

## 1. EINLEITUNG

Methicillin-resistente Stämme der Spezies *Staphylococcus aureus* (MRSA) wurden erstmals 1961 in Großbritannien beschrieben [1,2]. Das semisynthetische Penicillin Methicillin wurde erst zwei Jahre zuvor in den klinischen Gebrauch eingeführt. Nach zunächst sporadischem Vorkommen ereignete sich 1967 der erste MRSA-Ausbruch in einem Krankenhaus in Boston [3], dem zahlreiche weitere Ausbrüche in den USA, Europa und Australien folgten. Mittlerweile kommt MRSA weltweit und mit steigender Inzidenz vor [4-8].

Die Daten der überregionalen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur Erfassung der Resistenzsituation in Deutschland zeigen einen Anstieg der MRSA-Proportion gemessen an allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten ausgehend von 1,7 % im Jahre 1990 auf 12,9 % 1995, 15,2 % 1998 und 20,7 % im Jahre 2001 [9-11]. Ebenso zeigen die Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems (EARSS) einen Anstieg des MRSA-Anteils in Blutkulturen. 1999 betrug dieser Anteil 9,6 %, im Jahre 2002 bereits 19,4 % [12]. Im europäischen Vergleich sind in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern die MRSA-Prävalenzen mit weniger als 1-2 % sehr niedrig. Am höchsten ist die MRSA-Prävalenz mit über 30 % in den südeuropäischen Staaten wie Spanien, Italien, Frankreich und Griechenland [4,12-13].

Die steigende MRSA-Prävalenz ist von großer Bedeutung, da *Staphylococcus aureus* dritthäufigster Erreger von nosokomialen Infektionen ist. Bei nosokomialen Septikämien ist *Staphylococcus aureus* sogar der häufigste Erreger [14]. In Analogie zu der weltweit steigenden MRSA-Prävalenz ist auch die Inzidenz nosokomialer MRSA-Infektionen auf Intensivstationen gestiegen [15,16]. In Deutschland betrug der Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen von allen nosokomialen *Staphylococcus aureus* Infektionen 8,0 % im Jahre 1997, im ersten Halbjahr 2002 bereits 29,5 % [16].

Methicillin-Resistenz entsteht durch das Vorhandensein des *mecA*-Gens, welches für das veränderte Penicillin-Bindeprotein PBP2a mit verminderter Affinität für sämtliche Betalaktamantibiotika kodiert, sowie das Vorhandensein der *fem*-Genfamilie (factor essential for the expression of methicillin resistance), ohne deren Aktivität die Methicillinresistenz phänotypisch nicht ausgebildet werden würde [17]. Da der Transfer des das *mecA*-Gen enthaltenden Staphylococcal cassette Chromosoms (SCC*mec*) von einem Methicillin-resistenten Stamm auf einen Methicillinsensiblen *Staphylococcus aureus*-Stamm ein seltenes Ereignis darstellt, ist die MRSA-Weiterverbreitung auf die Ausbreitung von wenigen MRSA-Klonen zurückzuführen [18]. Neben

