Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thema: MRSA an einem Krankenhaus der Maximalversorgung (2009) Eine retrospektive Auswertung von MRSA-Patientendaten zu Screening, Risikofaktoren und molekularbiologischen Untersuchungen der MRSA-Stämme

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Bock

aus Luckenwalde

Datum der Promotion: 05.12.2014

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis…….....	2
1.1	Abstrakt……..	5
2	Einleitung……	6
2.1	Charakterisierung von *Staphylococcus aureus* und MRSA…….	6
2.2	Identifizierung und Typisierung von MRSA……..	12
2.3	Aktuelle MRSA-Situation und Präventionsmaßnahmen…….	15
2.4	Zielstellung……	20
3	Material und Methoden……	22
3.1	Datenerhebung MRSA-positiver Patienten am CTK…….	22
3.1.1	Untersuchungszeitraum und Untersuchungsort……..	22
3.1.2	Charakterisierung der erhobenen Patientendaten……..	23
3.2	Mikrobiologische Diagnostik……	25
3.2.1	Phänotypische Charakterisierung……..	25
3.2.2	Genotypisierung der MRSA-Stämme……	27
4	Auswertung……	32
4.1	Auswertung der Patientendaten……	32
4.1.1	MRSA-Inzidenz, MRSA-Tageprävalenz und MRSA-Rate…….	32
4.1.2	Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA……..	32
4.1.3	Lokalisation der Materialabnahme……	34
4.1.4	Alter und Geschlecht……	38
4.1.5	Liegedauer……	41
4.1.6	Verteilung in den einzelnen Abteilungen des CTK……..	43
4.1.7	Herkunft……..	46

4.1.8	Risikofaktoren bei MRSA-positiven Patienten am CTK……..	47
4.1.8.1	Risikofaktoren des RKI…….	47
4.1.8.2	non-RKI-Risikofaktoren……..	49
4.2	Molekularbiologische Auswertung der MRSA-Stämme…….	55
4.2.1	Charakterisierung und Verteilung der MRSA-Stämme……..	55
4.2.2	Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA bei den untersuchten MRSA-Stämmen……..	57
4.2.3	Verteilung der MRSA-Stämme in den Abteilungen des CTK…..	58
4.2.4	RKI-Risikofaktoren bei untersuchten MRSA-Stämmen…….	61
4.2.5	non-RKI-Risikofaktoren bei untersuchten MRSA-Stämmen……	61
5	Diskussion…….	63
5.1	Zielstellung……..	63
5.2	Auswertung der Patientendaten……..	63
5.2.1	MRSA-Inzidenz, MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate……..	63
5.2.2	Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA…….	65
5.2.3	Lokalisation der Materialabnahme…….	67
5.2.4	Alter und Geschlecht……..	69
5.2.5	Liegedauer…….	71
5.2.6	Verteilung in den einzelnen Abteilungen des CTK…….	72
5.2.7	Herkunft…….	74
5.2.8	Risikofaktoren bei MRSA-positiven Patienten am CTK…….	75
5.2.8.1	Risikofaktoren des RKI…….	75
5.2.8.2	non-RKI-Risikofaktoren……..	78
5.3	Molekularbiologische Aspekte……..	80
6	Schlussfolgerungen…….	83

7	Zusammenfassung……..	86
8	Literaturverzeichnis……..	88
9	Eidesstattliche Versicherung……..	103
10	Lebenslauf…….	104
11	Danksagung……..	106

1.1 Abstrakt

Zur Erfassung klinikspezifischer Faktoren für ein selektives MRSA-Screening wurden am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus (CTK), einem Krankenhaus der Maximalversorgung und akademischem Lehrkrankenhaus der Charité Berlin MRSA-Patientendaten für das Jahr 2009 retrospektiv erfasst. In Ergänzung der mikrobiologischen Diagnostik wurde ein DNA-Mikroarray-Verfahren zur Genotypisierung der MRSA-Stämme angewendet.

Die MRSA-Inzidenz am CTK 2009 betrug 0,21, wobei einzelne Abteilung deutlich höhere Werte aufwiesen: Intensivstationen 4,1; septische Chirurgie 6,7; Dialyseabteilung 1,14. Zu den wichtigsten MRSA-Risikofaktoren am CTK zählten höheres Lebensalter > 60 (60% aller MRSA-Patienten), männliches Geschlecht (66% aller MRSA-Patienten) und hohe Liegedauer (durchschnittlich 26,8 Tage für MRSA-Patienten gegenüber 8,3 Tage im allgemeinen Patientenkollektiv). Ein MRSA-Eingangsscreening am CTK sollte neben Abteilungen mit hoher MRSA-Inzidenz auch Patienten mit hohem Lebensalter und männlichem Geschlecht erfassen.

In der molekularbiologischen Auswertung der MRSA-Stämme konnte ein Konzentrationsprozess auf wenige Stämme mit besonders hohem Anteil des Barnim-Stammes mit 70% ermittelt werden.

Abstract

To acquisition of clinic specifically factors for a selectively MRSA-screening MRSA-patient data for the year 2009 were recorded retrospectively at the Carl-Thiem-Klinikum Cottbus (CTK), a hospital of maximum supply and as an academic teaching hospital of the Charité Berlin. In addition to the microbiologically diagnostics a DNA- microarray method for genotyping of MRSA- strains was applied.

The incidence of MRSA at the CTK in 2009 amounted to 0,21, in which individual departments had obvious higher values: intensive care unit 4,1; septic surgery 6,7; dialysis unit 1,14. Older age >60 years (60% of all MRSA-patients), male sex (66% of all MRSA-patients) and the high length of stay (average 26,8 days for MRSA-patients compared with 8,3 days in the generally collective of patients) were the important MRSA risk factors at the CTK. The entrance screening for MRSA at the CTK should cover beside clinical units with a high incidence of MRSA also patients with older age and male sex.

According to the molecular biological evaluation of the MRSA-strains, a concentration process to a few strains with a particularly high proportion of the Barnim-strain (70%) could be determined.

2 Einleitung

2.1 Charakterisierung von *Staphylococcus aureus* und MRSA

Staphylococcus aureus gehört zu den grampositiven Bakterien, die sich in Haufen zusammenlagern (Griechisch: *σταφυλή*- Weintraube; *κοκκος*- Kügelchen) und auf Hammelblut-Agar gelbpigmentierte (Lateinisch: aureus-goldgelb) Kolonien bildet. Charakteristisch ist die Bildung von Hämolysehöfen in der Umgebung der Kolonien durch die Bildung von α-Toxin (kodiert durch *hla*) durch *S.aureus*.

Wie die meisten Staphylokokken-Spezies ist *S. aureus* Katalase-positiv, weil sie über das Enzym Katalase (*kat* A) verfügen, das Wasserstoffperoxid in Wasser und Sauerstoff spalten kann. Im Gegensatz zu *S. epidermidis* (koagulase-negative Staphylokokken) besitzt *S. aureus* eine Koagulase (*coa*) und kann damit Fibrinogen zu Fibrin umwandeln. Der auf der Zellwand ansässige Clumpingfaktor bewirkt eine Verklumpung von Zellen und ermöglicht eine Anlagerung an verletztes Gewebe. Als weiterer wichtiger Virulenzfaktor dient die Protease Protein A (*spa*), welches an γ-Immunglobulin bindet und die Hingeregion spaltet, wodurch die Fab- und Fc-Fragmente getrennt werden und damit die Phagozytose durch Makrophagen hemmt. Neben einer Vielzahl weiterer Virulenzfaktoren wie fibronectin-bindende Proteine, DNasen, Kollagenasen, Proteasen, Lipasen und Hyaluronidasen sind verschiedene Hämolysine (*hla*) und Leukozidine (*pvl*) als Pathogenitätsfaktoren von Bedeutung [1]. Als wichtiger Virulenzfaktor ist hier das Panton-Valentine Leukozidin (*pvl)* zu nennen [2, 3]. Es bildet hepta- oder oktamere Poren in Leukozytenmembranen, sodass diese unter Freisetzung von Zytokinen abgetötet werden [4]. Außerdem produziert *S. aureus* eine Vielzahl von Toxinen wie Enterotoxin, Toxic-Shock-Syndrome-Toxine und Exfoliatine [5].

Die weite Verbreitung von *S. aureus* stellt ebenfalls einen wichtigen Pathogenitätsfaktor dar. Etwa 20% der gesunden Bevölkerung sind dauerhaft besiedelt und weitere 60% periodisch [6]. Medizinisches Personal ist zwischen 20% und 90% [7, 8] mit *S*. *aureus* kolonisiert, ohne Symptome zu zeigen. Besiedlungsorte sind vor allem die Schleimhäute des Nasen-/Rachenraumes, die Leistenbeuge und das Perineum [9, 10].

Wirtsbedingte Risikofaktoren für eine Besiedlung mit *S. aureus* sind u.a. Durchblutungsstörungen, Diabetes mellitus, Hypertonie, COPD, Schlaganfall, Antibiotikatherapie in den letzten sechs Monaten und chronische Pflegebedürftigkeit [11]. Die Übertragung erfolgt vorzugsweise durch Schmierinfektion über die Hände, seltener durch Tröpfcheninfektion, endogen oder über Katheter und synthetisches Implantatmaterial. Die Verletzung der Haut- und Schleimhautbarriere ist eine wichtige Eintrittspforte für *S. aureus*.

Daher gehören Haut- und Weichteilinfektionen zu den häufigsten durch *S. aureus* verursachten Erkrankungen. Im Fachbereich der Dermatologie stellt *S. aureus* einen wichtigen Infektionserreger und Aggravationsfaktor für chronische Dermatosen dar [12]. Dazu gehören abszedierende Infektionen wie Follikulitiden, Furunkel, Karbunkel, Paronychien usw., aber auch blasenbildende Dermatosen wie Impetigo contagiosa. Außerdem kann *S. aureus* als Besiedlungskeim auf chronischen Hauterkrankungen, wie atopischen Ekzemen, Morbus Darrier oder Unterschenkel- und Dekubitalulcera, diese in ihrem Heilungsverlauf verschlimmern [13, 14].

Bei Vorhandensein des Virulenzfaktors Panton-Valentine Leukozidin (PVL) sind schwere abszedierende Hautinfektionen mit daraus resultierenden Sepsisverläufen zu beobachten [15, 16]. PVL-positive *S. aureus*-Stämme werden besonders bei jungen immunkompetenten Patienten isoliert und können sogar zu tödlich verlaufenden abszedierenden Pneumonien führen [17]. Besonders in den USA sind PVL-positive MRSA auf dem Vormarsch. Der Stamm „USA 300“ ist dort für 60% aller ambulant diagnostizierten Haut- und Weichteilinfektionen verantwortlich [18].

Toxininduzierte Infektionen durch *S. aureus* können mit einem generalisierten Exanthem bis zu großflächiger Blasenbildung und Schockzuständen einhergehen. Das „Toxic Shock Syndrome“(TSS) wird durch ein „Toxic Shock Syndrome Toxin“ (TSST) verursacht [19]. Es führt zu einer Apoptose oder unspezifischen Aktivierung von T-Zellen. TSS wurde erstmals bei menstruierenden Frauen beschrieben. Auf deren Tampons konnte *S. aureus* mit „TSST“ isoliert werden. Neben einem makulösen generalisierten Exanthem und Enanthem kann es zu Fieber, Durchfall, Erbrechen bis

zum Multiorganversagen kommen. Das „Staphylococcal Scalded Skin Syndrome“ (SSSS), auch als Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain bezeichnet, wird durch die Produktion von Exfoliatinen in *S. aureus* hervorgerufen und bewirkt eine Spaltbildung in der Epidermis zwischen Stratum granulosum und Stratum corneum. Es sind überwiegend Säuglinge und Kleinkinder sowie immunologisch geschwächte, oft nierenkranke Erwachsene betroffen. Neben einem scarlatiniformen Exanthem entstehen großflächig schlaffe Blasen mit positivem Nikolski-Zeichen. Der klinische Hautbefund hat Ähnlichkeit mit einer großflächigen Hautverbrennung 2. Grades [20].

Enterotoxinbildende *S. aureus* können durch Intoxikation zu Durchfall und Erbrechen führen, die deshalb rascher auftreten als bei einer Infektion des Darmes z.B. durch Salmonellen. Das Enterotoxin ist außerdem hitzestabil.

Zur Therapie von *S. aureus*-Infektionen stellte Penicillin G lange Zeit das Mittel der Wahl dar. Mittlerweile sind 90% der *S. aureus*-Stämme Penicillinase-bildende Stämme [21] Die Resistenz gegenüber Penicillin G wird plasmidkodiert durch β-Laktamasen (*bla*Z) verursacht. Die Einführung von Penicillinase-festen β-Lactamantibiotika konnte diesen Resistenzmechanismus überwinden. Nur ein Jahr später wurden *S. aureus*-Stämme isoliert, die gegenüber allen β-Lactam-Antibiotika resistent waren [22]. In diesen Stämmen konnte ein Penicillin-bindendes Protein (PBP2a) gefunden werden, welches durch das *mec*A-Gen kodiert wird. Als Indikator für die Anwesenheit von *mec*A/PBP2a diente früher Methicillin (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus). Heute werden als Indikatorsubstanzen Oxacillin und Cefoxitin verwendet. Seit 2011 werden bei 1% aller MRSA-Stämme mecA-Homologe (neue Nomenklatur *mec*C) nachgewiesen, welche erstmals bei Rinder-Stämmen gefunden wurden [23, 24].

Das *mec*A-Gen befindet sich auf der „Staphylococcal-Chromosomal-Casette“ (SCC*mec*). Es sind bis 2011 11 SCC*mec*-Kassetten bekannt [25]. Sie bestehen aus verschiedenen Rekombinase-Genen (*ccr*A,*ccr*B,*ccr*C), dem *mec*A-Genkomplex sowie weiteren regulatorischen Elementen (Abb. 1). Bei den ersten MRSA-Stämmen konnten nur drei Typen von SCC*mec*-Kassetten identifiziert werden, welche mit einer großer Genkassette ausgestattet sind und damit eine verlangsamte Zellteilung aufweisen [26].

Diese werden hauptsächlich im Krankenhaus isoliert, „hospital–acquired“ MRSA (ha-MRSA), da ihre Antibiotikaresistenz hier ein Selektionsvorteil ist.

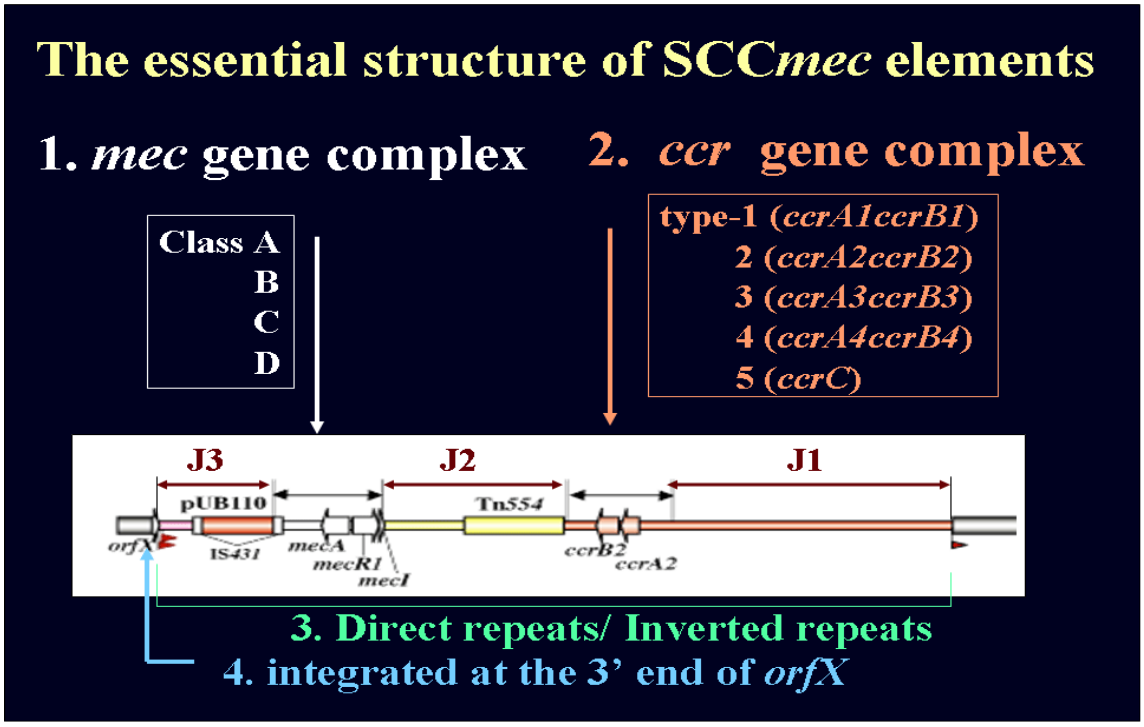


Abb. 1/ Aufbau der SCC*mec*- Genkassetten [27]

Die neueren SCC*mec*-Kassetten (Typ IV und V) sind kleiner und erlauben es dem *S. aureus* sich schneller zu vermehren und sich somit auch in der Normalbevökerung als „community-acquired“ MRSA (ca-MRSA) auszubreiten und gegenüber dem Wildtyp von *S. aureus* länger zu behaupten. Die Mehrzahl der MRSA-Stämme trägt inzwischen diese SCC*mec*-Kassetten und breitet sich auch im Krankenhaus aus [28]. Ca-MRSA-Stämme sind besonders in der Dermatologie von großer Bedeutung, da sie schwere abszedierende Entzündungen der Haut und daraus resultierende septische Komplikationen hervorrufen können [29]. Zytolytische Peptide in ca-MRSA-Stämmen haben eine besondere Potenz zur Neutrophilenlyse und anschließenden Dermonekrose mit daraus folgenden ausgedehnten Weichteilinfektionen trotz höherer Sensibilität für Clindamycin, Sulfonamide und Tetracycline [30].

Außerhalb des Krankenhauses ist eine weitere Ausbreitung von MRSA auch über Nutztierbestände auf den Menschen möglich. Die „livestock-associated“ MRSA (la-MRSA) der klonalen Linie ST 398 zeigen ein charakteristisches Merkmalsprofil in der molekularen Typisierung. Die Pathopotenz für den Menschen wird aus dem Nachweis bei tiefgehenden Haut- und Weichteilinfektionen, bei Beatmungspneumonien sowie bei einer Sepsis deutlich [31].

Bei Vorliegen von MRSA sind standardisierte Hygienemaßnahmen einzuhalten. Neben Handschuh- und Kittelpflege sowie gründlicher Flächendesinfektion der Kontaktflächen sollte die Anzahl der Personenkontakte (Mitpatienten, Ärzte, Pflegepersonal) möglichst gering gehalten werden, um die Ausbreitung von MRSA zu minimieren. In der ambulanten Versorgung sollten MRSA-Patienten möglichst am Ende der Sprechstunde einbestellt werden, um danach eine gründliche Flächendesinfektion vornehmen zu können.

Für die Prävention und Kontrolle von MRSA in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen wurden durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI sehr detaillierte Empfehlungen erarbeitet und ständig aktualisiert [32, 48, 57]. Die Beachtung der Standardhygiene mit Händedesinfektion nach möglicher Kontamination und vor Kontakt mit Körperstellen, bei denen eine Kontamination zu einer Kolonisation oder Infektion führen kann, stellt die wichtigste Maßnahme zur Ausbreitungsprophylaxe von MRSA dar. Die „Aktion Saubere Hände“ zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen, im Oktober 2008 mit einem Aktionstag ins Leben gerufen, unterstreicht die Bedeutung dieser Präventionsmaßnahme und hat Strategien zur Verbesserung der Compliance für Händedesinfektionsmaßnahmen erarbeitet [33]. Seit Juli 2009 besteht eine Labormeldepflicht für den Nachweis von MRSA aus Blut und Liquor [34].

