, meistens wurde eine Kombination von Rifampicin und Linezolid angewendet.

2.3 Graphik und Statistik

2.3.1 Bilder und Excel

Die graphische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe von Microsoft®Office Excel 2003 vollzogen.

2.3.2 Statistik/ STATA

Die p-Werte wurden bei binomial verteilten Daten mit Hilfe des Chi²-Tests für Trends und des Fisher-Exact-Tests errechnet, Unterschiede bei diskreten kontinuierlichen Daten wurden mit dem t-Test untersucht. Die Berechnungen wurden mit Hilfe von Stata für Windows und EPI Info 6.04 durchgeführt.

Sämtliche Tests waren zweiseitig und p-Werte < 0,05 wurden als signifikant definiert. Mit den Zielvariablen Letalität und Infektion wurde zusätzlich eine logistische Regression berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Stammparameter

Die Untersuchung wurde in einem Universitätsklinikum der Maximalversorgung im Zeitraum 1998 bis 2001 durchgeführt. Alle Patienten, die im Zeitraum einen Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden 133 Patienten mit positivem VRE-Abstrich berücksichtigt.

3.1.1 Geschlecht

Von den 133 Patienten mit positivem VRE-Abstrich waren 75 Patienten (56,4 %) männlichen Geschlechts und 58 (43,6 %) weibliche Patienten.

Im untersuchten Klinikum zeigte sich für alle stationär behandelten Patienten im Zeitraum eine Verteilung von 52,2 % (103.568) Frauen zu 47,8 % (94.839) Männern. Damit war der Anteil der Männer im Kollektiv der VRE-Patienten signifikant höher als im Gesamtkollektiv der Patienten ($p=0,05$).

3.1.2 Alter und Altersklassen

Der Median des Alters der 133 Patienten zum Zeitpunkt des Erstabstrichs lag bei 58,0 Jahren (Streubreite 0-86 Jahre, Mittelwert 51,7 Jahre). Der Altersmedian lag bei den männlichen Patienten zum Zeitpunkt des Erstnachweises bei 56,0 Jahren (Streubreite 1-86 Jahre, Mittelwert 50,8 Jahre) bei den weiblichen Patienten bei 61,0 Jahren (Streubreite 1-80 Jahre, Mittelwert 52,9 Jahre). Der Mittelwert des Gesamtpatientenkollektivs für das untersuchte Krankenhaus lag im Untersuchungszeitraum bei 43,4 Jahren.

Die Patienten wurden in sechs Altersklassen eingeteilt, die jeweils 15 Lebensjahre umfassten (*Abbildung 2 und Tabelle 11*).

In der Verteilung zeigt sich, dass die meisten der 133 Patienten in den Altersklassen IV und V zu verzeichnen waren (56,4 %). In der Klasse der 16-30-Jährigen fanden

sich lediglich 3 Patienten (2,3 %). Unter den 21 Patienten der 0-15-Jährigen fanden sich 4 neonatologische Patienten (max. 1 Jahr alt). Bei den VRE-Patienten zeigte sich, dass 42,1 % den über 60-Jährigen zuzuordnen waren, während im allgemeinen Patientenkollektiv des untersuchten Krankenhauses ihre Zahl mit 30,5 % niedriger ist.

In den meisten Altersklassen zeigte sich eine ähnliche Anzahl von VRE-Fällen innerhalb der Geschlechter (*Abbildung 2*). Nur in der höchsten Altersklasse VI zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Frauen gegenüber den Männern. In der Altersklasse IV zeigten sich doppelt so viele Männer wie Frauen.

Tabelle 11: Einteilung der Altersklassen. n = Anzahl der Patienten. Zeitraum 1998-2001.

AK I	AK II	AK III	AK IV	AK V	AK VI
0-15 Jahre	16-30 Jahre	31-45 Jahre	46-60 Jahre	61-75 Jahre	76-90 Jahre
n = 21	n = 3	n = 17	n = 36	n = 39	n = 17

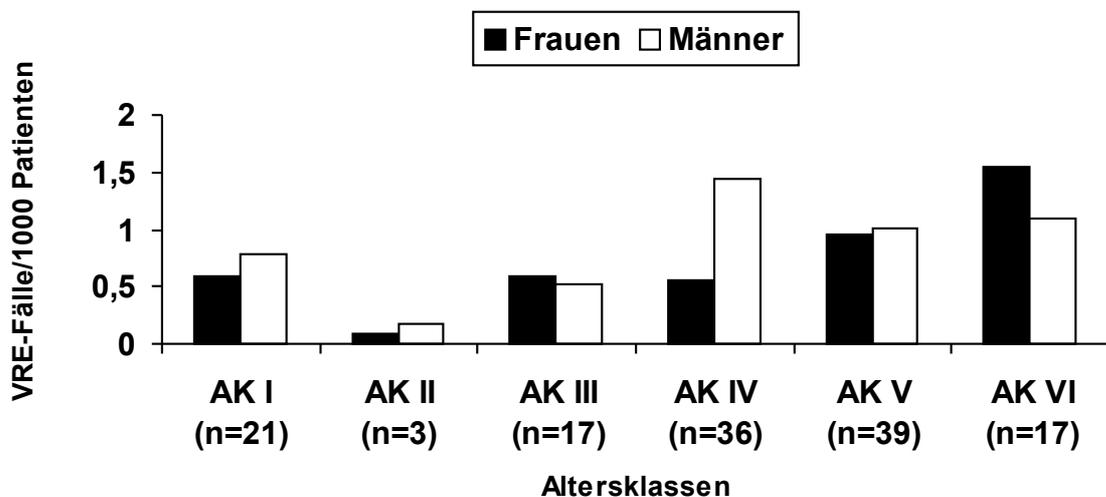


Abbildung 2: Anzahl der VRE-Fälle innerhalb der gewählten Altersklassen (AK) I-VI, bezogen auf alle stationär behandelten Patienten. Zusätzliche Aufteilung innerhalb der Geschlechter. n = Anzahl der Patienten. Zahlen in Absolutzahlen. Definition der Altersklassen in Tabelle 11. Zeitraum 1998-2001.

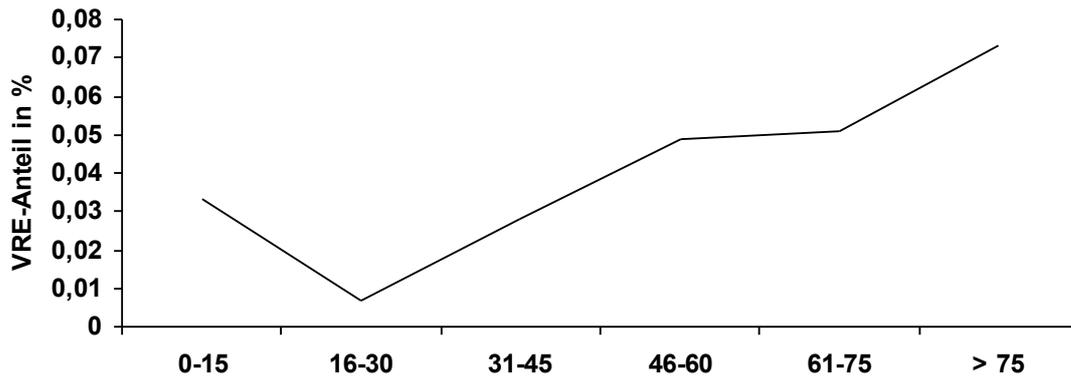


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der VRE-Fälle innerhalb der gewählten Altersklassen I-VI unter allen stationär behandelten Patienten im untersuchten Krankenhaus.

Abbildung 3 zeigt den prozentualen Anteil von VRE-Patienten am Gesamtkollektiv der behandelten Patienten im untersuchten Krankenhaus nach Aufteilung in Altersklassen. Der Trend sinkt in der AK II zunächst ab, zeigt dann eine stetige Zunahme des Auftretens von VRE mit zunehmendem Alter. In der höchsten Altersklasse ist der Anteil der VRE-Patienten etwa 10-mal so hoch wie in der AK II.

3.1.3 Herkunft und Stationen

Von den insgesamt 133 untersuchten Patienten erfolgte die stationäre Aufnahme bei 96 Patienten (72,2 %) von zu Hause, 37 Patienten (27,8 %) wurden von anderen Krankenhäusern übernommen, wovon 34 (25,6 %) aus einer bestimmten Klinik und die restlichen 3 (2,2 %) Patienten aus weiteren Krankenhäusern kamen.

Intensivstation/ Nicht-Intensivstation

Über den Untersuchungszeitraum erfolgte bei 63 Patienten (47,4 %) der Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken auf Intensivstationen, bei 70 (52,6 %) Patienten auf Normalstationen. Im Studienkrankenhaus betrug der Anteil aller stationär behandelten Patienten auf Intensivstationen 11,5 %. Der Nachweis von

VRE erfolgte somit signifikant häufiger bei Patienten der Intensivstationen als bei Patienten der Normalstationen ($p < 0,01$).

Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Verlauf des Verhältnisses von VRE-Patienten pro 100 Patienten auf Intensiv- und Normalstationen. Während der Trend auf Normalstationen über den Zeitraum in etwa gleich bleibt, fällt die Trendlinie der VRE-Patienten auf Intensivstationen steil ab, wobei im letzten Untersuchungsjahr keine VRE-Fälle mehr auf einer Intensivstation nachgewiesen wurden.

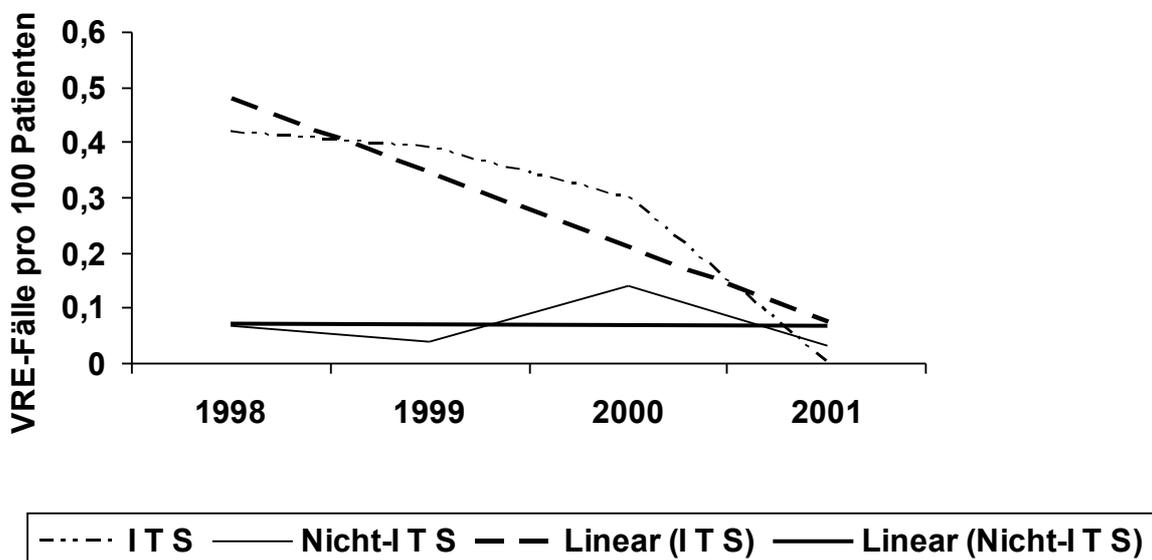


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf des Verhältnisses VRE-Patienten pro 100 Patienten auf Intensivstationen (ITS) und Nicht-Intensivstationen (Nicht-ITS).

Operativ/ Konservativ

16 (12,0 %) Patienten wurden auf operativen Stationen behandelt, 117 (88,0 %) Patienten lagen auf konservativen Stationen. Im untersuchten Krankenhaus wurden in diesem Zeitraum 55,1 % der Gesamt-Patienten auf operativen Stationen behandelt. Damit wurde VRE bei Patienten auf operativen Stationen signifikant seltener nachgewiesen ($p < 0,01$).

Die Verteilung aller Patienten auf operativen und konservativen Stationen im Studienkrankenhaus sowie den Anteil der VRE-Patienten bezogen auf 100 Patienten und 1.000 Patiententage zeigt *Tabelle 12*.

Tabelle 12: Anzahl aller Patienten und Patiententage im untersuchten Studienkrankenhaus (STK) sowie der VRE-Patienten bezogen auf 100 Patienten bzw. 1.000 Patiententage. Unterteilung in operative und konservative Stationen. n = Anzahl der Patienten. Zeitraum 1998 -2001.

	Operative Stationen	Konservative Stationen	Gesamt
Patienten (n) STK	109.322	89.085	198.407
Patiententage STK	762.703	760.526	1.523.229
VRE-Patienten (n)	16	117	133
VRE-Patienten/ 100 Patienten	0,015	0,13	0,07
VRE-Patienten/ 1000 Patiententage	0,02	0,15	0,09

13 (11,1 %) der 117 Patienten auf konservativen Stationen wurden auf einer onkologischen Station behandelt (WHO), bezogen auf alle Patienten lag der Prozentsatz der onkologischen Patienten bei 9,8 %, was bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied zum übrigen Patientenkollektiv bestand ($p=0,63$).

3.1.4 Infektion und Kolonisation

22 (16,5 %) der insgesamt 133 Patienten hatten eine Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken, 111 (83,5 %) Patienten waren mit VRE kolonisiert.

Abbildung 5 zeigt die zeitliche Entwicklung von Infektion und Kolonisation. Der Trend zeigt beiderseits einen Abfall. Während des gesamten Zeitraums blieb der Anteil kolonisierter Patienten über dem der Infizierten.

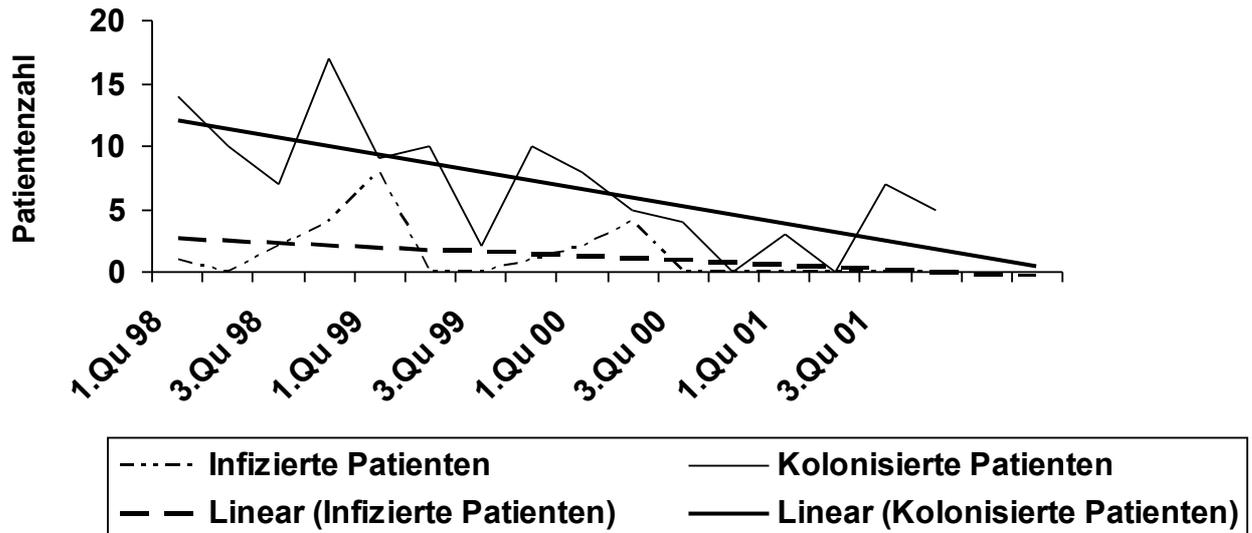


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der VRE-Fälle, unterteilt in infizierte und kolonisierte Patienten innerhalb der Quartale (Qu). Angaben in Absolutzahlen.

3.1.5 Nosokomial und mitgebracht

86 Patienten (64,7 %) hatten eine nosokomiale Besiedlung mit VRE, 47 Patienten (35,3 %) waren bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus mit Vancomycin-resistenten Enterokokken kolonisiert bzw. infiziert.

In *Abbildung 6* ist der zeitliche Verlauf von nosokomialen und mitgebrachten Besiedlungen dargestellt. Die Trendlinien zeigen dabei den abfallenden Verlauf bei beiden Besiedlungsformen, wobei der Trend bei nosokomialen Fällen steiler abfällt. Bis auf den mittleren Zeitraum der Untersuchung sind die nosokomialen Fälle immer häufiger als die mitgebrachten.

