

9.5.2018

STELLUNGNAHME zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)

***"Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen"***

Diese Stellungnahme wurde von den unterzeichnenden Fachgesellschaften gemeinsam erarbeitet. Im ersten Teil werden zentrale Teile des Entwurfs kommentiert. Im zweiten Teil finden sich detaillierte Stellungnahmen zu einzelnen Aussagen der Empfehlung. Der dritte Teil enthält eine Stellungnahme zur Methodik.

Die Fachgesellschaften begrüßen die Initiative der KRINKO. Gleichzeitig bestehen aus einer Reihe von Gründen Bedenken gegen eine Publikation in der vorliegenden Form.

**Unterzeichnende Fachgesellschaften**

Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

## TEIL 1

### ALLGEMEINER KOMMENTAR

#### Zielgruppe (Seite 5f)

Die Beschreibung der „Zielgruppe“ ist ungewöhnlich formuliert und auch inhaltlich sehr unscharf. Sie könnte so ausgelegt werden, dass die Empfehlungen auch für weite Bereiche der ambulanten Medizin gelten (z.B. ambulante Dialyse, Endoskopie). Für die Anwendung derartiger Empfehlungen auch in der ambulanten Medizin fehlt die wissenschaftliche Grundlage nahezu völlig. Es ist daher eine klare Definition des Geltungsbereichs der Empfehlungen zu fordern, wobei Empfehlungen für den ambulanten Sektor – so sie aufrechterhalten werden könnten - mit zusätzlicher, hierfür inhaltlich greifender Evidenz zu unterlegen wären.

#### Kategorien (Seite 6)

Die Empfehlungen der KRINKO haben aufgrund ihrer Verankerung im Infektionsschutzgesetz höchste Bedeutung, u.a. bei Begutachtung vor Gericht. Vor diesem Hintergrund fordern die unterschreibenden Fachgesellschaften, dass die KRINKO für die Erstellung ihrer Empfehlungen die international akzeptierten Regeln der *evidence based medicine* zugrunde legt. Das zurzeit verwendete, aus den HICPAC (CDC) Empfehlungen hergeleitete Evidenzkategorisierungssystem, das eine feste Verknüpfung von wissenschaftlicher Evidenz und Empfehlungsgrad vorsieht, ist nicht mehr zeitgemäß. Eine ausführliche Stellungnahme dazu findet sich in Teil 3.

#### Pathogenität von Enterokokken (Seite 17-18)

Für die Beurteilung der Bedeutung von Enterokokken spielt deren Pathogenität eine zentrale Rolle. Es sollte in der neuen Empfehlung eine kritische grundsätzliche Diskussion der Pathogenität von Enterokokken erfolgen. In intensivmedizinischen Populationen beispielsweise lag die Rate von Blutstrominfektionen (BSI) mit VRE in Studien deutlich unter 1% (1, 2). In gemischten hämatologischen Populationen lag die Inzidenz bei bis zu 2,6% (Tabelle A, Teil 2) und erreicht bis zu knapp 16% in hämatologischen Hochrisikopopulationen (Induktionstherapie akute Leukämie und allogene Stammzelltransplantation, Tabelle B, Teil 2). Diese Daten scheinen prävalenz- und populationsabhängig zu sein, was sorgfältig herausgearbeitet und neu eingeschätzt werden sollte. Insbesondere bleibt bisher ungeklärt, ob das Auftreten einer BSI mit VRE tatsächlich maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt. Das Gewicht der zuschreibbaren Mortalität wird hier von verschiedenen Autoren auf unterschiedlichen Datengrundlagen sehr unterschiedlich eingeschätzt, so dass es sich hierbei um eine offene Frage handelt, was auch als solche explizit dargestellt werden sollte (3-5). Das Beispiel der MRSA Infektion zeigt, dass die zuschreibbare Mortalität stark überschätzt wird, wenn nicht für unabhängige Risikofaktoren adjustiert wird. So konnte in einer Studie, in der Risikofaktoren in eine multivariate Analyse einbezogen wurden, die lange bestehende Lehrmeinung widerlegt werden, dass Blutstrominfektionen mit MRSA eine höhere zuschreibbare Mortalität haben als MSSA Infektionen (6). Für VRE Infektionen liegt bisher keine vergleichbare Untersuchung vor. Die Frage der zuschreibbaren Mortalität ist allerdings von hoher Relevanz für die Einschätzung der Notwendigkeit von spezifischen Maßnahmen zur Kontrolle von VRE Transmissionen. Eine fehlende klinische Relevanz würde die Notwendigkeit aller hier diskutierten Maßnahmen grundsätzlich in Frage stellen.

#### Prävention (Seite 30 ff)

Hier wird darauf hingewiesen, dass Präventionsmaßnahmen zu VRE praktisch immer in Bündeln untersucht wurden und dass die Studienqualität insgesamt schwach ist. Es wird betont, dass für keine einzelne Maßnahme eine erfolgreiche Reduktion von VRE-Infektionen und Kolonisationen nachgewiesen wurde.

Es ist deshalb nicht nachzuvollziehen, weshalb dem aktiven Screening allein deswegen, weil es in vielen Bündelmaßnahmen enthalten war, eine besondere Rolle zuzuweisen ist. Auch hier wäre angesichts der negativen Ergebnisse zum Effekt des Screenings in großen randomisierten Studien bei MRSA eine vorsichtiger Haltung angezeigt. Keinesfalls kann es als belegt gelten, dass ein Screening auf VRE zur Reduktion von Infektionen führt. Die Rolle eines aktiven Screenings sollte auf klar definierte Situationen und Patientenkohorten konzentriert werden. So kann ein ein- oder mehrmaliges Screening zum Ausschluss von Ausbruchssituationen indiziert sein (7). Es muss gewährleistet werden, dass die KRINKO-Empfehlung nicht zu einer unangemessenen Ausweitung von Screening Maßnahmen führt, die trotz ggf. ausbleibender Infektionen zu einer Zunahme von VRE-positiver Personen führen. Die Folge wäre, dass viele Personen unnötigerweise mit dem Etikett „VRE“ versehen und möglicherweise auch noch isoliert werden.

### **Isolierung** (Seite 41 ff)

Hier wird beschrieben, dass die Effektivität von Unterbringung in Einzelzimmern und der Anwendung von Barrieremaßnahmen aus Studien nicht abgeleitet werden kann. Es bleibt unverständlich, weshalb im Weiteren dennoch Empfehlungen hierzu erfolgen. Weiter wird ausgeführt (Seite 41, Zeilen 1455 ff), dass der Verzicht auf Surveillance-Kulturen und Kontaktisolierung keine negativen Effekte bezüglich der VRE-Akquisition hatte, dass die entsprechenden Studien allerdings methodisch unzureichend waren. Auch wenn dieses Argument richtig ist, so sollte es in der gleichen Weise für die Studien angewendet werden, die einen Effekt von Surveillance und Isolation beschreiben. Es fehlt hier die Metaanalyse von Marra et al aus 2018, in der 6 Studien zusammengefasst wurden und sogar ein positiver Effekt bezüglich des Verzichts auf Isolierungsmaßnahmen gefunden wurde (8).

### **Antiseptisches Waschen des Patienten** (Seiten 46 -47)

Auf Seite 46 (Zeilen 1689 ff) wird beschrieben, dass antiseptische Waschungen nur auf Intensivstationen bisher einen Erfolg gezeigt hätten. Dennoch wird im Weiteren die Empfehlung von antiseptischen Waschungen weitergefasst und auf Personen mit ZVK ausgedehnt. Eine wissenschaftliche Grundlage dafür ist nicht vorhanden

### **Empfehlungen** (Seite 53-60)

Insgesamt sind die Empfehlungen nicht einfach verständlich. Insbesondere sind sie nicht hinsichtlich Evidenz- **UND** Empfehlungsgrad bewertet (s.o.). Auch die Abbildung auf Seite 54 ist hier nicht hilfreich und sollte entfallen. Die Kommission empfiehlt, Maßnahmen umzusetzen, die eine weite Verbreitung von VRE ausgehend von infizierten Patienten unterbinden, obwohl zuvor dargelegt wurde, dass in Studien derartige Maßnahmen bisher nicht klar identifiziert werden konnten. In der Konsequenz könnte die Anwendung der Empfehlung dazu führen, dass ein Screening und anschließende Maßnahmen bei jedem Auftreten einer VRE-Infektion in einer Klinik angewendet werden müssen. Auch wenn in der Empfehlung komplexe Abstufungen in der Anwendung von unterschiedlichen Maßnahmen vorgenommen werden, besteht die große Gefahr, dass dies im Endeffekt zu einer flächendeckenden Anwendungsnotwendigkeit führt. Bei VRE-Patienten, die verlegt oder entlassen werden, soll nach den Empfehlungen eine Information weiterführender Einrichtungen über den Trägerstatus erfolgen. Damit sind alle Einrichtungen verpflichtet, diese Informationen weiterzugeben. Es muss also auch aufgrund dieser Empfehlung sichergestellt sein, dass betroffene Patienten nicht außerhalb des Krankenhauses aufwändigen aber nicht evidenzbasierten Maßnahmen unterworfen werden. Hier wäre es hilfreich, wenn einige wenige Beispiele einer Umsetzung dargestellt werden könnten.