Die therapeutischen Maßnahmen unterscheiden zwischen einer Kolonisation oder Infektion durch MRSA. Liegt lediglich eine Schleimhautbesiedlung mit MRSA ohne Infektionszeichen vor, ist eine lokale Sanierung mit Mupirocin-Salbe und desinfizierenden Waschlotionen oder Creme mit Octenidin oder Chlorhexidin indiziert.

Mupirocin-Resistenzen durch ein plasmidgebundenes Gen oder durch Punktmutationen sind möglich, spielen aber aufgrund der hohen Wirkkonzentration am Auftragungsort keine Rolle [28]. Andere Autoren berichten hingegen über Resistenzen von MRSA gegenüber Mupirocin bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens. Alternativ kann bei nachgewiesener nasaler MRSA-Kolonisation eine „triple antibiotic ointment“ (TAO) zusammengesetzt aus Neomycin, Polymyxin B und Bacitracin mit gutem Erfolg appliziert werden [35].

Die topische Therapie von chronisch besiedelten Dermatosen wie Ekzemen und Ulcera crurum erfolgt in der Dermatologie traditionell mit triclosanhaltigen Rezepturen und antiseptischen Farbstofflösungen. Silberhaltige Präparationen, Wundauflagen und Textilien werden zunehmend zur Reduzierung von *S. aureus* eingesetzt. Gegen Fusidinsäure, das in Deutschland nur noch zur topischen Therapie zugelassen ist, hat sich zunehmend eine plasmidkodierte Resistenz entwickelt.
Eine MRSA-Infektion sollte grundsätzlich nach Antibiogramm therapiert werden. Insbesondere die ca-MRSA-Stämme weisen oft eine Antibiotikaempfindlichkeit gegenüber Clindamycin, Sulfonamiden und Tetracyclinen auf. Verschiedene Reserveantibiotika stehen mit Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin und Daptomycin zur Verfügung. Vancomycin und Teicoplanin gehören zu den Glykopeptid-Antibiotika mit beschränkter Indikation, da die Liquor-, Lungen- und Gewebepenetration schlecht ist. Einzelne Resistenzen gegenüber diesen Reserveantibiotika sind in Mitteleuropa und den USA bekannt, häufiger auch im Fernen Osten [28]. Linezolid ist besonders indiziert bei MRSA-Pneumonie, MRSA-Osteomyelitis, und MRSA-Meningitis. Wenige Fälle von Linezolid-Resistenz durch ein plasmidkodiertes Gen (*cfr)* sind bekannt [36]. Das Kombinationspräparat Quinupristin-Dalfopristin ist ein Reserveantibiotikum bei MRSA und Glykopeptid-resistenten *S. aureus*. Auch in dieser Substanzgruppe sind einzelne Resistenzen besonders in Südwesteuropa bekannt [28].

2.2 Identifizierung und Typisierung von MRSA

Die phänotypische Charakterisierung von MRSA-Stämmen erfolgt durch Anlegen von Kulturen auf z.B. Hammelblut-Agar oder Cefoxitin-basiertem Chromagar, diverse Testreaktionen (Katalase-und Koagulasetest, Nachweis des Clumpingfaktors) und den Antibiotikaresistenztestungen.

Die Typisierung von MRSA anhand von Antibiotikaresistenzprofilen ist in Ausbruchsituationen eingeschränkt möglich, zur Bestätigung der genetischen Verwandtschaft können jedoch genauere Verfahren zur Anwendung kommen.

Die molekulare Typisierung von *S. aureus* erfasst Polymorphismen der genomischen DNA durch verschiedene Aberrationen z.B. Deletionen, Insertionen, Translokationen, Sequenz-Polymorphismen, repetitive Sequenzen und Allele mit unterschiedlichen Methoden wie Restriktionsfragmentmusteranalyse, Hybridisierung spezifischer Sonden, PCR-Muster und Sequenzierung. Die Auswertung einer Vielzahl von Typisierungsmustern erfolgt mit Hilfe von Datenbank-gestützten, computerisierten Vergleichsverfahren. Die Auswahl der Methode richtet sich nach der Zielstellung, dem Probenumfang und auch nach dem Personal – und Zeitaufwand [37].

Bei der Phagentypisierung werden die MRSA-Stämme mit einer Sammlung von spezifischen Bakteriophagen getestet und dabei stammspezifische Lysismuster erzeugt. Das Verfahren ist zeit- und personalintensiv und wird heute kaum noch angewendet.

Die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) stellt noch immer den Goldstandard für die Differenzierung zwischen *S. aureus*-Stämmen dar. Dabei werden durch Restriktionsendonukleasen Palindromsequenzen erkannt und das Genom in spezifische Fragmente hydrolysiert, die je nach ihrer Größe in einem Agarosegel elektrophoretisch aufgetrennt werden. Das entstandene Bandenmuster kann mit den bekannten Referenzstämmen verglichen werden. Der Vorteil dieser Methode ist der hohe Differenzierungsgrad besonders in Ausbruchsuntersuchungen. Nachteile sind die

schlechte Vergleichbarkeit zwischen den Laboren und der hohe Personal- und Zeitaufwand sowie die unterschiedlichen Nomenklaturen [38].

Ein wesentlich schnelleres Verfahren zur Diagnostik und Typisierung von MRSA-Stämmen stellt die rapid-PCR-Analyse dar, die innerhalb von 6 Stunden die Identifizierung und Typisierung von MRSA-Stämmen möglich macht. Allerdings ist der Differenzierungsgrad gegenüber PFGE geringer, valide Auswertungskriterien und eine Standardnomenklatur fehlen ebenfalls [38].

Demgegenüber stellt die Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) ein Typisierungsverfahren mit hohem Standardisierungsgrad, einer hohen Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zwischen den Laboren dar. Dabei werden 450 bis 500 bp lange DNA-Fragmente von sieben immer vorhandenen, aber in ihrer Sequenz variablen „house-keeping“ Genen sequenziert. Jeder Unterschied in der Nukleotidfolge kann Allelen zugeordnet werden, die für jede Spezies eindeutig sind und eine Typisierung erlauben. Ungefähr 1860 Sequenztypen (ST) sind bekannt. Ähnliche ST werden zu „clonal complexes“ (CC) zusammengefaßt [39]. MLST ist für phylogenetische Untersuchungen und globale epidemiologische Studien sehr gut geeignet, allerdings nicht für Ausbruchsuntersuchungen, da die sieben Gene nicht variabel genug sind. Außerdem ist diese Methode ebenfalls sehr arbeitsaufwendig [40].

Eine Übersicht über die wichtigsten CC, ihre Zuordnung zu den PFGE-Typen und ihre globale Ausbreitung zeigt Tabelle 1.

Tab. 1/ Übersicht über „clonal complexes“, Sequenztyp und PFGE-Typen sowie deren globale Ausbreitung [41]

Table 1
Major clonal complexes of *S. aureus*

Clonal complex[A]	Multilocus sequence type (selected)	Common names and/or PFGE types for specific MRSA clones[B]	Comment
CC1	ST1	USA400 and MW2	First US CA-MRSA strain,[C] SCC*mec*IV and PVL-positive (except in Canada)
	ST1	WA-1	Western Australian CA-MRSA, PVL-negative
CC5	ST5	USA100 and New York/Japan clone	Most common US health care–associated MRSA, SCC*mec*II
	ST5/	USA800 and pediatric clone	Among earliest recognized SCC*mec*IV-bearing strains
	ST5	EMRSA-3	
CC8	ST250	COL	First (archaic) MRSA clinical isolate, SCC*mec*I
	ST247/	Iberian clone and EMRSA-5	Descendant of COL
	ST239	Brazilian/Hungarian clone, EMRSA-1	SCC*mec*III
	ST239	AUS-2 and AUS-3	Eastern Australian epidemic clone of 1980s, SCC*mec*III
	ST8	Irish-1	SCC*mec*II
	ST8	EMRSA-2 and EMRSA-6	SCC*mec*IV
	ST254	EMRSA-10	SCC*mec*IV
	ST8	USA300, FPR3757, LAC, and SF8300	Predominant US CA-MRSA strain, SCC*mec*IV and PVL-positive, ACME-positive
	ST8	USA500	
CC9	ST9	Not applicable	MRSA strains are rare or not reported
CC15	ST15	Not applicable	MRSA strains are rare or not reported
CC22	ST22	EMRSA-15	International clone, prominent in Europe and Australia
CC25	ST25	Not applicable	MRSA strains are rare or not reported
CC30	ST30	USA1100	Uncommon US CA-MRSA, SCC*mec*IV and PVL-positive
	ST30	SWP	Southwest Pacific clone, CA-MRSA, SCC*mec*IV and PVL-positive
	ST36	USA200 and EMRSA-16	Single most abundant cause of MRSA infections in United Kingdom; second most common cause of MRSA infections in US hospitals in 2003
CC45	ST45	USA600	SCC*mec*II
	ST45	Berlin	
CC51	ST51	Not applicable	MRSA strains are rare or not reported
No defined CC	ST59	USA1000	Taiwan, East Asian CA-MRSA, SCC*mec*IV and PVL-positive
	ST72	USA700	
	ST80		European CA-MRSA, SCC*mec*IV and PVL-positive
	ST93	QLD	Queensland, Australia, CA-MRSA, SCC*mec*IV and PVL-positive

[A]Clonal complexes in which MRSA are almost exclusively found. [B]Clone, genetically identical bacteria that arose from a single common ancestor. [C]"Strain" refers to a group of bacteria of the same species that share certain features not characteristic of the entire species. CC, clonal complex; PFGE, pulsed-field gel electrophoresis; ST, sequence type.

Eine ebenfalls sequenzbasierte, aber weniger aufwendige Typisierungsmethode für *S. aureus* bietet die *spa*-Typisierung. Das *spa*-Gen besteht aus verschiedenen repetitiven Regionen mit hochgradiger Variabilität und ist Grundlage des Single-Locus-Sequenz-Typings. Unterschiedlichen *spa*-Sequenzen werden verschiedene *spa*-Typen zugeordnet. Die *spa*-Typisierung wird für Ausbruchsuntersuchungen eingesetzt, da der Zeitaufwand geringer ist, eine Vergleichbarkeit mit anderen Laboren möglich ist und standardisierte Nomenklaturen (z.B. Ridom-Nomenklatur) vorhanden sind. Durch die eingeschränkten Differenzierungsmöglichkeiten und die eventuelle Verfälschung durch Rekombinationsereignisse sind keine sicheren Aussagen zu Stammzugehörigkeit und Epidemiologie möglich [38].

Mit der DNA-Microarray-Technologie ist bei steigender Anzahl klinisch relevanter Marker eine Genotypisierung von *S. aureus* mit geringerem Kosten-und Zeitaufwand möglich [28]. Nach DNA-Amplifikation mit Markierung und Hybridisierung der zu untersuchenden Gensequenzen kann ein Hybridisierungsprofil eines *S. aureus*-Stammes erstellt werden. Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit zu Stämmen oder zu durch die Referenzmethode (MLST) definierten CC sind ebenfalls möglich [28]. Mittels DNA-Array ist eine gut reproduzierbare und sogar automatisierbare Identifizierung und Typisierung von MRSA möglich. Im Vergleich zu sequenzbasierten Typisierungsmethoden wie MLST können die gleichen phylogenetischen Informationen und damit eine Zuordnung zu Verwandtschaftsgruppen gewonnen werden [28]. Es ist sogar möglich, mit der DNA-Array-Technologie Unterschiede zwischen Isolaten einer klonalen Gruppe zu finden durch den Nachweis mobiler genetischer Elemente wie Resistenzgene, Toxingene oder PVL. Anhand der Hybridisierungsdaten dieser Gene können MRSA-Epidemiestämme und Varianten innerhalb dieser Stämme unterschieden werden. Diese Feintypisierung von MRSA-Epidemiestämmen kann besonders für Ausbruchsuntersuchungen eingesetzt werden [28]. Durch die DNA-Mikroarray-Technologie ist die Untersuchung einer großen Anzahl von Patienten-und Kontrollisolaten möglich zur weiteren Aufklärung pathogenetischer Aspekte und epidemiologischer Trends von MRSA [28].

2.3 Aktuelle MRSA-Situation und Präventionsmaßnahmen

Laut Surveillance-Report des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) von 2009 [42] schwankt der Anteil von MRSA an invasiven *S.aureus*-Isolaten in 28 europäischen Ländern zwischen 1% (Niederlande und Norwegen) und über 50% (Malta), wobei fünf Länder einen Anteil von 1-5% haben, zwei Länder 5-10%, neun Länder 10-25% und neun weitere Länder 25-50% (Tab. 2). Damit hat sich seit 2006 die MRSA-Situation in Europa stabilisiert und in acht europäischen Ländern sogar verbessert (Abb. 2). Insbesondere die Länder Österreich, Lettland, Frankreich, Irland und Großbritannien zeigen eine deutliche Verringerung der MRSA-Isolate im Vergleich

zu 2006. In Deutschland liegt der Anteil von MRSA laut Surveillance-Report der ECDC bei 18,5% im Jahr 2009 und ist damit seit 2006 um 1,5% leicht gesunken.

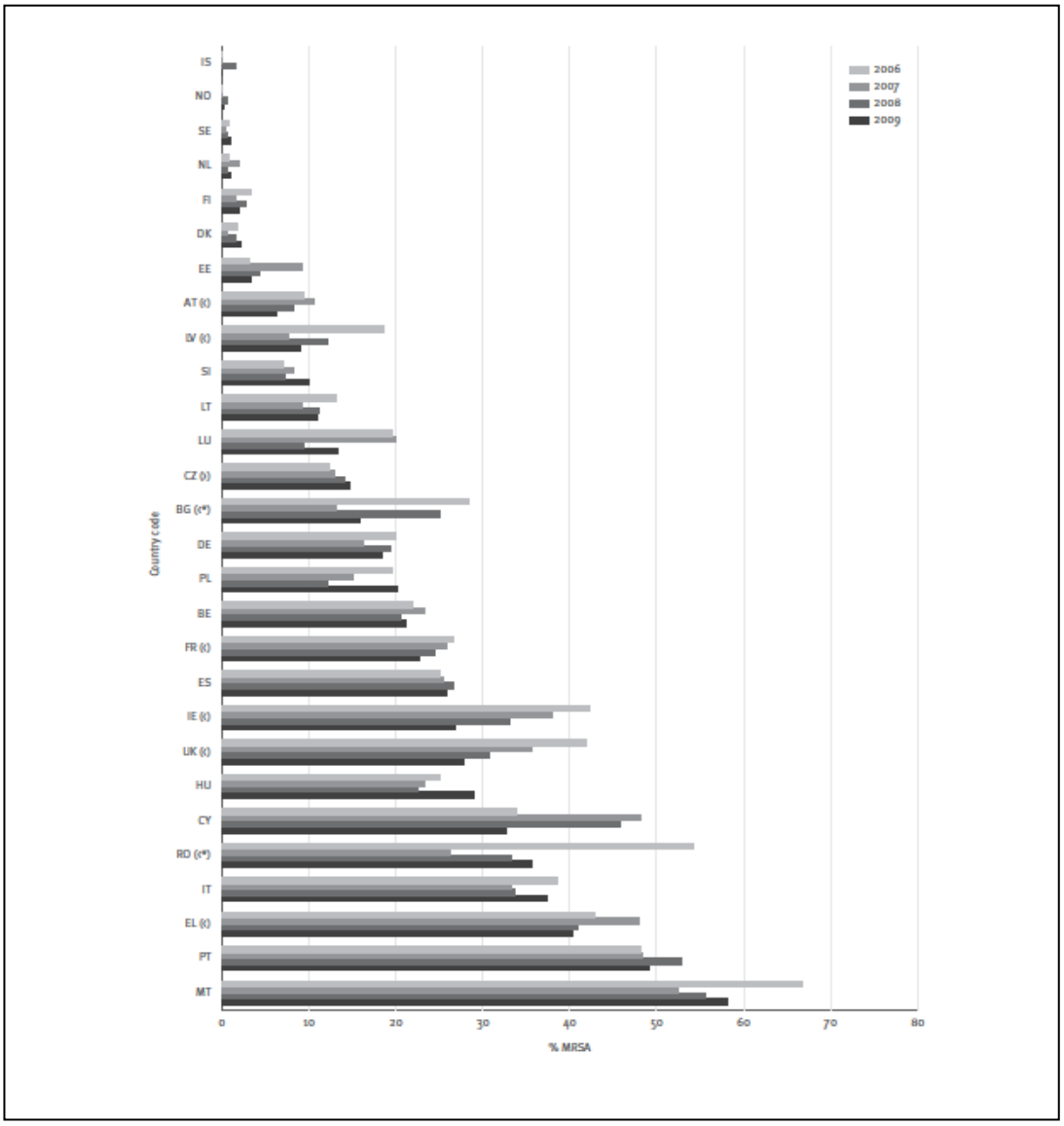
Das Nationale Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) hat über das MRSA-KISS eine Gesamtzahl von 28195 MRSA-Fällen für 2009 veröffentlicht [43]. Bei einer Gesamtpatientenzahl von 3397200 ergibt sich daraus eine MRSA-Inzidenz von 0,83. Davon waren fast 80% mitgebrachte MRSA und 20% im Krankenhaus erworbene Fälle. Seit dem im Jahr 2004 eingeführten ITS-KISS (KISS-Surveillance-Modul für die Surveillance auf Intensivstationen) zeigt sich ein ähnliches Verhältnis von 25,9% auf Intensivstationen erworbene MRSA zu 74,1% bei Aufnahme bereits nachweisbare oder mitgebrachte MRSA [44]. Insbesondere Infektionen mit MRSA gehen mit erhöhter Morbidität und Letalität einher und sind auch ein beachtlicher Kostenfaktor für Krankenhäuser.
In den Niederlanden verfolgt man eine Präventionsstrategie nach dem Prinzip „search and destroy“, was sich auch unter ökonomischen Aspekten auszahlt [45] und zu einer der europaweit geringsten MRSA-Inzidenz von unter 1% geführt hat. Nach den nationalen Richtlinien der Niederlande können vier Risiko-Kategorien für MRSA unterteilt werden [46]:

- Kategorie 1: Patienten mit bekanntem MRSA-Status
- Kategorie 2: Patienten mit hohem MRSA-Risiko
- Kategorie 3: Patienten mit leicht erhöhtem MRSA-Risiko
- Kategorie 4: Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRSA

Patienten der Kategorie 1 und 2 werden isoliert, ein MRSA-Aufnahme-Screening wird bei Patienten der Kategorie 2 und 3 durchgeführt.