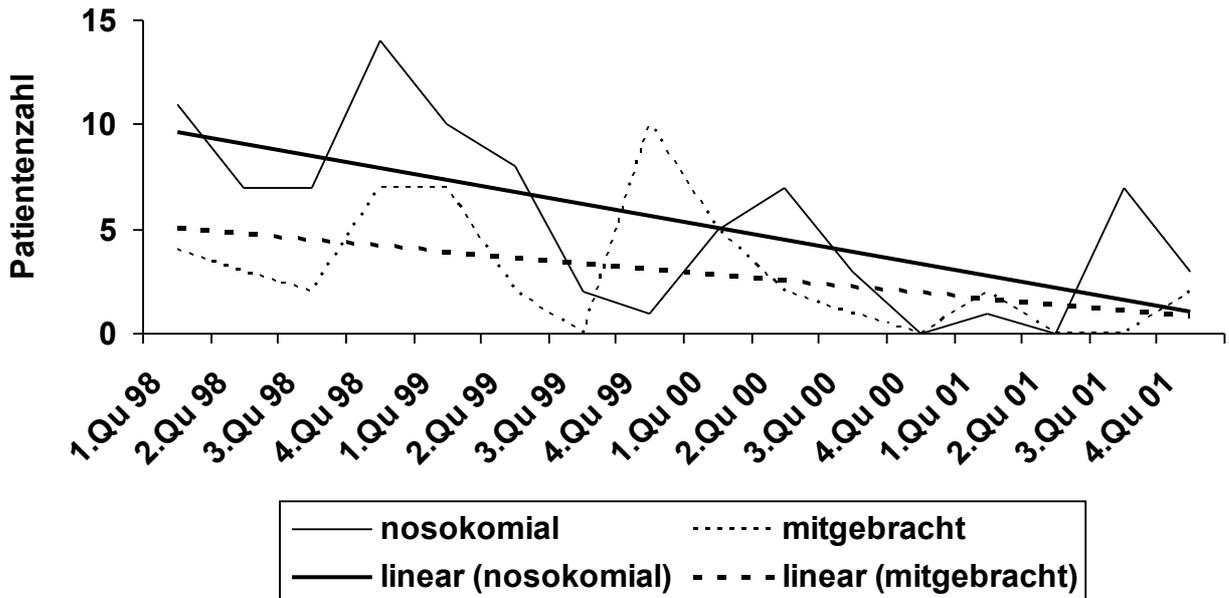


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomiale und mitgebrachte VRE-Patienten innerhalb der Quartale (Qu). Angaben in Absolutzahlen.

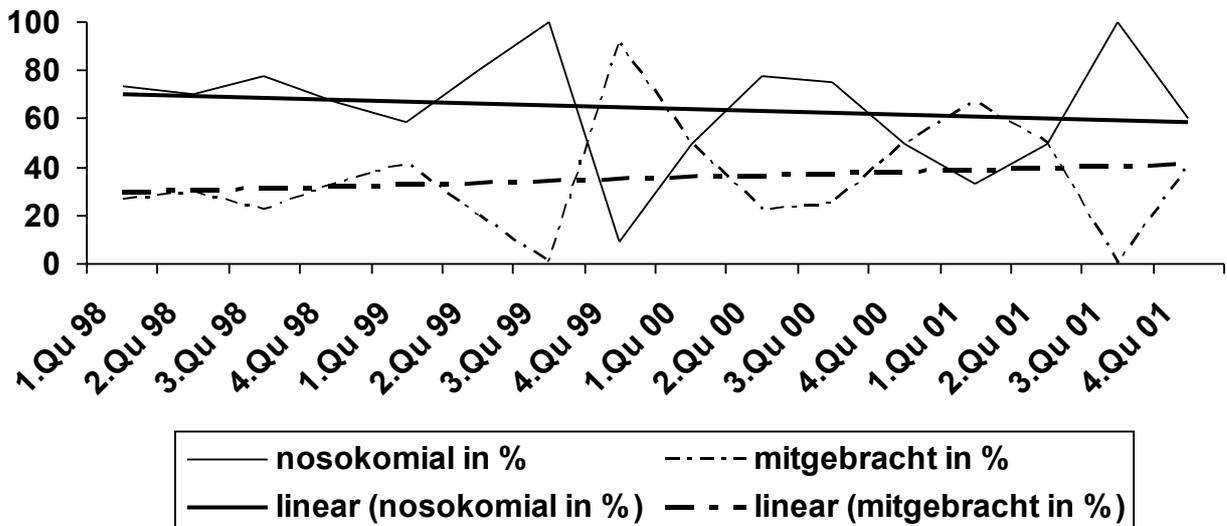


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomiale und mitgebrachte VRE-Patienten innerhalb der Quartale (Qu). Angaben in Prozentzahlen.

In *Abbildung 7* zeigt sich, dass sich der relative Anteil der nosokomialen VRE-Fälle zu den mitgebrachten kaum verändert.

3.1.6 Liegedauer

Die 133 Patienten lagen zusammen 7.417 Tage im Krankenhaus (*Tabelle 18*), das entspricht einer durchschnittlichen Liegedauer von 55,8 Tagen. Der Median liegt bei 40 Tagen (Streubreite 2 - 471 Tage). Im untersuchten Krankenhaus lag die durchschnittliche Liegedauer aller Patienten zwischen 1998 und 2001 bei 7,7 Tagen. Die Liegedauer von VRE-Patienten ist somit signifikant höher ($p < 0,01$). Dagegen besteht für die unterschiedlichen Liegedauern nach Geschlecht, nach Ort des Erwerbs des Erregers und nach Nachweisstation (ITS oder Normalstation) kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe der VRE-positiven Patienten. Ein signifikanter Unterschied in der Liegedauer besteht jedoch zwischen kolonisierten und infizierten Patienten ($p < 0,01$). Den Vergleich verschiedener Subpopulationen bezogen auf die Liegedauer zeigt *Tabelle 13*.

Tabelle 13: Liegedauer verschiedener Subpopulationen im Vergleich, ITS = Intensivstation.

Subpopulation	Durchschnittliche Liegedauer in Tagen	p-Wert
Männer (n=75)	59,5	0,4
Frauen (n=58)	50,9	
Nosokomial (n=86)	61,9	0,1
Mitgebracht (n=47)	44,6	
Kolonisiert (n=111)	49,3	<0,01
Infiziert (n=22)	88,3	
ITS (n=63)	53,7	0,7
Normalstation (n=70)	57,7	

3.1.7 Letalität

31 (23,3 %) Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes. Die Mortalität der Population im untersuchten Krankenhaus lag innerhalb des Untersuchungszeitraums zwischen 2,4 und 4,4 %, durchschnittlich bei 3,7 %. Die Sterblichkeit von VRE-Patienten war somit signifikant erhöht ($p < 0,01$).

3.1.8 Abstrichserien

Insgesamt wurden bei den 133 Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes positiv auf VRE getestet wurden, 771 Abstrichserien durchgeführt. 460 Abstrichserien (59,7 %) wurden bei männlichen Patienten durchgeführt, 311 Abstrichserien (40,3 %) bei weiblichen Patienten. Durchschnittlich waren es somit 5,8 Abstrichserien pro Patient (Männer 6,1 Abstrichserien, Frauen 5,4 Abstrichserien - Streubreite 1-34). Insgesamt wurden während des Untersuchungszeitraums 1.711 einzelne Abstriche durchgeführt. Das entspricht durchschnittlich 2,2 Abstrichen pro Abstrichserie und 12,9 Abstrichen pro Patient. Bei 121 Patienten (91,0 %) wurde zumindest einmal in den Abstrichserien das Rektum untersucht, der Urin bei 43 Patienten (32,3 %). Bei den Patienten, die keinen Rektalabstrich in den Abstrichserien erhielten, erfolgte meist (75,0 %) nur ein einzelner Abstrich.

3.1.9 Erstnachweise und Erregerspezifizierung

Bei 133 Erstnachweisen wurden 155 VRE-positive Abstrichorte ausgewertet. Sechs Patienten hatten dabei zwei, fünf Patienten drei und zwei Patienten vier Erstnachweisorte. Dies war beispielsweise möglich, wenn mehr als ein Abstrichort als Zufallsbefund VRE-positiv nachgewiesen wurde.

Die Verteilung der Abstrichorte der Erstnachweise ist nachfolgend dargestellt (*Abbildung 8*). Den häufigsten Erstabstrichort stellt das Rektum dar. Bei mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten (90 Patienten = 67,7 %) erfolgte ein positiver Erstnachweis von VRE im Rektum, gefolgt vom Urin bei 21 Patienten (15,8 %).

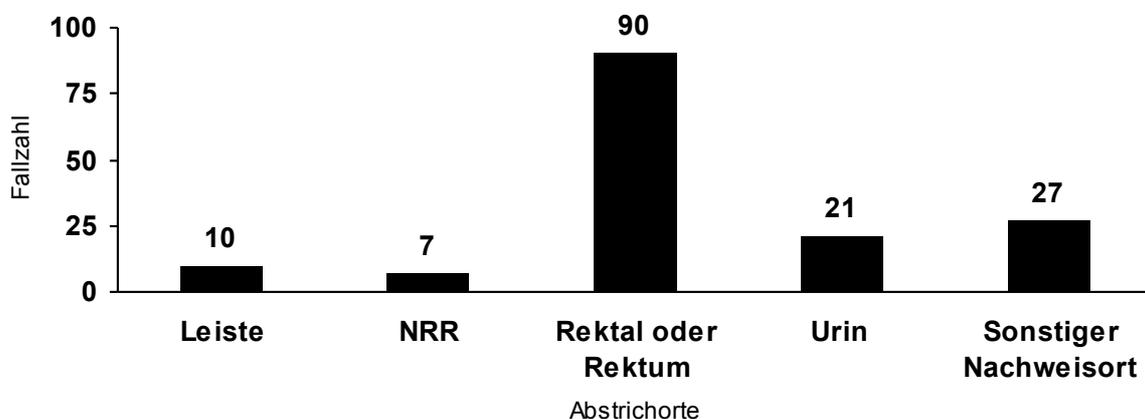


Abbildung 8: Verteilung der Erstnachweisorte von VRE bei den Patienten innerhalb der Studie. NRR=Nasen-Rachen-Raum. Mehrfachnennungen sind möglich. Angaben in Absolutzahlen.

In der mikrobiologischen Untersuchung stellte sich bei 131 (98,5 %) der 133 Patienten *E. faecium* als Spezies im Erstnachweisort heraus. Bei zwei (1,5 %) Patienten war der Erreger *E. faecalis*.

3.2 Vergleichende Parameter

3.2.1 Geschlecht

Innerhalb der Geschlechter zeigte sich keine Signifikanz in Bezug auf Kolonisation und Infektion. Insgesamt waren 22 Patienten infiziert (*Tabelle 13*). Bei den Männern waren 9 von 75 (12,0 %) mit VRE infiziert, bei den Frauen betrug der Prozentsatz der Infizierten 1,9-mal soviel, 13 von 58 (22,4 %) ($p=0,11$).

Bei den Männern hatten 53 (70,7 %) Vancomycin-resistente Enterokokken nosokomial erworben, 22 (29,3 %) brachten den VRE-Erreger mit. Bei den 58 Frauen betrug der Prozentsatz der Patientinnen, die VRE nosokomial erworben hatten, 56,9 % (33 Frauen), die übrigen 43,1 % (25 Frauen) hatten den Erreger bereits vor Aufnahme. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,10$).

Bei 53 Männern (70,7 %) wurde der rektale Abstrich als Erstnachweisort identifiziert, bei 9 Patienten (12,0 %) war der Erreger erstmals im Urin nachweisbar. Bei den Frauen war bei 37 (63,8 %) ebenfalls das Rektum der Erstnachweisort, im Urin war der Erstnachweis bei 12 (20,7 %) Patientinnen nachweisbar. Wenn das Rektum als Erstnachweisort gegen die restlichen Erstnachweisorte gestellt wird, ergeben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p=0,41$).

3.2.2 Alter und Altersklassen

Nachfolgend wird die prozentuale Verteilung der Patienten zum Zeitpunkt des Erstnachweises auf Intensivstationen (ITS) innerhalb der Altersklassen dargestellt (*Abbildung 9*). Dabei zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter der Anteil der Patienten auf Intensivstationen stetig zunimmt. Eine Ausnahme bildet dabei die Altersklasse II (16-30 Jahre), in der weniger Patienten auf Intensivstationen lagen als

in der niedrigeren Altersklasse I (0-15 Jahre). In der höchsten Altersklasse VI weist der Anteil der Patienten auf der ITS einen signifikanten Unterschied gegenüber den restlichen Altersklassen zusammen auf (82,4 %, $p < 0,01$).

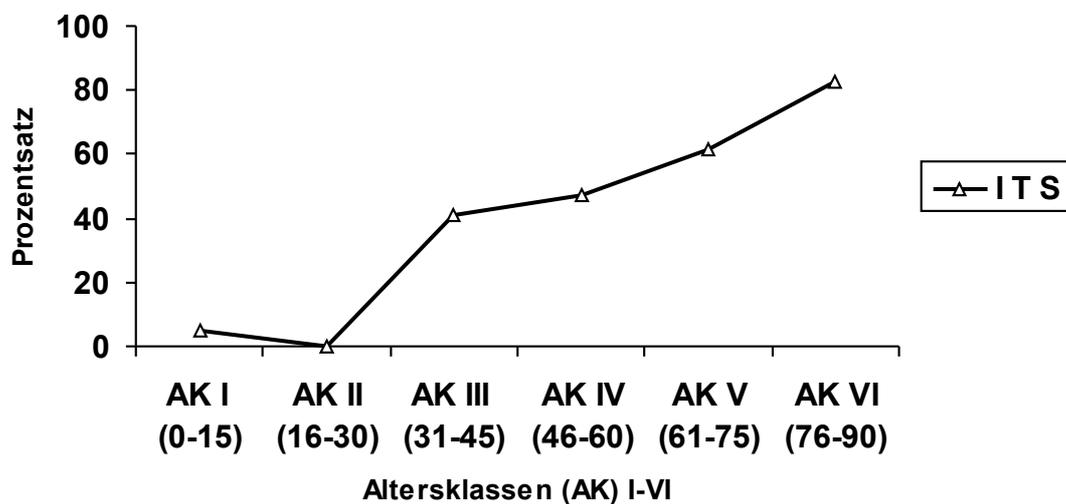


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Patienten auf Intensivstationen (ITS) innerhalb der Altersklassen (AK). In Klammern unter den Altersklassen steht die Altersspanne.

In *Abbildung 10* ist die Verteilung auf operativen Stationen innerhalb der Altersklassen dargestellt: Bis auf die Altersklasse II, in der ein erhöhter Anteil auf operativen Stationen behandelt wurde, zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der stationären Verteilung bezogen auf operative und konservative Stationen.

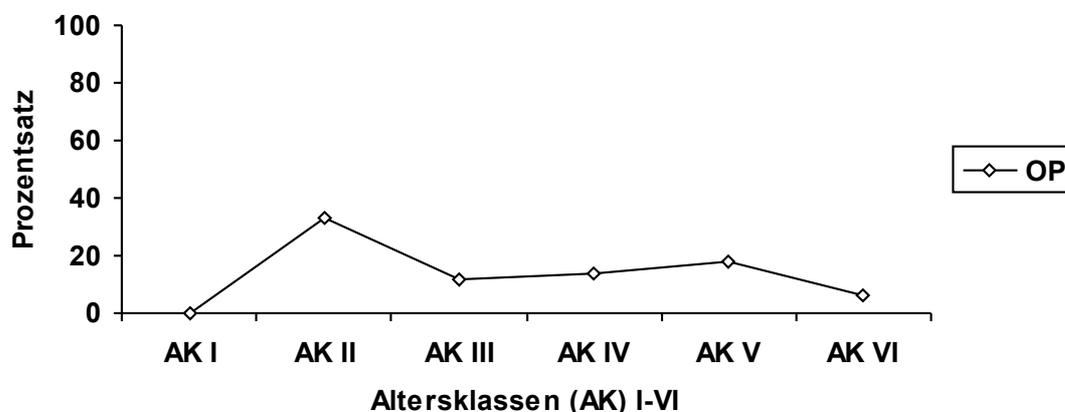


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der VRE-Patienten auf operativen Stationen (OP) innerhalb der Altersklassen.