Schwer verständlich ist die Empfehlung zur Umsetzung eines Maßnahmenbündels (Seite 56, Zeile 1972 ff)). Hier werden 5 einzelne mögliche Maßnahmen aufgeführt, von denen zuvor gesagt wurde,

dass für keine dieser Maßnahmen in der Einzelanwendung eine Effektivität nachgewiesen ist. Es wird dann empfohlen, dass mindestens 2 Komponenten angewendet werden sollten, wobei die Zusammensetzung der Komponenten weder klar benannt noch begründet wird. Dennoch sind einzelne Teile der Empfehlungen mit Kategorie 4 bezeichnet. Damit ist auch hier in der praktischen Umsetzung damit zu rechnen, dass aufgrund der nicht eindeutigen Empfehlungen und der Unsicherheit der Anwender aus Furcht vor juristischen Konsequenzen ein Maximalprogramm umgesetzt wird. Hier wäre also wiederum eine explizite Darstellung offener wissenschaftlicher Fragestellungen erforderlich.

## **Zusammenfassung**

Die Empfehlungen versuchen, Praxisanleitungen für den Umgang mit VRE-kolonisierten oder -infizierten Patienten zu geben auf dem Boden einer sehr unsicheren und teilweise nicht vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz. Dies betrifft insbesondere die Transmission von und den Erwerb einer Infektion mit VRE. Die Interpretation der vorhandenen Literatur sollte in einem systematischen Prozess erfolgen (z.B. an GRADE angelehnt), und weitere wichtige Referenzen sollten noch Berücksichtigung finden. Die Schlussfolgerungen, die aus der Studienlage gezogen werden, erscheinen teilweise willkürlich. Es ist bei Verabschiedung des Textes in der jetzigen Form damit zu rechnen, dass die Empfehlungen zu einer massiven Ausweitung von Screeninguntersuchungen und Isolationsmaßnahmen bei VRE-Patienten in deutschen Einrichtungen des Gesundheitswesens führen würden. Die Konsequenzen für Patienten und Krankenhäuser wären erheblich und häufig negativ, ohne dass der Nutzen der empfohlenen Maßnahmen erwiesen ist. Ein breites Screening auf VRE mit nachgeschalteter Isolation für positive Patienten würde den Bedarf an Einzelzimmer-Unterbringung in deutschen Kliniken erheblich steigern bzw. Nicht-Belegung von Mehrfachzimmern auf breiter Basis zur Folge haben. Die Auswirkungen auf die Versorgung wären enorm, es könnte zu einer deutlichen Einschränkung von medizinischen Maßnahmen kommen. Dies ist bereits jetzt in Einrichtungen zu beobachten, in denen ein umfassendes Screening durchgeführt wird. Auch die ökonomischen Auswirkungen für die Krankenhäuser könnten unkalkulierbar werden.

An keiner Stelle werden mögliche negative Auswirkungen von Screening und Isolationsmaßnahmen auf betroffene Patienten diskutiert (9-14). Die möglichen negativen Folgen müssen zwingend den möglichen positiven Effekten, die ja keineswegs für die einzelnen Maßnahmen erwiesen sind, entgegengestellt werden.

Nach Auffassung der unterzeichnenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften sollten die Empfehlungen in der vorliegenden Form nicht veröffentlicht werden und noch einmal einer intensiven Überarbeitung unter Berücksichtigung der aufgeführten Punkte unterzogen werden. Falls erwünscht, bieten die Fachgesellschaften ihre Hilfe bei der weiteren Diskussion an.

## TEIL 2

### SPEZIFISCHE KOMMENTARE

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
	2.3.1	S. 17f	<p>Hier wird festgestellt, dass Enterokokken häufig bei Harnwegsinfektionen, meist als Teil einer Mischflora, nachgewiesen werden. Dies entspricht nicht dem Stand der Wissenschaft. Die Studie von Hooton et al. aus dem Jahr 2013 (15) hat klar gezeigt, dass der Nachweis von Enterokokken im Urin in der Regel als Kontamination, nicht als Infektion zu werten ist. Als Teil einer Mischflora im Urin sind Enterokokken praktisch immer als Kontamination zu werten.</p> <p>Ebenso fehlt in diesem Abschnitt eine kritische grundsätzliche Diskussion der Pathogenität von Enterokokken. Selbst in intensivmedizinischen Populationen liegt die BSI Rate mit VRE in Studien deutlich unter 1% (1, 2). In gemischten hämatologischen Populationen steigt diese Inzidenz bis auf 2,6% an (<i>Tabelle A</i>) und erreicht bis zu knapp 16% in hämatologischen Hochrisikopopulationen (Induktionstherapie akute Leukämie und allogene Stammzelltransplantation, <i>Tabelle B</i>), wobei letztere Daten ausschließlich in den USA erhoben wurden.</p> <p>Bis auf die Hochrisikopopulationen in Tabelle B ist die Anzahl an Blutstrominfektionen also auch in Populationen mit hohen Kolonisationsraten durchaus niedrig einzustufen. Des Weiteren bleibt bisher</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>ungeklärt, ob das Auftreten einer BSI mit VRE tatsächlich maßgeblich zur Morbidität und Letalität beiträgt. Das Gewicht der zuschreibbaren Letalität wird hier von verschiedenen Autoren durchaus sehr unterschiedlich eingeschätzt, so dass hier keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden kann (3, 5). Diese Frage ist allerdings von höchster Relevanz für die Einschätzung der Notwendigkeit von spezifischen Maßnahmen zur Kontrolle von VRE Transmissionen. Eine fehlende klinische Relevanz würde die Notwendigkeit aller hier diskutierten Maßnahmen grundsätzlich in Frage stellen. Das Beispiel der MRSA Infektion zeigt, dass die zuschreibbare Letalität stark überschätzt wird, wenn nicht für unabhängige Risikofaktoren adjustiert wird. So konnte eine Studie, in der Risikofaktoren in eine multivariate Analyse einbezogen wurden, die lange bestehende Lehrmeinung widerlegt werden, dass Blutstrominfektionen mit MRSA eine höhere zuschreibbare Letalität haben als MSSA Infektionen (6). Für VRE Infektionen liegt bisher keine vergleichbare Untersuchung vor.</p>		
		17/624	<p>Hier bleibt zu diskutieren, ob VRE-Infektionen tatsächlich zu hohen zuschreibbaren Letalitätsraten führen</p>	...	
		18/644		„Mortalität“ ersetzen durch „Letalität“	
	<b>2.3.2</b>	S. 18f	<p>In diesem Kapitel wird das Übertragungspotential von VRE beschrieben und entsprechende Studien hierzu werden zitiert. Bezüglich der Übertragung von</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>Enterokokken besteht das Problem, dass die Methoden, mit denen eine Übertragung bei Enterokokken nachgewiesen kann, bisher nicht gut etabliert sind. Insbesondere wurden in den hier zitierten Untersuchungen keine Methoden des <i>whole genome sequencing</i> angewendet. Diese Methoden haben in anderen Bereichen (z. B. MRSA) zu der Erkenntnis geführt, dass die Übertragungshäufigkeit mit älteren Methoden noch stark überschätzt wird (16, 17).</p>		
		18/668-672	<p>In den hier zitierten Arbeiten, die eine Transmission suggerieren, wurden keine molekularbiologische Typisierung durchgeführt, sodass dies nur eine Vermutung ist.</p>		
	<b>2.3.3</b>	19/720	<p>Hier wird vermutet, dass schon eine Kontamination der Umgebung in geringer Konzentration für eine Transmission ausreichend ist – hierfür wird Ref. 143 angeführt; diese Schlussfolgerung kann jedoch nicht aus dieser Arbeit gezogen werden. Die Autoren schreiben selbst:</p> <p>„Admission to a room previously occupied by an MRSA-positive patient or a VRE-positive patient significantly increased the odds of acquisition for MRSA and VRE. However, this route of transmission was a minor contributor to overall transmission. The effect of current cleaning practices in reducing the risk to the observed levels and the potential for further reduction are unknown.“</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
	2.3.5	22/853	In den hier zitierten Studie wurde beschrieben, dass mit VRE-kolonisierte Patienten in 14% bis 20% im weiteren Verlauf eine Infektion mit VRE erleiden; da dies jedoch überwiegend mikrobiologische Nachweise von VRE im Urin sind, wird hier die Infektionsrate deutlich überschätzt.		
	2.4 / 2.5		<p>Vieles spricht für eine insgesamt niedrige Pathogenität von Enterokokken, bspw. auch die nicht zitierte Studie von Ong et al. (18), in der es keinen Unterschied in der ICU-Letalität zwischen koagulase-negativen Staphylokokken und Enterokokken als Ursache von Bakteriämien bei Katheter-assoziierten Infektionen gab – dennoch käme (bisher) niemand auf die Idee, Träger von koagulase-negativen Staphylokokken zu isolieren, um bspw. die ambulant noch recht häufigen Oxacillinsensiblen Träger von den -resistenten zu trennen. Zwar waren in der o.g. Studie alle Enterokokken Vancomycinsensibel, jedoch wäre aufgrund der dort geschätzten zuschreibbaren 90-Tage-Letalität von 0,8% (sic!) für beide Erreger - selbst die von der zitierten Metaanalyse von Prematunge et al. ermittelte OR für eine erhöhte In-Krankenhaus-Sterblichkeit (VRE im Vergleich zu VSE) von 1,8 - in absoluten Zahlen extrem gering.</p> <p>Abgesehen davon, dass Odds Ratios das relative Risiko statistisch immer (in unterschiedlichem Ausmaß) überschätzen, muss diese Metaanalyse zu VRE-Bakteriämien-/Sepsis aus mehreren Gründen kritisch gesehen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 von 20 geeigneten Studien wurden nicht</li> </ul>	...	



Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>eingeschlossen, weil die Autoren nicht erreicht werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Studien ab Januar 2000 wird ohne weitere Prüfung angenommen, dass die damals gerade erst zugelassenen VRE-wirksamen Antiinfektiva bereits eingesetzt werden konnten – und auch eingesetzt wurden, was bspw. aufgrund von Lieferbarkeit und Kosten eine eher optimistische Annahme ist.</li> <li>• Bei den 12 eingeschlossenen Kohorten handelt es sich ausschließlich um retrospektive Studien.</li> <li>• Lediglich 5 der Kohorten haben versucht für Confounder zu adjustieren; lediglich in 2 Studien (das entspricht weniger als einem Zehntel aller eingeschlossenen Patienten!) bleibt VRE assoziiert mit Letalität.</li> </ul> <p>Gegen einen plausiblen Befund dieser Metaanalyse – die aufgrund ihrer Größe mutmaßlich den Ausschlag in der Beurteilung der Pathogenität bzw. Virulenz von VRE gegeben haben mag – sprechen auch die von den Autoren im folgenden zitierten Studien bei Endokarditis (die zumindest bis zur antiinfektiven Behandlung definitionsgemäß mit einer kontinuierlichen Bakteriämie einhergeht!) und Stammzelltransplantierten (denen man ein hohes Sterberisiko unterstellen kann), die beide <b>keinen</b> Unterschied zwischen VRE und VSE finden konnten.</p> <p>Wenn jedoch der Vancomycin-Resistenz von Enterokokken keine klinisch relevant erhöhte Letalitätssteigerung sicher zuzuschreiben ist, bleibt lediglich das Argument der zahlenmäßig weniger</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			einsetzbaren Antibiotika, was durch die Neuentwicklungen im grampositiven Bereich der letzten Jahre zumindest relativiert wird.		
	<b>2.4.1</b>	24/ 918 - 921	Diese Aussagen sind irreführend. Die Datenlage die präsentiert wird ist: 1 Studie für erhöhte Letalität während drei anderen dieses nicht bestätigen. Somit ist der erste Satz „ Es scheint ein Zusammenhang zwischen Bakteriämie mit high level Gentamicin.... Sowie einer höheren Mortalität zu bestehen“ dies nicht aufgrund der Datenlage zu bestätigen. Dieses wird im zweiten Satz dann wieder relativiert. Der Sinn dieser Aussage ist daher nur schwer zu verstehen.	Es scheint ein Zusammenhang zwischen Bakteriämie mit high level Gentamicin resistenten Enterokokken und schwerwiegenderen komorbiden Bedingungen zu bestehen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Letalität und high level Gentamicin Resistenz scheint nicht zu existieren.	
		24/931	Die Studien ohne Effekt von Gentamicin Resistenz auf Letalität haben jüngere Patienten eingeschlossen. Da Alter in vorigen Studien als Prädiktor von Letalität beschrieben ist, könnte dies eine Erklärung für die unterschiedlichen Daten sein. Die Studie mit Effekt hat nicht nur ältere Patienten eingeschlossen, sondern wurde zusätzlich in einem universitären Krankenhaus durchgeführt. Somit ist eine andere Patientenpopulation anzunehmen als bei den beiden anderen Studien	Es ist anzumerken, dass das Patientenalter deutlich unter dem der vorigen Studie liegt (58 bzw. 64 Jahre gegenüber 74 Jahre). Des Weiteren kamen in der single center Studie, die einen Effekt von Gentamicinresistenz zeigte, im gleichen Zeitraum ungefähr gleich viele Bakteriämien zustande, wie in den anderen Studien, welche Daten aus 13 Krankenhäusern, bzw. über einen Zeitraum von fünf Jahren anstatt von einem Jahr zusammenstellen. Dieses könnte mit einer deutlich kränkeren Patientenpopulation zusammenhängen, welche somit eine höhere Letalität hätte.	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
		24/944-946	Die Studie 207 (Caballero) ist eine multizentrische Studie – nicht eine monozentrisch. Der Satz, dass alle Studien monozentrisch sind, ist somit irreführend, da er sich auf alle vier Studien bezieht, aber eine multizentrisch ist.	...	
	<b>2.4.2</b>	25/950-954	Die im weiteren Verlauf dargestellten Daten, zeigen nicht, dass VRE Infektionen mit einer erhöhten Letalität einhergehen. Die Aussage, dass sogar eine Sepsis mit VRE mit einer erhöhten Sterblichkeit gegenüber Sepsis mit VSE einhergeht ist nicht durch die Daten belegt. Es scheint eher die Schwere der Grunderkrankung und die generelle Morbidität der Patienten einen großen Einfluss auf die Sterblichkeit zu haben.	Zusammenfassend gibt es keine eindeutige Studie, die einen Zusammenhang zwischen VRE und einer erhöhten Letalität zeigen. VRE scheint mehr ein Surrogatparameter für Schwere der Grunderkrankung (Morbidität) und Vorbehandlung (insbesondere mit Antibiotika) zu sein als ein unabhängiger Risikofaktor für Letalität.	
		25/963 - 966	Die Aussage zu der Studie ist nicht korrekt. Die einzige Aussage, die diese Studie macht ist, dass VR E. faecalis 40% Letalität und VR E. faecium 22% hat. Da die Studie jedoch weder zwischen Kolonisation und Infektion unterscheidet noch von anderen klar mit Sterblichkeit assoziierten Ursachen, wie z. B. Grunderkrankungen, Intensivaufenthalt oder Intubation, in der Analyse berücksichtigt, ist diese Studie so nicht zu verwenden. Sie wird außerdem durch eine später zitierte Studie, die für andere Faktoren kontrolliert widerlegt (244).	Die Studienreferenz ersatzlos streichen.	
		25/973	Hier fehlt eine wichtige Studie (Ong et al.(18)). Hier wird die Virulenz von Enterokokken mit der von koag.-neg. Staphylokokken - am Outcome von ICU-Patienten mit Bakteriämien - verglichen.		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
		25/977-978	Diese Studie ist zwar so korrekt, die Datenlage hat sich aber verschoben seit effektivere Therapien auf dem Markt sind.	Zeile 980 bitte einfügen: eine Metaanalyse von 2016 hatte daraufhin die folgenden Resultate.	
		25/982	Studien 230-232: Dieses sind Vergleichsstudien für Daptomycin versus Linezolid und keine Studien für Aussagen über VRE versus VSE Letalität	Referenz zu diesen Studien streichen.	
		25/982	Studie 233 Dies ist eine Studie die Letalität VRE bei AML Induktionstherapie untersucht. Leider ist die Letalität wieder nicht auf andere Faktoren kontrolliert worden und somit eine Aussage des wahren Effekts von VRE nicht möglich. Des Weiteren ist der Vergleich zu nicht VRE nicht VSE allein, sondern VRE versus andere Bakteriämien.	Referenz zu dieser Studie streichen, oder mit Anmerkung versehen, dass AML Patienten in der Induktionsphase der Therapie bei denen eine VRE Bakteriämie auftritt eine höhere Letalität haben als Patienten mit einer VSE. Ob die VRE Bakteriämie ein Symptom eines komplizierteren Verlaufs und schlechteren Voraussetzungen sind, ist aufgrund des Studiendesigns nicht erkennbar.	
		25/982-985	Die Metaanalyse zeigt zwar eine höhere Sterblichkeit mit VRE gegenüber VSE, diese wurde jedoch nicht auf andere Faktoren wie zum Beispiel Grunderkrankung oder Intubation kontrolliert/adjustiert ; somit könnte es einfach eine Reflektion des stärker vortherapierten oder kränkeren Kohorte mit VRE sein und VRE ein Surrogatmarker sein.  nur 5 der 12 Kohortenstudien wurden nach Risikofaktoren adjustiert	Die erhöhte Letalität die in der Metaanalyse gezeigt wird, ist nicht auf andere Faktoren wie Grunderkrankung kontrolliert und somit schwer zu interpretieren.	
		25/985	Die Referenz zur 30 Tage Letalität ist eine Gesamtletalität von Patienten die eine VRE Bakteriämie	Ersatzlos streichen.	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			hatten, diese ist jedoch nicht für Grunderkrankungen kontrolliert, noch vergleicht sie diese zur Letalität einer VSE Bakteriämie. Weiterhin impliziert dieser Satz, es handle sich um eine Metanalyse oder Vergleichsstudie. Dies ist nicht der Fall. Die Studie 230 ist keine Studie zum Effekt von VRE auf Letalität, sondern eine Studie zum Vergleich von Linezolid oder Daptomycin bei VRE. Somit hat diese Studie keine Aussagekraft bezüglich des Effektes von Resistenz auf Virulenz bzw. Sterblichkeit.		
		26/999	Die Aussage, dass 18% der Patienten mit VRE ZNS Infektion sterben in der Studie ist zwar wahr, jedoch hat die Case Series Studie von Pintado et al. gezeigt, dass eine ZNS Infektion mit Enterokokken mit einer Letalität von 21 % einhergeht. In dieser Studie waren 140 Patienten eingeschlossen, mit 15 VRE Fällen (19). . Aufgrund dessen ist eine Aussage, dass VRE eine 18% Letalität hat zwar richtig aber ob diese höher ist als bei VSE ist damit weder bewiesen noch der Verdacht nahegelegt.	Entweder Ersatzlos streichen da das Kapitel Outcome von Enterokokken-Infektionen in Abhängigkeit von der Antibiotikaresistenz heißt zu der sich dieser Abschnitt nicht äußert da es keine Vergleichsgruppe gibt.  Ansonsten die Aussage verändern: ZNS Infektion mit VRE haben eine Letalität von ca.18%, welche vergleichbar mit der Letalität von ca. 22 von VSE-ZNS Infektionen ist. Somit ist eine Assoziation von VRE mit einer erhöhten Letalität bei ZNS-Infektionen nicht nachweisbar.	
		26/1001-1007	Auch hier gibt es keine Vergleichsstudie und somit ist aufgrund dieser Studie keine Aussage zu treffen welchen Effekt eine Vancomycin Resistenz auf das Outcome von Endokarditiden hat.	Ersatzlos streichen.	
	<b>2.5</b>	S. 30	Tabelle 4, erste Zeile:	Unklar, möglicherweise bis zu 2 -fach erhöht.	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
	3	S. 30ff	Hier wird darauf hingewiesen, dass Präventionsmaßnahmen zu VRE praktisch immer in Bündeln untersucht wurden und dass die Studienqualität insgesamt schwach ist. Es wird betont, dass für keine einzelne Maßnahme eine erfolgreiche Reduktion von VRE-Infektionen und Kolonisationen nachgewiesen wurde (Seite 30). Es ist deshalb nicht nachzuvollziehen, weshalb dem aktiven Screening allein deswegen, weil es in vielen Bündelmaßnahmen enthalten war, eine besondere Rolle zuzuweisen ist (Seite 37, Zeilen 1252 ff). Auch hier wäre angesichts der negativen Ergebnisse zum Effekt des Screenings in großen randomisierten Studien bei MRSA eine vorsichtiger Haltung angezeigt. Keinesfalls kann es als belegt gelten, dass ein Screening auf VRE zur Reduktion von Infektionen führt.	Kapitel entsprechend umformulieren.	
		30/1168-1171	Hier fehlt bei der Auflistung von zu diskutierenden Bündelkomponenten die Intensivierung der Handhygiene.	Bitte ergänzen.	
		32/1193ff	Tabelle 5	Korrektur entsprechend der Anmerkung.	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p><b>Tabelle 7:</b></p> <p>hier sollten die zwei wichtigsten und größten Studien von Climo et al. (20) und Derde et al. (21) s.o. ergänzt werden - dies waren beides cluster randomized controlled trials - alle zeigten dasselbe Ergebnis: im Vergleich zu täglicher antiseptischer Ganzkörperwaschung mit Chlorhexidin erbrachte Screening und Isolierung von u.a. VRE keinen zusätzlichen Vorteil - die Studien wurden allerdings nur auf ICU und einer KMT durchgeführt.</p> <p>Huang et al. (22) zeigten identische Ergebnisse, die Studie fokussierte jedoch nur auf MRSA</p> <hr/> <p><b>Tabelle 8:</b></p> <p>Eine aktuelle Metaanalyse (Marra et al.) (8) zeigt eine signifikante Reduktion von VRE-Infektionen, wenn Isolierungsmaßnahmen beendet und Alternativen verwendet werden. Diese Studie sollte hier noch integriert werden.</p>		
	3.1.1	37/1252-1256	Ein aktives Screening, welches zur Reduktion von VRE-Infektionen führte, war nur in der Arbeit von Prince Teil eines Bundles, das VRE-Kolonisation oder Infektion vermeiden konnte; die anderen beiden Arbeiten zur Reduktion der Infektionen beinhalteten nur die Maßnahmen intensivierte Flächendesinfektion und Limitierung des Cephalosporin Einsatzes in ihren Bundle. Es gibt also nur eine einzige Arbeit bei dem Screening als Bundle-Maßnahme zur	Dies Aussage in der Box sollte entsprechend angepasst werden und die fehlende Evidenz in Bezug auf Infektionen noch einmal gesondert aufgeführt werden.	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			Infektionsreduktion beitrug, alle anderen Arbeiten untersuchten nur - den Einfluss auf die Transmissionsraten und können daher nicht für eine Argumentation mit Bezug auf Infektionen verwendet werden.		
		38/1329-1331	In dieser Arbeit (Ref.267) wurden 259 Patienten mit intensivierten IC-Maßnahmen mit 184 Patienten mit Standard-IC Maßnahmen verglichen; in der Arbeit werden nur die relativen VRE-Sepsisfälle angegeben, nicht aber die absoluten Zahlen. Man muss bei dieser geringen Patientenzahl vermuten, dass dieser extrem gering war, die Ergebnisse also nicht robust, sondern eher zufällig, da bereits sehr wenige Infektionen die Rate erheblich beeinflussen.		
		38/1332-1337	Diese Studie (Ref. 268) vergleicht retrospektiv Zeiträume von 1991-1996 in USA; es bleibt offen, inwieweit die Ergebnisse von USA von Anfang der 90-ziger auf Deutschland 20 Jahre später überragen werden können.		
	<b>3.1.2</b>	39/1365	Hier würde man sich nach Aufzählung der unterschiedlichen Möglichkeiten eines Screenings, einen Vorschlag für einen eindeutigen Standard wünschen.  In diesem Kapitel fehlt die Daten, dass das Material des Tupfers zum Screening die Detektionsrate signifikant beeinflusst (23).		
		40/1388-	Da wohl die VRE-Dichte im Darm unter einer Antibiotikatherapie zunimmt, steigt die Detektionsrate		



Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
		1391	<p>beim Screening steigt; es besteht daher die Möglichkeit, dass Patienten, die beim initialen Aufnahmescreening negativ waren, zu einem späteren Zeitpunkt positiv werden (z .B. VRE im intra-abdominellen Abstrich); dies wird dann als „nosokomiale Infektion (Fall)“ interpretiert (lag &gt; 72 Stunden im Krankenhaus), obwohl es eigentlich nur ein VRE-Mengenthema im Darm war....</p> <p>Hinzu kommt die generelle Problematik der Definition eines „nosokomialen Falles“ als VRE-Infektion nach 72-stündigem stationärem Aufenthalt - auch wenn international üblich, ist diese Zeitspanne eher eigenmächtig gewählt (vor wenigen Jahren betrug die Zeitspanne noch 48 Stunden und wurde ohne neue Erkenntnisse auf 72 Stunden erhöht)</p>		
		41/1449-1451	<p>In dem gesamten Kapitel „Screening“ ist dies der einzige Hinweis auf Kosten; inzwischen liegen jedoch in vielen Häusern die Kosten für Screening (überwiegend für MRSA aber auch zunehmend für 3- und 4-MRGN) höher als für die mikrobiologische Diagnostik aus klinischem Material; man sollte daher sowohl diesen finanziellen Aspekt als auch den personellen Zeitaufwand adressieren.</p>		
		41/1453	<p>Hier sollte die aktuelle Metaanalyse von Marra et al. (8) mit aufgeführt werden.</p>		
		41/1455-1464	<p>Diese zentralen Aussagen sollten mit Literatur belegt werden; aus den angeführten Arbeiten der unterschiedlichen Tabellen am Anfang dieses Kapitel können diese Kernaussagen nicht geschlussfolgert</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			werden.		
		42/1500-1503	Calfee et al (24) zeigen keine Reduktion von VRE-Infektionen; sie beschreiben nur 90 VRE Infektionen in 5 Jahren: 60 davon HWI, 11 BSI und 2 Enterokokken-Pneumonien (!)		
	<b>3.2</b>	S. 41	Hier wird beschrieben, dass die Effektivität von Unterbringung in Einzelzimmern und der Anwendung von Barrieremaßnahmen aus Studien nicht abgeleitet werden kann. Es bleibt unverständlich, weshalb im Weiteren dennoch Empfehlungen mit hohem Evidenzgrad (Ib) hierzu erfolgen.		
	<b>3.2</b>	41/1455ff	Es wird ausgeführt, dass der Verzicht auf Surveillance-Kulturen und Kontaktisolierung keine negativen Effekte bezüglich der VRE-Akquisition hatte, dass die entsprechenden Studien allerdings methodisch unzureichend waren. Auch wenn dieses Argument richtig ist, so sollte es in der gleichen Weise für die Studien angewendet werden, die einen Effekt von Surveillance und Isolierung beschreiben. Es fehlt hier die Metaanalyse von Marra et al (8), in der 6 Studien zusammengefasst wurden und sogar ein positiver Effekt bezüglich des Verzichts auf Isolierungsmaßnahmen gefunden wurde.		
	<b>3.3.2</b>	45/1610	„Im Rahmen eines Interventionsbündels...“...  Dieser Satz könnte noch klarer formuliert werden.	...Im Rahmen einer Interventionsstudie zur Reduktion der VRE-Inzidenz wurde ein Maßnahmenbündel implementiert, welches schwerpunktmäßig das Händewaschen vor der Einnahme von Mahlzeiten und oralen	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
				Medikamenten beinhaltetete [271].	
	3.3.2	45/1613	„Auch in anderen Bündeln wurden Patienten in die Hygienemaßnahmen einbezogen, zum Beispiel in der Desinfektion der WCs nach deren Verwendung  Dieser Satz könnte noch klarer formuliert werden.	Die Einbeziehung von Patienten in die Umsetzung von Hygienemaßnahmen erfolgte auch in anderen Bündeln. So wurden Patienten gebeten, die Toilette nach deren Benutzung zu desinfizieren.	
		S. 47	Bei den zitierten Studien fehlt noch die Climo-Studie (20). Auch hier zeigt sich ein signifikanter Effekt auf die Reduktion der VRE Aquirierungsrate durch Chlorhexidinwaschungen.	Die Studie von Climo et al. (20) sollte ergänzt werden.	
	3.8	S. 48 /1777ff	Wie von den Autoren beschrieben, scheint es keine Evidenz für einen Benefit von ABS-Interventionen auf die Prävalenz/Selektion von VRE zu geben.  Die hier diskutierten Studien hatten zum Teil nur ein Cycling als Intervention (keine Reduktion) oder es waren gar keine Interventionen (z.B. KISS Daten).  Als Outcome wurde oft die VRE-Akquisition gemessen. Das ist ein ungeeigneter Parameter, da er einer Vielzahl von nur schwer messbaren Einflussfaktoren unterliegt (z.B. Screeningmethode, Händehygiene, VRE-Last uvm.). In einer der zitierten Studien wurden die Enterokokken nicht weiter differenziert; dabei ist die VRE-Rate direkt vom Anteil von E. faecium abhängig. In einer weiteren Studie, die keinen Benefit zeigen		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>konnten, gab es vor und nach der Intervention keine VRE –Nachweise; eine seriöse Aussage ist somit nicht möglich. Insgesamt sind in den Untersuchungen die VRE-Nachweise in klinischen Isolaten gering und das dürfte das Hauptproblem für die fehlende Evidenz sein.</p> <p>Zusammenfassend sind die Studienergebnisse zu ABS und VRE nicht, wie im Entwurf beschrieben, widersprüchlich, sondern es gibt keine adäquaten Untersuchungen, um diese Frage zu beantworten.</p>		
		49/1785-1787	Bitte die Studie von Gouliouris et al. ergänzen (25).		
		50/1848	Die Assoziation zwischen Antibiotic Stewardship und VRE mag zwar nicht eindeutig sein, die Datenlage scheint aber in die Richtung zu zeigen, dass je mehr Antibiotika verwendet werden, desto höher die VRE Rate ist. Somit mögen wir vielleicht die optimale Intervention noch nicht gefunden haben, so ist eine Reduktion der Exposition doch in jedem Falle empfehlenswert.	Die Assoziation zwischen Antibiotikaexposition und VRE scheint sich abzuzeichnen, welche Intervention diese verhindert ist jedoch noch unklar. Trotzdem, ist eine Intervention zur Reduktion vom Einsatz von nicht indizierten sinnvoll und reduziert die Selektion und Induktion von multiresistenten Erregern, wie auch z.B. VRE	
	5	S. 53-60	Insgesamt sind die Empfehlungen unübersichtlich und selbst für Experten nur schwer verständlich. Es bleibt unklar, wie sie in der Praxis umgesetzt werden sollten. Auch die Abbildung auf Seite 54 ist hier nicht hilfreich. Die Kommission empfiehlt, Maßnahmen umzusetzen, die eine weite Verbreitung ausgehend von infizierten Patienten unterbinden, obwohl zuvor dargelegt wurde,	<p>Entsprechend den AWMF Leitlinien, sollte hier mit wissenschaftlich nachvollziehbarer Methodik die aktuelle Literatur vollständig gesichtet und nach klaren Kriterien bewertet werden.</p> <p>Im Ergebnis können so Empfehlungen mit einem transparent definierten Evidenz- und</p>	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>dass in Studien derartige Maßnahmen bisher nicht klar identifiziert werden konnten. In der Konsequenz würde die Anwendung der Empfehlung dazu führen, dass ein Screening und anschließende Maßnahmen bei jedem Auftreten einer VRE-Infektion in einer Klinik angewendet werden müssen. Auch wenn in der Empfehlung komplexe Abstufungen in der Anwendung von unterschiedlichen Maßnahmen vorgenommen werden, würde dies im Endeffekt zu einer flächendeckenden Anwendungsnotwendigkeit führen. Bei VRE-Patienten, die verlegt oder entlassen werden, soll nach den Empfehlungen eine Information weiterführender Einrichtungen über den Trägerstatus erfolgen. Dies wird mit Kategorie 4 belegt („Anforderungen, Maßnahmen und Verfahrensweisen, die durch allgemein geltende Rechtsvorschriften zu beachten sind.“). Damit werden alle Einrichtungen verpflichtet sein, diese Informationen weiterzugeben. Betroffene Patienten werden damit auch außerhalb des Krankhauses speziellen Maßnahmen unterworfen werden, über deren Sinnhaftigkeit und Effektivität keinerlei Informationen vorliegen.</p>	<p>Empfehlungsgrad bewertet werden.</p>	
	5.2	56/1972ff	<p>Eine Schulung von medizinischem Personal (Ärzte/Pflegekräfte) wird in dem hier vorliegenden Positionspapier nicht gegeben. In den Empfehlungen zu multiresistenten Erregern (MRSA: S.717; MRGN: S.1343) als auch in den beiden aktuellsten Empfehlungen der KRINKO zur Prävention von nosokomialen Infektionen (Prävention SSI, S. 460, Prävention CABSII, S.190) wird hingegen die Schulung des medizinischen Personals deutlich betont. Hierbei</p>	<p>Schulung des Personals in ein Maßnahmenbündel mitaufnehmen.</p>	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			<p>erscheint vor allem die Schulung in Maßnahmen der Basishygiene sinnvoll.</p> <p>Es wird hier ein Maßnahmenbündel, bestehend aus 5 einzelnen Maßnahmen zusammengestellt. Üblicherweise besitzt jede einzelne Maßnahme eines Bündels ausreichend Evidenz, um zum Erreichen des entsprechenden Ziels adäquat beizutragen. Im Gegensatz hierzu konnte für keine einzige der hier aufgeführten Maßnahmen eine solche Evidenz gezeigt werden. Dennoch wird dieses Maßnahmenbündel mit dem Evidenzgrad Ib bewertet.</p> <p>Es wird empfohlen, dass mindestens 2 Maßnahmen angewendet werden, wobei auch diese Vorgehensweise weder belegt noch begründet wird.</p> <p>Insgesamt entbehrt dieses Vorgehen einer Wissenschaftlichkeit und Transparenz.</p> <p>Damit ist auch hier in der praktischen Umsetzung damit zu rechnen, dass aufgrund der nicht eindeutigen Empfehlungen und der Unsicherheit der Anwender aus Furcht vor juristischen Konsequenzen ein Maximalprogramm umgesetzt wird.</p>		
	<b>5.3.1</b>	56/2010-2012	<p>Da es für die Maßnahme „Einzelunterbringung“ zur Prävention von VRE-Transmissionen keine einzige Arbeit gibt, sollte diese Empfehlung nicht mit Ib, sondern vielmehr mit Kat III bewertet werden.</p> <p>(Kategorie III: Maßnahmen, über deren Wirksamkeit nur unzureichende oder widersprüchliche Hinweise</p>		