Tab. 2/ Anzahl invasiver *S. aureus* Isolate und Anteil Methicillin- und Rifampicin-resistenter *S. aureus* [42] aus Blutkulturen aller teilnehmenden Krankenhäuser in 28 europäischen Ländern lt. EADC-Report 2009 [42]

Country	**Methicillin**		**Rifampin**	
	N	**% MRSA (95%CI)**	**N**	**% RIF (95%CI)**
Austria	1 739	6.3 (5–8)	1 677	0.2 (0–1)
Belgium	949	21.1 (19–24)	0	-
Bulgaria	221	15.8 (11–21)	137	2.9 (1–7)
Cyprus	89	32.6 (23–43)	89	0.0 (0–4)
Czech Republic	1 695	14.6 (13–16)	716	1.3 (1–2)
Denmark	1 395	2.1 (1–3)	1 395	0.1 (0–1)
Estonia	213	3.3 (1–7)	63	0.0 (0–6)
Finland	978	1.9 (1–3)	934	0.0 (0–0)
France	4 720	22.8 (22–24)	4 519	1.2 (1–2)
Germany	1 885	18.5 (17–20)	1 152	0.5 (0–1)
Greece	996	40.4 (37–43)	0	-
Hungary	1 068	29.0 (26–32)	287	2.4 (1–5)
Iceland	59	0.0 (0–6)	0	-
Ireland	1 261	26.8 (24–29)	1 051	0.4 (0–1)
Italy	978	37.4 (34–41)	908	5.5 (4–7)
Latvia	186	9.1 (5–14)	159	0.6 (0–3)
Lithuania	254	11.0 (7–16)	164	0.0 (0–2)
Luxembourg	113	13.3 (8–21)	72	0.0 (0–5)
Malta	86	58.1 (47–69)	86	0.0 (0–4)
Netherlands	1 035	1.0 (0–2)	861	0.0 (0–0)
Norway	907	0.3 (0–1)	262	0.0 (0–1)
Poland	506	20.2 (17–24)	259	1.2 (0–3)
Portugal	1 824	49.1 (47–51)	828	3.5 (2–5)
Romania	45	35.6 (22–51)	45	15.6 (6–29)
Slovenia	424	10.1 (7–13)	395	0.5 (0–2)
Spain	1 715	25.9 (24–28)	1 614	0.5 (0–1)
Sweden	2 456	1.0 (1–1)	1 608	0.1 (0–0)
United Kingdom	2 883	27.8 (26–29)	1 909	0.6 (0–1)



AT	Austria	FI	Finland	NL	Netherlands
BE	Belgium	FR	France	NO	Norway
BG	Bulgaria	HU	Hungary	PL	Poland
CY	Cyprus	IE	Ireland	PT	Portugal
CZ	Czech Republic	IS	Iceland	RO	Romania
DE	Germany	IT	Italy	SE	Sweden
DK	Denmark	LT	Lithuania	SI	Slovenia
EE	Estonia	LU	Luxembourg	UK	United Kingdom
EL	Greece	LV	Latvia		
ES	Spain	MT	Malta		

Abb. 2/ Ausbreitung von MRSA in Europa in den Jahren 2006-2009, prozentualer Anteil MRSA-positiver Blutkulturen aller teilnehmenden Krankenhäuser aus 28 europäischen Ländern lt. EADC-Report [42]

In Deutschland ist dieses Vorgehen aufgrund von zeitlichen, räumlichen und finanziellen Gründen nur bei Ausbruchssituationen und auf Stationen mit hoher MRSA-Inzidenz möglich. So ist ein generelles Aufnahmescreening für Intensivstationen mit einer hohen MRSA-Inzidenz von > 2% und mit einem hohen Anteil an nosokomialen MRSA-Infektionen von > 0,3% kosteneffektiv [47]. Laut RKI sollte ein selektives MRSA-Aufnahme-Screening auch für Patienten mit hohem MRSA-Risiko erfolgen [48]. Wernitz et al. [49] konnten eine Kosteneffektivität und eine Senkung von MRSA-Infektionen um 48% durch die Anwendung eines selektiven MRSA-Screenings bei MRSA-Risikopatienten ermitteln.

Da der infizierte oder kolonisierte MRSA-Patient das Hauptreservoir für die MRSA-Verbreitung im Krankenhaus darstellt, ist eine rasche Identifizierung schon bei stationärer Aufnahme erforderlich, um entsprechende Hygienemaßnahmen zu ergreifen. Die auf konventioneller mikrobiologischer Diagnostik beruhende Erregeridentifizierung mittels kultureller Verfahren bietet eine hohe Interpretationssicherheit und ist kostengünstig, allerdings mit einem hohen Zeitaufwand von bis zu mehreren Tagen. Demgegenüber bieten molekularbiologische Methoden wie die PCR einen erheblichen Zeitgewinn durch den Nachweis von Erregern direkt aus dem klinischen Material innerhalb von einigen Stunden, die allerdings nur sinnvoll ist als PCR-Screening bei erhöhter Prävalenz. Damit ist eine zeitnahe Einleitung von entsprechenden Behandlungs-und Präventionsmaßnahmen noch besser möglich [50].

Im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus GmbH (CTK), einem Krankenhaus der Maximalversorgung, ist seit 2008 ein generelles MRSA-Eingangsscreening auf der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und der Dialyseabteilung eingeführt worden, ab Januar 2009 kamen die Intensivstationen, die Neurochirurgie und die Septische Chirurgie dazu. Neben den konventionellen bakteriologischen Nachweismethoden mittels verschiedener Kulturmedien kommen am CTK folgende molekularbiologische Nachweismethoden zum Einsatz:

- Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE)
- *Spa*- Typisierung

- Rapid-PCR-Analyse
- DNA- Mikroarray-Technologie

Insbesondere durch die Genotypisierung von MRSA ist die Aufdeckung von Infektketten oder der Nachweis von Virulenzfaktoren möglich [50]. Als Mitglied des 2009 gegründeten MRE (Multiresistente Erreger)- Netzwerkes Südbrandenburg kommt dem Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des CTK eine zentrale Bedeutung in der Analyse der MRSA-Situation in den teilnehmenden Krankenhäusern Südbrandenburgs zu. So wurde in einer MRE-Netzwerkstudie eine molekularbiologische Analyse aller MRSA-Stämme durchgeführt und deren Verbreitung in Südbrandenburg dargestellt [51].

Auch in der ambulanten Versorgung wird die Überwachung und Kontrolle der MRSA-Ausbreitung immer wichtiger. Diese wachsende Bedeutung findet in der Einführung der neuen MRSA-Gebührenordnungspositionen in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab für alle niedergelassenen Ärzte ab 1. April 2012 ihren Ausdruck. Voraussetzung ist die Teilnahme an einer „MRSA“-Zertifizierung durch die Kassenärztliche Vereinigung, wodurch gewährleistet ist, dass die teilnehmenden Vertragsärzte Kenntnisse über den aktuellen Wissensstand zur Diagnostik und Behandlung von MRSA-Patienten bzw. deren Kontaktpersonen erlangen. Die Abrechnung der neuen Gebührenordnungspositionen erfolgt außerbudgetär und bildet damit den personellen und zeitlichen Aufwand für die teilnehmenden Vertragsärzte ab.

2.4 Zielstellung

Die Surveillance-Empfehlungen des RKI zur MRSA-Prävention zeigen bereits erste Erfolge, da der Anteil von MRSA laut Surveillance-Report der ECDC von 2006 bis 2009 in Deutschland leicht gesunken ist. Neben der Intensivierung der Hygienemaßnahmen kommt dem präventiven MRSA-Screening eine besondere Bedeutung zu. Ein generelles Aufnahmescreening würde jedoch hohe Kosten verursachen.

Deshalb sollte ein selektives MRSA-Screening eingeführt werden. Die Einteilung der für das MRSA-Screening in Frage kommenden Patienten sollte nach praxisrelevanten und im Klinikalltag schnell durchführbaren Kriterien erfolgen, um dadurch die Compliance des Pflegepersonals zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Auswertung von Abstrichlokalisationen bei MRSA-Patienten für ein effektives MRSA-Eingangsscreening
- Retrospektive Erfassung von Patientendaten zur Ermittlung von MRSA-Risikofaktoren in den einzelnen Kliniken des CTK 2009
- Aktuelle Erfassung der MRSA-Stämme am CTK 2009

Mit der Auswertung der Ergebnisse sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Durch welche Abstrichlokalisation bzw. –kombination können im Patientengut des CTK die meisten MRSA-positiven Befunde erfasst werden, welche sind im Klinikalltag tauglich und damit für das MRSA-Eingangsscreening am CTK am besten geeignet?
- Gibt es neben den RKI-Risikofaktoren klinikspezifische MRSA-Risikofaktoren am CTK, die als non-RKI-Risikofaktoren in einzelnen Abteilungen für ein MRSA-Eingangsscreening Relevanz haben könnten?
- Hat sich die Ausbreitung der MRSA-Stämme in der Region im Vergleich zu früheren epidemiologischen Erfassungen verändert?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung MRSA-positiver Patienten am CTK

3.1.1 Untersuchungszeitraum und Untersuchungsort

Für diese Arbeit wurden alle im Jahr 2009 MRSA-positiv getesteten Patienten des CTK erfasst. Dabei handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung im Land Brandenburg, akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Berlin mit einer Gesamtbettenzahl von 1168.

Aufgrund von Studien zur MRSA-Situation auf den Stationen des CTK von 2005 bis 2007 [52] hat das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene im Jahr 2008 ein MRSA-Eingangsscreening für die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und die Dialysestation eingeführt und ab Januar 2009 auf die Intensivstationen, die Neurochirurgie und die septische Chirurgie ausgedehnt.

Für die vorliegende Arbeit wurde der Erstnachweis MRSA-positiver Patienten im Jahr 2009 mit entsprechender Zuordnung zur jeweiligen Station erfasst. Die Abstrichbefunde wurden entweder im Rahmen des totalen Eingangsscreenings, zur Abklärung eines Infektionsgeschehens, bei Übernahme eines bekannten MRSA-positiven Patienten aus anderen Krankenhäusern, medizinischen Einrichtungen und Pflegeheimen oder bei Kontaktpatienten erhoben (Abb.3). Für das Eingangsscreening, zur Identifizierung von Kontaktpersonen und bei Übernahme bekannter MRSA-Patienten wurden Abstriche vom Nasenvorhof oder Rachenraum oder beidem entnommen. Zur Abklärung eines Infektionsgeschehens wurden sowohl Einzelabstriche aus Wunden, Urin, Bronchialsekret und Blutkultur entnommen, als auch Abstrichserien (Nase, Rachen, Leiste und Anogenitalraum) erfasst. Weitere Kontrollabstrichserien bei dem gleichen Patienten, die von den Stationen nach Empfehlungen des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene durchgeführt wurden, blieben für diese statistische Erhebung unberücksichtigt. Auch bei Wiederaufnahme des Patienten auf eine andere Station des CTK im Jahr 2009 wurde kein neuer MRSA-Fall gezählt.

Anhand der Krankenakten erfolgte eine Charakterisierung der Patientendaten hinsichtlich Herkunft, Abstrichort und Risikofaktoren. Außerdem wurden die mikrobiologischen und molekularbiologischen Parameter des nachgewiesenen MRSA-Stammes untersucht.

MRSA bei Aufnahme bekannt (Wiederaufnahme oder Verlegung aus anderem Kranken-haus/ Reha-Klinik/ Altenheim) ↓ **Abstrichserien** Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	**MRSA**-Screening-Untersuchung ↓ ↓ **Abstrichserien** Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	**MRSA**-Nachweis bei Diagnostik eines Infektionsgeschehens ↓ ↓ **Abstrichserien** Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	**MRSA**-positive Kontaktperson ↓ ↓ **Abstrichserien** Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Abb.3/ Fließdiagramm zur Materialgewinnung bei MRSA-Patienten

3.1.2 Charakterisierung der erhobenen Patientendaten

- Lebensalter (Einteilung bis 0-39. Lebensjahr, 40.-49., 50.-59., 60.-69., 70.-79. und 80.-89. Lebensjahr bei Erstnachweis 2009, unter besonderer Berücksichtigung >60. Lebensjahr)
- Station des Erstnachweises
- Geschlecht
- Herkunft (Ambulanz/ Rettungsstelle, Pflegeheim oder auswärtiges Krankenhaus/Rehabilitationsklinik)
- Durchschnittliche Liegedauer
- MRSA-Infektion (mit Nachweis klinischer und laborchemischer Zeichen einer Infektion) [53]
- MRSA-Kolonisation (ohne Nachweis einer Infektion)

- Nosokomial (Erregernachweis > 48h nach stationärer Aufnahme) [54], Unterteilung in sicher nosokomiale Infektion (erster Abstrichbefund negativ) und fraglich nosokomial (Erstabstrich > 48h nach stationärer Aufnahme)
- Nicht nosokomial bzw. mitgebrachte MRSA bei Aufnahme bekannt bzw. Erregernachweis < 48 h nach stationärer Aufnahme)
- Lokalisation der Materialabnahme während des stationären Aufenthaltes 2009 mit dem Erstnachweis eines MRSA-positiven Abstrichbefundes
- Erregernachweis durch MRSA-Eingangsscreening
- Risikofaktoren für MRSA-Patienten nach den Kriterien des Robert-Koch-Institutes [32, 48, 57]:
  - Dialysepflichtigkeit
  - Liegende Katheter (Harnblasenkatheter, PEG-Sonde, ZVK, Port-Systeme)
  - Chronische Wunden/Weichteilinfektionen
  - Chronische Pflegebedürftigkeit
  - Bekannte MRSA-Anamnese
  - Mehrfache Krankenhausaufenthalte (> 3 Tage) in den letzten 12 Monaten
  - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 12 Monaten
- Risikofaktoren für MRSA-Patienten außerhalb der RKI-Kriterien (eruiert aus einer internen Datenauswertungen des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des CTK von 2005-07 [52])
  - Alter > 60
  - Geschlecht männlich
  - Beatmung/Tracheostoma
  - Diabetes mellitus
  - Nieren-und/oder Herzinsuffizienz
  - Malignom/ Immunsuppresion
  - Amputation
  - Chronischer Alkoholismus

Außerdem wurden folgende allgemeine Daten aus der Datenbank des CTK für das Jahr 2009 erhoben:

- Gesamtpatientenzahl zur Berechnung der
  MRSA-Inzidenz = MRSA-Patienten/ Patientenzahl 2009 x 100
- Gesamtpatiententage zur Berechnung der
  MRSA-Tageprävalenz = MRSA-Patiententage/ Patiententage 2009 x 100
- Gesamtzahl der Nachweise von *S. aureus* zur Berechnung der MRSA-Resistenzrate = Anzahl MRSA-Stämme/ Anzahl *S. aureus*-Stämme x 100
- Durchschnittliche Liegedauer aller Patienten 2009
- Durchschnittsalter aller Patienten 2009
- Gesamtzahl der behandelten Patienten auf einzelnen Stationen (ITS, Chirurgie, Medizinische Kliniken, Neurologie, Neurochirurgie, Unfallchirurgie, MKG-Chirurgie, Pädiatrie, HNO und Augenheilkunde) zur Berechnung der MRSA-Inzidenz auf einzelnen Stationen
- Gesamtpatientenzahl >60. Lebensjahr

3.2 Mikrobiologische Diagnostik

3.2.1 Phänotypische Charakterisierung

Die für den Erstnachweis gewonnenen MRSA-Stämme wurden ausschließlich vom Patientengut des CTK isoliert und vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene analysiert. Die Routinediagnostik zum Nachweis von MRSA-Stämmen umfasste folgende Schritte:

1. Anlegen von Kulturen aus Patientenproben auf MRSA-Selektivagar, bei Nachweis grüner Kolonien weitere Kulturen auf Hammelblut-Agar (Columbia-Agar mit 5% Hammelblut Fa. BioMerieux) mit Inkubation bei 37°C für 48 h
2. Katalasetest (mit 3%-iger Wasserstoffperoxidlösung) bei typisch aussehenden Kolonien zur Bestätigung des Vorhandenseins von Staphylokokkenstämmen

3. Pastorex ^{TM} Staph-Plus (Bio-RAD) zum kombinierten Nachweis von Koagulase und Clumpingfaktor
4. Resistenztestung zum MRSA-Nachweis mittels VITEK II (BioMerieux) oder vereinzelt mit anderen Standardmethoden
5. MRSA-Screen durch Latexagglutinationstest (DENKA SEIKEN CO., LTD.)

Pastorex^{TM} Staph-Plus (Bio-RAD)

Mit diesem kombinierten Latex-Agglutinationstest ist sowohl der Koagulasenachweis, als auch der Nachweis typischer Oberflächenantigene von *S. aureus* wie Protein A und Clumpingfaktor möglich. Koagulase von *S. aureus* koaguliert Kaninchenplasma. Der Clumpingfaktor führt zur Agglutination von mit Fibrinogen sensibilisierten Latexpartikeln. Protein A agglutiniert mit monoklonalen Antikörpern sensibilisierte Latexpartikel.

VITEK II (Fa. BioMerieux)

Die Identifizierung von *S. aureus* z.B. anhand charakteristischer Stoffwechselleistungen sowie die Resistenztestung nach vorgegebenen Standardprotokollen erfolgt mittels VITEK II. In Ausnahmefällen werden Antibiogramme mittels Agardiffusion ermittelt.

MRSA-Screen (Fa .Denka-Seiken)

Hierbei wird das für MRSA charakteristische Penicillinbindende Protein 2a (PBP2a) nachgewiesen. Verwendet werden Latexpartikel mit monoklonalen Antikörpern gegen PBP2a. Zuvor wird das Protein durch Kochen in alkalischer Lösung extrahiert. Die Antigen- Antikörperreaktion wird durch eine Agglutination sichtbar. Dieser Test wird zur Bestätigung der phänotypischen Identifizierung von MRSA eingesetzt.

MRSA-Selektivagar (MRSA-ID-Agar Fa. BioMerieux)

Es handelt sich um einen Selektivagar für MRSA-Screeninguntersuchungen. Hierbei erfolgt selektives Wachstum auf einem Cefoxitin-haltigen Medium. Die Patientenproben werden auf den Agarplatten ausgestrichen. Die Anwesenheit Koagulase-produzierender Bakterien zeigt sich durch einen grünen Farbumschlag der Kolonien. Falsch positive Befunde können durch Enterokokken hervorgerufen werden, was die weiteren o.g. Untersuchungsschritte notwendig macht.

3.2.2 Genotypisierung der MRSA-Stämme

Zur Genotyp-Bestimmung werden DNA-Mikroarrays eingesetzt. Dabei wird ein Verfahren zur Markierung der DNA und Hybridisierung auf DNA-Arrays (Mikrochip) verwendet [28]. Die Anzahl der analysierten Zielantigene umfasst in dem von uns verwendeten DNA-Mikroarray-Verfahren 286 Zielantigene. Diese Zielantigene wurden aufgrund von Literaturrecherchen [28] oder aufgrund ihres variablen Vorkommens in den Genomsequenzen als klinisch relevant oder zur Typisierung geeignet befunden.

Voraussetzung für die Genotypisierung mittels DNA-Mikroarray ist das Vorhandensein einer ausreichend hohen Zellzahl der zu untersuchenden MRSA-Kultur. Dazu werden die zu identifizierenden MRSA-Stämme auf Hammelblutagar angereichert. Nach DNA-Präparation werden mittels einer PCR-artigen Reaktion mit nur einem Primer pro Targetgen biotinmarkierte Amplifikate erzeugt. Diese Primerelongationsreaktion hat eine geringere Sensitivität als die klassische PCR, da nur ein Primer verwendet wird und eine lineare Reaktion stattfindet. Dafür können viele Zielantigene identifiziert werden. Nach Hybridisierung der Elongationsprodukte auf die Mikrochips (CLONDIAG) erfolgt über verschiedene Waschschritte die Farbstoffmarkierung. Die Ausfällung des Farbstoffes mit sichtbarem Punkt auf dem Mikrochip bedeutet Präzipitation und damit Nachweis des Targetgens. Wie in Abbildung 5 sichtbar, sind alle Punkte in einem Koordinatengitter angeordnet und werden mit dem Lesegerät

ARRAYMATE (CLONDIAG) gemessen und nach einem automatisierten Algorithmus ausgewertet (Abbildung 4). Der Niederschlag des Farbstoffes an den mit den Sonden hybridisierten markierten Amplifikationsprodukten resultiert in einer lokalen Verringerung der Lichtdurchlässigkeit und in der Bildung sichtbarer Punkte, die mit dem Lesegerät gemessen werden. Für die Interpretation als positiv/negativ wurde anhand der Sichtbarkeit des Niederschlags auf dem gescannten DNA-Array ein Grenzwert festgelegt. Wenn das Signal über 33% der Färbekontrolle und der Speziesmarker liegt, wird das Signal als positiv und das entsprechende Gen als vorhanden angesehen. Wenn das Signal unter 25% liegt, gilt es als negativ und das entsprechende Gen als abwesend. Werte zwischen 25% und 33% gelten als „grenzwertig“ [28]. Mithilfe einer speziellen Software können die Daten des DNA-Array in Verbindung mit weiteren sequenzbasierten Typisierungsdaten protokolliert werden.