Die genaue Verteilung der Erstdnachweisorte innerhalb der Altersklassen ist in *Tabelle 14* dargestellt. In den Altersklassen I-V dominierte der Rektalabstrich als Erstdnachweisort. In der AK I war der Erstdnachweis in 100 % der Fälle der Rektalabstrich, in der AK II in 66,7 %. In der Altersklasse VI zeigte sich der Urin mit 35,3 % genauso häufig als Erstdnachweisort wie das Rektum. In der Altersklasse IV und V waren alle definierten Erstabstrichsorte als Nachweisort vertreten.

Tabelle 14: Verteilung der Erstdnachweisorte innerhalb der Altersklassen. Angaben in Prozent. NRR=Nasen-Rachen-Raum.

	AK I (n=21)	AK II (n=3)	AK III (n=17)	AK IV (n=36)	AK V (n=39)	AK VI (n=17)
Rektum	100 %	66,7 %	47,1 %	66,7 %	51,3 %	35,3 %
Urin	0 %	33,3 %	23,5 %	8,3 %	17,9 %	35,3 %
Sonstiger Nachweisort	0 %	0 %	23,5 %	16,7 %	15,4 %	23,5 %
NRR	0 %	0 %	5,9 %	2,8 %	5,1 %	5,9 %
Leiste	0 %	0 %	0 %	5,5 %	10,3 %	0 %

Bezüglich der Kolonisation bzw. Infektion zeigte sich sowohl in der AK I als auch in der AK II, dass 100 % der Patienten lediglich mit VRE kolonisiert waren. In den Altersklassen III-VI stieg die Zahl der Infektionen prozentual stetig an. Eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$) zeigte sich dabei für die höchste Altersklasse (AK VI) gegenüber den übrigen Altersklassen mit einem Infektionsanteil von 47,1 % (*Abbildung 11*).

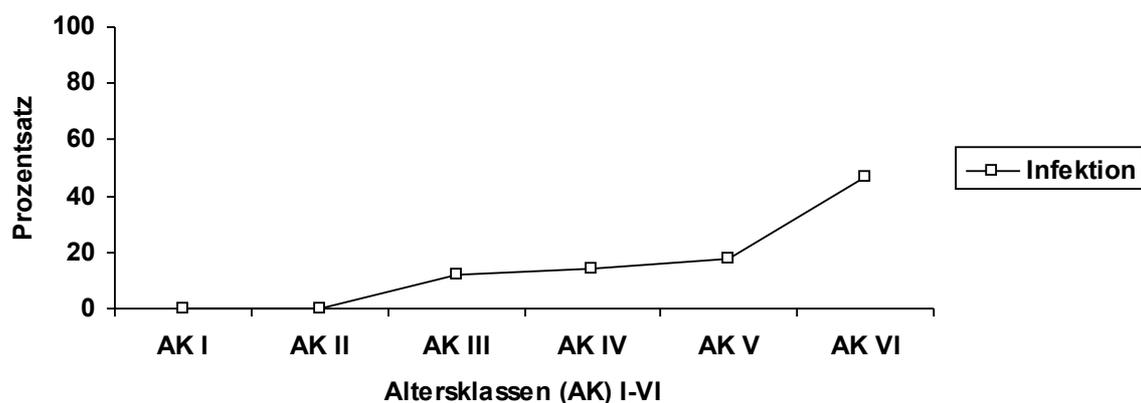


Abbildung 11: Verteilung von Infektion mit VRE innerhalb der Altersklassen. Angaben in Prozent von allen Nachweisen in dieser Altersklasse.

Hinsichtlich der nosokomialen Übertragung bzw. des bereits bei Aufnahme vorhandenen Erregers zeigte sich sowohl in der AK I als auch AK II, dass 66,7 % nosokomial übertragen wurden, 33,3 % brachten den Erreger mit. In der Altersklasse III zeigte der prozentuale Anteil der nosokomialen Übertragung mit 88,2 % den höchsten Anteil insgesamt. Dieser Wert war gegenüber den übrigen Altersklassen signifikant erhöht ($p=0,03$). Danach sank der prozentuale Anteil nosokomialer Übertragung bis auf 41,2 % in der höchsten Altersklasse VI stetig ab (Abbildung 12). Die Altersklasse VI zeigt im Vergleich zu den anderen Altersklassen einen signifikant selteneren nosokomialen Erwerb ($p=0,03$).

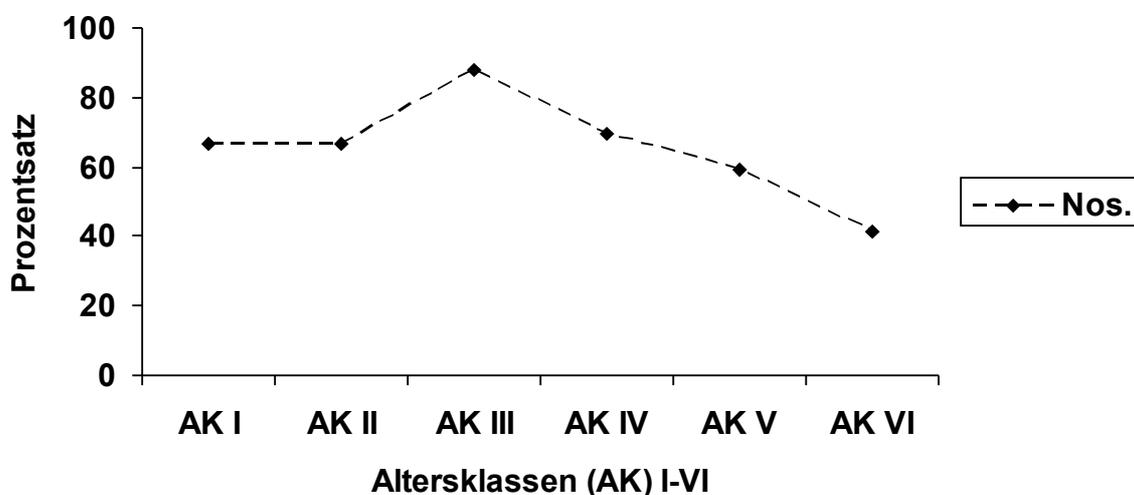


Abbildung 12: Verteilung von nosokomialer Übertragung innerhalb der Altersklassen. Angaben in Prozent.

3.2.3 Stationäre Verteilung

Bei der Verteilung von Infektion und Kolonisation auf Intensivstationen und Allgemeinstationen zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Patienten auf Intensivstationen zeigten etwa 2,4-mal häufiger Infektionen mit VRE (23,8 %) als Patienten auf Normalstationen ($p=0,03$).

Auch im Vergleich von operativen und konservativen Stationen zeigt sich, bezogen auf die Art der Besiedlung, eine Signifikanz. Patienten auf operativen Stationen zeigten in 50,0 % der Fälle Infektionszeichen, Patienten auf konservativen Stationen nur in 12,0 % ($p<0,01$).

Von den 16 Patienten, die auf operativen Stationen behandelt wurden, lagen 9 (56,3 %) auf einer Intensivstation. Unter den 117 Patienten auf nicht-operativen Stationen lagen 54 (46,2 %) auf einer Intensivstation (p=0,66).

Beim Erwerb bezogen auf die Verteilung Intensivstation/ Allgemeinstation zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Von den 63 Patienten, bei denen auf Intensivstationen VRE nachgewiesen wurde, hatten 58,7 % (37 Patienten) den Erreger nosokomial erworben, 41,3 % (26 Patienten) brachten den Erreger mit. Bei den 70 Patienten, die nicht auf Intensivstationen lagen, erfolgte der Erwerb zu 70,0 % (49 Patienten) nosokomial (p=0,17).

Auch beim Vergleich zwischen operativen (56,3 % nosokomial erworben) und konservativen Stationen (65,8 % nosokomial erworben) konnte kein Unterschied beim Erwerb festgestellt werden (p=0,45).

3.2.4 Infektion und Kolonisation

Der Prozentsatz der Patienten, die mit VRE infiziert waren und verstarben (27,3 %), unterschied sich nicht signifikant vom Anteil der Verstorbenen unter den mit VRE-kolonisierten Patienten (22,5 %) (p=0,63).

Von den 111 Kolonisierten hatten 64,9 % den VRE nosokomial erworben, 35,1 % hatten den Erreger bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus. Bei den 22 Infizierten hatten 63,6 % den Erreger im Krankenhaus erworben, die übrigen 36,4 % brachten den Erreger mit. Somit zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,91).

Bezogen auf die Zielvariable Infektion erfolgte eine multivariate Analyse zur Untersuchung verschiedener Einflussvariablen (*Tabelle 15*). Dabei zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht, das Alter > 45 Jahre und die mitgebrachten VRE-Fälle signifikante Risikofaktoren für eine Infektion mit VRE darstellen.

Tabelle 15: Multivariate Analyse verschiedener Einflussvariablen auf den Zustand Infektion oder Kolonisation (weibliches Geschlecht, Alter > 45 Jahre und mitgebrachter VRE-Fall stellen ein signifikantes Risiko dar). ITS = Intensivstation, RR = Relatives Risiko, OP = Operativ.

Einflussvariablen	RR	95% Konfidenz- Intervall	p-Wert
-------------------	----	-----------------------------	--------

Männer	0,95	0,94 – 0,95	< 0,01
Frauen			
Nosokomial	0,53	0,41 – 0,68	< 0,01
Nicht-nosokomial			
OP-Station	1,60	0,95 – 2,70	0,08
Konservativstation			
I T S	1,17	0,98 – 1,40	0,08
Normalstation			
≤ 45 Jahre	0,83	0,73 – 0,94	< 0,01
> 45 Jahre			

Letalität

Von den 31 Verstorbenen waren 54,8 % männlichen, 45,2 % weiblichen Geschlechts ($p=0,84$). Ein geschlechterspezifischer Unterschied bei den Verstorbenen existiert entsprechend nicht.

67,7 % der Verstorbenen wurden als nosokomial kolonisiert bzw. infiziert eingestuft, 32,3 % hatten den Erreger bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus ($p=0,68$). Die Aufteilung der Verstorbenen innerhalb der Altersklassen zeigt *Tabelle 16*:

Tabelle 16: Verteilung der Gesamtheit der Verstorbenen innerhalb der Altersklassen. Angaben in Prozent.

	AK I (n=21)	AK II (n=3)	AK III (n=17)	AK IV (n=36)	AK V (n=39)	AK VI (n=17)
Verstorbene Patienten	9,5 %	33,3 %	17,6 %	27,8 %	15,4 %	52,9 %

Von den Patienten bis einschließlich 45 Jahren verstarben 14,6 % (6 von 41), bei den Patienten älter als 45 Jahre waren es 27,2 % (25 von 92). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,11$).

Dagegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Letalität bezogen auf die Stationen. Sie lag auf Intensivstationen (33,3 %) ca. 2,3-mal höher als auf normalen Stationen (14,3 %) ($p<0,01$) (*Abbildung 13*).

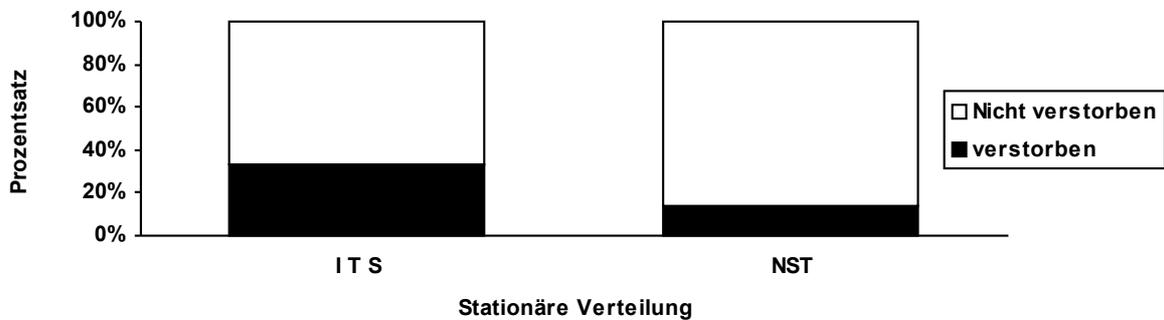


Abbildung 13: Anteil der Verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten innerhalb aller untersuchten Patienten der Studie auf Intensivstationen (ITS) und Normalstationen (NST). Angaben in Prozent.

Von den Patienten auf operativen Stationen verstarben vier von 16 (25,0 %). Unter den Patienten auf konservativen Stationen verstarben 27 von 117 (23,1 %) ($p=0,86$). Die Letalität verschiedener Subgruppen im Vergleich zeigt die univariate Analyse in *Tabelle 17 a*.

Tabelle 17 a: Univariate Analyse der Letalität verschiedener Subpopulationen im Vergleich. I T S = Intensivstation, RR = Relatives Risiko, OP = Operativ.

Subpopulation	Letalität in %	RR	p-Wert*
Männer	22,7	1,2	0,84
Frauen	24,1		
Kolonisierte Pat.	22,5	1,1	0,63
Infizierte Patienten	27,3		
Nosokomial	24,4	1,5	0,68
Nicht-nosokomial	21,3		
OP-Station	25,0	1,2	0,86

Konservativstation	23,1		
Normalstation	33,3	2,8	< 0,01
I T S	14,3		
≤ 45 Jahre	14,6	1,6	0,11
> 45 Jahre	27,2		

*Chi-Quadrat-Test

Zusätzlich zu der univariaten erfolgte eine multivariate Analyse der Einflussvariablen auf die Zielvariable Letalität (*Tabelle 17 b*). Dabei zeigte sich, im Gegensatz zur univariaten Analyse, dass neben der Intensivstation auch die mitgebrachten VRE-Fälle einen Risikofaktor für eine erhöhte Letalität darstellen.

Tabelle 17 b: Multivariate Analyse verschiedener Einflussvariablen auf die Letalität. I T S = Intensivstation, RR = Relatives Risiko, OP = Operativ.

Einflussvariablen	RR	95% Konfidenz- Intervall	p-Wert
Männer	1,05	0,87 – 1,26	0,62
Frauen			
Kolonisierte Pat. Infizierte Patienten	0,99	0,74 – 1,32	0,94
Nosokomial Nicht-nosokomial	0,52	0,39 – 0,68	< 0,01
OP-Station Konservativstation	0,91	0,78 – 1,05	0,20
Normalstation	1,39	1,09 – 1,78	< 0,01

ITS			
≤ 45 Jahre	0,97	0,81 – 1,15	0,71
> 45 Jahre			

VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz

Tabelle 18 gibt die epidemiologischen Kenngrößen VRE-Rate, die als Anzahl der nosokomialen VRE-Fälle pro 1.000 stationäre VRE-Patiententage errechnet wird, und die VRE-Tage-Prävalenz, definiert als die Anzahl der VRE-Patiententage pro 100 Patiententage, wieder.

Die VRE-Rate stieg zwischen 1998 (11,5) und 2001 (13,2) um 14,8 %. Im untersuchten Krankenhaus sanken im Verlauf sowohl die VRE-Fälle, VRE-Tage und nosokomialen VRE-Fälle stetig ab, bei nahezu gleich bleibenden Patiententagen im Studienkrankenhaus. Dementsprechend verringerte sich auch die VRE-Tage-Prävalenz.

Tabelle 18: Anzahl der VRE-Fälle, nosokomialen VRE-Fälle, VRE-Tage, Patiententage im STK (Studienkrankenhaus) und errechnete VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz von 1998-2001.

Jahr	1998	1999	2000	2001
VRE-Fälle	55	40	23	15
VRE-Tage	3384	1812	1389	832
Nosokomiale VRE-Fälle	39	21	15	11
Patiententage im STK	385.433	377.690	379.397	380.709
VRE-Rate*	11,52	11,59	10,80	13,22
VRE-Tage-Prävalenz**	0,88	0,48	0,37	0,22

*VRE-Rate: Anzahl nosokomialer VRE-Fälle pro 1.000 VRE-Tage

**VRE-Tage-Prävalenz: Anzahl VRE-Tage pro 100 Patiententage

3.2.7 Entwicklung im zeitlichen Verlauf

Bis auf einen Zeitraum zwischen dem dritten Quartal 2001 und dem ersten Quartal 2002, wo eine erhöhte Anzahl nosokomialer Fälle zu verzeichnen war, zeigt sich eine Reduktion von nosokomialer Übertragung.

Bei den mitgebrachten VRE-Fällen konnte die höchste Anzahl im vierten Quartal 1999 beobachtet werden (10 Fälle). Insgesamt in zwölf von 32 Quartalen wurden keine VRE in das Krankenhaus mitgebracht. Im Jahr 2004 wurde kein VRE in das Krankenhaus mitgebracht, in den Jahren 2003 und 2005 jeweils drei Fälle. Dagegen wurden im Vergleich mehr VRE-Fälle im vierten Quartal 1998 mitgebracht als in den Jahren 2003-2005 zusammen. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Trend gegen null, wie aus der nachfolgenden Abbildung zu erkennen ist (*Abbildung 15*).