der obligaten Resistenz gegen sämtliche Betalaktamantibiotika können weitere Resistenzen bestehen (Multiresistenz), zum Beispiel gegen Makrolide, Fluorchinolone oder Aminoglykoside. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zum therapeutischen Einsatz von Reserveantibiotika. Hierfür werden bei einer MRSA-Infektion Rifampicin, die Glycopeptide Vancomycin oder Teicoplanin, das Oxazolidinon Linezolid (Zyvoxid®) oder das Streptogramin Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) verwendet. Nachteilig beim Einsatz des Vancomycins sind die geringe therapeutische Breite und die potentiellen Nebenwirkungen wie die Nephrotoxizität, Ototoxizität und Neutropenie [19,20]. Die Kontrolle der Plasmaspiegel ist daher zwingend. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation [19,20] ist eine intravenöse Applikation und somit ein stationärer Aufenthalt erforderlich. Der frequente Einsatz des Vancomycins zur Behandlung von MRSA-Infektionen und der Einsatz von Vancomycin in der empirischen Antibiotikatherapie als Mittel der ersten Wahl bei vermuteten *Staphylococcus aureus*-Infektionen in den USA und anderen Ländern hat bereits zum Auftreten von Glykopeptid-intermediären *Staphylococcus aureus*-Stämmen (GISA) geführt [21-26]. Auch der erste Fall einer Infektion mit einem Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) ist bereits beschrieben worden [27]. Die neu eingeführten und im Vergleich zum Vancomycin nebenwirkungsärmeren Substanzen Quinupristin/Dalfopristin und Linezolid sind mit hohen Tagestherapiekosten verbunden und auch resistente MRSA-Stämme gegen diese Substanzen sind bereits aufgetreten [28,29].

Zwischen Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen waren in vielen Studien keine Unterschiede in der Pathogenität und der Virulenz nachweisbar [30,31]. Daher stellte sich die Frage, ob allein die häufigeren Nebenwirkungen der Reserveantibiotika mit deren höheren assoziierten Kosten spezifische Maßnahmen zur Verhinderung der MRSA-Ausbreitung rechtfertigen [32-33]. In zwei neueren Metaanalysen wurde die Frage bezüglich der Pathogenitätsunterschiede zwischen MRSA und dem Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) erneut untersucht. Verglichen wurden Patienten mit nosokomialer Sepsis. Die Letalität war bei MRSA-Septikämien im Vergleich zu den MSSA-Septikämien statistisch signifikant erhöht [34,35]. Dies ist wahrscheinlich nicht auf spezifische Erregereigenschaften zurückzuführen, sondern beruht eher auf den niedrigeren Gewebespiegeln der bei MRSA-Infektionen eingesetzten Antibiotika [34,35].

Nosokomiale MRSA-Infektionen sind im Vergleich zu Infektionen mit MSSA mit einer längeren Krankenhausverweildauer und mit höheren Kosten verbunden [36-40]. Bei endemischem MRSA-Vorkommen erhöht sich die Häufigkeit aller *Staphylococcus aureus*-Infektionen [41-43]. Das bedeutet, dass Infektionen mit sensiblen *Staphylococcus aureus* nicht durch MRSA-

Infektionen ersetzt werden. Zusatzkosten entstehen somit auch durch die erhöhte Fallzahl von Patienten mit behandlungspflichtigen *Staphylococcus aureus*-Infektionen.

Die Weiterverbreitung von MRSA erfolgt hauptsächlich in Krankenhäusern. Übertragungen außerhalb medizinischer Institutionen gewinnen jedoch an Bedeutung [44]. In Krankenhäusern stellt ein MRSA-infizierter oder MRSA-kolonisierter Patient das größte Erregerreservoir dar. Die intrahospitale Transmission von einem MRSA-Träger als Infektionsquelle erfolgt am häufigsten über die Hände des medizinischen Personals [45,46]. Aerogene Übertragungen und eine Transmission über die unbelebte Materie sind von untergeordneter Bedeutung [46]. Die Einschleppung von MRSA in eine medizinische Institution erfolgt im Allgemeinen durch die Aufnahme eines mit MRSA-infizierten oder MRSA-kolonisierten Patienten [46]. Die Einschleppung von MRSA durch kolonisiertes Personal ist weniger bedeutsam [46]. Die Durchführung von Kontaktisierungsmaßnahmen bei MRSA-Trägern senkt die Transmissionshäufigkeit signifikant (Odds Ratio 15,6) [47]. Weitere Maßnahmen zur Verhinderung der Weiterverbreitung beinhalten die mikrobiologische Untersuchung von Kontaktpersonen und des Personals, die Dekolonisation von MRSA-Trägern mittels topischer Mupirocinapplikation und Waschung mit antiseptischer Seife, das strikte Einhalten von Basishygienemaßnahmen (hygienische Händedesinfektion) sowie Personalschulungen [30,48-50].