Abb. 4/ Lesegerät ARRAYMATE (CLONDIAG)

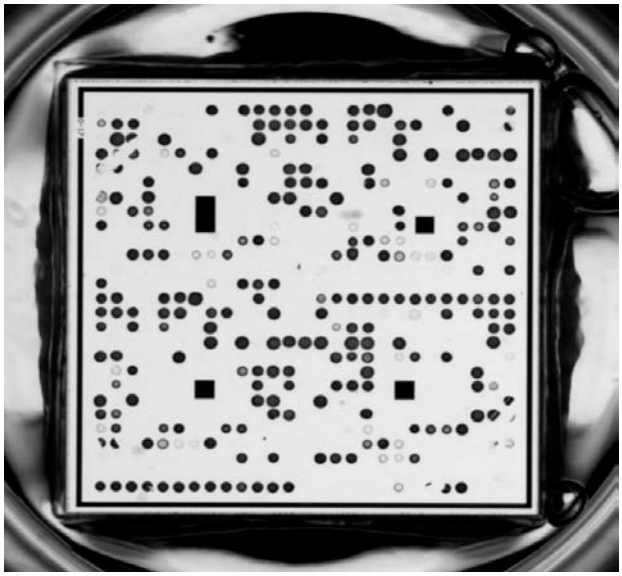


Abb.5/ Mikrochip DNA-Array

Wichtige Parameter für die Genotypisierung von MRSA-Stämmen mittels DNA-Mikroarray stellen die Virulenz-Genotypen, die Resistenz-Genotypen und weitere Parameter zur Epidemiestamm-Zugehörigkeit dar (Abb. 6 und 7).

- Virulenz-Genotypen mit hoher pathogenetischer Relevanz z.B. Enterotoxin-Gen Exfoliative Toxingene oder Panton-Valentin-Leukozidin
- Resistenz-Genotypen für MRSA-Stämme immer mit *mec*A-Gen, *bla*Z-Gen und anderen Antibiotika-Resistenzgenen
- Epidemiestammzugehörigkeit durch Einteilung zu einer klonalen Gruppe, des Typs der SCC*mec*-Elemente und in Bezug auf das Vorhandensein der PVL-Gene [28]

Resistance Genotype

Hybridisation (Gene)	Result	Expected Resistance
mecA	positive	Methicillin, Oxacillin and all Beta-Lactams, defining MRSA
blaZ	positive	Beta-Laktamase
ermA	negative	Macrolide, Lincosamide, Streptogramin
ermB	negative	Macrolide, Lincosamide, Streptogramin
ermC	negative	Macrolide, Lincosamide, Streptogramin
linA	negative	Lincosamides
msrA	negative	Macrolide
mefA	negative	Macrolide
mpbBM	negative	Macrolide
vatA	negative	Streptogramine
vatB	negative	Streptogramine
vga	negative	Streptogramine
vgaA	negative	Streptogramine
vgb	negative	Streptogramine
aacA-aphD	negative	Aminoglycoside (Gentamicin, Tobramycin)
aadD	negative	Aminoglycoside (Tobramycin, Neomycin)
aphA	negative	Aminoglycoside (Kanamycin, Neomycin)
sat	negative	Streptothricin
dfrA	negative	Trimethoprim
far	negative	Fusidic acid
mupR	negative	Mupirocin
tetK	negative	Tetracycline
tetM	negative	Tetracycline
cat	negative	Chloramphenicol
fexA	negative	Chloramphenicol
cfr	negative	Phenicols, Lincosamides, Oxazolidinones (Linezolid), Pleuromutilins, Streptogramin A
fosB	negative	Fosfomycin, Bleomycin
vanA	negative	Vancomycin
vanB	negative	Vancomycin
vanZ	negative	Vancomycin
mercury resistance locus	negative	Mercury resistance operon
qacA	negative	Unspecific efflux pump
qacC	negative	Unspecific efflux pump

Abb. 6/ Resistenz-Genotypen für die MRSA-Typisierung mittels DNA- Mikroarray am CTK 2009

Virulence Genotype

Hybridisation (Gene)	Result	Expected Virulence
tst-1	negative	Toxic Shock Syndrome Toxin
tst-RF122	negative	Toxic Shock Syndrome Toxin, allele from bovine strains
entA	negative	Enterotoxin A
entB	negative	Enterotoxin B
entC	negative	Enterotoxin C
entD	negative	Enterotoxin D
entE	negative	Enterotoxin E
entH	negative	Enterotoxin H
entJ	negative	Enterotoxin J
entK	negative	Enterotoxin K
entL	negative	Enterotoxin L
entQ	negative	Enterotoxin Q
entR	negative	Enterotoxin R
egc-cluster	positive	Enterotoxins seg/sei/sem/sen/seo/seu
PVL	negative	Pantone-Valentine Leukocidin
lukM/lukF-P83	negative	Bovine Leukocidin
etA	negative	Exfoliative Toxin A
etB	negative	Exfoliative Toxin B
etD	negative	Exfoliative Toxin D
edinA	negative	Epidermal cell differentiation inhibitor A
edinB	negative	Epidermal cell differentiation inhibitor B
edinC	negative	Epidermal cell differentiation inhibitor C
ACME-locus	negative	Arginine catabolic mobile element

Abb.7/ Virulenz-Genotypen für die MRSA-Typisierung mittels DNA-Mikroarray am CTK 2009

4 Auswertung

4.1 Auswertung der Patientendaten

4.1.1 MRSA-Inzidenz, MRSA-Tageprävalenz und MRSA- Rate

Für die Erstellung der Arbeit wurden alle im Jahr 2009 MRSA-positiv getesteten Patienten des CTK ausgewertet. Dabei wurde nur der Erstnachweis bei insgesamt 83 MRSA-positiven Patienten in 2009 berücksichtigt. Folgende allgemeine epidemiologische Daten konnten ermittelt werden:

- **MRSA-Inzidenz** (definiert die Anzahl der MRSA-positiven Patienten pro 100 Patienten) betrug 2009 für das CTK **0,21**
- **MRSA-Tageprävalenz** (definiert die Anzahl der MRSA-Patiententage pro 100 Patiententage) betrug 2009 für das CTK **0,66**
- **MRSA-Rate** (definiert die Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle pro 1000 MRSA-Patiententage) betrug 2009 für das CTK **17,1**

4.1.2 Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA

Nach der Definition nosokomialer Infektionen des RKI von 2008 [53] handelt es sich um eine Infektion bei Vorhandensein klinischer Befunde (z.B. Fieber >38° C, organbezogene Infektsymptomatik), Laborbefunde (z.B. Leukozytose, mikrobiologischer Erregernachweis) sowie Befunden aus bildgebenden Verfahren und endoskopischen Untersuchungen. Als nosokomial erworbene MRSA wurde in der vorliegenden Arbeit nach Anlehnung an Chaberny ein Erregernachweis > 48h nach stationärer Aufnahme definiert [54]. Innerhalb dieser Gruppe wurde eine Unterteilung in sicher nosokomial erworbene MRSA (mindestens ein vorangegangener Abstrichbefund von der gleichen Lokalisation negativ) und fraglich nosokomial (Erstabstrich > 48 h nach stationärer Aufnahme) vorgenommen.

Von den 83 MRSA-positiven Patienten hatten im Jahr 2009 58% eine Infektion und 42% eine Kolonisation mit MRSA. Nicht-nosokomial erworbene MRSA-Fälle traten im

Untersuchungszeitraum bei 55% aller untersuchten Patienten auf (Tab. 3). Bei den nosokomial erworbenen MRSA-Fällen mit 38 (45%) Patienten hatten 19 (22,5%) Patienten sicher nosokomial erworbene MRSA, da in diesen Fällen mindestens ein vorangegangener negativer MRSA-Abstrich der gleichen Lokalisation während des betreffenden stationären Aufenthaltes dokumentiert war. Die anderen 19 MRSA-Fälle konnten nur als fraglich nosokomial erworben eingeordnet werden, da der Erstabstrich teilweise mehrere Wochen nach der stationären Aufnahme erfolgte, z.B. bei Verlegung auf eine andere Station innerhalb des CTK, sodass eine bereits mitgebrachte MRSA-Besiedlung nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (Abb.8). Von den nosokomial erworbenen MRSA-Fällen hatten 26(31%) Patienten eine Infektion und 12(14%) eine MRSA-Kolonisation. Bei nicht-nosokomial erworbenen MRSA war das Verhältnis zwischen Infektion zu Kolonisation mit 27% zu 28% ausgeglichen (Tab. 3).

Tabelle 3/ Infektion/ Kolonisation sowie durchgeführtes MRSA-Eingangsscreening bei nosokomial/ nicht nosokomial erworbenen MRSA von 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

	Eingangs-screening n (%)	**Infektion n (%)**	**Kolonisation n(%)**	**Gesamt n(%)**
nosokomial	14(17)	26(31)	12(14)	38(45)
nicht nosokomial	37(44)	22(27)	23(28)	45(55)
gesamt	51(61)	48(58)	35(42)	83(100)

Mit dem MRSA-Eingangsscreening sind 37 von 45 mitgebrachte MRSA-Fälle identifiziert worden, bei nosokomial erworbenen MRSA wurde bei 14 MRSA-Patienten ein Eingangsscreening durchgeführt mit anfangs negativem Befund. Damit können diese als sicher nosokomial erworbene MRSA eingestuft werden (Tabelle 3).

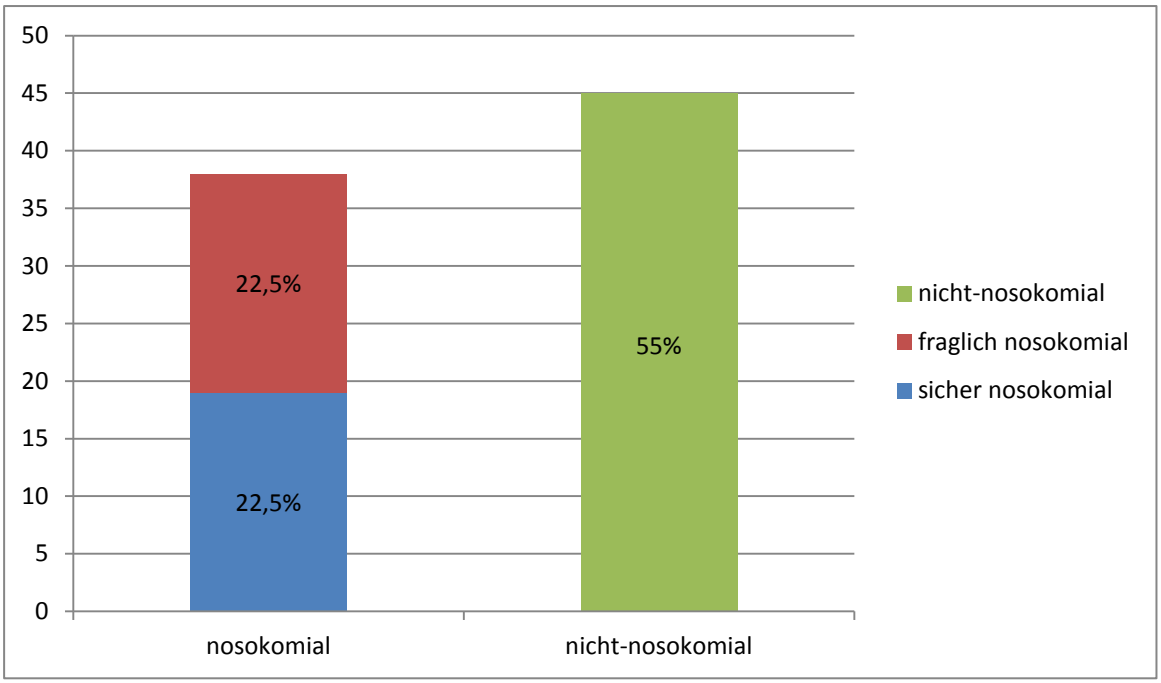


Abb. 8/ Verteilung sicher nosokomial und fraglich nosokomial erworbener MRSA sowie nicht-nosokomial erworbener MRSA bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

4.1.3 Lokalisation der Materialabnahme

Es wurden sämtliche MRSA-Lokalisationen bei allen 83 Patienten ausgewertet, die während ihres ersten stationären Aufenthaltes im CTK 2009 MRSA-positiv getestet wurden. Daraus ergab sich folgende Gesamtverteilung. Mit 29% war der Nasenvorhof die häufigste Lokalisation von MRSA, gefolgt von Wundabstrichen mit 18%, Rachenraum und tiefen Atemwegen mit jeweils 14% für MRSA-positive Befunde (Tab. 4).

Betrachtet man die Verteilung von nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA, so überwogen bei Nachweisen aus den tiefen Atemwegen, vom Anogenitalraum und aus Blutkulturen nosokomial erworbene MRSA deutlich. Der Anteil von MRSA-Infektionen war bei positiven MRSA-Befunden aus Blutkulturen und bei Wundabstrichen am höchsten. Auch positive MRSA-Befunde aus tiefen Atemwegen und Urinkulturen waren deutlich häufiger bei MRSA-Patienten mit Infektionen anzutreffen (Tab.4).

Tabelle 4/ Häufigkeit positiver MRSA-Abstriche, Anteil von nosokomial/ nicht nosokomial erworbenen MRSA sowie Infektion und Kolonisation in Abhängigkeit vom Nachweisort bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachnennung durch mehrere Proben/ Patient möglich)

Lokalisation	**Total n**	**Anteil positiver MRSA n(%)**	**Noso-komial n(%)**	**Nicht noso-komial n(%)**	**Infektion n(%)**	**Koloni-sation n(%)**
Nasenvorhof	71	44(29)	16 (11)	28 (18)	18(12)	26(17)
Rachenraum	55	21(14)	10 (7)	11 (7)	12(8)	9(6)
Achselhöhle	29	3(2)	1 (1)	2 (1)	2(1)	1(1)
Leistenregion	28	8(5)	2 (1)	6 (4)	5(3)	3(2)
Anogenitalraum	21	8(5)	7 (5)	1 (1)	4(3)	4(3)
Haaransatz	28	3(2)	1 (1)	2 (1)	2(1)	1(1)
Wunde	37	28(18)	12 (8)	16 (11)	25(16)	3(2)
Blutkultur	28	5(3)	4 (3)	1 (1)	5(3)	0
Tiefe Atemwege	28	21(14)	13 (9)	8 (5)	16(11)	5(3)
Urin	38	11(7)	5 (3)	6 (4)	9(6)	2(1)
Gesamtzahl der positiven Abstriche	363	152(100)	152(100)		152(100)	

Für MRSA-Kontrolluntersuchungen wurden auf den Stationen des CTK verschiedene Abstrichkombinationen erfasst. Zur Ermittlung geeigneter Abstrichkombinationen wurden Abstrichserien ausgewertet, bei denen Abstriche an vier Nachweisorten (Nasenvorhof, Rachenraum, Leistenregion und Anogenitalraum) durchgeführt wurden und mindestens einer der Orte MRSA-positiv war. Diese Abstrichserien konnten bei 28 von 83 untersuchten MRSA-Fällen ermittelt werden (Abb.9). Bei Zweierkombinationen konnte der Nasen-/Rachenraum eine Nachweiswahrscheinlichkeit von 89% erreichen. Die Kombination von Abstrichen aus dem Nasen-/Rachenraum und dem Anogenitalraum erreichte bei unseren erfassten Patienten eine Nachweiswahrscheinlichkeit von 100% unter o.g. Vorauswahl.

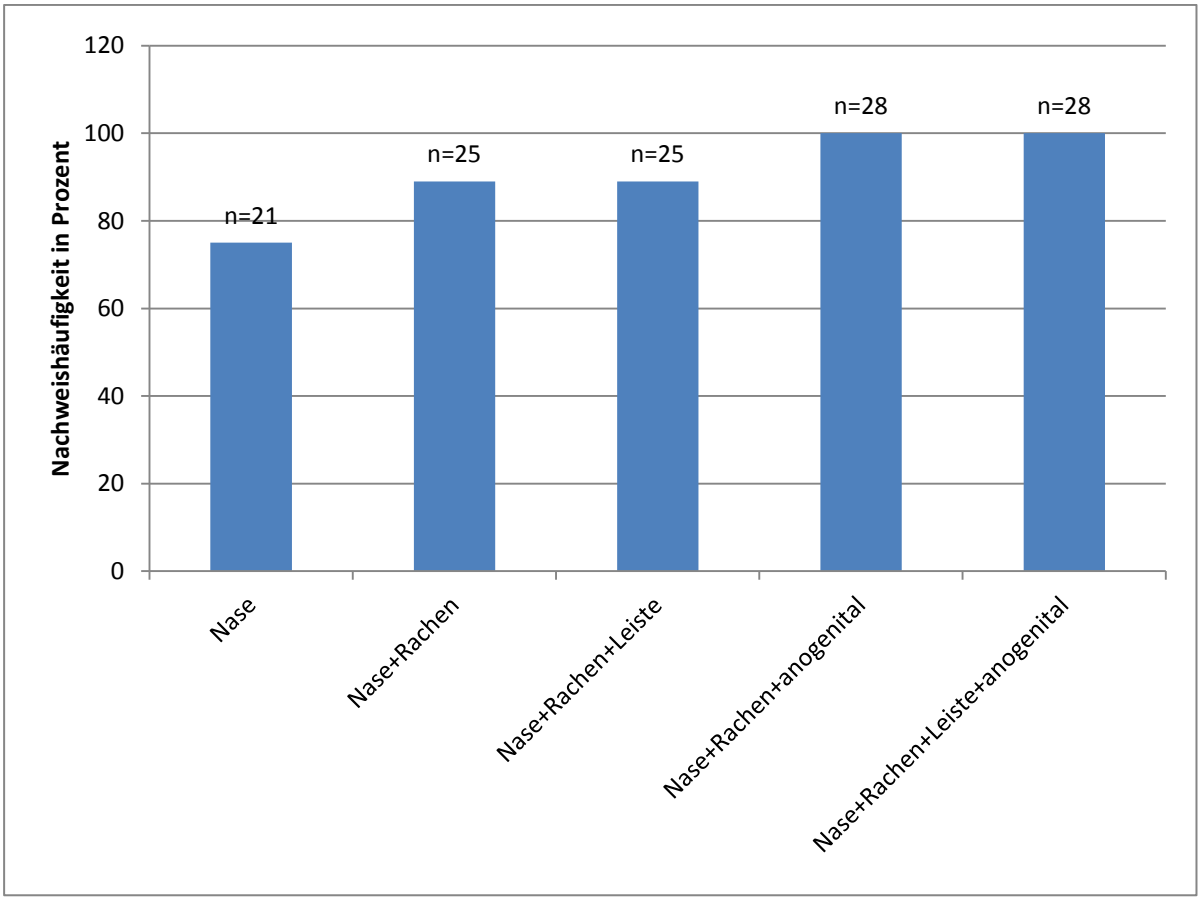


Abb. 9/ Nachweishäufigkeit bei Kombination von 4 Nachweisorten bei 28 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Abstriche von Nase, Rachen, Leiste und Anogenitalregion durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

Für MRSA-Screeninguntersuchungen sollte der MRSA-Nachweisort eine möglichst hohe Nachweiswahrscheinlichkeit aufweisen und gut zugänglich sein. Werden für MRSA-Screenings Abstrichserien von nur zwei gut zugänglichen Nachweisorten (Nasen- und Rachenraum) erfasst, wovon mindestens ein Ort MRSA-positiv ist, ergibt sich für 37 der somit eingeschlossenen Patienten folgende Nachweiswahrscheinlichkeit: 49% der Patienten können durch einen Nasenabstrich allein identifiziert werden und nur 3% mehr durch einen kombinierten Nasen- und Rachenabstrich, wenn der Rachenabstrich positiv ist (Abb.10).