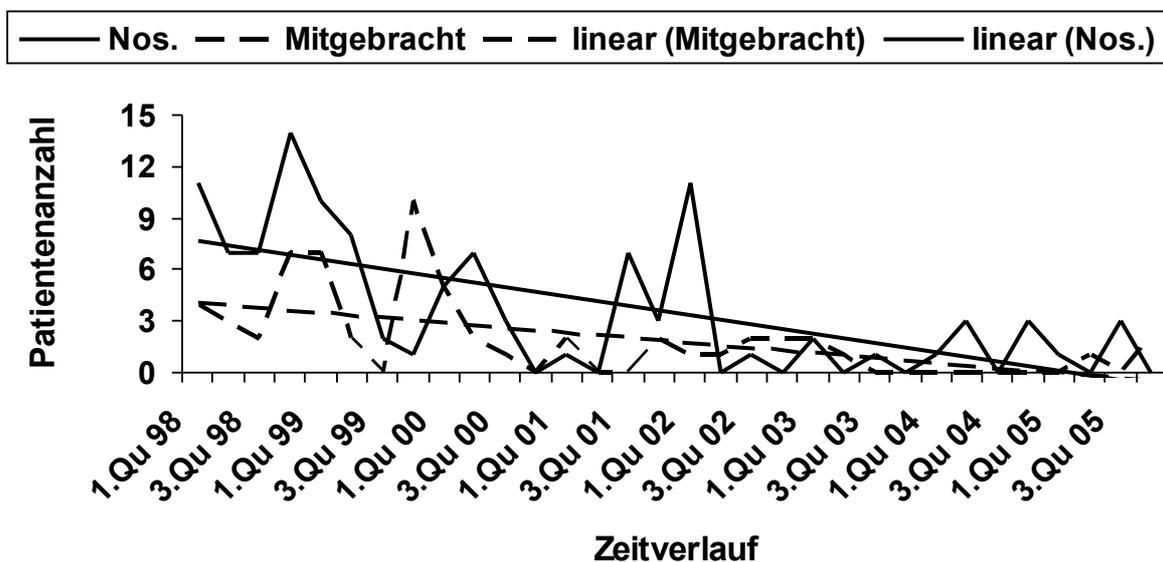


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf von aufgetretenen nosokomialen und mitgebrachten VRE-Fällen über den Untersuchungszeitraum hinaus. Fälle in Absolutzahlen. Die geraden Linien sind Trendlinien.

Das Verhältnis der nosokomialen zu den mitgebrachten VRE-Fällen über den Zeitraum hinaus zeigt *Abbildung 16*. Zu Beginn der Untersuchung zeigt sich, dass die Mehrzahl der VRE-Fälle nosokomial erworben war, im Trend sinkt deren relativer Anteil und die Linien nähern sich an, weil der Anteil der mitgebrachten VRE-Fälle ansteigt.

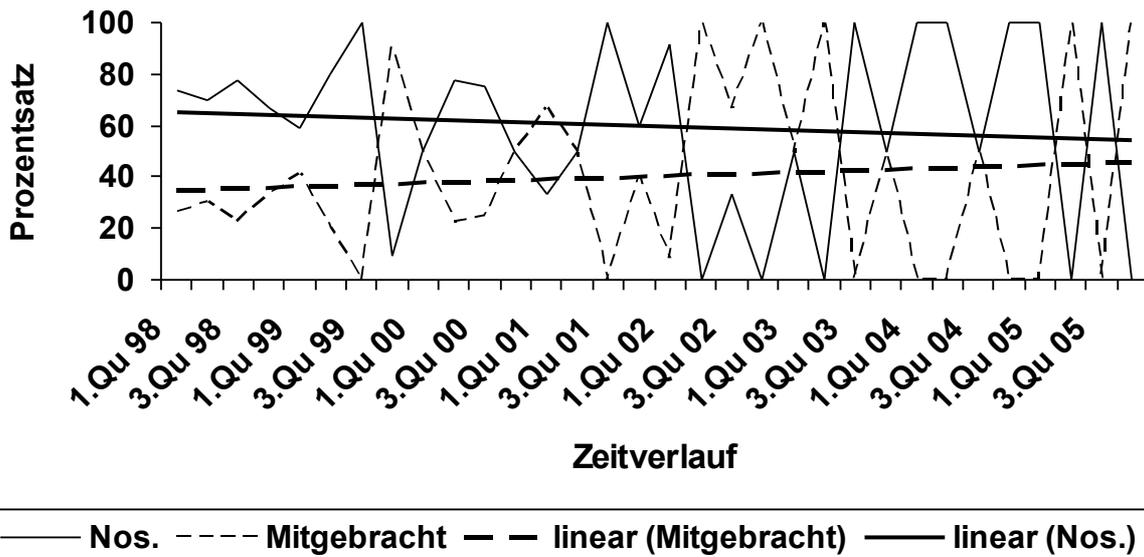


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der VRE-Fälle, unterteilt in nosokomiale und mitgebrachte VRE-Patienten innerhalb der Quartale (Qu). Angaben in Prozentzahlen.

4 Diskussion

Die zunehmende Resistenz von Enterokokken gegen viele antibiotisch wirksame Substanzen ist beunruhigend im Hinblick auf die Verbreitung dieser Erreger.

Nach EARS-Net-Angaben lag die Vancomycin-Resistenz im Jahr 2009 in Deutschland bei etwa 10 % [49].

Es wurden multiple Parameter im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Dabei zeigten viele Ergebnisse, neben den Gemeinsamkeiten mit bisher veröffentlichten Arbeiten, überraschende Erkenntnisse. Die Ergebnisse werden nachfolgend im Einzelnen diskutiert.

4.1 Geschlecht

Männer bildeten mit 56,4 % (75 von 133 Patienten) die Mehrheit der VRE-Patienten. Der Anteil des männlichen Geschlechts an der Gesamtpopulation im untersuchten Krankenhaus lag mit 47,8 % signifikant niedriger ($p=0,05$).

Das männliche Geschlecht als Risikofaktor zu identifizieren, war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Die Rolle als unabhängiger Risikofaktor für eine Besiedlung mit Erregern, wie sie beim Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)

nachgewiesen wurde, ist bei VRE fraglich, obwohl viele Infektionskrankheiten bei Männern häufiger auftreten, beispielsweise Legionellose. Die Rolle als Risikofaktor ist derzeit noch ungeklärt [268].

In vorangegangenen Studien wurde häufig keine Unterscheidung bezüglich des Geschlechts gesehen. In Studien mit ähnlicher Patientenzahl zeigte sich ein Prozentsatz des männlichen Geschlechts von 48-68 % [23, 150, 167, 205]. In den Arbeiten, in denen sich ein erhöhter Anteil an männlichen Patienten zeigt, wird kein Grund dafür genannt, es wird von einem zufällig erhöhten Wert ausgegangen.

Unter den Frauen war der Anteil der mit VRE infizierten fast doppelt so hoch wie unter den Männern (22,4 % gegenüber 12,0 %). Entsprechend zeigte die multivariate Analyse (*Tabelle 15*), dass Frauen signifikant häufiger mit VRE infiziert sind.

Vergleichbare Daten dazu sind in der Literatur nicht zu finden, so dass von einem zufällig erhöhten Wert ausgegangen wird.

4.2 Alter und Altersklassen

VRE-Patienten waren in dieser Arbeit durchschnittlich 8 Jahre älter als Patienten ohne VRE.

Das Alter konnte in zahlreichen vorangegangenen Studien als unabhängiger Risikofaktor für eine Besiedlung mit VRE gezeigt werden [44, 93, 106, 132, 167, 215].

Es konnte gezeigt werden, dass sich der relative Anteil der VRE-Patienten von den 16-30-Jährigen bis zu den Patienten älter als 75 Jahre mehr als verzehnfacht (*Abbildung 3*).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass 69,2 % dem Kollektiv der über 45-Jährigen zuzuordnen waren. Innerhalb der allgemeinen Altersstruktur aller Patienten im untersuchten Krankenhaus waren lediglich 51,2 % älter als 45 Jahre ($p < 0,01$).

Die Annahme, dass ältere Patienten häufiger auf Intensivstationen liegen und möglicherweise hier das Alter als zusätzlicher Faktor wirkt, wird dadurch bestätigt, dass im Kollektiv der VRE-Patienten < 45 Jahre 19,5 % (8 von 41 Patienten) und bei den Patienten > 45 Jahre 59,8 % (55 von 92 Patienten) auf Intensivstationen behandelt wurden ($p < 0,01$).

Dies erscheint nachvollziehbar, da mit zunehmendem Alter Erkrankungen vom Immunsystem komplizierter und langwieriger zu bekämpfen sind und eine erhöhte Anzahl von Infektionen auftritt. Ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da keine detaillierten Angaben zu entsprechenden Altersklassen und Aufenthalten auf Intensivstationen gemacht werden.

Dass der prozentuale Anteil der Patienten auf Intensivstationen in der ersten Altersklasse gegenüber der zweiten erhöht ist, ist dadurch zu erklären, dass Neugeborene häufiger intensivpflichtig werden als Jugendliche. Die Aussagekraft wird dadurch eingeschränkt, dass in die Altersklasse II (16-30 Jahre) nur 3 Patienten gegenüber 21 Patienten in der Alterklasse I (0-15 Jahre) fielen.

4.3 Stationäre Verteilung

Operativ/ Konservativ

Beim Vergleich der verschiedenen Fachabteilungen zeigte sich, dass VRE signifikant häufiger auf nicht-operativen Stationen nachgewiesen werden konnte.

Ergebnisse anderer Studien zeigten ebenfalls ein Überwiegen von VRE-Patienten auf konservativen Stationen [84, 150, 162, 245]. Demgegenüber zeigten andere Arbeiten auch ein vermehrtes Vorkommen von VRE auf operativen Abteilungen [177, 232]. In den meisten dieser Studien zeigte der Unterschied keine statistische Signifikanz, zusätzlich handelte es sich um absolute Zahlen ohne Bezug zur gesamten Krankenhauspopulation. Aus diesem Grund ist auch kein Vergleich mit den in vorliegender Arbeit berechneten VRE-Fällen pro 100 Patienten bzw. pro 1.000 Patiententage möglich, wie in *Tabelle 12* dargestellt.

VRE wurde fast auf allen Stationen nachgewiesen (Allgemeinchirurgie, Anästhesie, Gastroenterologie, Hämatonkologie, Innere Medizin, Kardiologie, Pädiatrie, Neurochirurgie, Neurologie, Unfallchirurgie). Ein signifikanter Unterschied bezogen auf den Erwerb von VRE (nosokomial/ mitgebracht) konnte nicht gezeigt werden. Ein Vergleich mit vorangegangenen Studien ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Die Annahme, dass die Übertragung auf operativen Stationen durch die höhere Infektionsrate und die erhöhte Anfälligkeit durch vermehrte Eintrittspforten (z.B. Wunden) leichter ist, konnte in der Literatur nicht bestätigt werden.

Das Argument, dass durch vermehrte Kontrollen und Abstriche mehr VRE-positive Patienten auf operativen Stationen erfasst werden, kann durch vorliegende Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Die Antwort auf die Frage nach den Gründen des signifikant erhöhten VRE-Nachweises auf konservativen Stationen ist schwierig. Es könnte am fortgeschrittenen Alter (*Abbildung 3*) sowie Erkrankungen wie Dialysepflichtigkeit, Diabetes mellitus etc. auf diesen Stationen liegen.

Intensivstation/ Nicht-Intensivstation

Das Auftreten von VRE zeigte sich, im Vergleich mit der Population des Studienkrankenhauses, auf Intensivstationen statistisch signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Andere Studien zeigten bereits Intensivstationen als Risikofaktor für eine VRE-Besiedlung [64, 168, 171, 205, 214, 238, 269, 277]. Auch weitere Studien in der Vergangenheit bestätigten ein erhöhtes Vorkommen von VRE auf Intensivstationen gegenüber den Allgemeinstationen [75, 115, 124, 277-279, 289].

Ein komplizierter Krankheitsverlauf, eine längere Liegedauer, ein erhöhter Antibiotikagebrauch, eine höhere Invasivität und maschinelle Beatmung sorgen bei Patienten auf Intensivstationen dafür, dass diese wesentlich häufiger nosokomiale Infektionen erlangen als Patienten auf den normalen Stationen. Bei vorliegender Arbeit waren 86 Patienten mit einer nosokomialen Besiedlung mit VRE festgestellt worden. Dabei lag der Anteil der nosokomialen Fälle unter den Patienten auf Intensivstationen bei 58,7 % (37 Patienten), im Vergleich zu den normalen Stationen, bei denen die nosokomiale Rate 70,0 % (49 Patienten) betrug. Der Unterschied wies keine Signifikanz auf. Andere Studien zeigten dagegen ein vermehrtes Vorkommen nosokomialer Fälle auf Intensivstationen, jedoch war dieser Unterschied auch nicht immer signifikant [74, 168, 205, 269]. Papanicolaou et al. und Patterson et al. zeigten dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied durch ein vermehrtes Vorkommen nosokomialer VRE-Fälle auf Intensivstationen [64, 66, 238, 280]. Chenoweth et al. konnten sogar eine Rate von 100 % nosokomialen Erwerbs der VRE-Fälle auf einer chirurgischen Intensivstation zeigen, allerdings geschah dies im

Rahmen einer kleineren Studie in den U.S.A. [45]. In einer 2009 veröffentlichten Arbeit von Kohlenberg et al. zeigten sich VRE auf Intensivstationen in Deutschland mit signifikant höherem Auftreten in süd-westlichen Regionen im Vergleich zu östlichen Regionen ($p < 0,05$) [289].

Die erhöhte Zahl von VRE-Patienten auf Intensivstationen verdeutlicht die Notwendigkeit einer sinnvollen Antibiotikaaanwendung und erhöhter Surveillance insbesondere auf diesen Stationen. Beachtet werden muss dabei, dass auf Intensivstationen von vornherein mehr nach VRE-Erregern gesucht wird als auf Normalstationen. *Abbildung 4* verdeutlicht, dass die Anzahl von VRE-Fällen auf Intensivstationen über den Untersuchungszeitraum abnimmt, während die Anzahl der VRE-Fälle auf Normalstationen annähernd gleich bleibt; beide Kurven nähern sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes an. Dies könnte mit erhöhter Überwachung und Screening-Untersuchungen auf Intensivstationen erklärt werden. Natürlich dürfen auch die Normalstationen dabei nicht vernachlässigt werden, da trotz erhöhten relativen Anteils der VRE-Patienten auf Intensivstationen absolut mehr VRE-Patienten auf Normalstationen entdeckt werden.

Vermutlich ist die Zahl unentdeckter VRE-Fälle auf Normalstationen dementsprechend höher als auf Intensivstationen. Eine erfolgreiche Surveillance kann nur unter Berücksichtigung aller Stationen erfolgen.

4.4 Infektion und Kolonisation

Der Anteil der Patienten, die mit VRE infiziert sind, beträgt 16,5 % (22 Patienten – *Tabelle 13*).

In anderen Studien in der Vergangenheit zeigte der Anteil der infizierten VRE-Patienten vergleichbare oder geringere Werte [30, 32, 114, 211, 219, 269]. Es existieren jedoch Arbeiten von Pegues et al. und Wells et al., die dagegen Infektionsraten von etwa 50 % feststellten [112, 120, 215]. In einer großen Studie mit über 700 Patienten konnten Gordon et al. sogar eine Infektionsrate von 86 % zeigen. [29].

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Abhängigkeit der Infektion vom Patientenalter. Der Unterschied der Anteile der Altersklasse VI (76-90 Jahre) (36,4 %), im Vergleich zu den übrigen Altersklassen (8,1 %), zeigte entsprechend eine

statistische Signifikanz ($p < 0,01$). Eine erhöhte Infektionsrate im Alter ist auch in anderen Arbeiten beschrieben [77, 93, 215].

In der Studie zeigt sich ein signifikanter Unterschied von Infektion und Kolonisation auf Intensivstationen und Allgemeinstationen. Infektionen mit VRE kommen signifikant häufiger auf Intensivstationen vor als auf Allgemeinstationen ($p = 0,03$). Das Risiko eines nosokomialen Erwerbs auf einer ITS ist im Vergleich zu Allgemeinstationen hingegen nicht signifikant erhöht. Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Studien [177, 178, 209, 232, 289]. Einerseits kann die höhere Infektionsrate auf Intensivstationen mit der Schwere der Infektion und der Notwendigkeit einer Behandlung auf Intensivstationen erklärt werden; andererseits kann eine rektale Besiedlung bestehen und es beispielsweise durch einen operativen Eingriff, der zu einem ITS-Aufenthalt führt, zu einer endogenen Infektion kommen.