Gezielte mikrobiologische Diagnostik bei stationärer Aufnahme (Screening) ist die einzige Möglichkeit, asymptomatische MRSA-Träger frühestmöglich zu erkennen. Unterschieden wird ein Screening sämtlicher stationärer Patienten (generelles Screening) von einem selektiven Screening, bei dem nur Patienten mit Risikofaktoren auf das Vorhandensein von MRSA untersucht werden. Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation oder -Infektion bei stationärer Aufnahme variieren in Abhängigkeit von der untersuchten Population. Zu den Risikofaktoren gehören: Hautläsionen, Anlage von Dauerkathetern (zum Beispiel transurethrale Dauerkatheter, perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonden [PEG], Trachealkanülen), Diabetes mellitus, vorangegangene Antibiotikatherapie, Aufenthalt in Alten- und Pflegeheimen, vorangegangene Krankenhausaufenthalte und eine frühere MRSA-Infektion oder MRSA-Kolonisation [30,51-55]. Ein generelles Screening aller Patienten ist kosten- und personalintensiv und daher leichter realisierbar in Krankenhäusern mit geringer Anzahl stationärer Aufnahmen, unter Studienbedingungen oder bei Beschränkung des Screenings auf Risikobereiche wie Intensivstationen, Verbrennungs- oder Dialysezentren. Zweitens wird unterschieden zwischen einem krankenhausweiten Screening und einem Screening in Risikobereichen, also auf Stationen mit hoher MRSA-Prävalenz. Dies

sind typischerweise Intensivstationen, Verbrennungs- und Dialysezentren und onkologische Stationen. Das Screening kann sich auf mikrobiologische Diagnostik beschränken, es kann aber auch mit der Durchführung einer präventiven Kontaktisolierung bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes kombiniert werden, um die MRSA-Transmission frühestmöglich zu reduzieren. Ob und in welcher Form ein Screening in einem Krankenhaus durchgeführt wird, sollte sinnvollerweise in Abhängigkeit von der MRSA-Epidemiologie in der jeweiligen Institution entschieden werden.

Ein selektives Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme mit präventiver Kontaktisolierung bis zum MRSA-Ausschluss wird in den Niederlanden, den skandinavischen Ländern, Großbritannien und Neuseeland offiziell empfohlen [30,56,57]. In den USA wird ein selektives Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme lediglich von der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [48] empfohlen, nicht jedoch von der amerikanischen Gesundheitsbehörde CDC (Center for Disease Control). In den Niederlanden wird das Screening bei stationärer Aufnahme landesweit konsequent durchgeführt und detektierte MRSA-Träger werden konsequent dekolonisiert. Mit dieser „search-and-destroy“-Strategie kann im Falle eines Ausbruches die Zahl der intrahospitalen Transmissionen reduziert werden [58]. In Deutschland empfiehlt das Robert-Koch-Institut [49] ein Screening bei Wiederaufnahme von Patienten mit früherer MRSA-Infektion oder -Kolonisation und bei Aufnahmen und Verlegungen aus Einrichtungen mit bekanntem oder mutmaßlichem MRSA-Vorkommen (Dialyseeinrichtungen, Pflegeheime, ausländische Krankenhäuser und Krankenhäuser mit hoher MRSA-Prävalenz). Eine präventive Kontaktisolierung wird nur bei Wiederaufnahme von Patienten mit MRSA in der Anamnese empfohlen [49]. Ein großer Teil aller MRSA-Patienten kann bereits durch Screening bei stationärer Aufnahme detektiert werden [53-55,59-61]. Bei endemischem MRSA-Vorkommen scheint bei geeigneter Definition der Risikogruppen kein Unterschied zwischen der Sensitivität eines selektiven Screenings und der eines generellen Screenings zu bestehen [62].