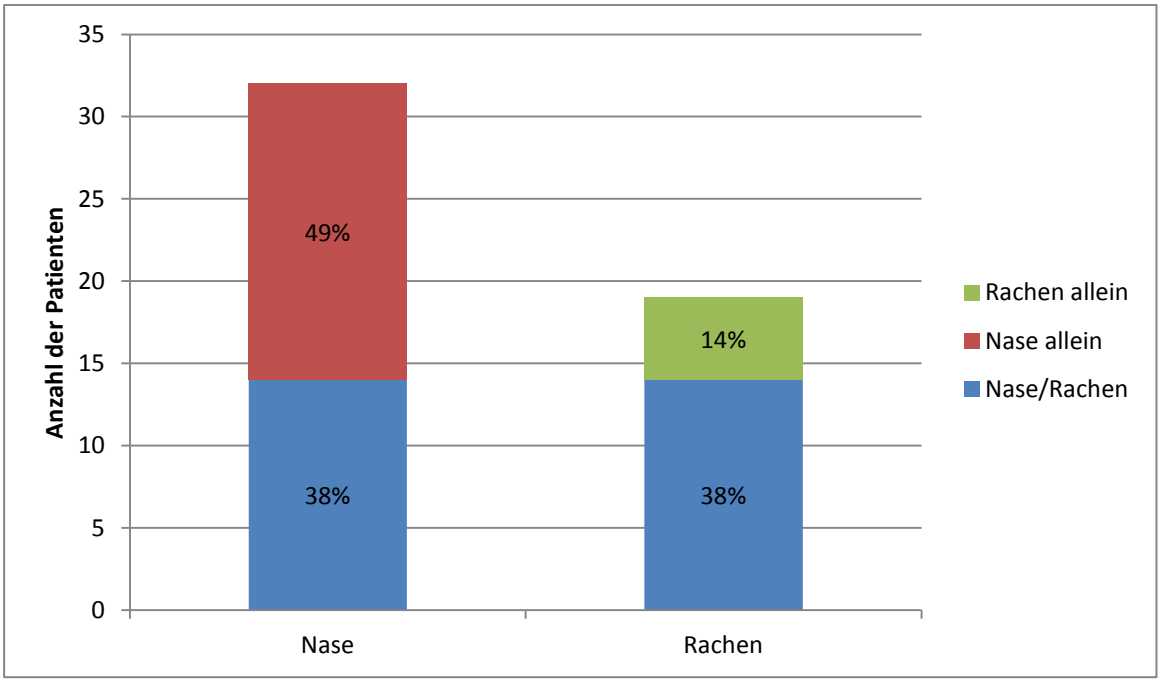


Abb. 10/ Nachweishäufigkeit von 2 Nachweisorten bei 37 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Nasen- und Rachenabstrich durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

Da nach den RKI-Empfehlungen auch Wundabstiche, falls vorhanden, in MRSA-Screenings einbezogen werden sollten, wurden in der vorliegenden Studie zusätzlich Abstrichkombinationen von Abstrichserien ausgewertet, bei denen Abstriche von drei Nachweisorten (Nase, Rachen und Wunden) durchgeführt wurden und mindestens einer der Orte MRSA-positiv war. Diese Bedingungen erfüllten 27 von 83 MRSA-Patienten. Dabei erreichte die Abstrichkombination Nase/Wunde mit 96% den höchsten Wert (Abb.11).

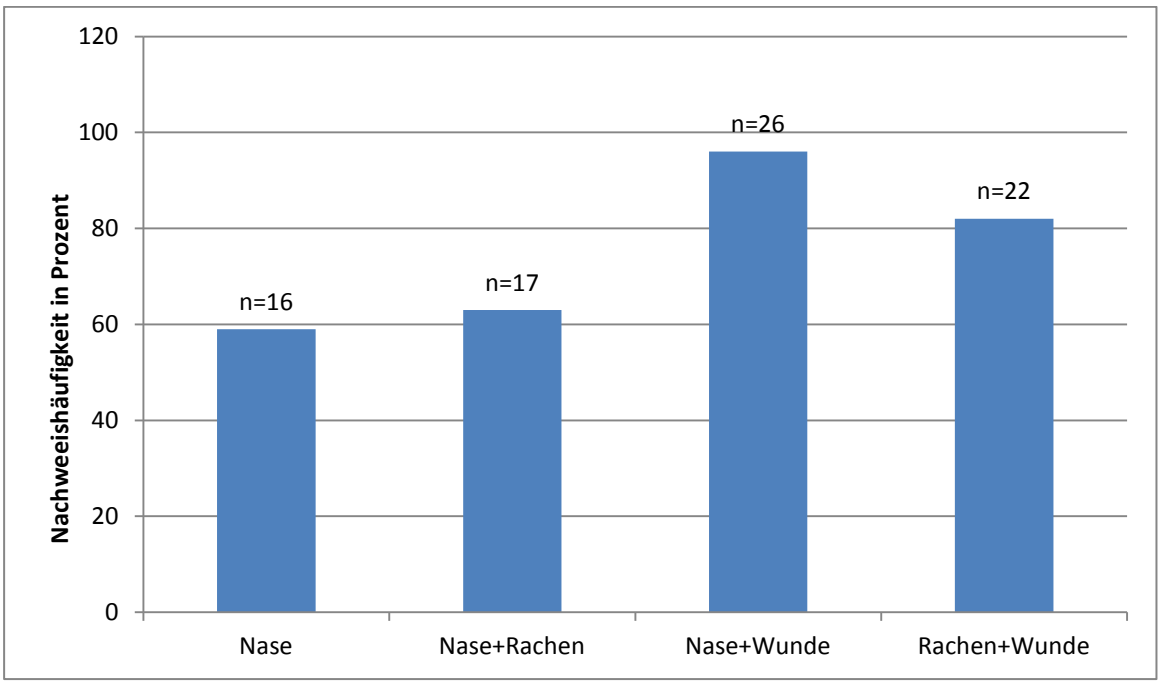


Abb. 11/ Nachweishäufigkeit von 3 Nachweisorten bei 27 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Nasen-, Rachen- und Wundabstrich durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

4.1.4 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter aller 83 untersuchten Patienten lag bei 64,2 Jahren. Für das gesamte Patientenkollektiv des CTK betrug das durchschnittliche Lebensalter 52 Jahre. Im Studienkollektiv waren 50 Patienten älter als 60 Jahre, das entsprach einem Anteil von 60%. Im allgemeinen Patientenkollektiv lag dieser Wert mit 47% deutlich niedriger. Von den 83 MRSA-Patienten waren 66% männlich, wogegen im allgemeinen Patientenkollektiv das Verhältnis der Geschlechter ausgeglichen war.

Zur Auswertung der MRSA-positiven Patienten hinsichtlich Lebensalter und Geschlecht wurde eine Einteilung in 10-Jahres-Schritten vorgenommen und die entsprechende Statistikauswertung für alle im CTK behandelten Patienten in 2009 gegenübergestellt (Tab. 5). Hier zeigte sich ein deutlich höherer Anteil von MRSA-Patienten in der Altersstufe der 50-59-jährigen mit 22% gegenüber 14% sowie bei den 70-79-jährigen

mit 31% gegenüber 21% im allgemeinen Patientenkollektiv des CTK. In diesen beiden Altersgruppen war auch der Anteil männlicher MRSA-Patienten mit 15% zu 9% bei den 50-59-jährigen bzw. mit 19% zu 11% bei den 70-79-jährigen deutlich höher als in der Gesamtverteilung männlicher Patienten des CTK 2009.

Tab. 5/ Verteilung nach Geschlecht in Abhängigkeit vom Lebensalter bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 und im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv des CTK

Alters-klassen Jahre	**MRSA-Patienten**			**Gesamtpatienten CTK**		
	Gesamt n(%)	**Männlich n(%)**	**Weiblich n(%)**	**Gesamt n(%)**	**Männlich n(%)**	**Weiblich n(%)**
0-39	6(7)	3(4)	3(4)	11121(28)	4897(12)	6224(15)
40-49	9(11)	7(8)	2(2)	3765(4)	2148(5)	1617(4)
50-59	18(22)	12(15)	6(7)	5771(14)	3458(9)	2313(6)
60-69	13(16)	10(12)	3(4)	6777(17)	3847(10)	2930(7)
70-79	26(31)	16(19)	10(12)	8608(21)	4392(11)	4216(10)
80-89	11(13)	7(8)	4(5)	3765(9)	1290(3)	2505(6)
90-105				404(1)	66(0,16)	278(0,69)
gesamt	83(100)	55(66)	28(34)	40181(100)	20098(50)	20083(50)

Für die Zuordnung von Infektion/Kolonisation bei MRSA-Patienten in den verschiedenen Altersklassen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit 19% in der Altersgruppe der 71-80-jährigen. Allerdings ist auch der Anteil der Kolonisation mit 11% in dieser Altersgruppe am höchsten. Die Ergebnisse für alle Altersklassen sind in Tabelle 6 dargestellt. Ab der Altersgruppe > 50 kann ein deutliches Überwiegen von Infektion gegenüber Kolonisation bei MRSA-Patienten festgestellt werden (Tab. 6).

Nosokomial erworbene MRSA traten am häufigsten bei den 71-80-jährigen Patienten auf mit 14%, wobei auch der Nachweis nicht-nosokomial erworbener MRSA hier am höchsten war. In der Altersgruppe der 51-60-jährigen waren die nosokomial erworbenen MRSA mit 13% gegenüber den nicht-nosokomial-erworbenen MRSA mit 8% deutlich höher (Tab. 6).

Tabelle 6/ Häufigkeit von Infektion/Kolonisation sowie nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit vom Lebensalter bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Altersklasse Jahre	**Gesamt n(%)**	**Infektion n(%)**	**Kolo-nisation n(%)**	**Nosokomial n(%)**	**Nicht-nosokomial n(%)**
0-39	6(7)	2(3)	4(5)	2(3)	4(5)
40-49	9(11)	3(4)	6(7)	3(4)	6(7)
50-59	18(22)	11(13)	7(8)	11(13)	7(8)
60-69	13(16)	9(11)	5(6)	7(8)	6(7)
70-79	26(31)	16(19)	9(11)	12(14)	14(17)
80-89	11(13)	7(8)	4(5)	3(4)	8(10)
gesamt	83(100)	83(100)		83(100)	

Tabelle 7/ Häufigkeit von Infektion/Kolonisation sowie nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit vom Geschlecht bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Geschlecht	**Gesamt n(%)**	**Infektion n(%)**	**Kolonisation n(%)**	**Nosokomial n(%)**	**Nicht-nosokomial n(%)**
Männlich	55(66)	34(41)	21(25)	27(33)	28(34)
weiblich	28(34)	14(17)	14(17)	11(13)	17(20)
Gesamt	83(100)	83(100)		83(100)	

Die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Altersstufen ist in Tabelle 7 dargestellt, wobei das männliche Geschlecht in allen Altersstufen dominierte. Betrachtet man die Geschlechtsverteilung hinsichtlich Infektion/Kolonisation bei MRSA-Patienten, so überwog bei männlichen Patienten der Anteil der Infektionen mit 41%, wogegen beim weiblichen Geschlecht das Verhältnis Infektion/Kolonisation ausgeglichen war (Tab. 7). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung bei nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA ergab sich ein höherer Anteil von nicht-nosokomial erworbenen MRSA bei weiblichen Patienten mit 20%. Bei männlichen Patienten war der Anteil nosokomial/nicht-nosokomial erworbener MRSA fast identisch. (Tab. 7).

4.1.5 Liegedauer

Die durchschnittliche Liegedauer der MRSA-Patienten des CTK betrug im Untersuchungszeitraum 26,8 Tage. Für das allgemeine Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Liegedauer bei 8,3 Tagen. MRSA-Patienten mit einer Infektion lagen im Durchschnitt 30,8 Tage im Klinikum, während Patienten mit Kolonisation nur 21,3 Tage im Krankenhaus verbrachten. Für MRSA-Patienten mit nosokomial erworbenen MRSA betrug die durchschnittliche Liegedauer 39,4 Tage, mit nicht-nosokomial erworbenen MRSA 16,2 Tage (Abb.12).

In Abhängigkeit von der Altersklasse konnten noch deutlich höhere Differenzen zwischen der Liegedauer bei MRSA-Patienten im Vergleich zu allen Patienten des CTK ermittelt werden. In der Altersklasse der 50-59-jährigen war die Liegedauer mit 36,4 Tagen mehr als viermal so hoch als im Gesamtpatientenkollektiv bezogen auf die Altersklasse, bei den 70-79-jährigen mehr als dreimal so hoch. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung konnten bei allen männlichen MRSA-Patienten durchschnittlich längere Liegezeiten mit 17,8 Tagen gegenüber 11,7 Tagen bei weiblichen MRSA-Patienten eruiert werden. Diese Verteilung zeigte sich auch über alle Altersklassen mit Ausnahme der 50-59-jährigen mit einer längeren Liegezeit weiblicher MRSA-Patienten, was auf einzelne MRSA-Patientinnen zurückzuführen war. Im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv waren bei MRSA-Patienten in allen Altersklassen deutlich längere Liegezeiten zu ermitteln (Tab. 8).

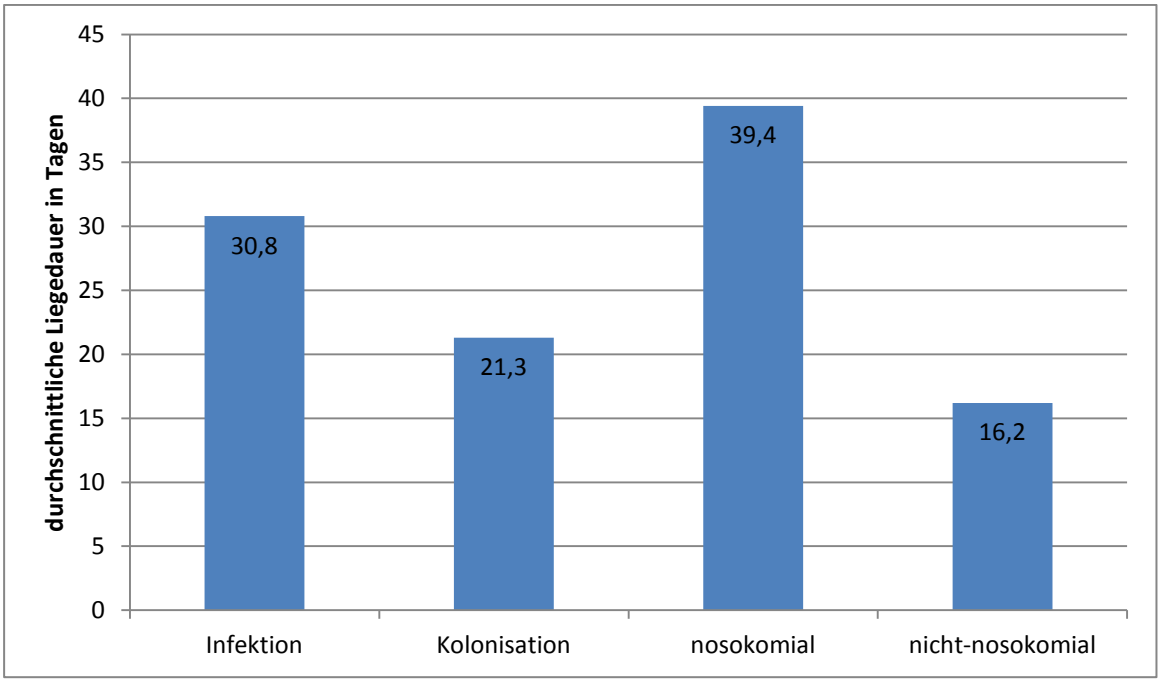


Abbildung 12/ Durchschnittliche Liegedauer bei 83 MRSA-Patienten mit Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA am CTK 2009

Tabelle 8/ Durchschnittliche Liegezeit bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 in Abhängigkeit von Altersklasse und Geschlecht und im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv des CTK

Alters-klassen Jahre	Durchschnittliche Liegezeit MRSA-Patienten in Tagen			Durchschnittliche Liegezeit Gesamtpatienten in Tagen		
	Gesamt	Männlich	Weiblich	Gesamt	Männlich	Weiblich
0-9	4	0	4	5,1	5,2	5,0
10-19	0	0	0	5,5	5,6	5,4
20-29	14,5	14,5	0	6,7	6,5	6,8
30-39	3	0	3	6,8	7,0	6,7
40-49	17,9	31,8	4	7,7	7,9	7,3
50-59	36,4	30,2	42,6	8,4	8,8	7,9
60-69	12,7	20,8	4,5	8,9	9,0	8,9
70-79	28,4	31,2	25,6	9,8	9,8	9,9
80-89	26,6	31,4	21,7	11,1	10,4	11,5
90-99	0	0	0	9,9	8,8	10,3
100-105	0	0	0	9,2	0	9,2
gesamt	14,7	17,8	11,7	8,3	8,3	8,3

4.1.6 Verteilung auf den einzelnen Abteilungen des CTK

Betrachtet man die Inzidenz von MRSA-Patienten bezogen auf 100 Patienten auf den einzelnen Abteilungen für das Jahr 2009, so ergab sich ein besonders hoher Wert mit 4,1 für die Intensivstationen, an zweiter Stelle folgte die Neurochirurgie mit 0,83. Die beiden Medizinischen Kliniken 2 und 3 wiesen eine Inzidenz an MRSA-Patienten von 0,55 bzw. 0,44 auf. Erst an 5. Stelle stand die Chirurgie mit einer Inzidenz von 0,42 (Tab.9). Allerdings hatten die chirurgischen Stationen den mit 25% höchsten Anteil an allen MRSA-positiven Patienten des CTK 2009 (Tab.10). Es folgten die 2. Medizinische Klinik (u.a. mit einer onkologischen Abteilung und der Dialyse-Station) mit 22% und die 3. Medizinische Klinik (Pulmologie) mit 12%.

Einzelne Stationen wie die septische Chirurgie mit einer Inzidenz von 6,7 oder die Dialyse mit einer Inzidenz von 1,14 wiesen noch deutlich höhere Werte auf (Tab. 11).

Tabelle 9/ Prozentuale Verteilung und MRSA-Inzidenz auf den einzelnen Abteilungen bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Abteilungen	**Gesamtpatienten n**	**MRSA-Patienten n**	**MRSA-Inzidenz**
Intensivstationen	218	9	4,1
Neurochirurgie	601	5	0,83
Medizinische Klinik 2	3294	18	0,55
Medizinische Klinik 3	2292	10	0,44
Chirurgie	4999	21	0,42
Urologie	1587	5	0,31
Neurologie	1689	4	0,23
Unfallchirurgie	2358	3	0,12
MKG-Chirurgie	826	1	0,12
Medizinische Klinik 1	2699	2	0,07
HNO	1879	1	0,05
Augenklinik	1895	1	0,05
Kinderklinik	3720	2	0,05
Medizinische Klinik 4	2329	1	0,04
Gesamtzahl der Behandlungsfälle (ohne Psychiatrie)	40181	83	0,21

Der höchste Anteil nosokomial erworbener MRSA konnte auf den chirurgischen Stationen mit 11% ermittelt werden, wobei dieser Wert niedriger ist als der Anteil nicht-nosokomial erworbener MRSA. Im Gegensatz dazu waren auf den Intensivstationen fast alle MRSA nosokomial erworben mit einem Anteil von 10% gegenüber 1% nicht nosokomial erworbener MRSA (Tab. 10), die molekularbiologisch fast alle dem Barnim-Stamm zugeordnet werden konnten (Tab. 19). Das entspricht einer Inzidenz nosokomial erworbener MRSA auf den Intensivstationen von 3,6. Demgegenüber war der Anteil nosokomial erworbener MRSA in der 2. Medizinischen Klinik mit 7% (Inzidenz 0,18) nur halb so hoch wie der für nicht-nosokomial erworbene MRSA. Auch in der Neurochirurgie konnte ein Überwiegen von nicht nosokomial erworbenen MRSA festgestellt werden.