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			vorliegen, deshalb ist eine Empfehlung nicht möglich.)		
		57/2020	Das Tragen von Kitteln und Handschuhen bei jedem Patientenkontakt, wurde nur im Rahmen eines Maßnahmebündels untersucht, nicht jedoch als Einzelmaßnahme. Der Evidenzgrad Ib erscheint daher zu hoch gewählt und entspricht nicht der Definition; Kat II wäre hier angemessen.		
	5.3.3	57/2044-47	<p>Da entsprechend der zitierten Literatur auch <b>Transmissionen</b> von VRE durch die tägliche Körperwaschung mit Chlorhexidin –zumindest auf Intensivstationen- reduziert werden, sollte dies hier ergänzt werden.</p> <p>Entsprechend den KRINKO-Kategorien sollte die Empfehlung zur Anwendung von Chlorhexidinwaschungen zur Vermeidung der VRE-Transmission und Infektionen, zumindest bei Intensivpatienten- Kategorie Ib sein, da sowohl hochwertige epidemiologische Studien (3 cluster randomisierte Studien und eine Interventionsstudie), als auch die entsprechenden Metaanalysen diesen Effekt beschreiben.</p> <p>In 2 aktuellen RCTs ((20) und (21)) war die GWK mit CHG u.a. mit Endpunkt Transmission von VRE gleichwertig mit Screening + Isolierung bei Patienten auf ICU/KMT.</p>	<p>Bitte ergänzen: Reduktion der VRE-Transmissionsrate durch tägliche Waschungen mit Chlorhexidin.</p> <p>Entsprechend der Definition, wäre diese Maßnahme eine Ia Empfehlung.</p>	

Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
	5.3.4	57/2055	<p>Der Erfolg der Patientenschulung als Einzelmaßnahme wurde nicht gezeigt, sondern nur <u>vermutet</u>. In der Diskussion heisst es : „We believe that directly observed hand hygiene-based infection control measures are the simplest and ...“. Hieraus sollte keine Empfehlung mit Evidenzgrad , (s. 5.3.4, Kat.II, S. 57) abgeleitet werden</p> <p>Hinzu kommt, dass selbst für eine „stichprobenartige Beobachtungen von Pat. bei der HD“ hat das Pflegepersonal in der aktuellen Realität keine Zeit hat.</p>	Hier sollte kein Empfehlungsrad angegeben werden.	
	5.4	58/2094	Es ist nicht erkennbar, warum Pat. mit Linezolid-resistenten Enterokokken isoliert werden sollten. Hierzu gibt es keine Studien und daher keine Evidenz. Wie auf S. 15 / 2.2.4 aufgeführt wird, ist diese Resistenz meistens eine Konsequenz von zunehmendem Einsatz von Linezolid.	Bitte Isolierung aus der Empfehlung rausnehmen.	
		59/2103	<p>„Die Surveillance zu erweitern durch mindestens eine der folgenden Maßnahmen: Systematische Testung aller Enterokokken-Isolate aus klinischen Materialien auf Linezolid-Resistenz. Untersuchung der LRE-Prävalenz durch Screening der Patienten.“</p> <p>Dies verursacht der Mikrobiologie und auch den Kliniken unnötige und nicht nachvollziehbare Kosten. Wie im allgemeinen Teil erwähnt wird, sind LRE bzw. LVRE relativ selten und meist liegt eine vorausgegangene Linezolid-Therapie vor. Dies sollte zumindest als erstes hinterfragt werden, bevor weitere Maßnahmen gefordert werden.</p>	Hier sollte auf ein Screening verzichtet werden	
		S. 59	„Spätestens bei Auftreten eines zweiten Falles innerhalb von 3 Monaten, der nosokomial erworben wurde, eine	Diese Empfehlung sollte überdacht werden.	



Einsender	Kapitel	Seite / Zeile	Kommentar	Änderungsvorschlag	Stellungnahme KRINKO
			Prävalenzuntersuchung durchzuführen." Vor solchen personell aufwendigen und kostenträchtigen Aktionen sollte zunächst eine molekularbiologische Untersuchung klären, ob es sich um identische Isolate handelt. Ein Antibiogramm alleine ist nicht aussagekräftig genug		
		S. 59	„Bei Nachweis weiterer Patienten im Prävalenzscreening eine Ausbruchuntersuchung einzuleiten (Kat. IB).“ Hier sollte mit molekularbiologischen Methoden eine Stammidentität gezeigt werden		
	<b>5.5</b>	59/2123-2124	Bei ALLEN Patienten, vor allen denen die Langzeitpatienten sind, sollte eine konsequente Basishygiene eingehalten werden.	Zur konsequenten Kolonisations- und Infektionsprävention sollte bei allen Patienten eine konsequente Basishygiene durchgeführt werden.	
		59/2128-2130	Wieso alle Isolate auf eine aufgetretene Resistenz gegen eine neue Substanz getestet werden sollen, ist unklar. Das mag epidemiologisch wichtig sein, hat jedoch bei einem VSE klinisch keine Relevanz.	Nachdem eine Resistenz bei Enterokokken sowohl auf Vancomycin als auch auf ein weiteres neues Reserveantibiotikum aufgetreten ist, sollten alle klinisch relevanten Isolate auf mindestens zwei Reserveantibiotika getestet werden und die empirische Therapie bei gehäuftem auftreten dementsprechend angepasst werden.	
		59/2132	„Spätestens nach der zweiten Identifikation...“	Die Evidenz für diese Empfehlung ist unklar und sollte daher überdacht werden.	

**Tabelle A:** Kolonisations- und Infektionsraten in hämatologischen und onkologischen gemischten Populationen

<b>Autor</b>	<b>Journal</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Land</b>	<b>Inzidenz Kolonisierung (%)</b>	<b>Inzidenz Blutstrominfektionen (%)</b>	<b>Population</b>
Liss(26)	Infection	2008-2009	Deutschland	90/513 (17,5)	1/513 (0,2)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
Cho(5)	BMC Inf. Dis.	2009-2010	Süd Korea	-	24/1.587 (1,5)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
Gedik(27)	J Infect Dev Ctries	2010-2012	Türkei	50/126 (39,7)	2/126 (1,6)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
Rosko(28)	Leuk & Lymph	1998-2011	USA	-	48/2.581 (1,9)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
Chen(29)	IJAA	2008-2013	Taiwan	-	55/2.083 (2,6)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
Biehl(30)	ECCMID 2018	2016	Deutschland	299/3.079 (9,7)	6/203 (0,2)	Hämatologisch/ onkologisch gemischt
				<b>439/3.718 (11,8)</b>	<b>136/9.969 (1,4)</b>	<b>Gesamt</b>

**Tabelle B:** Kolonisations- und Infektionsraten in hämatologischen Hochrisikopopulationen

<b>Autor</b>	<b>Journal</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Land</b>	<b>Inzidenz Kolonisierung (%)</b>	<b>Inzidenz Blutstrominfektionen (%)</b>	<b>Population</b>
Kamboj(31)	BBMT	2008-2009	USA	68/247 (27,5)	23/247 (9,3)	Allogene SZT
Ornstein(32)	Leuk & Lymph	2000-2008	USA	-	37/350 (10,6)	Induktion akute Leukämie
Tavadze(33)	BMT	1997-2011	USA	-	76/750 (10,0)	allogene SZT
Vydra(3)	CID	2004-2008	USA	173/752 (23,0)	93/752 (12,4)	allogene SZT
Ford(34)	ICHE	2006-2012	USA	82/214 (38)	15/214 (7,0)	Induktion akute Leukämie
Ford(35)	TID	2006-2014	USA	108/300 (36)	9/300 (3,0)	Autologe SZT
Satlin(36)	Leuk & Lymph	2007-2011	USA	-	56/352 (15,9)	Allogene SZT
Webb(37)	CID	2006-2014	USA	274/664 (41,3)	43/664 (6,5)	Induktion akute Leukämie
Hefazi(38)	Transpl Infect Dis	2004-2014	USA	106/203 (52,2)	11/203 (5,0)	Allogene SZT
				<b>811/2.380 (34,1)</b>	<b>363/3.832 (9,5)</b>	<b>Gesamt</b>

SZT=Stammzelltransplantation

## TEIL 3

### ANMERKUNGEN ZUR METHODIK

Vor dem Hintergrund der in §23 Infektionsschutzgesetz geregelten Aufgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und insbesondere der sich aus den im Abschnitt (3) definierten Konsequenzen, ist sicherzustellen, dass die Empfehlungen der Kommission den Ansprüchen und Qualitätsindikatoren der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) genügen. Die aktuell vorgelegte Empfehlung der KRINKO zu Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen weicht jedoch in wesentlichen Punkten von diesen gut begründeten und international akzeptierten Qualitätsansprüchen ab. So sind insbesondere folgende Aspekte zu bemängeln:

1. Vor dem Hintergrund der medikolegalen Bedeutung der durch die KRINKO vorgelegten Empfehlungen sind systematische und vollständige *de novo* Literaturrecherchen (einschließlich detaillierter Beschreibungen der Suchstrategien, der Auflistung der verwendeten Suchbegriffe und Quellen (elektronische Datenbanken, Datenbanken systematischer Übersichtsarbeiten, von Hand durchsuchte Fachzeitschriften, Kongressberichte und andere Leitlinien)) mit daraus folgenden Evidenztabellen zu erstellen. Diese Aspekte sind im methodischen Teil darzustellen. Die Kriterien für eine strukturierte Konsensfindung sind zu benennen. Der Verweis (Zeile 2152-53), dass „die Empfehlung“ ... „ durch die Arbeitsgruppe vorbereitet und nach ausführlicher Diskussion in der Kommission abgestimmt“ wurde, erscheint nicht ausreichend.
2. Für die Kategorisierung der Empfehlungen wird durch die KRINKO ein nach wissenschaftlichen Kriterien weder national noch international gebräuchliches Klassifikationssystem („Die 179 Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – 180 Aktualisierung der Definitionen“ von 2010“, Literaturstelle 18) verwandt.