Die Durchführung des Screenings ist unter anderem umstritten [63-67], weil bisher keine kontrollierten Studien existieren, die den Einfluss eines Screenings auf die Häufigkeit nosokomialer MRSA-Transmissionen oder die Inzidenz nosokomialer MRSA-Infektionen untersucht haben. Die meisten zum MRSA-Screening publizierten Arbeiten haben entweder rein deskriptiven Charakter [51-55,68-77] oder es wurden neben dem Screening weitere Maßnahmen zur Verhinderung der MRSA-Ausbreitung neu eingeführt oder verändert [42, 78-84], so dass aufgrund vermengter Effekte keine Aussage über die Wirksamkeit des Screenings möglich ist.

Es gibt mehrere Zielgrößen, um die Effektivität eines MRSA-Screeningprogrammes zu untersuchen: die Häufigkeit aller MRSA-Patienten, die Häufigkeit der MRSA-Transmissionen und die Häufigkeit von nosokomialen MRSA-Infektionen. Durch die aktive Suche nach MRSA-Patienten bei stationärer Aufnahme mittels Screening werden möglicherweise mehr MRSA-Patienten detektiert, als ohne das Screening beobachtet würden. Aus diesem Grunde und aufgrund der steigenden MRSA-Prävalenz in Deutschland scheint die Anzahl aller MRSA-Patienten als Zielgröße ungeeignet, da eine Reduktion der Häufigkeit aller MRSA-Patienten unter diesen Umständen durch das Screening unwahrscheinlich erscheint und daher keine Rückschlüsse auf die Effektivität des Screenings möglich sind oder falsche Schlüsse gezogen würden. Um Aussagen über die MRSA-Transmission im Krankenhaus zu treffen, wäre eine mikrobiologische Untersuchung aller Patienten bei stationärer Aufnahme sowie erneut bei Entlassung notwendig. Bei einem krankenhausweiten Screening wäre dies mit einem hohen materiellen und personellen Aufwand verbunden. Im Gegensatz zur asymptomatischen MRSA-Kolonisation verursachen MRSA-Infektionen klinische Infektionszeichen und sind daher leicht diagnostizierbar, wenn aufgrund der klinischen Infektionszeichen eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt wird. Risikofaktoren für eine nosokomiale MRSA-Infektion sind ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, die Applikation von Breitspektrumantibiotika, Aufenthalt auf einer Intensivstation, Wunden nach operativen Prozeduren und die akzidentelle Exposition mit einem MRSA-Träger [85]. Da nosokomiale MRSA-Infektionen mit einer längeren Krankenhausverweildauer, einer höheren Morbidität und Mortalität sowie höheren Kosten verbunden sind [34-40], ist ihre Prävention von besonderer Bedeutung.

Die vorliegende Kohortenstudie untersucht, ob durch ein krankenhausweites selektives Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme mit präventiver Kontaktisolierung bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes nosokomiale MRSA-Infektionen verhindert werden können.

Aufgrund des zunehmenden Kostendruckes im Gesundheitswesen wird für neue interventionelle Maßnahmen zunehmend neben dem Wirksamkeitsnachweis auch ein Wirtschaftlichkeitsnachweis gefordert. In einer Kostenanalyse wurden daher auch die Kosten für die Durchführung des Screeningprogrammes ermittelt und denjenigen Kosten gegenübergestellt, die durch die Prävention von nosokomialen MRSA-Infektionen durch das Screeningprogramm eingespart werden konnten.

Seit dem 01.01.2004 werden stationäre Krankenhausleistungen ausschließlich über Fallpauschalen auf der Basis von Diagnosis Related Groups (DRGs) abgegolten [86]. In der Kostenanalyse

wurden die Auswirkungen einer nosokomialen MRSA-Infektion auf die Vergütung unter dem DRG-System untersucht.