Bei der Verteilung von Infektion/Kolonisation bei MRSA-Patienten auf den einzelnen Stationen war ein deutlich erhöhter Anteil von Infektionen in der Chirurgie mit 16% zu verzeichnen, gefolgt von den Intensivstationen und der 3. Medizinischen Klinik mit jeweils 10% (Tab. 10).

Das auf ausgewählten Stationen des CTK etablierte MRSA-Eingangsscreening zeigte einen sehr unterschiedlichen Anteil der tatsächlich durchgeführten Eingangsscreening-Untersuchungen (Tab. 11). Während der Anteil durchgeführter MRSA-Screenings auf der Septischen Chirurgie, Neurochirurgie, Dialyse und MKG-Chirurgie bei über 70% lag, wurden auf den Intensivstationen nur bei der Hälfte der MRSA-positiven Patienten MRSA-Eingangsscreenings durchgeführt.

Tabelle 10/ Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbener MRSA und Inzidenz nosokomial erworbenen MRSA auf den einzelnen Abteilungen des CTK 2009

Abteilungen	**Gesamt n(%)**	**Infektion n(%)**	**Kolonisation n(%)**	**Nosokomial n(%)**	**Nicht-nosokomial n(%)**	**Inzidenz nosokomial**
Intensivstationen	9(11)	8(10)	1(1)	8(10)	1(1)	3,6
Chirurgie	21(25)	13(16)	8(10)	9(11)	12(14)	0,18
Med. Klinik 2	18(22)	7(8)	11(13)	6(7)	12(14)	0,18
Med. Klinik 3	10(12)	8(10)	2(2)	4(5)	6(7)	0,17
Neurochirurgie	5(6)	0	5(6)	1(1)	4(5)	0,16
Unfallchirurgie	3(4)	2(2)	1(1)	3(4)	0	0,13
Urologie	5(6)	2(2)	3(4)	2(2)	3(4)	0,12
Neurologie	4(5)	4(5)	0	2(2)	2(2)	0,11
HNO	1(1)	1(1)	0	1(1)	0	0,05
Med. Klinik 4	1(1)	1(1)	0	1(1)	0	0,04
Med. Klinik 1	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0,03
Augenklinik	1(1)	1(1)	0	0	1(1)	0
Kinderklinik	2(2)	0	2(2)	0	2(2)	0
MKG-Chirurgie	1(1)	0	1(1)	0	1(1)	0
Gesamt	83(100)					

Tabelle 11/ MRSA-Inzidenz und MRSA-Eingangsscreening auf ausgewählten Abteilungen bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Abteilungen	**Gesamt-patienten n**	**MRSA-positive Patienten n**	**MRSA-Inzidenz**	**MRSA-Eingangs-screening durchgeführt n(%)**
Septische Chirurgie	223	15	6,7	11(73)
Intensivstationen	218	9	4,1	5(55)
Dialyse	611	8	1,14	6(75)
Neurochirurgie	601	5	0,83	4(80)
MKG-Chirurgie	826	1	0,12	1(100)

4.1.7 Herkunft

Um Aussagen über die regionale Verteilung von MRSA-Patienten treffen zu können und möglicherweise auch Einweiser ins CTK mit erhöhtem MRSA-Risiko identifizieren zu können, sind Analysen zur Herkunft der MRSA-positiven Patienten des CTK 2009 von eminenter Bedeutung. 70 % der untersuchten MRSA-Patienten wurden durch ambulante medizinische Versorgungseinrichtungen oder über die Rettungsstelle des CTK eingewiesen. 11% der MRSA-Patienten stammten aus Pflegeheimen und 19% wurden von auswärtigen Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen an das CTK überwiesen (Tab. 12).

Bei der Untersuchung nosokomial/nicht-nosokomial erworbener MRSA in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil von 10% nicht-nosokomial erworbener bzw. mitgebrachter MRSA bei Patienten aus Pflegeheimen gegenüber 1% nosokomial erworbener MRSA. (Tab. 12).

Die Verteilung von Infektion/Kolonisation bei MRSA-Patienten zeigte ein relativ ausgeglichenes Verhältnis bei Patienten aus Ambulanz und Pflegeheimen, jedoch ein Überwiegen von Infektionen bei MRSA-Patienten von auswärtigen Krankenhäusern und Reha-Einrichtungen mit 12% gegenüber 7% Kolonisation mit MRSA (Tab. 12).

Tabelle 12/ Häufigkeit von Infektion/Kolonisation sowie nosokomial/nicht-nosokomial erworbener MRSA in Abhängigkeit von der Herkunft bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Herkunft	**Gesamt n(%)**	**Infektion n(%)**	**Kolonisation n(%)**	**Nosokomial n(%)**	**Nicht-nosokomial n(%)**
Ambulant	58(70)	34(41)	24(29)	30(36)	28(34)
Pflegeheim	9(11)	4(5)	5(6)	1(1)	8(10)
Auswärtiges KH/ Reha-Klinik	16(19)	10(12)	6(7)	7(8)	9(11)
Gesamt	83(100)	83 (100)		83(100)	

4.1.8 Risikofaktoren bei MRSA-positiven Patienten am CTK

4.1.8.1 Risikofaktoren des RKI

Nach den Empfehlungen des RKI [32, 48, 57] besteht bei folgenden Patienten ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Kolonisation:

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese, Verlegung aus Einrichtung mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz, Kontakt zu MRSA-Trägern
- Patienten mit mindestens 2 der nachfolgenden Risikofaktoren: chronische Pflegebedürftigkeit, liegende Katheter (z.B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde), Dialysepflicht, chronische Wunden/tiefe Weichteilinfektionen, Brandverletzungen, mehrere Krankenhausaufenthalte/Jahr; mehrfache Antibiotikatherapien in den letzten 12 Monaten

In Anlehnung an die o.g. Risikofaktoren des RKI stellte sich in Tabelle 13 deren Verteilung im untersuchten Patientenkollektiv von 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 folgendermaßen dar. Bei 77% aller MRSA-Patienten konnten mehrere Krankenhausaufenthalte im Jahr dokumentiert werden. Auch haut- und schleimhautpenetrierende invasive Maßnahmen wie Urindauerkatheter, suprapubische

Blasenkatheter, zentrale Venenkatheter oder PEG-Sonden und Portsysteme waren bei 54% der MRSA-Patienten zu eruieren. Chronische Wunden und Weichteilinfektionen wie z.B. Dekubitalulcera, Ulcus cruris, Gangrän und sekundär heilende OP-Wunden zählten ebenfalls mit zu den häufigsten Risikofaktoren mit 46% aller MRSA-Patienten. 47% aller MRSA-Patienten waren chronisch pflegebedürftig, 17% dialysepflichtig und 17% wiesen eine bekannte MRSA-Anamnese auf (Tab.13).
Bezogen auf die Herkunft der MRSA-Patienten zeigte sich folgende Verteilung der RKI-Risikofaktoren (Tab. 13). Die Dialyse war überwiegend ein Risikofaktor für Pateinten aus der Ambulanz. Urin-Katheter/PEG/ZVK konnten bei allen MRSA-Patienten aus Pflegeheimen dokumentiert werden. Mehrere Klinikaufenthalte im Jahr waren bei allen MRSA-Patienten von auswärtigen Krankenhäusern zu eruieren. Außerdem konnte in 55% der Fälle eine mehrfache Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten ermittelt werden.

Betrachtet man die Häufigkeit von Infektion und Kolonisation mit MRSA in Abhängigkeit von den verschiedenen RKI-Risikofaktoren so zeigte sich besonders bei dialysepflichtigen MRSA-Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko von 14% gegenüber einer Kolonisation mit MRSA von nur 2%. Auch bei MRSA-Patienten mit liegenden Kathetern und chronischen Wunden ist der Anteil an Infektionen mit 34% zu 22% bzw. 34% zu 11% deutlich erhöht (Tab. 14).

Nosokomial erworbene MRSA traten etwas häufiger bei Patienten mit liegenden Kathetern und chronischen Wunden auf. Bei chronisch pflegebedürftigen Patienten überwiegen mit 30% zu 17% nicht-nosokomial erworbene bzw. mitgebrachte MRSA ebenso bei bekannter MRSA-Anamnese mit 12 % zu 5% (Tab. 14).

Die Verteilung der RKI-Risikofaktoren bei MRSA-Patienten auf den einzelnen Stationen des CTK zeigt deutliche Unterschiede in den Fachdisziplinen (Tab.15). Allerdings waren Stationen mit sehr geringen Fallzahlen wenig aussagekräftig.
Auf den chirurgischen Stationen standen chronische Wunden/Weichteilinfektionen mit 22% aller MRSA-Patienten an erster Stelle. Auch mehrfache Krankenhausaufenthalte stellten auf der Allgemeinchirurgie mit 24% und mehrfache Antibiotikatherapien mit 16%

einen bedeutenden Risikofaktor dar. Auf den Intensivstationen spielte der Risikofaktor Urin-Katheter/PEG/ZVK mit 10% eine sehr große Rolle.

Auf den internistischen Stationen insbesondere der 2. und 3. Medizinischen Klinik waren mehrfache Krankenhausaufenthalte im Jahr mit 16% bzw. 12% als ein hoher Risikofaktor für MRSA, ebenso wie mehrfache Antibiotikatherapien bei 8 von 10 Patienten in der 2. Medizinischen Klinik einzuschätzen. Naturgemäß spielte der Risikofaktor Dialyse (10%) in der 2. Medizinischen Klinik eine herausragende Rolle. Der hohe Anteil von MRSA-Patienten mit chronischen Wunden und Weichteilinfektionen mit 11% war in der 2. Medizinischen Klinik nicht zu erwarten und ist wahrscheinlich auch durch den hohen Anteil von 16% chronisch pflegebedürftigen MRSA-Patienten begründet . In der 3.Medizinischen Klinik ist der hohe Anteil von MRSA-Patienten mit Urin-Katheter/PEG/ZVK mit 10% besonders hervorzuheben. In der Urologie hatten 3 von 5 der MRSA-Patienten einen Katheter bzw. waren mehrfach im Krankenhaus. Auch in der Neurologie waren mehrfache Krankenhausaufenthalte im Jahr bei allen MRSA-Patienten nachweisbar. Katheter /PEG/ZVK konnten bei 3 von 4 Patienten als Risikofaktor ermittelt werden.

4.1.8.2 Non-RKI-Risikofaktoren

Neben den RKI-Risikofaktoren wurden für das MRSA-positive Patientenkollektiv des CTK weitere mögliche Risikofaktoren untersucht. In einer Studie von Gröbe zur MRSA-Situation des CTK in den Jahren 2005-2007 [52] konnten folgende zusätzliche Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation am CTK eruiert werden:

- Alter >60. Lebensjahr
- Männliches Geschlecht
- Diabetes mellitus
- Nieren-und/oder Herzinsuffizienz
- Malignom/Immunsuppression
- Beatmung/Tracheostoma

- Chronischer Alkoholismus
- Amputation/Teilamputation

Diese Zusatzkriterien für die Etablierung hausinterner Screeningmaßnahmen und evtl. zusätzlicher Spezifizierung für einzelne Abteilungen wurden in den Tabellen 13, 14, 15 näher dargestellt. Dabei zeigte sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit 66% im Gegensatz zu 50% im Gesamtpatientenkollektiv. 60% der MRSA-Patienten waren älter als 60 Jahre. 37% der MRSA-Patienten hatten eine Nieren- und/oder Herzinsuffizienz, 33% einen Diabetes mellitus, 31% wurden beatmet bzw. hatten eine Trachealkanüle und 29% ein Malignom und/oder immunsuppressive Medikamente (Tab.13).

Im Zusammenhang mit der Herkunft der Patienten konnte ein besonders hoher Anteil männlicher Patienten bei MRSA-Patienten von auswärtigen Krankenhäusern mit 15 von 16 Patienten ermittelt werden. Bei MRSA-Patienten aus dem Pflegeheim war besonders der Risikofaktor Alter>60 bedeutsam. MRSA-Patienten aus der Ambulanz waren überwiegend männlich und älter als 60 Jahre.

Infektionen bei MRSA-Patienten traten mit 9 von 10 Fällen besonders häufig bei Patienten mit Amputationen/ Teilamputationen auf. Auch bei Diabetes mellitus und Nieren- und/oder Herzinsuffizienz hatten mehr als doppelt so viele MRSA-Patienten eine Infektion als eine Kolonisation (Tab. 14).

Nosokomial erworbene MRSA konnten bei 7 von 9 Patienten mit chronischem Alkoholabusus festgestellt werden. Auch Patienten mit Beatmung und/oder Tracheostoma zeigten einen fast doppelt so hohen Anteil nosokomial erworbener MRSA. Demgegenüber konnten bei MRSA-Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz deutlicher mehr nicht-nosokomial erworbene MRSA mit 23% zu 14% nosokomial erworbener MRSA ermittelt werden (Tab. 14).

Betrachtet man die Non-RKI-Risikofaktoren bei MRSA-Patienten auf den einzelnen Stationen des CTK, so lassen sich auffällige Verteilungsmuster entsprechend der Fachdisziplin feststellen (Tab. 15).

In der Chirurgie überwog das männliche Geschlecht mit 15 von 21 Patienten. Auf den Intensivstationen wurden alle MRSA-Patienten beatmet bzw. hatten eine Trachealkanüle. 6 von 9 Patienten waren männlichen Geschlechts (Tab.15). Auf den internistischen Stationen stellte ein höheres Lebensalter einen Risikofaktor für MRSA dar. In der 2. Medizinischen Klinik waren 17 von 18 Patienten älter als 60. In der 3. Medizinischen Klinik waren 9 von 10 der MRSA-Patienten männlich. In der 2. Medizinischen Klinik hatten 16 von 18 MRSA-Patienten eine Herz-/Niereninsuffizienz. Auch beim Risikofaktor Malignom/ Immunsuppression war die 2. Medizinische Klinik mit einem Anteil von 10% am höchsten vertreten.
In der Urologie hatten alle MRSA-Patienten das 60. Lebensjahr überschritten, 4 von 5 Patienten waren männlichen Geschlechts und 3 von 5 hatten ein Malignom. In der Neurologie waren ebenfalls alle MRSA-Patienten über 60, 3 von 4 männlich. Auch in der Neurochirurgie war der Anteil des männlichen Geschlechts mit 4 von 5 MRSA-Patienten auffällig erhöht.

Tabelle 13/ Häufigkeit der RKI-Risikofaktoren und non-RKI-Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Herkunft bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählung möglich)

Risikofaktoren	**Gesamt n(%)**	**Ambulant n(%)**	**Pflegeheim n(%)**	**Auswärtiges Krankenhaus/ Reha-Klinik n(%)**
RKI-Risikofaktoren				
Dialyse	14(17)	10(12)	2(2)	2(2)
Urin-Katheter/PEG/ZVK	45(54)	26(31)	9(11)	10(12)
Chronische Wunden/ Weichteilinfektionen	37(46)	25(30)	5(6)	7(8)
Bekannte MRSA-Anamnese	14(17)	8(10)	1(1)	5(6)
Mehrere Klinikaufenthalte/Jahr	64(77)	42(51)	6(7)	16(19)
Chronische Pflegebedürftigkeit	39(47)	20(24)	9(11)	10(12)
Mehrfache Antibiotikatherapie/Jahr	46(55)	29(35)	7(8)	10(12)
Non-RKI-Risikofaktoren				
Alter>60 Jahre	50(60)	35(42)	6(7)	9(11)
Männliches Geschlecht	55(66)	35(42)	5(6)	15(18)
Diabetes mellitus	27(33)	19(23)	4(5)	4(5)
Nieren-und/oder Herzinsuffizienz	31(37)	24(29)	3(4)	4(5)
Malignom/ Immunsuppression	24(29)	18(22)	1(1)	5(6)
Beatmung/ Tracheostoma	26(31)	17(20)	4(5)	5(6)
Chronischer Alkoholabusus	9(11)	5(6)	2(2)	2(2)
Amputation/ Teilamputation	10(12)	5(6)	1(1)	4(5)

Tabelle 14/ Häufigkeit von Infektion/Kolonisation sowie nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit von den RKI-Risikofaktoren und non-RKI-Risikofaktoren bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählung möglich)

Risikofaktoren	**Infektion n(%)**	**Kolonisation n(%)**	**nosokomial n(%)**	**Nicht-nosokomial n(%)**
RKI-Risikofaktoren				
Dialyse	12(14)	2(2)	6(7)	8(10)
Katheter/PEG/ZVK	28(34)	18(22)	25(30)	21(25)
Chronische Wunden/Weichteil-infektionen	28(34)	9(11)	19(23)	18(22)
Bekannte MRSA-Anamnese	8(10)	6(7)	4(5)	10(12)
Mehrere Klinikaufent-halte/Jahr	37(45)	27(33)	31(37)	33(40)
Chronische Pflegebedürftigkeit	22(27)	17(20)	14(17)	25(30)
Mehrfach Anti-biotikatherapie/Jahr	29(35)	17(20)	23(28)	23(28)
Non-RKI-Risikofaktoren				
Alter>60 Jahre	32(39)	18(22)	22(27)	28(34)
Männliches Geschlecht	34(41)	21(25)	27(33)	28(34)
Diabetes mellitus	19(23)	8(10)	12(14)	15(18)
Nieren-und/oder Herzinsuffizienz	20(24)	11(13)	12(14)	19(23)
Malignom/ Immunsuppression	12(14)	12(14)	12(14)	12(14)
Beatmung/ Tracheostoma	17(20)	9(11)	17(20)	9(11)
Chronischer Alkoholabusus	4(5)	5(6)	7(8)	2(2)
Amputation/ Teilamputation	9(11)	1(1)	2(2)	8(10)

Tab.15/ Häufigkeit von RKI- und non-RKI-Risikofaktoren in den einzelnen Abteilungen bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählung möglich, mit Markierung auffällig hoher Werte ≥ 50% der MRSA-Patienten auf einer Station = fettgedruckt, vertikal; die drei höchsten Werte bei einem Risikofaktor = markiert mit *, horizontal)