Im Akutfall spielt sicherlich die Anzahl der VRE-Infizierten im Krankenhaus die größere Rolle für die Therapieplanung und die damit verbundenen Kosten; das Wissen über eine hohe Anzahl an Kolonisierten (diese bleiben häufig unerkannt) ist jedoch für die Surveillance-Maßnahmen entscheidender, um eine Verharmlosung der Situation zu vermeiden, weil außerdem der Anteil der Kolonisierten ein Maß für die Verbreitung des Erregers ist.

Es wurde ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen Infektion und Kolonisation auf operativen und konservativen Stationen gefunden, wobei der Anteil der Infizierten auf operativen Stationen erheblich höher ist als auf konservativen Stationen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einigen vorangegangenen Arbeiten [64, 135, 210, 238]. In einigen Arbeiten konnte im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied zwischen operativen und nicht-operativen Stationen und der Art der Besiedlung dargestellt werden [149, 150, 270].

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse in *Tabelle 15* zeigen hingegen, dass mitgebrachte VRE-Fälle ebenfalls signifikant mit erhöhten Infektionsraten verbunden sind. Dies ist überraschend, da diese Signifikanz in bisherigen Arbeiten nicht beschrieben ist [25, 44, 112, 226, 273-275].

4.5 Nosokomial und mitgebracht

In der durchgeführten Studie betrug der Anteil des nosokomialen Erwerbs im Untersuchungszeitraum 64,7 %. In der Mehrzahl vergleichbarer Arbeiten lag der

Prozentsatz nosokomialer Übertragung ebenfalls über 60 % [25, 27, 44, 112, 132, 226, 271-275]. In einer Studie von Stosor et al. über einen Zeitraum von drei Jahren zeigte sich bei 53 Patienten mit Sepsis eine nosokomiale Übertragungsrate von 100%, wobei festgehalten werden muss, dass eine Sepsis fast immer nosokomial übertragen wird [26].

Eine Arbeit von Gastmeier et al. zeigte eine hohe nosokomiale Übertragungsfähigkeit von Enterokken und speziell von VRE [276].

Der prozentuale Anteil an nosokomialen Infektionen/ Kolonisationen zeigte in der vorliegenden Arbeit in der mittleren Altersklasse III der 31-45-Jährigen mit 88,2 % den höchsten Wert und sank anschließend mit steigendem Alter ab (*Abbildung 12*). Gegenüber den übrigen Altersklassen zeigte sich hierbei bezüglich des nosokomialen Erwerbs ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$). In der höchsten Altersklasse VI (76-90 Jahre) konnte dagegen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten des nicht-nosokomialen Erwerbs im Vergleich mit den übrigen Altersklassen festgestellt werden ($p=0,03$).

Der entscheidende Faktor für die Qualität der Hygienemaßnahmen innerhalb eines Krankenhauses zeigt sich im Anteil der nosokomialen Infektionen/ Kolonisationen. Unter anderem kann am Verlauf des Anteils der nosokomialen Kolonisationen/ Infektionen entschieden werden, ob die vorhandenen Hygienemaßnahmen einer Verbesserung bedürfen.

Zu Beginn der Untersuchung zeigte sich ein relativer Anteil der nosokomialen Besiedlung (Kolonisation und Infektion) unter den VRE-Patienten von 70,1 % (39 von 55 Patienten 1998 – *Tabelle 18*). Zum Ende der Studie betrug der relative Anteil der nosokomialen Übertragung 73,3 % (11 von 15 Patienten 2001). Dennoch zeigt sich im Trend eine Abnahme des Anteils der nosokomialen VRE-Fälle (*Abbildung 7 und 16*). Gleichzeitig ist ein starker absoluter Rückgang der nosokomialen Übertragung zu verzeichnen (*Abbildung 6 und 15*), dies ist mit einem absoluten Rückgang aller VRE-Fälle gekoppelt (*Abbildung 14*).

Das zeigt vor allem, dass von außen keine VRE mehr ins Krankenhaus getragen wurden.

4.6 Liegedauer

Bei der vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikant erhöhte Liegedauern bei VRE-Patienten gegenüber Patienten ohne VRE (55,8 gegenüber 7,7 Tagen).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, in denen ebenfalls eine verlängerte Liegedauer bei VRE-Patienten gezeigt wurde [48, 56, 175, 178, 206, 232, 273, 281-283].

Auch eine signifikant verlängerte Liegedauer von infizierten gegenüber kolonisierten Patienten (*Tabelle 13*) entspricht den Ergebnissen anderer Studien [272, 281, 283-286]. Patienten, die VRE nosokomial erworben haben, hatten zwar eine längere Liegedauer, dieser Unterschied wies jedoch keine Signifikanz auf (*Tabelle 13*).

Anzunehmen ist, dass die verlängerte Liegedauer vor allem daraus resultiert, dass VRE-Patienten ohnehin schwerere Erkrankungen aufwiesen; dies zu untersuchen, war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Demgegenüber ist ein verlängerter Krankenhausaufenthalt mit einem erhöhten Risiko für eine VRE-Kolonisation/ Infektion verbunden [272, 281, 283, 284]. Es ist anzunehmen, dass die VRE-Infektion den Krankenhausaufenthalt nochmals verlängert hat.

4.7 Letalität

In der Arbeit zeigte sich eine signifikant erhöhte Letalität (23,3 %) unter den VRE-Patienten gegenüber Patienten ohne VRE (durchschnittlich nur 3,7 %) ($p < 0,01$). In anderen Studien variierte die Letalität von VRE-Patienten zwischen 18 und 73 % [69, 192, 241].

Bei vorliegender Untersuchung war eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der Letalität von Patienten auf Intensivstationen gegenüber der auf Allgemeinstationen zu erkennen (*Abbildung 13* und *Tabelle 17 a* und *17 b*). Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, beispielsweise von Endtz et al. [195].

Ein weitergehender Vergleich mit Patienten ohne VRE ist bei vorliegender Arbeit wegen fehlender Daten leider nicht möglich, was die Aussagekraft reduziert, da auf den Intensivstationen Patienten aufgrund größerer gesundheitlicher Probleme logischerweise häufiger versterben als Patienten, die nicht intensivpflichtig sind.

Die multivariate Analyse in *Tabelle 17 b* zeigt zusätzlich, dass mitgebrachte VRE-Fälle ebenfalls signifikant mit einer erhöhten Letalität verbunden sind. Dies wurde in anderen Arbeiten bisher nicht beschrieben und widerspricht der These, dass

Patienten mit nosokomialen Erwerb gesundheitlich stärker angegriffen sind und deshalb eine höhere Letalität aufweisen.

Dagegen wies der Unterschied bei der Letalität zwischen Männern gegenüber Frauen und bei Älteren gegenüber Jüngeren keine Signifikanz auf (*Tabellen 17 a und 17 b*). In älteren Studien zeigten sich vergleichbare Resultate [221, 228].

Unter den Infizierten zeigte sich keine signifikant erhöhte Letalität gegenüber Kolonisierten (27,3 % bei Infizierten gegenüber 22,5 % bei Kolonisierten). Studien in der Vergangenheit zeigten eine stark variable Letalität bei VRE-Infizierten von 8-46% [7, 74, 132].

Eine Studie von Wells et al. konnte im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit einen signifikanten Unterschied in der Letalität von Infizierten (22,0 %) gegenüber Kolonisierten (0 %) feststellen [120].

Zu vermuten ist, dass VRE nicht die Ursache für die erhöhte Letalität sind, sondern insbesondere die Schwere der Grunderkrankung der erhöhten Letalität zuzuordnen ist. Die erhöhte Letalität ist in erster Linie ein Zeichen für die Schwere der Erkrankung von Patienten auf der ITS.

4.8 Erstnachweisorte und Erregerspezifizierung

Den häufigsten Erstnachweisort für VRE zeigte der Rektalabstrich (67,7 % von 133 Patienten - *Abbildung 8*).

In vergleichbaren Arbeiten zeigte sich ein Nachweis von VRE bei Rektalabstrichen oder Stuhlproben zwischen 48 und 67 % [31, 58, 120, 215, 241, 256].

Noskin et al. hatten zwar einen positiven Nachweis im Urin von lediglich 21 %, dennoch dominierte auch dabei der Urin als Hauptquelle für Infektionen [275].

Andere Arbeiten konnten, entgegen der vorliegenden, auch bei Infizierten hohe Nachweise von bis zu 64 % in Stuhlproben zeigen [241]. Beezhold et al. fanden in einer Studie mit 14 Patienten mit Sepsis eine Rate von 100 % VRE-Besiedlung im Rektum [59].

In den meisten vergleichbaren Studien zeigte sich bezüglich der Erstnachweisorte im Rahmen einer Kolonisation ebenfalls, wie in der vorliegenden Arbeit, der Rektalabstrich führend [167, 204]. Angemerkt werden muss, dass Stuhlproben in vorliegender Arbeit nicht untersucht wurden, sondern lediglich Rektalabstriche.

Zusammengefasst ergibt sich, dass der Rektalabstrich für die Routineuntersuchung unerlässlich erscheint. Die Konsequenz dieser Aussage für den klinischen Alltag ist dennoch fraglich, da es logisch erscheint, dass der Nachweis des Erregers im Urin Ausdruck einer Infektion sein kann.

Auffällig ist ein deutliches Absinken des Rektums als Erstnachweisort mit zunehmendem Alter der Patienten (*Tabelle 14*). Vermutlich hängt dies mit der erhöhten Anzahl von Infektionen im Alter zusammen, wie in Kapitel 4.2 erläutert.

Zur Auswertung sei angemerkt, dass die Fallzahlen von Nase, Rachen und Leiste als Erstnachweisorte zu gering waren, um einen Vergleich mit anderen Studien durchzuführen.

Der massiv erhöhte Anteil von *E. faecium* (98,5 %) gegenüber *E. faecalis* (1,5 %) deckt sich mit diversen anderen Studien, unter anderem von DiazGranados et al. aus dem Jahr 2005 [97, 219].

4.9 VRE-Rate und VRE-Tage-Prävalenz

Die VRE-Rate stieg über den Untersuchungszeitraum um 14,8 % (von 11,5 auf 13,2) an, während die VRE-Tage-Prävalenz im Verlauf stetig bis auf $\frac{1}{4}$ sank (*Tabelle 5* und *18*).

Normalerweise steigt die VRE-Tage-Prävalenz an, wenn die Anzahl von VRE-Patiententagen im untersuchten Krankenhaus ansteigt, sich also der Kolonisationsdruck erhöht. Eine erhöhte VRE-Tage-Prävalenz spricht somit für einen erhöhten Kolonisationsdruck und ein damit erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen unter den Patienten. In vorliegender Studie spricht eine sinkende VRE-Tage-Prävalenz also für eine positive Entwicklung. Wie bereits in Kapitel 2 (*Tabelle 5*) und Kapitel 3 (*Tabelle 18*) erläutert, beschreibt die VRE-Rate den Anteil der Patienten, die Vancomycin-resistente Enterokokken, bezogen auf die VRE-Patiententage, nosokomial erworben haben.

Beachtet werden muss dabei, dass hohe VRE-Zahlen nicht unbedingt schlechte Hygienemaßnahmen im entsprechenden Krankenhaus widerspiegeln, da Krankenhäuser (insbesondere Kliniken der Maximalversorgung) häufig multimorbide (eventuell auch bereits VRE-positive) Patienten aus kleineren Häusern übernehmen

und versorgen und damit ihre VRE-Patiententage erhöhen. Die VRE-Rate spiegelt also die Effektivität von Surveillance-Maßnahmen im entsprechenden Krankenhaus wider. In der vorliegenden Studie steigt die VRE-Rate über den Zeitraum stetig an, was nicht unbedingt den ursprünglich angenommenen positiven Trend bestätigt, da trotz sinkender VRE-Patienten die relative Zahl der nosokomialen Fälle ansteigt. Diese interessante gegensätzliche Entwicklung könnte die Vermutung zulassen, dass VRE im ambulanten Bereich verschwindet und vorwiegend im stationären Bereich auftritt.

Obwohl Vergleichszahlen mit anderen Häusern nicht vorlagen, bestätigt die steigende VRE-Rate die weiterhin wichtige Rolle von VRE als nosokomialen Erreger, trotz sinkender Tendenz der absoluten VRE-Fälle.

4.10 VRE im zeitlichen Verlauf

Wie aus den *Abbildungen 5, 14 und 15* zu erkennen ist, sank die Zahl der Patienten mit VRE-Kolonisation/ Infektion innerhalb des Untersuchungszeitraums stetig ab. Gleichzeitig gab es das Absinken bei den kolonisierten VRE-Fällen (*Abbildung 5*) und bei den nosokomialen VRE-Fällen (*Abbildung 15*).

Eine Reduktion der nosokomialen VRE-Fälle scheint auf die sinkende Anzahl der mitgebrachten VRE-Fälle im Allgemeinen zurückzuführen zu sein und nur zum Teil auf die Verbesserung der Hygienemaßnahmen im untersuchten Krankenhaus, da die VRE-Rate nicht sank. Bemerkenswert dabei ist, dass es zu einer Abnahme kommt, obwohl eine bessere Diagnostik und Erfassung von VRE-Daten wahrscheinlich ist. Murray et al. vermuteten, dass trotz zahlreicher Maßnahmen zur Eliminierung von VRE dies nicht vollständig geschehen konnte, ebenso wenig konnte ein Neuauftreten im Krankenhaus verhindert werden [81].

Im EARS-Net-Jahresbericht 2009 zeigt sich ebenfalls insgesamt ein Absinken der VRE-Fälle bis Ende 2005. Nach 2005 musste jedoch ein Anstieg der VRE-Zahlen in sechs europäischen Ländern, darunter Deutschland, beobachtet werden. Konnte hier bis Ende 2005 noch ein Absinken der VRE-Rate aller klinischen Isolate auf 8 % beobachtet werden, stieg sie im Jahr 2007 sprunghaft auf über 15 % an [49]. Eine Arbeit von Hsueh et al. zeigte ebenfalls ein zunehmendes Auftreten von VRE in einem Krankenhaus in Taiwan [271].

4.11 Aktuelle Entwicklung

Die aktuelle Richtung in der Resistenzentwicklung bei VRE zeigt einen gegensätzlichen Trend zu der Entwicklung im dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungszeitraum.

In den Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zeigt sich ein massiver Anstieg der Vancomycinresistenz zwischen 1995 und 2004 bei *E. faecium* von 3,8 % auf 13,5 %. Allerdings zeigten sich bei *E. faecalis* kaum Vancomycin-resistente Isolate [287].

In den Daten der GENAR-Studie zeigte sich zwischen 2002 und 2006 bei *E. faecium* sogar eine Vancomycinresistenz von 15-19 %. Auch hier war die Zahl Vancomycin-resistenter *E. faecalis*-Isolate gegenüber den *E. faecium*-Isolaten vernachlässigbar gering [288].

Die Daten der europäischen Surveillance-Studien (EARS-Net) umfassten Zahlen von Antibiotikaresistenzen der Kliniken von beteiligten Ländern. Zwischen 1999 und 2008 zeigte sich eine Vancomycinresistenzrate bei *E. faecalis* von < 1 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Isolaten von *E. faecium* ein Anstieg der Resistenzrate gegenüber Vancomycin von < 1 % auf 6 % [49]. Zwischenzeitlich höhere Daten repräsentieren nicht die wahren Daten aus Deutschland, und wurden fälschlicherweise zu hoch angegeben und mittlerweile korrigiert.

Im europäischen Vergleich liegen die Zahlen aus deutschen Krankenhäusern weiterhin im Mittelfeld, dennoch ist eine gegensätzliche Entwicklung zur vorgestellten Studie eindeutig erkennbar.

5 Zusammenfassung

In einem deutschen Klinikum der Maximalversorgung mit ca. 1.200 Betten wurde das Vorkommen von VRE über einen Zeitraum von acht Jahren beobachtet. Das Ziel der Arbeit war, neben der zeitlichen Entwicklung und Verteilung von VRE in verschiedenen Bereichen des Klinikums (Intensivstationen/ Normalstationen) zu untersuchen, welche Faktoren die Infektion und die Letalität mit Enterokokken beeinflussen.