Kategorie IA: Diese Empfehlung basiert auf gut konzipierten systematischen Reviews oder einzelnen hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien.
Kategorie IB: Diese Empfehlung basiert auf klinischen oder hochwertigen epidemiologischen Studien <b>und</b> strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.
Kategorie II: Diese Empfehlung basiert auf hinweisenden Studien/Untersuchungen <b>und</b> strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.
Kategorie III: Maßnahmen, über deren Wirksamkeit nur unzureichende oder widersprüchliche Hinweise vorliegen, deshalb ist eine Empfehlung nicht möglich.
Kategorie IV: Anforderungen, Maßnahmen und Verfahrensweisen, die durch allgemein geltende Rechtsvorschriften zu beachten sind.

Ein wesentlicher Kritikpunkt ist, dass diese Klassifikation nicht berücksichtigt, dass zu einer definierten Fragestellungen Studien mit heterogenen Ergebnissen vorliegen können.

Im Unterschied dazu verwendet die AWMF und alle großen wissenschaftlichen Fachgesellschaften die sogenannten Oxford-Kriterien (siehe nachstehende Abbildung), die in fünf verschiedene Evidenzgrade differenziert:

OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

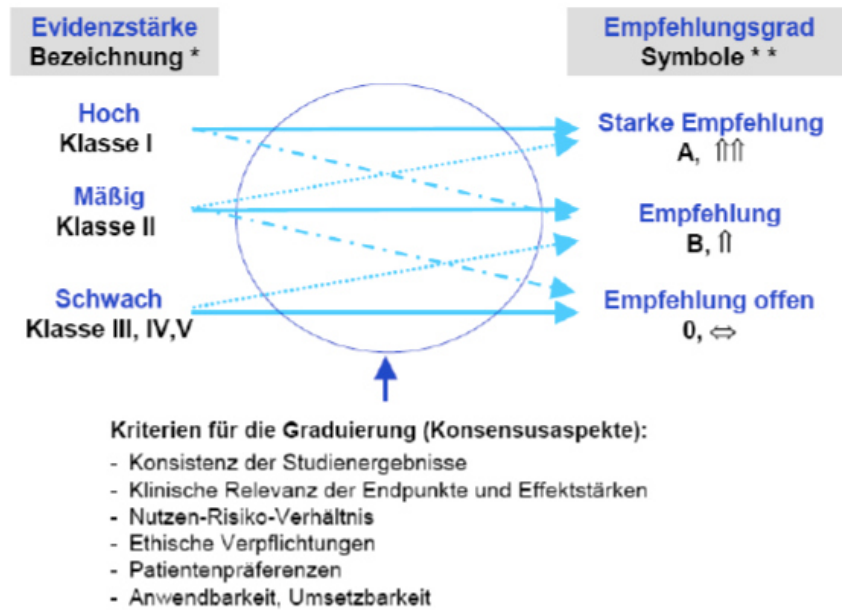
Aus dieser Kategorisierung können sich folgende Empfehlungsgrade ergeben:

- Grad A, „Soll“-Empfehlung: zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzstufen Ia und Ib)
- Grad B, „Sollte“-Empfehlung: gut durchgeführte, aber nicht randomisierte klinische Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzstufen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
- Grad C, „Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III, wenn keine direkt anwendbaren klinischen Studien von guter Qualität verfügbar waren.

Wesentlicher Vorteil bei der Verwendung der AWMF-Systematik wäre auch, dass die KRINKO bei der Überführung der Evidenzstärke in Empfehlungsgrade aus den in unten stehender Abbildung dargestellten Gründen auf- oder abwerten kann. Ein entsprechendes Vorgehen würde zu einer deutlichen Transparenzsteigerung und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungsfindung und des daraus resultierenden Empfehlungsgrades führen. Ein entsprechendes Vorgehen müsste natürlich im Text begründet werden. Letztendlich würde dieses Vorgehen aber zu einer höheren Akzeptanz und Adhärenz zu den Empfehlungen führen.

Graduierung von Empfehlungen nach: Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien Methodenreport. ÄZQ, Berlin (<http://www.methodik.n-v-l.de/>)

Von der Evidenz zur Empfehlung:  
 Visualisierung der klinischen Beurteilung  
 als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung



\*Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine

\*\*Symbole der Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Vor diesem Hintergrund ist die Terminologie der Empfehlungen dem Evidenzgrad anzupassen und nicht stereotyp zu formulieren „die Kommission empfiehlt, dass...“.

Hintergrund dieser Anmerkungen, dass insbesondere bei Studien mit kontroversen Ergebnissen zu einer Fragestellung eine nachvollziehbare Begründung der Entscheidungsfindung in einer Empfehlung gegeben ist. So wird z. B. in Zeile 1455-1458 der vorgelegten Empfehlung ausgeführt, dass „durch Unterbringung in Einzelzimmern in Verbindung mit Barrieremaßnahmen (Kontaktisolierung) auf der Basis von Surveillancekulturen“ ... „in vielen Studien eine Reduktion von VRE-Infektionen und horizontaler Transmission erreicht“ wurde. „Dieser Effekt konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden“. Trotz dieser kontroversen Datenlage, wird (siehe Zeile 2010-2013) eine „Isolierung (Einzelzimmer/Kohorte) aller Träger (infiziert oder kolonisiert) oder Träger mit erhöhtem Risiko für eine Umgebungskontamination“ empfohlen. Weiterhin wird ausgeführt, dass „für die Isolierung von VRE-Trägern Zimmer mit eigener Nasszelle zu verwenden (Kat. IB)“ sind. Es ist nicht nachvollziehbar, wie sich die Kategorie IB- Empfehlung bei widersprüchlicher Datenlage ergeben hat.

## REFERENZEN

1. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, Chang FY. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. *Microb Drug Resist*. 2004 Summer;10(2):177-83. PubMed PMID: 15256034.
2. Amberpet R, Sistla S, Parija SC, Rameshkumar R. Risk factors for intestinal colonization with vancomycin resistant enterococci: A prospective study in a level III pediatric intensive care unit. *J Lab Physicians*. 2018 Jan-Mar;10(1):89-94. PubMed PMID: 29403213. Pubmed Central PMCID: PMC5784302.
3. Vydra J, Shanley RM, George I, Ustun C, Smith AR, Weisdorf DJ, et al. Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):764-70. PubMed PMID: 22693346. Pubmed Central PMCID: Pmc3657510. Epub 2012/06/14. eng.
4. Schwab F, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS one*. 2018;13(3):e0194210. PubMed PMID: 29518133. Pubmed Central PMCID: PMC5843291. Epub 2018/03/09. eng.
5. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Kwon JC, Kim SH, Choi JK, et al. Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2013 Oct 29;13:504. PubMed PMID: 24164924. Pubmed Central PMCID: Pmc3870976. Epub 2013/10/30. eng.
6. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after meticillin-resistant and meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):967-75. PubMed PMID: 25185461.
7. Kampmeier S, Knaack D, Kossow A, Willems S, Schliemann C, Berdel WE, et al. Weekly screening supports terminating nosocomial transmissions of vancomycin-resistant enterococci on an oncologic ward - a retrospective analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2017;6:48. PubMed PMID: 28515904. Pubmed Central PMCID: PMC5434525. Epub 2017/05/19. eng.
8. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: A systematic literature review and meta-analysis. *American journal of infection control*. 2018 Mar;46(3):333-40. PubMed PMID: 29031432. Epub 2017/10/17. eng.
9. Shenoy ES, Lee H, Hou T, Ware W, Ryan EE, Hooper DC, et al. The Impact of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Flags on Hospital Operations. *Infection control and hospital epidemiology*. 2016 Jul;37(7):782-90. PubMed PMID: 27019995. Pubmed Central PMCID: PMC4920697. Epub 2016/03/30. eng.
10. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *The Journal of hospital infection*. 2010 Oct;76(2):97-102. PubMed PMID: 20619929. Epub 2010/07/14. eng.
11. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *American journal of infection control*. 2009 Mar;37(2):85-93. PubMed PMID: 19249637. Pubmed Central PMCID: PMC3557494. Epub 2009/03/03. eng.
12. Saint S, Higgins LA, Nallamotheu BK, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *American journal of infection control*. 2003 Oct;31(6):354-6. PubMed PMID: 14608302. Epub 2003/11/11. eng.
13. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, et al. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive care medicine*. 2013 Dec;39(12):2153-60. PubMed PMID: 23995982. Epub 2013/09/03. eng.
14. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *Jama*. 2003 Oct 8;290(14):1899-905. PubMed PMID: 14532319. Epub 2003/10/09. eng.
15. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2013 Nov 14;369(20):1883-91. PubMed PMID: 24224622. Pubmed Central PMCID: PMC4041367. Epub 2013/11/15. eng.
16. Price JR, Cole K, Bexley A, Kostiou V, Eyre DW, Golubchik T, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):207-14. PubMed PMID: 27863959. Pubmed Central PMCID: PMC5266793. Epub 2016/11/20. eng.