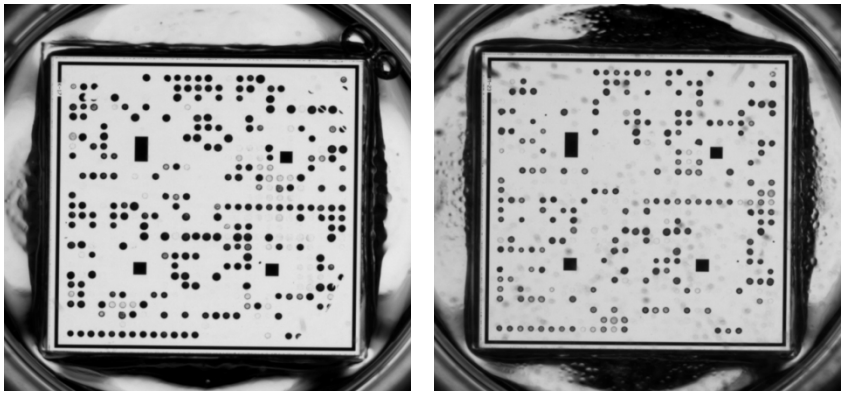
Risikofaktoren	**ITS n(%)**	**Chirur-gie n(%)**	**MKG-Chir. n(%)**	**Unfall-chir. n(%)**	**Med. 1 n(%)**	**Med. 2 n(%)**	**Med. 3 n(%)**	**Med. 4 n(%)**	**Uro. n(%)**	**Neuro-logie n(%)**	**Neuro-chir. n(%)**	**HNO n(%)**	**Augen-Klinik n(%)**	**Kinder-Klinik n(%)**	**Gesamt n(%)**
RKI Risikofaktoren															
Dialyse	1(1)	4(5)*	0	0	1(1)	8(10)*	0	0	0	0	0	0	0	0	14(17)
Katheter/ PEG / ZVK	**8(10)***	10(12)*	**1(1)**	0	**2(2)**	8(10)	**8(10)***	**1(1)**	**3(4)**	**3(4)**	1(1)	0	0	0	45(54)
Chron. Wunden Weichteilinf.	3(4)*	**18(22)***	0	**2(2)**	0	**9(11)***	0	**1(1)**	2(2)	1(1)	0	**1(1)**	0	0	37(46)
Bekannte MRSA-Anamnese	0	4(5)*	0	**2(2)**	0	3(4)*	4(5)*	0	0	0	0	0	0	**1(1)**	14(17)
Mehrfach KH-Aufenth./Jahr	4(5)	**20(24)***	**1(1)**	**3(4)**	1(1)	**14(17)***	**10(12)***	**1(1)**	**3(4)**	**4(5)**	1(1)	**1(1)**	0	**1(1)**	64(77)
Chronische Pflegebedürft.	2(2)	8(10)*	**1(1)**	1(1)	1(1)	**13(16)***	**5(6)***	**1(1)**	2(2)	**2(2)**	2(2)	0	0	**1(1)**	39(47)
Mehrfache AB-Therapie/Jahr	4(5)	**13(16)***	**1(1)**	**2(2)**	1(1)	**10(12)***	**8(10)***	0	2(2)	**3(4)**	0	**1(1)**	0	**1(1)**	46(55)
Non-RKI Risikofaktoren															
Alter > 60	4(5)	11(14)*	0	1(1)	0	**17(20)***	**7(8)***	**1(1)**	**5(6)**	**4(5)**	0	0	0	0	50(60)
Geschlecht männlich	**6(7)**	**15(18)***	0	**2(2)**	**2(2)**	8(10)*	**9(11)***	**1(1)**	**4(5)**	**3(4)**	**4(5)**	**1(1)**	0	0	55(66)
Diabetes mellitus	2(2)*	10(12)*	**1(1)**	0	1(1)	8(10)*	1(1)	**1(1)**	1(1)	1(1)	1(1)	0	0	0	27(33)
Herz-/Nieren-Insuffizienz n(%)	1(1)	9(10)*	0	0	1(1)	**16(19)***	3(4)*	0	1(1)	0	0	0	0	0	31(37)
Immunsuppression/ Malignom	1(1)	6(7)*	0	0	0	8(10)*	4(5)*	0	**3(4)**	1(1)	0	**1(1)**	0	0	24(29)
Tracheostoma/ Beatmung	**9(11)***	6(7)*	**1(1)**	0	1(1)	1(1)	**5(6)***	**1(1)**	1(1)	1(1)	0	0	0	**1(1)**	26(31)
Alkoholabusus	2(2)*	2(2)*	0	1(1)	0	0	2(2)*	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	9(11)
Teilamputation/ Amputation	1(1)*	5(6)*	0	0	0	3(4)*	1(1)*	0	0	0	0	0	0	0	10(12)
Gesamt	48(58)	141(170)	6(7)	13(17)	11(13)	126(152)	66(80)	8(10)	27(33)	24(29)	10(12)	5(6)	0	5(6)	491

4.2 Molekularbiologische Auswertung der MRSA-Stämme

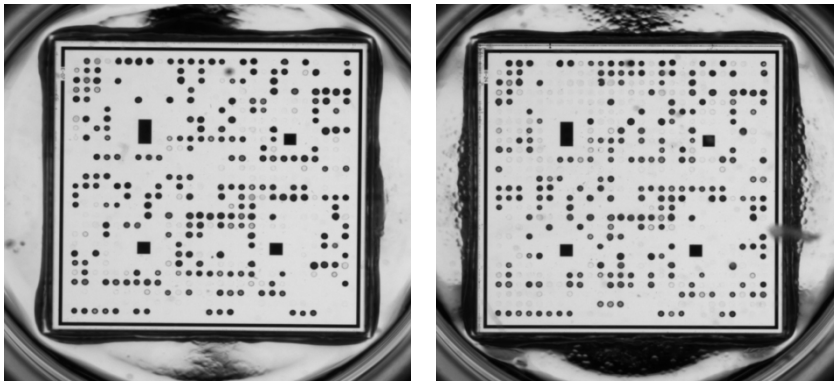
4.2.1 Charakterisierung und Verteilung der MRSA-Stämme

Insgesamt konnte bei 74 der 83 MRSA-Patienten eine molekularbiologische Analyse der MRSA-Stämme mittels Genotypisierung durch DNA-Mikroarrays vorgenommen werden (Abb.13). Es wurden im untersuchten Patientengut sieben verschiedene MRSA-Stämme isoliert und typisiert. Dazu zählten Barnim-Stamm, Rhein-Hessen-Stamm, Berliner Stamm, Stamm Regensburg, atypischer Rhein-Hessen-Stamm, CC88-MRSA-IV(PVL+)-Stamm und CC9-MRSA-IV-Stamm.

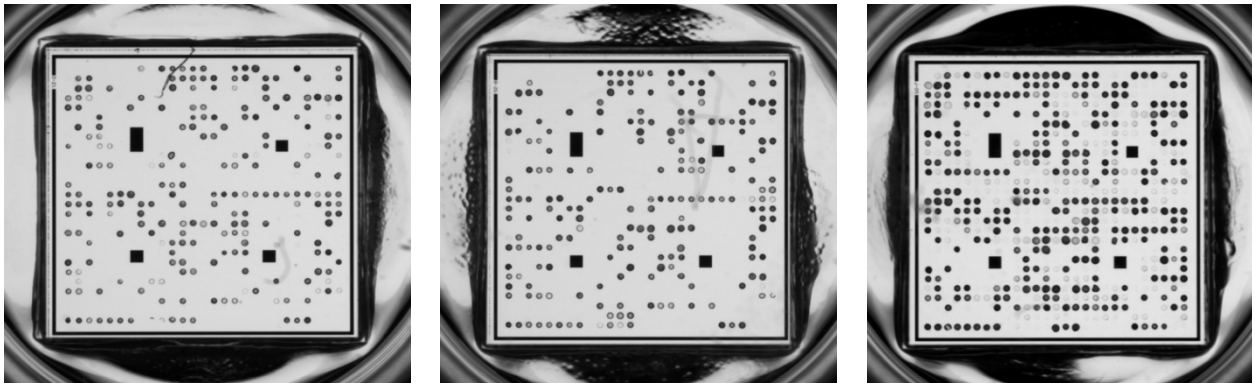
Es zeigte sich für die vorliegenden Epidemiestämme folgende Verteilung (Tab. 16). Mit 70% war der Barnim-Stamm der absolut häufigste Epidemiestamm im MRSA-Patientengut des CTK 2009. An zweiter Stelle folgte der Rhein-Hessen-Stamm mit 19%. Auf den Berliner Stamm entfielen 4% und auf den Stamm Regensburg 3% aller MRSA-Stämme. Jeweils bei einem Patienten konnte ein atypischer Rhein-Hessen-Stamm, ein PVL- positiver CC 88-MRSA und ein CC 9-MRSA nachgewiesen werden. Für die weitere Auswertung der Epidemiestämme war insbesondere für die letzten drei Stämme aufgrund der geringen Anzahl nur eine eingeschränkte Aussage möglich.



a) b)



c) d)



e) f) g)

Abb. 13/ DNA-Mikroarrays der 7 nachgewiesenen MRSA-Epidemiestämme bei 74 MRSA-Patienten am CTK 2009: a) ST22-MRSA IV, Barnim-Stamm; b) ST45-MRSA IV, Berliner Stamm; c) CC9-MRSA IV, d) CC88-MRSA IV, PVL+; e) ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regensburg; f) CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm; g) CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm, atypisches SCC*mec*

Tabelle 16/ Häufigkeit der MRSA-Epidemie-Stämme sowie deren Verteilung bei Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbenen MRSA bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009

MRSA-Epidemie-Stamm	**Gesamt** **n(%)**	**Infektion** **n(%)**	**Kolonisa-tion** **n(%)**	**Noso-komial** **n(%)**	**Nicht-noso-komial** **n(%)**
ST22-MRSA IV Barnim-Stamm	52(70)	39(53)	13(18)	24(32)	28(38)
CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm	14(19)	6(8)	8(11)	7(9)	7(9)
ST45-MRSA IV, Berliner Stamm	3(4)		3(4)	1(1)	2(3)
CC9-MRSA IV	1(1)		1(1)	1(1)	
CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm Atypisches SCC-mec	1(1)		1(1)	1(1)	
ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regensburg	2(3)	1(1)	1(1)	2(3)	
CC88-MRSA IV PVL+	1(1)	1(1)			1(1)
Gesamt	74(100)				

4.2.2 Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA bei den untersuchten MRSA-Stämmen

Hinsichtlich der Verteilung von Infektion und Kolonisation bei MRSA-Patienten zeigte der Barnim-Stamm einen deutlich höheren Anteil an Infektionen mit 53%, wogegen beim Rhein-Hessen-Stamm die MRSA-Kolonisation mit 11% überwog. Beim Berliner Stamm konnte ausschließlich eine Kolonisation mit MRSA festgestellt werden (Tab.16).

Das Verhältnis nosokomial/nicht-nosokomial erworbener MRSA war sowohl beim Barnim-Stamm, als auch beim Rhein-Hessen-Stamm relativ ausgewogen. Beim Berliner Stamm überwogen nicht-nosokomial erworbene MRSA, beim Stamm Regensburg waren ausschließlich nosokomial erworbene MRSA nachweisbar.

4.2.3 Verteilung der MRSA-Stämme auf den Abteilungen des CTK

Die Verteilung der Epidemiestämme auf den Stationen des CTK in Tabelle 17 entsprach für den Barnim-Stamm in etwa der Gesamtverteilung MRSA-positiver Patienten im CTK. Für den Rhein-Hessen-Stamm zeigte sich ein deutliches Überwiegen auf operativen Stationen, für den Berliner Stamm eine Gleichverteilung über Unfallchirurgie und Medizinische Kliniken. Der Stamm Regensburg war nur in der Chirurgie aufgetreten. Betrachtet man die Verteilung nosokomial erworbener MRSA (Tab.18) hinsichtlich der MRSA-Stämme auf den einzelnen Stationen des CTK zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Auf den Intensivstationen ist fast ausschließlich der Barnim-Stamm als nosokomial erworbener MRSA anzutreffen. Auf den chirurgischen Stationen ist der Anteil von Barnim-Stamm, Rhein-Hessen-Stamm sowie Stamm Regensburg fast identisch bei nosokomial erworbenen MRSA. Die überwiegende Anzahl der MRSA-Patienten mit nachgewiesenem Barnim-Stamm auf der Chirurgie hat diesen mitgebracht (Tab. 18). Ähnlich verhält es sich in der 2. Medizinischen Klinik, wo nur 3 von 13 MRSA-Patienten mit nachgewiesenem Barnim-Stamm diesen nosokomial erworben haben sowie auch in der 3. Medizinischen Klinik mit 3 von 8 nosokomial erworbenen MRSA vom Barnim-Stamm.

Tabelle 17/ Verteilung der MRSA-Epidemie-Stämme von 74 MRSA-Patienten auf den Abteilungen des CTK 2009

Abteilungen	**ST22-MRSA IV, Barnim-Stamm** n(%)	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm** n(%)	**ST45-MRSA IV, Berliner Stamm** n(%)	**CC9-MRSA IV** n(%)	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm (atyp. SCC - mec)** n(%)	**ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regens-burg** n(%)	**CC88-MRSA IV, PVL+** n(%)
Intensiv-Stationen	8(11)	1(1)					
Allgemeine Chirurgie	10(14)	4(6)			1(1)	2(3)	
Unfallchirurgie	2(3)		1(1)				
Medizinische Klinik 1	1(1)	1(1)					
Medizinische Klinik 2	13(18)	2(3)	1(1)				
Medizinische Klinik 3	8(11)	1(1)	1(1)				
Medizinische Klinik 4	1(1)						
Urologie	4(5)			1(1)			
Neurologie	2(3)	2(3)					
Neurochirurgie	2(3)	2(3)					
HNO	1(1)						
Augenklinik							1(1)
Kinderklinik							
MKG-Chirurgie		1(1)					

Tabelle 18/ Verteilung nosokomial erworbener MRSA (n=36) bei 74 MRSA-Patienten auf den Abteilungen des CTK 2009

Abteilungen	**ST22-MRSA IV, Barnim-Stamm** n(%)	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm** n(%)	**ST45-MRSA IV, Berliner Stamm** n(%)	**CC9-MRSA IV** n(%)	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm (atyp. SCC - mec)** n(%)	**ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regens-burg** n(%)	**CC88-MRSA IV, PVL+** n(%)
Intensiv-Stationen	7(19)	1(3)					
Allgemeine Chirurgie	3(8)	2(6)			1(3)	2(6)	
Unfallchirurgie	2(6)		1(3)				
Medizinische Klinik 1	1(3)						
Medizinische Klinik 2	3(8)	2(6)					
Medizinische Klinik 3	3(8)	1(3)					
Medizinische Klinik 4	1(3)						
Urologie	1(3)			1(3)			
Neurologie	2(6)						
Neurochirurgie		1(3)					
HNO	1(3)						
Augenklinik							
Kinderklinik							
MKG-Chirurgie							

4.2.4 RKI-Risikofaktoren bei untersuchten MRSA-Stämmen

Alle Risikofaktoren waren beim Barnim-Stamm besonders hoch vertreten. Bei Dialysepatienten konnte mit 14% am häufigsten der Barnim-Stamm nachgewiesen werden, gefolgt vom Rhein-Hessen-Stamm mit 4% (Tab. 19). Bei Urin-Kathetern/PEG/ ZVK war der Rhein-Hessen-Stamm bei 10 von 14 MRSA-Patienten überproportional hoch vertreten. Chronische Wunden/Weichteilinfektionen waren bei fast der Hälfte der MRSA-Patienten mit dem Rhein-Hessen-Stamm und bei allen MRSA-Patienten mit Stamm Regensburg vorhanden. Mehrere Krankenhausaufenthalte im Jahr konnten bei 10 von 14 MRSA-Patienten mit Rhein-Hessen-Stamm sowie bei 2 von 3 mit Berliner Stamm ermittelt werden.

4.2.5 Non-RKI-Risikofaktoren bei untersuchten MRSA-Stämmen

Die Analyse der non-RKI-Risikofaktoren in Tabelle 19 zeigte bei einzelnen Epidemiestämmen auffällige Häufungen. So war bei MRSA-Patienten mit Malignom/ Immunsuppression der Rhein-Hessen-Stamm fast zur Hälfte vertreten. Bei 2 von 3 MRSA-Patienten mit dem Berliner Stamm konnte der Risikofaktor Malignom/ Immunsuppression ermittelt werden. Alle MRSA-Fälle vom Berliner Epidemiestamm sind männlichen Geschlechts, bei allen Patienten mit Amputation/ Teilamputation konnte der Barnim-Stamm nachgewiesen werden (Tab.19).

Tabelle 19/ Häufigkeit von RKI- und non-RKI-Risikofaktoren bei den MRSA-Epidemie-Stämmen bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählung möglich)

Risikofaktoren	**ST22-MRSA IV, Barnim Stamm** **n(%)**	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm** **n(%)**	**ST45-MRSA IV, Berliner Stamm** **n(%)**	**CC9-MRSA IV** **n(%)**	**CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm (atyp. SSC-mec)** **n(%)**	**ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regens-burg** **n(%)**	**CC88-MRSA IV, PVL+** **n(%)**
RKI-Risikofaktoren							
Dialyse	10(14)	3(4)					
Urin-Katheter/PEG/ZVK	29(39)	10(14)	1(1)	1(1)		1(1)	
Chron. Wunde/ Weichteilinfektion	22(30)	6(8)				2(3)	
Bekannte MRSA-Anamnese	10(14)		1(1)				
Mehrere KH-Aufenthalte/Jahr	41(55)	10(14)	2(3)	1(1)	1(1)	2(3)	
Chronische Pflegebedürftigkeit	29(39)	5(7)	1(1)	1(1)			
Mehrfach Antibiotika/Jahr	30(41)	9(12)			1(1)	2(3)	
Non-RKI-Risikofaktoren							
Alter >60	37(50)	5(7)	2(3)	1(1)	1(1)		
Männliches Geschlecht	36(49)	6(8)	3(4)			2(3)	
Diabetes mellitus	17(23)	6(8)					
Nieren-u./o. Herzinsuffizienz	22(30)	4(5)	1(1)		1(1)		
Malignom/ Immunsuppression	12(16)	6(8)	2(3)				
Beatmung/ Tracheostoma	17(23)	5(7)			1(1)		
Chronischer Alkoholabusus	5(7)	2(3)	1(1)			1(1)	
Amputation/ Teilamputation	8(11)						

5 Diskussion

5.1 Zielstellung

Obwohl laut Surveillance-Report des ECDC der MRSA-Anteil in Deutschland seit 2006 leicht gesunken ist, hat die Bekämpfung von MRSA weiterhin einen hohen Stellenwert. Um der Ausbreitung von MRSA in medizinischen Einrichtungen in Deutschland entgegenzutreten, ist eine möglichst frühzeitige Erkennung und ggf. Isolation von Patienten mit MRSA-Kolonisation oder Infektion notwendig. Ein generelles MRSA-Screening bei Patientenaufnahme in Krankenhäusern ist jedoch aus Kosten- und Kapazitätsgründen häufig nicht durchführbar, sodass ein selektives Screeningverfahren eine Alternative darstellen könnte. Neben den Empfehlungen des RKI zum MRSA-Screening bezüglich Abstrichort und Patientenauswahl mit bekannten Risikofaktoren sind evtl. einrichtungsspezifische Besonderheiten in den verschiedenen Abteilungen des Krankenhauses, weitere Risikofaktoren und Grunderkrankungen der Patienten und die spezifische regionale Verteilung der MRSA-Stämme zu berücksichtigen.

5.2 Auswertung der Patientendaten

5.2.1 MRSA-Inzidenz, MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate

Die MRSA-Inzidenz des Untersuchungskrankenhauses für das Jahr 2009 lag bei 0,21 und damit deutlich unter der MRSA-Inzidenz von 0,82 (berechnet aus der Anzahl der MRSA-Fälle gesamt von 28195 und der Gesamtzahl der Patienten von 3397200) der Krankenhäuser des MRSA-KISS, die für das Jahr 2009 vom NRZ herausgegeben wurden [43].

Eine Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg von September bis November 2010 ergab MRSA-Prävalenzwerte von 0,48 bis 1,57, wobei für das CTK eine MRSA-Prävalenz von 0,53 ermittelt werden konnte [51].

Im Vergleich zu anderen Krankenhäusern des MRSA-KISS und auch zu Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg weist das CTK eine relativ niedrige MRSA-Inzidenz auf. Daraus ergibt sich die besondere Notwendigkeit einer intensivierten Surveillance- und Hygienepolitik, insbesondere des erweiterten MRSA-Screenings für Patienten mit besonderen Risikofaktoren und in einzelnen Abteilungen mit einer erhöhten MRSA-Inzidenz.