Sämtliche Patienten, die innerhalb des Zeitraumes im Studienkrankenhaus stationär behandelt wurden und während ihres Aufenthaltes einen positiven VRE-Nachweis hatten, wurden erfasst. Für den Zeitraum 1998 bis 2001 erfolgte eine ausführliche

Evaluation unter Berücksichtigung der Abstrichserien, des Besiedlungsortes sowie mikro- und molekularbiologischer Daten. In diesem Zeitraum wurde insgesamt bei 133 Patienten VRE nachgewiesen.

Folgende Daten wurden erfasst: Alter und Geschlecht der Patienten, Besiedlungsstatus (kolonisiert/ infiziert) und Erwerbsform (nosokomial/ mitgebracht) von VRE, Liegedauer, Nachweisstation, Nachweisorte und Letalität.

Signifikante Risikofaktoren für einen erhöhten Nachweis von VRE stellten Intensivstationen, konservative Stationen, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter dar. Ebenso waren die allgemeine Liegedauer und die Letalität bei VRE-Patienten gegenüber Patienten ohne VRE signifikant erhöht.

Bei den Vergleichen innerhalb der Gruppe der VRE-Patienten zeigten sich überraschende Ergebnisse.

Infizierte Patienten befanden sich erwartungsgemäss signifikant vermehrt auf Intensiv- und operativen Stationen, auch war bei ihnen ein hohes Lebensalter häufiger. Zusätzlich konnte durch eine multivariate Analyse gezeigt werden, dass auch mitgebrachte VRE-Erreger und das weibliche Geschlecht signifikante Risikofaktoren für eine Infektion darstellen.

Auch zeigten infizierte VRE-Patienten eine signifikant längere Liegedauer als kolonisierte Patienten und spiegeln die Kostenintensität dieser Patienten wider.

Wie in vergleichbaren Arbeiten waren VRE-Patienten auf Intensivstationen deutlich älter als auf anderen Stationen und verstarben signifikant häufiger.

Interessanterweise konnte durch eine multivariate Analyse zusätzlich gezeigt werden, dass mitgebrachte VRE-Erreger als Risikofaktor mit einer signifikant erhöhten Letalität einhergehen. Die These, dass Patienten mit nosokomiale Erwerb gesundheitlich stärker angegriffen sind und deshalb eine höhere Letalität aufweisen, wurde nicht bestätigt.

Der nosokomiale Erwerb von VRE war häufiger bei Patienten mittleren Alters und seltener bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren.

Insgesamt zeigte sich innerhalb des Untersuchungszeitraums ein steter Abfall, sowohl der nosokomialen, als auch der mitgebrachten VRE-Fallzahlen. Die VRE-Tage-Prävalenz bestätigte hierbei durch ein Absinken die positive Entwicklung. Das Verhältnis der nosokomialen zu den mitgebrachten VRE-Fällen näherte sich an, weil der Anteil der mitgebrachten VRE-Fälle über den Zeitraum anstieg.

Die Reduktion der nosokomialen VRE-Fälle wurde nur zum Teil auf die Verbesserung der Hygienemaßnahmen im untersuchten Krankenhaus zurückgeführt und scheint an der sinkenden Anzahl der mitgebrachten VRE-Fälle im Allgemeinen zu liegen.

Die intensive Surveillance von VRE-Patienten konnte auf sehr differenzierte Weise zeigen, wie der Trend dieses Erregers 1998 bis 2005 verlief. Wie wichtig eine ständige Surveillance von VRE ist, zeigen aktuelle Daten, die auf einen Wiederanstieg von Resistenzrate und Ausbrüchen weisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Thiercelin ME (1899). "Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene." C.R. Soc. Biol. **5**: 269-271.
2. Andrewes FW, Horder JT (1906). "A study of the streptococci pathogenic for man." Lancet **ii**: 708-713.
3. Orla-Jensen S (1919). "The lactic acid bacteria." Mem. Acad. R.Soc. Denmark Sect. Sci. Ser. **8**: 81-197.
4. Sherman JM (1937). "The streptococci." Bacteriol. Rev. **1**: 3-97.
5. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG (2000). "Vancomycin-resistant enterococci." Clin Microbiol Rev. **13**(4): 686-707.
6. Murray BE (1997). "Vancomycin-resistant enterococci." Am J Med. **102**(3): 284-93.
7. Murray BE (1990). "The life and times of the Enterococcus." Clin Microbiol Rev. **3**(1): 46-65.
8. Breed RS, Murray EGD, Smith NR (1957). "Bergey's manual of determinative bacteriology, 7th ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore."
9. Barnes EM (1956). "Tetrazolium reduction as a means of differentiating *Streptococcus faecalis* from *Streptococcus faecium*." J Gen Microbiol. **14**: 57-68.
10. Mundt JO, Graham WF (1968). "Streptococcus faecium var. *casseliflavus* nov. var." J Bacteriol. **95**: 2005-2009.
11. Nowlan SS, Deibel RH (1967). "Group Q streptococci. Ecology, serology, physiology, and relationship to established enterococci." J Bacteriol. **94**: 291-296.

12. Farrow JAE, Jones D, Phillips BA et al. (1983). "Taxonomic studies on some group D streptococci." J Gen Microbiol. **129**: 1423-1432.
13. Schleifer K, Kilpper-Baelz R (1984). "Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *enterococcus* nom.rev. as *Enterococcus faecalis* comb.nov. and *Enterococcus faecium* comb.nov." Int J Syst.Bacteriol. **34**: 31-34.
14. Farrow JAE, Collins MD (1985). "Enterococcus *hirae*, a new species that includes amino acid assay strain NCDO 1258 and strains causing growth depression in young chicken." Int J Syst.Bacteriol. **35**: 73-75.
15. Collins MD, Jones D, Farrow JAE et al. (1984). "Enterococcus *avium* nom.rev,comb.nov; *Enterococcus casseliflavus* nom.rev,comb.nov; *Enterococcus durans* nom.rev,comb.nov; *Enterococcus gallinarum* comb.nov.; and *Enterococcus maldoratus* sp.nov." Int J Syst.Bacteriol. **34**: 220-223.
16. Facklam RR, Collins MD (1989). "Identification of *Enterococcus* species isolated from human infections by a conventional test scheme." J Clin Microbiol. **27**(4): 731-4.
17. Schleifer K (1985). "Gram-positive cocci, Bergey's manual of systematic bacteriology, vol.2." The Williams & Wilkins Co., Baltimore: 999-1002.
18. Collins MD, Facklam RR, Farrow JAE et al. (1989). "Enterococcus *raffinosis* sp.nov., *Enterococcus solitarius* sp.nov. and *Enterococcus pseudoavium* sp.nov." FEMS Microbiol. Lett. **57**: 283-288.
19. Collins MD, Farrow JAE, Jones D (1986). "Enterococcus *mundtii* sp.nov." Int J Syst.Bacteriol. **36**(8-12).
20. Schleifer K, Kilpper-Balz R (1987). "Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review." Syst Appl Microbiol **10**: 1-19.
21. Bosley GS, Facklam RR, Grossman D (1983). "Rapid identification of enterococci." J Clin Microbiol. **18**(5): 1275-7.
22. Rice LB (2006). "Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria." Am J Infect Control. **34**: 11-19
23. Maki DG, Agger WA (1988). "Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management." Medicine (Baltimore). **67**(4): 248-69.
24. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M et al. (1995). "Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections." J Infect Dis. **172**(4): 993-1000.
25. Jones RN, Marshall SA, Pfaller MA et al. (1997). "Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE Program: antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. SCOPE Hospital Study Group." Diagn Microbiol Infect Dis. **29**(2): 95-102.
26. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M et al. (1998). "Enterococcus *faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference?" Arch Intern Med. **158**(5): 522-7.
27. Linden PK, Miller CB (1999). "Vancomycin-resistant enterococci: the clinical effect of a common nosocomial pathogen." Diagn Microbiol Infect Dis. **33**(2): 113-20.
28. Rice LB (2001). "Emergence of vancomycin-resistant enterococci." Emerg Infect Dis. **7**(2): 183-7.

29. Gordon S, Swenson JM, Hill BC et al. (1992). "Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. Enterococcal Study Group." J Clin Microbiol. **30**(9): 2373-8.
30. Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M et al. (1995). "Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients." J Clin Microbiol. **33**(11): 2842-6.
31. Silverman J, Thal LA, Perri MB et al. (1998). "Epidemiologic evaluation of antimicrobial resistance in community-acquired enterococci." J Clin Microbiol. **36**(3): 830-2.
32. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH et al. (1995). "Colonization and infection with *Enterococcus faecalis* in intensive care units: the role of antimicrobial agents." Antimicrob Agents Chemother. **39**(12): 2783-6.
33. Todd EW (1934). "A comparative serological study of streptolysins derived from human and from animal infections, with notes on pneumococcal haemolysin, tetanolysin, and staphylococcus toxin." J. Pathol. Bacteriol. **39**: 299-321.
34. Basinger SF, Jackson RW (1968). "Bacteriocin(hemolysin)of *Streptococcus zymogenes*." J Bacteriol. **96**: 1895-1902.
35. Baddour LM, Christensen GD, Simpson WA et al. (1990). "Microbial adherence, p. 9-25, Principles and practice of infectious diseases."
36. Leclercq R, Derlot E, Duval J et al. (1988). "Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*." N Engl J Med. **319**(3): 157-61.
37. Woodford N, Johnson AP, Morrison D et al. (1995). "Current perspectives on glycopeptide resistance." clin Microbiol Infect rev **8**: 585-615.
38. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS (1994). "Virulence of enterococci." Clin Microbiol Rev. **7**(4): 462-78.
39. Schultz-Haudt S, Scherp HW (1955). "Production of hyaluronidase and beta glucuronidase by viridans streptococci isolated from gingival crevices." J Dent Res. **34**: 924-929.
40. Rosan B, Williams NB (1964). "Hyaluronidase production by oral enterococci." Arch Oral Biol. **9**: 291-298.
41. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF et al. (1990). "The process of microbial translocation." Ann Surg. **212**: 496-512.
42. Beachey EH, Dale JB (1979). "Erythrocyte binding properties of streptococcal lipoteichoic acids." infect Immunol **23**: 618-625.
43. Hite KE, Locke M (1949). "Synergism in experimental infections with nonsporulating anaerobic bacteria." J Infect Dis. **84**: 1-9.
44. Ghanem G, Hachem R (2007). "Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients." Infect Control Hosp Epidemiol. **28**: 1054-9.
45. Chenoweth C, Schaberg D (1990). "The epidemiology of enterococci." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **9**(2): 80-9.
46. Benno Y, Suzuki K, Narisawa K et al. (1986). "Comparison of the faecal microflora in rural Japanese and urban Canadians." Microbiol. Immunol. **30**(521-532).

47. Novais C, Coque TM, Sousa JC et al. (2006). "Antimicrobial resistance among faecal enterococci from healthy individuals in Portugal." Clin Microbiol Infect. **12**(11): 1131-4.
48. Moellering RC Jr. (1998). "Vancomycin-resistant enterococci." Clin Infect Dis. **26**(5): 1196-9.
49. EARS-Net (2010). "Annual Report 2009".
50. Moellering RC Jr. (1992). "Emergence of Enterococcus as a significant pathogen." Clin Infect Dis. **14**(6): 1173-6.
51. DiNubile MJ, Friedland IR (2007). "Bowel colonization with vancomycin-resistant enterococci after antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: observations from 2 randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy." Diagn Microbiol Infect Dis. **58**: 491-4.
52. Morrison AJ, Wenzel RP (1986). "Nosocomial urinary tract infections due to enterococcus: ten year's experience at a university hospital." Arch Intern Med. **146**: 1549-1551.
53. (1995). "NIPED-Studie: Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Erfassung und Prävention. Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen: Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene."
54. Duma RJ, Weinberg AN, Kunz LJ (1969). "Streptococcal infections: a bacteriologic and clinical study of streptococcal bacteremia." Medicine (Baltimore). **48**: 87-127.
55. Suppola JP, Volin L, Valtonen VV et al. (1996). "Overgrowth of Enterococcus faecium in the feces of patients with hematologic malignancies." Clin Infect Dis. **23**(4): 694-7.
56. Boyce JM (1997). "Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology, and control measures." Infect Dis Clin North Am. **11**(2): 367-84.
57. Rantz LA, Kirby WMM (1943). "Enterococcal infections: an evaluation of the importance of fecal streptococci and related organisms in the causation of human disease." Arch Intern Med. **71**: 516-28.
58. Kaye D (1982). "Enterococci: biologic and epidemiologic characteristics and in vitro susceptibility." Arch Intern Med. **142**: 2006-9.
59. Beezhold DW, Slaughter S, Hayden MK et al. (1997). "Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia." Clin Infect Dis. **24**(4): 704-6.
60. Stiefel U, Paterson DL, Pultz NJ et al. (2004). "Effect of the increasing use of piperacillin/tazobactam on the incidence of vancomycin-resistant enterococci in four academic medical centers." Infect Control Hosp Epidemiol. **25**(5): 380-3.
61. Emori TG, Gaynes RP (1993). "An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory." Clin Microbiol rev **6**: 428-42.
62. Whiteside M, Moore J, Ratzan K (1983). "An investigation of enterococcal bacteremia." Am J Infect Control. **11**: 125-129.
63. (2004). "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004." Am J Infect Control. **32**(8): 470-85.
64. Knoll M, Daeschlein G, Okpara-Hofmann J et al. (2005). "Outbreak of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in a hematological oncology ward and hygienic preventive measures. A long-term study Experience with the Roche LightCycler VRE detection kit during a large outbreak of

- vanB2/B3 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* Predictors of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage in the first major VRE outbreak in Singapore." Onkologie. **28**(4): 187-92. Epub 2005 Mar 31.
65. Schaberg D, Culver DH, Gaynes RP (1991). "Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections." Am J Med. **91**: 72-75.
 66. Vincent JL (1995). "The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe." JAMA **274**: 639-644.
 67. (1995). "Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)." MMWR Recomm Rep. **44**(RR-12): 1-13.
 68. McKay GA (2009). "Time-kill kinetics of oritavacin and comparator agents against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*." J Antimicrob Chemother. **63**: 1191-9.
 69. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J et al. (1988). "Vancomycin-resistant enterococci." Lancet: 57-58.
 70. Friden TR, Munsiff SS, Low DE et al. (1993). "Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City." Lancet **342**: 76-79.
 71. Kaplan AH, Gilligan PH, Facklam RR (1988). "Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis." J Clin Microbiol. **26**: 1216-1218.
 72. Patterson JE, Zervos MJ (1990). "High-level gentamicin resistance in *Enterococcus*: microbiology, genetic basis, and epidemiology." Rev Infect Dis. **12**(4): 644-52.
 73. Martone WJ (1998). "Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States?" Infect Control Hosp Epidemiol. **19**(8): 539-45.
 74. (1993). "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically." National Committee for Clinical Laboratory Standards.
 75. Bonilla HF, Zervos MA, Lyons MJ et al. (1997). "Colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: comparison of a long-term-care unit with an acute-care hospital." Infect Control Hosp Epidemiol. **18**(5): 333-9.
 76. Anglim AM, Klym B, Byers KE et al. (1997). "Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*." Arch Intern Med. **157**(10): 1132-6.
 77. Jones ME, Draghi DC (2004). "Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit - a European and North American surveillance study (2000-2002)." Annals Clin Microbiol Antimicrob **3**: 14-24.
 78. Gold HS (1996). "Drug Therapy: antimicrobial-drug resistance." N Engl J Med. **335**: 1445-54.
 79. Sahm DF (2000). "Antimicrobial resistance among enterococci: A view from US clinical laboratories." Am Society for Microbiology.
 80. Low DE, Keller N, Jones RN (2001). "Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm." Clin Infect Dis. **32**: 133-45.