17. Price JR, Golubchik T, Cole K, Wilson DJ, Crook DW, Thwaites GE, et al. Whole-genome sequencing shows that patient-to-patient transmission rarely accounts for acquisition of *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Mar;58(5):609-18. PubMed PMID: 24336829. Pubmed Central PMCID: Pmc3922217. Epub 2013/12/18. eng.
18. Ong DS, Bonten MJ, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 Nov 1;61(9):1413-20. PubMed PMID: 26179013. Epub 2015/07/17. eng.
19. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine*. 2003 Sep;82(5):346-64. PubMed PMID: 14530784. Epub 2003/10/08. eng.
20. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):533-42. PubMed PMID: 23388005. Pubmed Central PMCID: Pmc5703051. Epub 2013/02/08. eng.
21. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJJ, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):31-9. PubMed PMID: 24161233. Pubmed Central PMCID: Pmc3895323. Epub 2013/10/29. eng.
22. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *The New England journal of medicine*. 2013 Jun 13;368(24):2255-65. PubMed PMID: 23718152. Epub 2013/05/31. eng.
23. Warnke P, Warning L, Podbielski A. Some are more equal—a comparative study on swab uptake and release of bacterial suspensions. *PloS one*. 2014;9(7):e102215. PubMed PMID: 25010422. Pubmed Central PMCID: Pmc4092111. Epub 2014/07/11. eng.
24. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, Germanson TP, Farr BM. Control of endemic vancomycin-resistant *Enterococcus* among inpatients at a university hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003 Aug 1;37(3):326-32. PubMed PMID: 12884155. Epub 2003/07/29. eng.
25. Gouliouris T, Warne B, Cartwright EJP, Bedford L, Weerasuriya CK, Raven KE, et al. Duration of exposure to multiple antibiotics is associated with increased risk of VRE bacteraemia: a nested case-control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018 Mar 13. PubMed PMID: 29548009. Epub 2018/03/17. eng.
26. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fatkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012 Dec;40(6):613-9. PubMed PMID: 22665143. Epub 2012/06/06. eng.
27. Gedik H, Yildirmak T, Simsek F, Kanturk A, Arica D, Aydin D, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization and bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Sep 12;8(9):1113-8. PubMed PMID: 25212075. Epub 2014/09/13. eng.
28. Rosko AE, Corriveau M, Suwantararat N, Arfons L, Treasure M, Parker P, et al. Vancomycin-resistant enterococci infection: not just for the transplanted. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jun;55(6):1320-5. PubMed PMID: 24024476. Epub 2013/09/13. eng.
29. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, Chang CY. Clinical and microbiological characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bloodstream infection in Central Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(49):e9000. PubMed PMID: 29245276. Pubmed Central PMCID: PMC5728891.
30. Biehl L, Higgins P, Stemler J, Gillis M, Peter S, Dörfel D, et al., editors. Impact of single room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of vancomycin-resistant enterococci in a high-risk setting (CONTROL study). *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 2018; Madrid.
31. Kamboj M, Chung D, Seo SK, Pamer EG, Sepkowitz KA, Jakubowski AA, et al. The changing epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Nov;16(11):1576-81. PubMed PMID: 20685257. Pubmed Central PMCID: Pmc3670412. Epub 2010/08/06. eng.
32. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, Elson P, Tiu RV, Sauntharajah Y, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2536-42. PubMed PMID: 25563427. Epub 2015/01/08. eng.



33. Tavadze M, Rybicki L, Mossad S, Avery R, Yurch M, Pohlman B, et al. Risk factors for vancomycin-resistant enterococcus bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Oct;49(10):1310-6. PubMed PMID: 25111516. Epub 2014/08/12. eng.
34. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: different patterns in patients with acute myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. *Infection control and hospital epidemiology.* 2015 Jan;36(1):47-53. PubMed PMID: 25627761. Epub 2015/01/30. eng.
35. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, Snow GL, Webb BJ, Konopa KL, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015 Oct;17(5):688-94. PubMed PMID: 26256692. Epub 2015/08/11. eng.
36. Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, Shore TB, van Besien K, Jenkins SG, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma.* 2014 Dec;55(12):2858-65. PubMed PMID: 24559288. Pubmed Central PMCID: Pmc4316723. Epub 2014/02/25. eng.
37. Webb BJ, Healy R, Majers J, Burr Z, Gazdik M, Lopansri B, et al. Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(12):1753-9. PubMed PMID: 28369204. Epub 2017/04/04. eng.
38. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, Partain DK, Patel R, Razonable RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2016 Dec;18(6):913-20. PubMed PMID: 27642723. Epub 2016/09/20. eng.

## Interessenkonflikte der beteiligten Personen

Alexander Brinkmann (BDA): Forschungsförderung von Fresenius Medical Care, Vortragshonorare von Fresenius Medical Care, Grünenthal GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, LADR-Labor Bremen, Laborbetriebsgesellschaft Dr. Dirkes-Kersting mbH, Gelsenkirchen, Labor Volkmann, Karlsruhe

Gernot Marx (DGAI): Beratertätigkeiten für BBraun Melsungen und Adrenomed, Vortragshonorare von BBraun Melsungen, Biotest und Adrenomed, Forschungsgelder von BBraun Melsungen, Biotest und Adrenomed

Jürgen Bauer (DGG): keine

Frauke Mattner (DGHM): Keine

Georg Häcker (DGHM): Keine

Gerd Fätkenheuer (DGI): Beratertätigkeiten für Janssen, BMS, Merck-Serono, MSD, Pfizer, Roche, Gilead, Shionogi; Vortragshonorare von Janssen, BMS, Merck-Serono, MSD, Astellas, Pfizer, Akademie für Infektionsmedizin, Med Update; Forschungsgelder von Gilead, Janssen, ViiV, MSD, BMS, Genentech; DZIF, BMBF

Sebastian Lemmen (DGI): Vortragshonorar von Pfizer, MSD; Forschungsgelder: Innovationsfond, DZIF

Maria Vehreschild (DGI, DGHO): Beratertätigkeiten für Alb-Fils Kliniken Göppingen GmbH, Astellas Pharma, MaaT Pharma und MSD/Merck; Vortragshonorare von Astellas Pharma, Basilea, Gilead Sciences, Merck/MSD, Organobalance und Pfizer; Forschungsgelder von 3M, Astellas Pharma, DaVolterra, Gilead Sciences, Merck/MSD, Morphochem, Organobalance, und Seres Therapeutics

Tilman Sauerbruch (DGIM): keine

Reimer Riessen (DGIIN): keine

Reinhard Berner (DGKJ): Vortragshonorare: med update GmbH; Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes und Jugendlichen e.V.; Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte LV Thüringen u. LV Berlin e.V. (Congress Company Jaenisch, Hamburg; RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, Gräfelfing); Fa. Infectopharm, Heppenheim; Fa. Nestlé Nutrition, Frankfurt; Forschungsgelder: EU; DFG; BMBF; Innovationsfonds; Helmholtzzentrum München; Fa. Merck/Cubist Pharmaceuticals; Fa. Novartis; Fa. Parexel; honorierte Autoren- bzw. Herausgeberschaften: Fa Infectopharm, Heppenheim; Verlag Springer-Medizin, Heidelberg; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart; Verlag De Gruyter, Berlin.

Matthias Girndt (DGfN): Beratertätigkeit/Vortragshonorare von Amgen, Sanofi, Vifor Fresenius, Hexal, Baxter

Peter Berlit (DGN): keine

Johannes Hübner (DGPI): Beratertätigkeiten für Janssen, MSD, Pfizer, Vortragshonorare von Janssen, MSD, Pfizer, Beratungszentrum für Hygiene, Forschungsgelder von EU (Horizon2020), AOK Bayern, Landesamt für Gesundheit und Lebensmittel (Bayern)

Mathias Pletz (DGP): Teilnahme an einem Advisory Board von BD

Stellungnahme zur Empfehlung der KRINKO "Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen", 9.5.2018

Andreas Stallmach (DGVS): Beratertätigkeiten: Abbvie, Astellas, Braun, Biogen, CLS Behring, Hexal, Hospira, Janssen, Mundipharma, MSD, Norgine, Pfizer, Summit Therapeutics, Takeda, Tillots Pharma  
Vortragstätigkeiten: Astellas, Abbvie, Falk Foundation, Medical Tribune, Mundipharma, MSD, Recordati Pharma, Shield Therapeutics, Takeda.  
Forschungsunterstützung: Abbvie

Werner Solbach (PEG): keine