81. Murray BE (2000). "Vancomycin-resistant enterococcal infections." N Engl J Med. **342**(10): 710-21.
82. Morrison MA, Edwards JR, Tokars JI (2004). "Changes in the epidemiology of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in U.S. intensive care units (ICUs)." Society for Healthcare Epidemiology of America.
83. Reynolds R, Potz N (2004). "BSAC Extended Working party on Bacteraemia Resistance Surveillance: Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002." J Antimicrobial Chemother. **53**: 1018-1032.
84. Goossens H, Jabes D (2003). "European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates." J Antimicrobial Chemother. **51(Suppl 3)**: 5-12.
85. Bonadio M, Meini M (2000). "Enterococcal glycopeptide resistance at an Italian teaching hospital." J Antimicrobial Chemother. **46**: 129-131.
86. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP (2000). "Susceptibility of Grampositive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including Linezolid." J Antimicrobial Chemother. **46**: 931-40.
87. Schouten MA, Hoogkamp Korstanje JA (2000). "The European VRE Study group: Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **19**: 816-822.
88. French G, Abdulla Y (1992). "Vancomycin resistance in South London." Lancet: 818-819.
89. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp Korstanje JA (1999). "Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe." Antimicrob Agents Chemother. **43**: 2542-6.
90. RKI (2005). "Zum Auftreten und zur Verbreitung glycopeptidresistenter Enterokokken." Epidemiologisches Bulletin **17**: 149-155.
91. Coene J, De Brauwier E, Gordts B et al. (1995). "Vancomycin resistant Enterococcus faecalis: now also in Belgium." Acta Clin.Belg. **50**: 46-47.
92. Kresken M, Hafner D (2000). "Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa." Chemotherapie-Journal **9**: 51-86.
93. Wendt C, Krause C, Xander LU et al. (1999). "Prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococci in various population groups in Berlin, Germany." J Hosp Infect. **42**(3): 193-200.
94. Muto CA (2003). "SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus." Infect Control Hosp Epidemiol. **24**: 362-386.
95. Reinhardt A, Klare I, Just HM et al. (1996). "First reported outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VRE) of VanA type in Germany." Antimicrob Agents Chemother. **36**.
96. Wolkewitz M, Dettenkofer M (2008). "Statistical epidemic modeling with hospital outbreak data." Stat Med. **27**: 6522-31.
97. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M et al. (2005). "Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis." Clin Infect Dis. **41**(3): 327-33. Epub 2005 Jun 28.

98. Mederski-Samoraj BD, Murray BE (1983). "High-level resistance to gentamycin in clinical isolates of enterococci." J Infect Dis. **147**: 751-757.
99. Murray BE, Mederski-Samoraj BD (1983). "Transferable betalactamase: a new mechanism for in vitro penicillin resistance in Streptococcus faecalis." J Clin Invest **72**: 1168-1171.
100. Zervos M, Dembinski S, Schaberg DR (1986). "High-level resistance to gentamycin in Streptococcus faecalis: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection." J Infect Dis. **153**(1075-83).
101. Patterson JE, Wanger A, Zscheck KK et al. (1990). "Molecular epidemiology of beta-lactamase-producing enterococci." Antimicrob Agents Chemother. **34**(2): 302-5.
102. Cooper GL, Given DB (1986). "Vancomycin: A comprehensive review of 30 years of clinical Experience." New York: Parker Row Publishers: Ch 1 pp1-5, Ch 2 pp2-21.
103. Shlaes DM, Bouvet A, Devine C et al. (1989). "Inducible, transferable resistance to vancomycin in Enterococcus faecalis A256." Antimicrob Agents Chemother. **33**(2): 198-203.
104. Boyce JM, Opal SM, Potter-Bynoe G et al. (1992). "Emergence and nosocomial transmission of ampicillin-resistant enterococci." Antimicrob Agents Chemother. **36**(5): 1032-9.
105. Perichon B, Courvalin P (2000). "Update on vancomycin resistance." Int J Clin Pract Suppl.(115): 88-9.
106. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN et al. (1995). "Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center." Ann Intern Med. **123**(4): 250-9.
107. Murray BE, Singh KV, Heath JD et al. (1990). "Comparison of genomic DNAs of different enterococcal isolates using restriction endonucleases with infrequent recognition sites." J Clin Microbiol. **28**(9): 2059-63.
108. Low DE, Willey BM, McGeer AJ (1995). "Multidrug-resistant enterococci: a threat to the surgical patient." Am J Surg. **169**(5A Suppl): 8S-12S.
109. Kim JM, Song YG (1998). "Vancomycin-resistant enterococcal infections in Korea." Yonsei Med J. **39**(6): 562-8
110. Bush L, Calman J, Cherney CL et al. (1989). "High-level penicillin resistance among isolates of enterococci: Implications for treatment of enterococcal infections." Ann Intern Med. **110**: 515-20.
111. Caron F, Lemeland JF, Humbert G et al. (1993). "Triple combination penicillin-vancomycin-gentamycin for experimental endocarditis caused by a highly penicillin- and glycopeptide-resistant isolate of Enterococcus faecium." J Infect Dis. **168**: 681-686.
112. Pegues DA, Pegues CF, Hibberd PL et al. (1997). "Emergence and dissemination of a highly vancomycin-resistant vanA strain of Enterococcus faecium at a large teaching hospital." J Clin Microbiol. **35**(6): 1565-70.
113. Nourse C, Murphy H, Byrne C et al. (1998). "Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant Enterococcus faecium in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation." Eur J Pediatr. **157**(1): 20-7.

114. Handwerger S, Raucher B, Altarac D et al. (1993). "Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin." Clin Infect Dis. **16**(6): 750-5.
115. McGeer AJ, Low DE (2000). "Vancomycin-resistant enterococci." Semin Respir Infect. **15**(4): 314-26.
116. Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ et al. (1999). "Emergence of vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan: persistence of multiple species and multiple clones." Infect Control Hosp Epidemiol. **20**(12): 828-33.
117. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C et al.(1994). "Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit." Antimicrob Agents Chemother. **38**(6): 1363-7.
118. Green M (1997). "Vancomycin resistant enterococci: impact and management in pediatrics." Adv Pediatr Infect Dis. **13**: 257-77.
119. Boyce JM, Opal SM, Chow JW et al. (1994). "Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance." J Clin Microbiol. **32**(5): 1148-53.
120. Wells CL, Juni BA, Cameron SB et al. (1995). "Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients." Clin Infect Dis. **21**(1): 45-50.
121. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A et al. (1993). "Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci." J Clin Microbiol. **1**: 1280-1285.
122. Clevel D (1990). "Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci." J Clin Microbiol. Infect. Dis **9**: 90-102.
123. Barg N (1995). "New resistance mechanisms of common bacterial pathogens." contemp intern med **7**: 61-69.
124. File TM Jr. (1999). "Overview of resistance in the 1990s." Chest. **115**(3 Suppl): 3S-8S.
125. Moellering RC Jr, Korzeniowski OM, Sande MA et al. (1979). "Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*." J Infect Dis. **140**: 203-208.
126. Williamson R, Colderwood SB, Tomasz A (1983). "Studies on the mechanism of intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in group D streptococci." J Gen Microbiol. **129**: 813-822.
127. Williamson R, Gutmann L, Horaud T et al. (1986). "Use of penicillin-binding proteins for the identification of enterococci." J Gen Microbiol. **132**: 1929-1937.
128. Fontana R, Cerini R (1983). "Identification of a streptococcal penicillin-binding protein that reacts very slowly with penicillin." J Bacteriol. **155**: 1343-50.
129. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB et al. (1991). "Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: a 22-year review in one institution." Antimicrob Agents Chemother. **35**: 2180-2184.
130. Shlaes DM, Rice LB (1995). "Emerging mechanisms of beta-lactam resistance: an update." Infect dis in Clin Prac **15**: 35-85.
131. Moellering RC Jr, Weinberg AN (1971). "Studies on antibiotic synergism against enterococci." j clin Invest **50**: 2580-2584.

132. Wells VD, Wong ES, Murray BE et al. (1992). "Infections due to beta-lactamase-producing, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*." Ann Intern Med. **116**(4): 285-92.
133. Rosenberg J, Tenover FC, Wong J et al. (1997). "Are clinical laboratories in California accurately reporting vancomycin-resistant enterococci?" J Clin Microbiol. **35**(10): 2526-30.
134. Herman DJ, Gerding DN (1991). "Screening and treatment of infections caused by resistant enterococci." Antimicrob Agents Chemother. **35**: 215-219.
135. Rhinehart E, Smith NE, Wennersten C et al. (1990). "Rapid dissemination of beta-lactamase-producing, aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* among patients and staff on an infant-toddler surgical ward." N Engl J Med. **323**(26): 1814-8.
136. Clewell DB (1981). "Plasmids, drug resistance, and transfer in the genus *Streptococcus*." Microbiol. Rev. **45**: 436.
137. Clewell DB (1986). "Conjugative transposons and the antibiotic resistance in streptococci." Annu. Microbiol. **40**: 635-659.
138. Brunton J (1984). "Antibiotic resistance in streptococci." L.T.Bryan (ed.), Antimicrob Drug Resis: 530-565.
139. Raycroft RE, Zimmerman LN (1964). "New mode of genetic transfer in *Streptococcus faecalis* Var. *liquefaciens*." J Bacteriol. **87**: 799-801.
140. Schwalbe R, Stapleton J (1987). "Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci." N Engl J Med. **316**: 927-931.
141. Wu Z, Wright GD (1995). "Overexpression, purification and characterization of VanX, a D-,D-dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147." Biochemistry **34**: 2455-2463.
142. Eliopoulos GM (1997). "Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance." Infect Dis Clin North Am. **11**(4): 851-65.
143. Arthur M, Molinas C (1993). "Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *E.faecium*." J Bacteriol. **175**: 117.
144. Fines M, Perichon B (1999). "VanE, a new type of aquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405." Antimicrob Agents Chemother. **43**: 2161-2164.
145. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P (1995). "Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR." J Clin Microbiol. **33**: 24-27.
146. Patel R, Uhl JR, Kohner P et al. (1997). "Multiplex PCR detection of vanA, vanB, vanC-1, and vanC-2/3 genes in enterococci." J Clin Microbiol. **35**(3): 703-7.
147. Boyce JM, Mermel LA, Zervos MJ et al. (1995). "Controlling vancomycin-resistant enterococci." Infect Control Hosp Epidemiol. **16**(11): 634-7.
148. Arthur M, Courvalin P (1993). "Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci." Antimicrob Agents Chemother. **37**: 1563-1571.

149. Moreno F, Grotta P, Crisp C et al. (1995). "Clinical and molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during its emergence in a city in southern Texas." Clin Infect Dis. **21**(5): 1234-7.
150. Toye B, Shymanski J, Bobrowska M et al. (1997). "Clinical and epidemiological significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing the vanC genotype)." J Clin Microbiol. **35**(12): 3166-70.
151. Williamson R, Al-Obeid S, Shlaes JH et al. (1989). "Inducible resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D366." J Infect Dis. **159**(6): 1095-104.
152. Fridkin SK, Yokoe DS, Whitney CG et al. (1998). "Epidemiology of a dominant clonal strain of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at separate hospitals in Boston, Massachusetts." J Clin Microbiol. **36**(4): 965-70.
153. Arthur M, Depardieu F (1995). "The vanZ gene of Tn1546 from *Enterococcus faecium* BM4147 confers resistance to teicoplanin." Gene **154**: 87-92.
154. Bugg TDH, Wright GD (1991). "Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA." Biochemistry **30**: 1408-1415.
155. Quintiliani R, Courvalin P (1993). "The vanB gene confers various levels of self-transferable resistance to vancomycin enterococci." J Infect Dis. **167**: 1220-1223.
156. Evers S, Reynolds PE (1994). "Sequence of the vanB and ddl genes encoding D-alanine; D-lactate and D-alanine; D-alanine ligases in Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* V583." Gene **140**: 97.
157. Baptista M, Depardieu F (1996). "Specificity of induction of glycopeptide resistance genes in *E. faecalis*." Antimicrob Agents Chemother. **40**: 2291-2295.
158. Evers S, Sahm DF (1993). "The vanB gene of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* V583 is structurally related to genes encoding D-ala." Gene **124**: 143-4.
159. Clark NC, Teixeira LM (1998). "Detection and differentiation of vanC-1, vanC-2, and vanC-3 glycopeptide resistance genes in enterococci." J Clin Microbiol. **36**: 2294-2297.
160. Perichon B, Reynolds P (1997). "VanD type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339." Antimicrob Agents Chemother. **41**: 2016-2018.
161. Ostrowsky BE, Venkataraman L (1999). "Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period." Arch Intern Med. **159**: 1467-1472.
162. Kolar M, Pantucek R, Vagnerova I et al. (2006). "Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Czech Republic." New Microbiol. **29**(2): 121-5.
163. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ et al. (2007). "Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program." Diagn Microbiol Infect Dis. **58**(2): 163-70. Epub 2007 Mar 26.

164. Fang H, Hedin G, Telander B et al. (2007). "Emergence of VanD-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Stockholm, Sweden." Clin Microbiol Infect. **13**(1): 106-8.
165. Leaver M (1997). "VRE in Australia: when antibiotics fail, what then?" Collegian. **4**(1): 30-1.
166. Yang KS, Fong YT, Lee HY et al. (2007). "Predictors of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage in the first major VRE outbreak in Singapore." Ann Acad Med Singapore. **36**(6): 379-83.
167. D'Agata EM, Gautam S, Green WK et al. (2002). "High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci." Clin Infect Dis. **34**(2): 167-72. Epub 2001 Dec 4.
168. Clark N, Cooksey RC (1993). "Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals." Antimicrob Agents Chemother. **37**: 2311-2317.
169. Karanfil LV, Murphy M (1992). "A cluster of vancomycin-resistant *E. faecium* in an intensive care unit." Infect Control Hosp Epidemiol. **13**: 195-200.
170. Koh TH, Deepak RN, Se-Thoe SY et al. (2007). "Experience with the Roche LightCycler VRE detection kit during a large outbreak of vanB2/B3 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*." J Antimicrob Chemother. **60**(1): 182-3. Epub 2007 May 4.
171. Spellberg G (2008). "The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America." Clin Infect Dis. **46**: 155-164.
172. Gold HS, Ünal S (1993). "A Gene conferring resistance to Vancomycin but not Teicoplanin in Isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with vanB, vanA, and vanC genes of enterococci." Antimicrob Agents Chemother. **37**: 1604-1609.
173. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W et al. (2004). "Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital." Infect Control Hosp Epidemiol. **25**(5): 384-90.
174. Coudron PE, Mayhall CG (1984). "Streptococcus faecium outbreak in a neonatal intensive care unit." J Clin Microbiol. **20**: 1044-1048.
175. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C et al. (1992). "Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers." Ann Intern Med. **117**(2): 112-6.
176. Noskin GA, Stosor V, Cooper I et al. (1995). "Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces." Infect Control Hosp Epidemiol. **16**(10): 577-81.
177. Perl TM (1999). "The threat of vancomycin resistance." Am J Med. **106**(5A): 26S-37S; discussion 48S-52S.
178. Mayhall CG (1999). "The epidemiology and control of VRE: still struggling to come of age." Infect Control Hosp Epidemiol. **20**(10): 650-2.
179. Smith TL, Iwen PC (1998). "Environmental contamination with vancomycin-resistant enterococci in an outpatient setting." Infect Control Hosp Epidemiol. **19**: 515-518.

180. Bonilla HF, Zervos MJ, Kauffman CA (1996). "Long-term survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a contaminated surface." Infect Control Hosp Epidemiol. **17**(12): 770-2.
181. Jordens JZ, Bates J (1994). "Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *E. faecium*." J Antimicrobial Chemother. **34**: 515-528.
182. Lai KK, Fontecchio SA, Kelley AL et al. (1997). "The epidemiology of fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci." Infect Control Hosp Epidemiol. **18**(11): 762-5.
183. Anderson RL, Carr JH, Bond WW et al. (1997). "Susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to environmental disinfectants." Infect Control Hosp Epidemiol. **18**(3): 195-9.
184. Dobbs TE, Patel M, Waites KB et al. (2006). "Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center." J Clin Microbiol. **44**(9): 3368-70.
185. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K et al. (2003). "Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit." Arch Intern Med. **163**(16): 1905-12.
186. Olofsson MB, Pornull KJ, Karnell A et al. (2001). "Fecal carriage of vancomycin- and ampicillin-resistant *Enterococci* observed in Swedish adult patients with diarrhea but not among healthy subjects." Scand J Infect Dis. **33**(9): 659-62.
187. Yamaguchi E, Felicisima V (1994). "Colonization pattern of vancomycin-resistant *E. faecium*." Am J Infect Control. **22**: 202-207.
188. Pantostine A, Del Grosso M (1999). "Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban." Lancet **354**: 741-2.
189. Bates J, Jordens Z (1994). "Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in men." J Antimicrobial Chemother. **34**: 1134-1136.
190. Werner G (2010). "High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17)." Int J Antimicrob Agents **35**: 119-25.
191. Bager F, Aarestrup FM (1999). "Glycopeptide resistance in *E. faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin." Microb Drug Res. **5**: 53-6.
192. Sundsfjord A, Simonsen GS, Courvalin P (2001). "Human infections caused by glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp: are they a zoonosis?" Clin Microbiol Infect. **7**(Suppl 4): 16-33.
193. Bates J, Jordens Z (1993). "Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci." Lancet **342**: 490-491.
194. Aarestrup F (1995). "Occurrence of glycopeptide resistance among *E. faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms." microb Drug Res. **1**: 255-257.
195. Endtz HP, van den Braak N, Verbrugh HA et al. (1999). "Vancomycin resistance: status quo and quo vadis." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **18**(10): 683-90.
196. Aarestrup FM, Ahrens P (1996). "Glycopeptide susceptibility among Danish *E. faecium* and *E. faecalis* isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the VanA cluster." Antimicrob Agents Chemother. **40**: 1938-40.

197. Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC et al. (1996). "Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States." Antimicrob Agents Chemother. **40**(11): 2605-9.
198. Yoshimura H, Ishimaru M (1998). "Isolation of glycopeptide-resistant enterococci from chickens in Japan." Antimicrob Agents Chemother. **42**: 3333.
199. Klare I, Heier H (1995). "VanA-mediated high-level glycopeptide resistance among isolates in *Enterococcus faecium* from animal husbandry." FEMS Microbiol. Lett. **125**: 165-172.
200. Freitas AR et al. (2010). "Global spread of the hyl(EFM) colonization-virulence gene in megaplasmids of the *Enterococcus faecium* CC17 polyclonal subcluster." Antimicrob Agents Chemother. **54**: 2660-5.
201. Newell KA, Millis JM (1998). "Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation." Transplantation **65**: 439-42.
202. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD et al. (1996). "Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality." Clin Infect Dis. **23**(6): 1234-9.
203. Wade JJ, Rolando N (1995). "Serious infections caused by multiple-resistant *E. faecium*." Microb Drug Res. **1**: 241-3.
204. Fitzpatrick B, Harrington S (1997). "An outbreak of vancomycin dependent enterococci in an oncology center." 35th annual Infectious diseases Society of America.
205. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C et al. (1996). "A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit." Ann Intern Med. **125**(6): 448-56.
206. Bonten MJ, Slaughter S (1998). "The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci." Arch Intern Med. **158**: 1127-1132.
207. Shay DK, Goldmann DA (1995). "Reducing the spread of antimicrobial-resistant microorganisms: control of vancomycin-resistant enterococci." Pediatr Clin North Am **42**(703-16).
208. Bonten MJ, Hayden MK (1996). "Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci." Lancet **348**: 1615-1619.
209. (1997). "Methods for dilution of antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically." 4th ed. Villanova, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards.
210. Ostrowsky BE, Clark NC (1999). "A cluster of VanD vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: molecular characterization and clinical epidemiology." J Infect Dis. **180**: 1177-1185.
211. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE et al. (2002). "Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients." Diagn Microbiol Infect Dis. **43**(3): 183-8.
212. Graham PL 3rd (2002). "Staphylococcal and enterococcal infections in the neonatal intensive care unit." Semin Perinatol. **26**(5): 322-31.
213. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S et al. (1997). "Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer." Infect Control Hosp Epidemiol. **18**(11): 771-3.

214. Zervos MJ, Kauffman CA, Therasse PM et al. (1987). "Nosocomial infection by gentamicin-resistant *Streptococcus faecalis*. An epidemiologic study." Ann Intern Med. **106**(5): 687-91.
215. Tornieporth NG, Roberts RB, John J et al. (1996). "Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients." Clin Infect Dis. **23**(4): 767-72.
216. Kirst HA, Thompson DG (1998). "Historical yearly usage of vancomycin." Antimicrob Agents Chemother. **42**: 1303-4.
217. Van der Auwera P, Pensart N (1996). "Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: Selection of highly glycopeptide-resistant enterococci." J Infect Dis. **173**: 1129-36.
218. Ray AJ, Hoyen CK (2002). "Undetected vancomycin-resistant *Enterococcus* stool colonization in a Veterans Affairs hospital using a *Clostridium difficile*-focused surveillance strategy." Infect Control Hosp Epidemiol. **23**: 474-477.
219. Rosenberg J, Jarvis WR, Abbott SL et al. (2004). "Emergence of vancomycin-resistant enterococci in San Francisco Bay area hospitals during 1994 to 1998." Infect Control Hosp Epidemiol. **25**(5): 408-12.
220. Juzman CA, Pruzzo C (1992). "Role of adherence in pathogenesis of *E. faecalis*, urinary tract infections and endocarditis." infect Immunol **60**: 25-30.
221. Hunt CP (1998). "The emergence of enterococci as a cause of nosocomial infection." Br J Biomed Sci. **55**(2): 149-56.
222. Landry SL, Kaiser DL (1989). "Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia." Am J Infect Control. **17**: 323-9.
223. Lewis CM, Zervos MJ (1990). "Clinical manifestations of enterococcal infection." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **9**(2): 111-7.
224. Fraimow HS, Jungkind DL, Lander DW et al. (1994). "Urinary tract infection with an *Enterococcus faecalis* isolate that requires vancomycin for growth." Ann Intern Med. **121**(1): 22-6.
225. Moellering RC Jr. (1981). "Infections due to group D streptococci." infect dis Rev. **VI**: 1-17.
226. Lloyd S, Zervos MJ, Mahayni R et al. (1998). "Risk factors for enterococcal urinary tract infection and colonization in a rehabilitation facility." Am J Infect Control. **26**(1): 35-9.
227. Gross P, Harkavy L (1976). "The epidemiology of nosocomial enterococcal urinary tract infection." Am J Med Sci **272**: 75-81.
228. Garbutt JM, Ventrapragada M (2000). "Association between resistance to vancomycin and death in cases of *E. faecium* bacteremia." Clin Infect Dis. **30**: 466-72.
229. Stroud L, Edwards J (1996). "Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections." Infect Control Hosp Epidemiol. **17**: 576-80.
230. Lautenbach E, Bilker WB (1999). "Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality." Infect Control Hosp Epidemiol. **20**: 318-23.
231. Peset V, Tallon P (2000). "Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant *Enterococcus* species." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **19**: 742-9.

232. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW et al. (1998). "Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes." *Clin Infect Dis.* **26**(5): 1127-33.
233. Chauhan S, D'Cruz S (2007). "Bacterial endocarditis treated with intramuscular teicoplanin." *Singapore Med J.* **48**: 248-9.
234. Venditti M, Biavasco F (1993). "Cathete related endocarditis due to glycopeptide-resistant *Enterococcus faecalis* in a transplanted heart." *Clin Infect Dis.* **17**: 524-525.
235. Mandell GL, Kaye D (1970). "Enterococcal endocarditis: an analysis of 38 patients observed at the New York hospital." *Arch Intern Med.* **125**: 258-264.
236. Grayson ML, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM et al. (1990). "Failure of trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in experimental enterococcal endocarditis." *Antimicrob Agents Chemother.* **34**(9): 1792-4.
237. Patel R, Badley A (1996). "Relevance and risk factors of enterococcal bacteremia following liver transplantation." *Transplantation* **61**: 1192-1197.
238. Papanicolaou GA (1996). "Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality." *Clin Infect Dis.* **23**: 760-766.
239. Chenoweth CE, Robinson KA, Schaberg DA (1990). "Efficacy of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in a mouse model of lethal enterococcal peritonitis." *Antimicrob Agents Chemother.* **34**(9): 1800-2.
240. Beargie R, Lynd P (1975). "Perinatal infection and vaginal flora." *Am. J. Obstet. Gynecol.* **122**: 31-33.
241. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al. (1995). "Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection." *Clin Infect Dis.* **20**(5): 1126-33.
242. Mainous MR, Lipsett PA, O'Brien M (1997). "Enterococcal bacteremia in the surgical intensive care unit. Does vancomycin resistance affect mortality? The Johns Hopkins SICU Study Group." *Arch Surg.* **132**(1): 76-81.
243. Linden PK, Pasculle AW, Manez R et al. (1996). "Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*." *Clin Infect Dis.* **22**(4): 663-70.
244. Berk SL, Verghese A (1983). "Enterococcal pneumonia: Occurrence in patients receiving broad-spectrum antibiotic regimens and enteral feeding." *Am J Med.* **74**: 153-154.
245. Quale J, Landman D, Saurina G et al. (1996). "Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci." *Clin Infect Dis.* **23**(5): 1020-5.
246. Leclercq R (1997). "Enterococci acquire new kinds of resistance." *Clin Infect Dis.* **24**(Suppl 1): S80-4.
247. Feeley TW, duMoulin GC (1975). "Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients." *N Engl J Med.* **293**: 471-475.
248. Noble WC, Virani Z (1992). "Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*." *FEMS Microbiol. Lett.* **93**: 195-8.

249. Biavasco F, Giovanetti E (1996). "In vitro conjugative transfer of VanA vancomycin resistance between enterococci and listeriae of different species." Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **15**: 50-9.
250. Murray BE, Singh KV (1991). "Evidence for clonal spread of a single strain of beta-lactamase-producing *Enterococcus* (*Streptococcus*) *faecalis* to six hospitals in five states." J Infect Dis. **163**: 780-5.
251. Leclercq R, Derlot E (1989). "Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*." Antimicrob Agents Chemother. **33**: 10-5.
252. El Kharroubi A, Jacques P (1991). "The enterococcus *hirae* R40 penicillin-binding protein 5 and the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* penicillin-binding protein 2' are similar." Biochem J **280**: 463-9.
253. Ena J, Dick RW (1993). "The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital." JAMA **269**: 598-602.
254. Lubber AD, Jacobs RA (1996). "Relative importance of oral versus intravenous vancomycin exposure in the development of vancomycin-resistant enterococci." J Infect Dis. **173**: 1292-1293.
255. Dahms RA, Johnson EM (1998). "Third generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant *Enterococcus* infection." Arch Surg. **133**: 1342-1346.
256. Edmond MB, OberJF, Dawson JD et al. (1996). "Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality." Clin Infect Dis. **23**(6): 1234-9.
257. Silverblatt FJ, Tibert C, Mikolich D et al. (2000). "Preventing the spread of vancomycin-resistant enterococci in a long-term care facility." J Am Geriatr Soc. **48**(10): 1211-5.
258. Wade JJ, Desai N, Casewell MW (1991). "Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and gentamicin-resistant *Enterobacter cloacae*." J Hosp Infect. **18**(3): 211-8.
259. Molyneux R, Chadwick C (1997). "Vancomycin-resistant enterococci: implications for infection control." Prof Nurse. **12**(9): 641-4.
260. Hayden MK, Trenholme GM (1993). "In vivo development of teicoplanin resistance in VanB *Enterococcus faecium* isolate." J Infect Dis. **167**: 1224-1227.
261. Johnson CC, Taylor S (1992). "Bactericidal activity of ramoplanin against antibiotic-resistant gram-positive cocci." Antimicrob Agents Chemother. **36**: 2342-2345.
262. Quale J, Landman D, Saurina G et al. (1994). "Treatment of experimental endocarditis due to multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with ciprofloxacin and novobiocin." J Antimicrobial Chemother. **34**: 797-802.
263. Whitman MS, Pitsakis PG (1993). "Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to vancomycin- and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*." Antimicrob Agents Chemother. **37**: 2069-2073.
264. (1993). "Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1989-1993." MMWR Morb Mortal Wkly Rep. **42**(30): 597-9.
265. (1997). "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System." Am J Infect Control. **25**(6): 477-87.

266. Eckmanns T et al. (2001). "Einsatz eines weborientierten Erfassungs- und Informationssystems für hochresistente Erreger." Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **32**: 139-140.
267. Chaberny IF (2005). "The burden of MRSA in four german university hospitals." Int J Hyg Environ Health **208**: 447-53.
268. Jernigan JA (1995). "Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a university hospital: one decade later." Infect Control Hosp Epidemiol. **16**: 686-96.
269. Montecalvo M, Shay DK, Patel P et al (1997). "Natural history of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium." Infect Control Hosp Epidemiol. **16**: 680-685.
270. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P et al. (1996). "Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci." Arch Intern Med. **156**(13): 1458-62.
271. Hsueh PR (2005). "Nosocomial infections due to MRSA and VRE at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents." Int J Antimicrob Agents **26**: 43-49.
272. Wisplinghoff H (2004). "Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study." Clin Infect Dis. **39**: 309-17.
273. Karlowsky JA (2004). "Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the US in 2002." Ann Clin Microbial Antimicrob **3**: 7-14.
274. Tucci V (1997). "Epidemiology and control of VRE in an adult and children's hospital." Am J Infect Control. **25**: 371-376.
275. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR (1995). "Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bacteremia: acquisition and outcome." Clin Infect Dis. **20**(2): 296-301.
276. Gastmeier P et al. (2006). "Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units." J Hosp Infect. **62**: 181-6.
277. Yeh KM (2004). "VRE carriage and infection in intensive care units." microb Drug Res. **10**: 177-183.
278. Archibald L, Phillips L (1997). "Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit." Clin Infect Dis. **24**: 211-215.
279. Brown RB, Colodny SN (1995). "One day prevalence study of 118 intensive care units." Healthcare Epidemiology of America.
280. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M et al. (1995). "An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome." Medicine (Baltimore). **74**(4): 191-200.
281. Han SH (2009). "Recovery of both vancomycin-resistant enterococci and MRSA from culture of a single clinical specimen from colonized or infected patients." Infect Control Hosp Epidemiol. **30**: 130-8.
282. Salgado C (2008). "The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients." Am J Infect Control. **36**: 175.e5-8.
283. Khudaier BY (2007). "Epidemiology and molecular characterization of vancomycin resistant Enterococci isolates in India." Scand J Infect Dis. **39**: 662-70.

284. Buke C (2007). "Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays." Infect Control Hosp Epidemiol. **28**: 1255-60.
285. Gold HS (2001). "Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations." Clin Infect Dis. **33**(2): 210-9. Epub 2001 Jun 14.
286. Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P et al. (1999). "Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptide-resistant enterococci among hospitalized patients." J Clin Microbiol. **37**(5): 1436-40.
287. PEG (2005). "Resistenzstudien."
288. GENAR (2007). "GENARS-Daten 1.Halbjahr 2002 bis 2.Halbjahr 2006."
289. Kohlenberg A et al. (2009). "Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units." J Hosp Infect. **73**: 239-245.
290. Wegener H (1998). "Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited." Antimicrob Agents Chemother. **42**: 3049.
291. Borgen K, Simonsen GS (2000). "Continuing high prevalence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms three years after avoparcin was banned." J Appl Microbiol **89**: 478-85.
292. Mave V (2009). "Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid?" J Antimicrob Chemother. **64**: 175-80.

Lebenslauf

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

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Rüden danke ich besonders für die Möglichkeit zur Verwendung dieses aktuellen Promotionsthemas und für die am Institut für Hygiene gewährten Arbeitsbedingungen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. T. Eckmanns für die ausgiebige Betreuung über den gesamten Zeitraum und die stets engagierte, konstruktive und geduldige Führung dieser Arbeit.

Zusätzlicher Dank gilt Herrn M. Fabricius für die Erstellung und Entwicklung der Datenbank „MuVin“ sowie für die freundlichen Hilfestellungen bei computerbedingten Problemen.

Herrn Dr. C. Goll danke ich für die anregende und unentbehrliche Zusammenarbeit und die vielen Stunden gemeinsamer Recherche und Zusammenarbeit.

Bei den Mitarbeitern des Labors möchte ich mich ausdrücklich für die freundliche und stets hilfsbereite Unterstützung bedanken – dabei gilt mein Dank insbesondere Frau R. Wettstein und Frau P. Bähn für die geduldige Beantwortung in Fragen der Labormethodik.

Herrn D. Schneider, Frau U. Gernoth und meinem Vater danke ich für die Hilfestellungen bei orthographischen Fragen.

Abschließend möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Hygiene für die zahlreiche Unterstützung bedanken.

Publikation:

„Different Trends of MRSA and VRE in a German Hospital, 1999-2005.“
Goll C, **Balmer P**, Schwab F, Rueden H, Eckmanns T
Infection. 2007 Aug;35(4):245-9.

Poster:

„Unterschiedliche Trends von MRSA und VRE in einem Universitätsklinikum (1999-2005)“
T Eckmanns, C Goll, **P Balmer**, H Rüden
DGepi Greifswald September 2006

„MRSA und VRE an einem Universitätskrankenhaus: 1999-2001“
Philipp Balmer, Carsten Goll, Tim Eckmanns, Henning Rüden
Institut für Hygiene, FU Berlin /Zentralbereich Krankenhaushygiene und Infektionsprävention,
Charité.
DGHM Heidelberg Oktober 2002

Erklärung

„Ich, Philipp Balmer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in einem Universitätsklinikum (1998-2005) unter besonderer Beobachtung von Verteilung, Infektion und Letalität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