In einer MRSA-Studie an der Berliner Charité über einen Zeitraum von 1999 bis 2004 im Rahmen einer Promotionsarbeit von Goll konnte ein deutlicher Anstieg des MRSA-Vorkommens und insbesondere der MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate ermittelt werden [56]. Die MRSA-Tage-Prävalenz liegt im Studienkrankenhaus mit 0,66 deutlich unter den KISS-Daten mit einer mittleren MRSA-Last von 1,72 für 2009. In der Berliner Charité stieg die MRSA-Tage-Prävalenz von 1999 bis 2004 von 0,52 auf 1,07, 2003 sogar auf 1,66. Der Wert der MRSA-Tage-Prävalenz eines Krankenhauses zeigt den Kolonisationsdruck von MRSA in der betreffenden Einrichtung. Das Risiko für MRSA-Kolonisation und Infektion steigt mit der Anzahl von MRSA-Patiententagen. Damit hat das CTK ein niedrigeres Risikopotential hinsichtlich der MRSA-Patiententage als die Krankenhäuser des MRSA-KISS.

Mit der MRSA-Rate kann man eine Aussage über die Hygienemaßnahmen eines Krankenhauses treffen, da hierbei die Anzahl nosokomialer MRSA bezogen auf die MRSA-Patiententage berücksichtigt wird. Die MRSA-Rate für das CTK beträgt 17,1 und liegt damit über dem Mittelwert von 13,51 für die Krankenhäuser des MRSA-KISS 2009. Dagegen war die MRSA-Rate an der Charité 2004 mit 29,6 fast doppelt so hoch. Um die notwendige Koordination und Intensivierung der Hygienemaßnahmen einzuleiten, ist eine genauere Analyse der einzelnen Patienten und Abteilungen erforderlich.

5.2.2 Infektion/Kolonisation und nosokomial/nicht-nosokomial erworbene MRSA

Der Anteil an Infektionen bei MRSA-positiven Patienten ist in der vorliegenden Arbeit mit 58% deutlich höher als in größer angelegten Studien der letzten zehn Jahre mit durchschnittlich unter 45% [54]. Auch in der Arbeit von Goll [56] konnte ein Anteil an Infektionen bei MRSA-Patienten von unter 40% ermittelt werden. Allerdings ist die Anzahl der untersuchten MRSA-Patienten in unserem Studienkrankenhaus relativ gering und ein durchgehendes MRSA-Screening nicht vollständig auf den Stationen etabliert, sodass die mikrobiologische Diagnostik oft erst bei Infektionszeichen vorgenommen wurde. Bei den mitgebrachten MRSA-Fällen wären bei hundertprozentiger Rate an Screeninguntersuchung weitere 10% der MRSA-Patienten schon bei Aufnahme identifiziert worden (Tab. 3). Durch ein konsequenteres MRSA-Screening und damit ein zuverlässiges Erkennen asymptomatischer MRSA-Träger kann der Gefahr von Ausbreitung und weiterer Resistenzentwicklung sowie von Infektionen mit MRSA entgegengewirkt werden [58]. Voraussetzung ist die konsequente Einleitung und entsprechende Einhaltung von Maßnahmen zur Kontrolle der MRSA-Situation entsprechend der Empfehlungen des RKI [48, 57]. Auf der Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA konnte gezeigt werden, dass die Maßnahmen aufgrund der Vermeidung weiterer nosokomialer Infektionen, insbesondere nach Einführung der DRG kosteneffektiv sind [59]. Obwohl ein MRSA-Eingangsscreening für einige Stationen des CTK etabliert wurde, konnte dieses aufgrund der steigenden Arbeitsbelastung auf den Stationen nicht durchgehend realisiert werden (Tab. 11). Da eine höhere Rate an MRSA-infizierten Patienten auch die Therapiekosten eines Krankenhauses in die Höhe treiben können [49], sollten geeignete Kontrollmaßnahmen ergriffen werden, um den Anteil an MRSA-Infektionen zu senken [60]. Nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sollten deshalb folgende Strategien zur Prävention der Weiterverbreitung von MRSA durchgesetzt werden [59]:

- Identifizierung, Erfassung und Bewertung von MRSA (Screening sowie Surveillance gemäß § 23 IfSG),

- strikte Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen,
- Sanierung von MRSA-Trägern,
- kontrollierter Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung eines die Ausbreitung von MRSA fördernden Selektionsdrucks (Antibiotic Stewardship)

Der Anteil nosokomial erworbener MRSA-Fälle am CTK 2009 war mit 45% deutlich höher als in den Krankenhäusern, die 2009 MRSA-Daten an KISS gemeldet hatten mit 20,48% [43]. Auch in einer Studie von Geffers et al. [61] zu epidemiologischen Daten aus dem KISS von 2008 hatten 75% der in diesen Krankenhäusern behandelten MRSA-Patienten eine mitgebrachte MRSA-Besiedlung. Wie in Abbildung 8 dargestellt, hatten allerdings im Studienkrankenhaus nur 22,5% der MRSA-Patienten sicher nosokomial erworbene MRSA, da in diesen Fällen mindestens ein vorangegangener negativer MRSA-Abstrich der gleichen Lokalisation während des betreffenden stationären Aufenthaltes dokumentiert war. Würde man davon ausgehen, dass die nicht sicher nosokomialen MRSA-Fälle auch mitgebrachte MRSA waren, so gleicht sich der Wert der nicht- nosokomial erworbenen MRSA des Studienkrankenhauses mit 77,5% an die KISS-Daten an.

Der Anteil von Infektionen bei nosokomial erworbenen MRSA war mit 68% höher als der Gesamtanteil an Infektionen bei MRSA in der vorliegenden Arbeit. Nosokomiale Infektionen verlängern Krankenhausaufenthalte, erhöhen Morbidität und Mortalität, erfordern mehr Diagnostik- und Behandlungsaufwand und verursachen höhere Kosten [62, 63].

Die Prävention nosokomialer Infektionen durch die Einhaltung von Standardhygiene und geeignete Datenerfassung wie im KISS und nachfolgende Anpassung der Infektionskontrollmaßnahmen ist von wesentlicher Bedeutung für die Eindämmung multiresistenter Erreger [64]. Auch im Umgang mit in den letzten Jahren zunehmenden Resistenzen bei gramnegativen Stäbchen-Bakterien mit zum Teil einschneidenden klinischen Konsequenzen, mit fehlenden Therapieoptionen und hoher Mortalität der Infektionen ist ein abgestimmtes Vorgehen erforderlich. Grundlegende Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten

gramnegativen Stäbchen sind den entsprechenden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI zu entnehmen[65].

5.2.3 Lokalisation der Materialabnahme

In der vorliegenden Arbeit konnte der Nasenvorhof als häufigster Nachweisort für MRSA ermittelt werden. Diesbezüglich durchgeführte Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [56, 66, 67, 68]. In der Arbeit von Goll [56] an der Charité zeigten sich allerdings die Nachweisorte Wunden und tiefe Atemwege als führende Lokalisationen, was darauf hindeuten könnte, dass in diesem Studienkrankenhaus nicht genügend MRSA-Screenings durchgeführt wurden. Insbesondere zur Aufdeckung von MRSA-Kolonisationen kann das Nasenscreening einen wertvollen Beitrag leisten, um entsprechende Hygienemaßnahmen einzuleiten [69]. Die meisten Abteilungen des Studienkrankenhauses nutzten bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren diesen Abstrichort. Die Nachweishäufigkeit eines positiven Nasenabstriches bei allen MRSA-positiven Patienten, die einen Nasenabstrich erhalten hatten, lag bei 62% (44 von 71 durchgeführten Nasenscreenings Tab.4). In der Literatur wird eine Nachweishäufigkeit von bis zu 93% beschrieben [70, 71]. Diese Abweichung könnte allerdings auch für die Häufigkeit der durchgeführten Nasenscreenings als MRSA-Eingangsscreenings an anderen Krankenhäusern sprechen. Im Studienkrankenhaus wurde nur bei 71(86%) von 83 MRSA-positiven Patienten ein Nasenabstrich vorgenommen. Die Nachweishäufigkeit für positive MRSA-Befunde aus Nasenabstrichen erhöht sich deutlich, wenn man einzelne Abstrichkombinationen auswertet, wie in den Abbildungen 9 - 11 dargestellt.

Weitere häufige Abstrichorte für positive MRSA-Befunde sind Wunden und tiefe Atemwege. Hier ist auch die Nachweiswahrscheinlichkeit für einen positiven Befund bei den untersuchten MRSA-Patienten am höchsten. In anderen Studienkrankenhäusern konnten ähnliche Häufigkeiten festgestellt werden [54, 70]. Auch bei dem hohen Anteil an Infektionen bei positiven MRSA-Abstrichen aus Wunden und tiefen Atemwegen herrscht Übereinstimmung mit anderen nationalen [56] und internationalen Studien [67].

Urinuntersuchungen stellen einen häufigen Abstrichort relativ hoher Nachweiswahrscheinlichkeit dar, was ebenfalls in der Literatur beschrieben wird [71, 72].

Da auch der Rachenraum eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit besitzt, ist die vom RKI 2004 aktualisierte Abstrichkombination von Nase-/Rachenraum für MRSA-Screeninguntersuchungen in Kombination mit vorhandenen Wunden auch am CTK zielführend [48], wie in Abbildung 11 eindrücklich dargestellt. Ebenfalls eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit konnte der Anogenitalraum erreichen, sodass auch dieser Abstrichort für ein MRSA-Screening in Frage kommen würde. Der Anogenitalraum konnte auch in verschiedenen Studien als wichtiges MRSA-Reservoir identifiziert werden [55, 56, 71]. So konnte ähnlich wie am CTK auch in der Arbeit von Goll [56] an der Charité eine Abstrichkombination von Nasen-Rachenraum und Anogenitalraum eine hundertprozentige Nachweiswahrscheinlichkeit von MRSA erzielen.

Um ein effektives MRSA-Screening zur Aufdeckung von kolonialisierten Patienten ohne Infektionszeichen zu erreichen, sollte ein Abstrichort oder eine Abstrichkombination mit möglichst hoher Nachweiswahrscheinlichkeit insbesondere unter Beachtung von Risikofaktoren für MRSA definiert werden. In der vorliegenden Studie konnte für die Abstrichkombination Nasen-/Rachen-/Anogenitalraum eine Nachweishäufigkeit von 100% erreicht werden (Abb. 9). Allerdings wurde dieses Ergebnis nur für 28 MRSA-Patienten analysiert, bei denen die Abstriche in o.g. Lokalisation vorhanden waren.

Um den Arbeits- und Zeitaufwand des Pflegepersonals nicht übermäßig zu strapazieren und damit die Compliance für das MRSA-Screening zu erhöhen, sollten gut zugängliche Abstrichorte wie der Nasen- und Rachenraum auch aus Kostengründen bevorzugt werden und die Vorgaben einfach und gut strukturiert sein. Wie in Abbildung 10 gezeigt, können mit dem Nasenabstrich allein 49% und damit fast genauso viele MRSA-Fälle identifiziert werden, wie mit einem kombinierten Nasen- und Rachenabstrich (52%). Daraus könnte sich die Schlussfolgerung ergeben, dass MRSA-Screeninguntersuchungen im Studienkrankenhaus aus Zeit-und Kostengründen nur mit Hilfe des Nasenscreenings durchgeführt werden. Wenn vorhanden, sollten nach den RKI-Empfehlungen von 1999 und Ergänzungen von 2004 auch Wundabstriche in das

MRSA-Screening einbezogen werden. Die Abstrichkombination Nase/Wunde (Abb. 11) zeigt im Studienkrankenhaus eine hohe Nachweishäufigkeitkeit von 96%, was mit Angaben in der Literatur von 92-100% übereinstimmt [74]. Ein kosten- und zeiteffektives MRSA-Screening am Studienkrankenhaus sollte also aus einer Abstrichkombination vom Nasenvorhof und Wunde (wenn vorhanden) bestehen. Ein ähnliches Vorgehen, ergänzt durch Abstriche vom Rachen und Anogenitalraum zur Erhöhung der Nachweiswahrscheinlichkeit, wird von Gastmeier [75] beschrieben. Durch kontinuierliche Hygieneschulungen des Pflegepersonals sollte die Akzeptanz von MRSA-Screenings insbesondere auf den Intensivstationen des Studienkrankenhauses erhöht werden. Die in Tabelle 11 dargestellte Häufigkeit der tatsächlich durchgeführten MRSA-Screeninguntersuchungen auf ausgewählten Stationen, auf denen seit 2009 ein MRSA-Screening implementiert wurde, zeigt einen deutlichen Handlungsbedarf. So konnten auf den Intensivstationen nur 55% der MRSA-Patienten durch das tatsächlich durchgeführte MRSA-Screening detektiert werden, in der septischen Chirurgie 73%. Wernitz wies in einer Studie zum MRSA-Screening nach, dass über einen Kontrollzeitraum von 19 Monaten 48% der nosokomialen MRSA-Infektionen durch MRSA-Screening verhindert werden konnten [69]. Auch Lucet et al. [73] zeigten in einer Studie auf drei Intensivstationen von 1995 bis 2001, dass durch MRSA-Screening die MRSA-Inzidenz von 7,0% auf 2,8% zurückgegangen war.

5.2.4 Alter und Geschlecht

Im Durchschnitt waren MRSA-Patienten am CTK im Jahr 2009 ca. 12 Jahre älter als im gesamten Patientenkollektiv des CTK 2009. Internationale Studien belegen, dass das Alter ein Risikofaktor für MRSA darstellt [76, 77, 78, 79]. So konnten in einer prospektiven Fallkontrollstudie von Harbarth et al. [78] mit einem MRSA-Eingangsscreening über einen Zeitraum von 7 Monaten ermittelt werden, dass bei Patienten über dem 75. Lebensjahr signifikant häufiger MRSA nachgewiesen wurde (Odds ratio 2.0). Auch in einer Multicenterstudie von Lucet et al. [77] mit einem MRSA-Eingangsscreening auf 14 Intensivabteilungen in Frankreich über einen Zeitraum von 6

Monaten konnte ein Alter des Patienten über 60 Jahre als Risikofaktor für MRSA identifiziert werden (Odds ratio 2.1).

Besonders der Anteil an MRSA-Infektionen steigt mit höherem Lebensalter und betrug im Studienkrankenhaus bei den 70-79 jährigen Patienten 31% (Tab.6). Ähnliche Zusammenhänge konnten Morgan et al. [80] in Großbritannien und Richet et al. [81] in Frankreich finden. Ältere Patienten sind durch Multimorbidität und Pflegebedürftigkeit deutlich abwehrgeschwächter, sodass hier invasive Maßnahmen mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden sollten. Ältere Patienten stellen auch ein erhöhtes MRSA-Reservoir dar, da sie im Laufe eines längeren Lebens MRSA erwerben können. In der Studienpopulation fällt ein hoher Anteil von nicht nosokomial erworbenen MRSA mit 17% insbesondere in der Altersgruppe der über 70-79 jährigen auf (Tab.6). Da ältere Patienten oft in Pflegeeinrichtungen oder vom ambulanten Pflegedienst betreut werden, könnte dies ein Hinweis auf einen weiteren Risikofaktor sein [76, 82]. Auch die o.g. Untersuchung zur MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg 2010 kam zu dem Ergebnis, dass u.a. ein Alter des Patienten über dem Altersmedian von 63 Jahren (Odds ratio 2.26 für >63. Lebensjahr, Odds ratio 4.29 für > 75. Lebensjahr) einen effektiven Indikator für die Detektion einer MRSA-Kolonisation bei der stationären Aufnahme darstellt [51].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnte im Studienkrankenhaus ein deutlich erhöhter Anteil männlicher MRSA-Patienten mit 66% eruiert werden, was mit zahlreichen Studien übereinstimmt, in denen der Anteil der männlichen Patienten zwischen 60-70% lag [67, 68, 71, 77, 78]. In der Multicenterstudie von Lucet et al. [77] waren 64% der MRSA-Patienten männlich. Auch die o.g. Untersuchung des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg konnte ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei Patienten mit MRSA-Nachweis mit 55.1% zeigen [51]. Zum höheren Anteil von Infektionen bei männlichen MRSA-positiven Patienten konnten bisher keine Literaturangaben gefunden werden. Vielleicht lässt sich durch weitere Studien zu diesem Aspekt auch eine Erklärung für den bisher rein epidemiologisch zu bewertenden höheren Anteil männlicher MRSA-positiver Patienten finden.

5.2.5 Liegedauer

In Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen zeigte sich auch im untersuchten Patientenkollektiv eine fast dreifach erhöhte Liegedauer im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv. In der Literatur konnte insbesondere auf Intensivstationen eine zunehmende Liegedauer mit einem erhöhten Risiko für den Erwerb von MRSA identifiziert werden [83, 84, 85, 86]. Im Vergleich zu den KISS-Daten für 2009 lag die durchschnittliche Liegedauer von MRSA-Patienten im CTK 2009 mit 26,8 Tagen deutlich höher als in den Krankenhäusern des MRSA-KISS mit einer durchschnittlichen Anzahl an MRSA-Tagen eines MRSA-Patientenfalles von 16,3 [43].

MRSA-positive Patienten mit Infektion und nosokomial erworbenen MRSA hatten im Studienkrankenhaus besonders lange Krankenhausaufenthalte aufzuweisen. Theaker et al. [86] konnte ebenfalls verlängerte Liegezeiten für MRSA-Infektion gegenüber MRSA –Kolonisation eruieren.

Einerseits ist die Liegedauer ein bedeutsamer Risikofaktor und damit Ursache für den Erwerb von MRSA im Krankenhaus. So konnten Marshall et al. [85] als signifikanten Faktor für MRSA bei Aufnahme auf Intensivstationen die Länge des vorangehenden stationären Aufenthaltes auf einer anderen Station mit mehr als drei Tagen identifizieren. Andererseits zeigten Studien, dass MRSA-Patienten längere Liegezeiten hatten als MSSA-Patienten und damit die MRSA-Infektion auch Folge eines längeren Krankenhausaufenthaltes ist. So konnten Cosgrove et al. [84] in einer Kohortenstudie mit Patienten, die eine positive Blutkultur mit *S. aureus* hatten, nachweisen, dass MRSA-positive Patienten durchschnittlich 2 Tage länger in der Klinik lagen als MSSA-positive Patienten. Außerdem ist ein verlängerter Krankenhausaufenthalt häufig durch Multimorbidität mit schweren Krankheitsverläufen begründet, was auf weitere MRSA-Risikofaktoren hinweist. Betrachtet man die durchschnittliche Liegezeit bei MRSA-Patienten in Abhängigkeit vom Alter als weiteren Risikofaktor, so zeigen sich ab dem 50. Lebensjahr deutlich höhere Liegezeiten für MRSA-Patienten im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv des CTK 2009 (Tab. 8). Daraus ließe sich umgekehrt auch schlussfolgern, dass insbesondere bei älteren Patienten angestrebt werden sollte, die

Liegedauer zu verkürzen, um das Risiko für den Erwerb von MRSA möglichst zu reduzieren.

5.2.6 Verteilung auf den einzelnen Abteilungen des CTK

Trotz einer relativ niedrigen MRSA-Inzidenz für das Studienkrankenhaus von 0,21 müssen einzelne Abteilungen aufgrund deutlich nach oben abweichender MRSA-Inzidenz-Werte gesondert analysiert werden. Hervorzuheben ist hier insbesondere die hohe MRSA-Inzidenz von 4,1 auf den Intensivstationen. Auch der Anteil nosokomial erworbener MRSA liegt mit einer Inzidenz von 3,6 auf den Intensivstationen des CTK um das zehnfache über dem Wert für Intensivstationen des ITS-KISS mit einer Inzidenz für nosokomiale MRSA von 0,37 im Durchschnitt über den Zeitraum von 2004-2008 [44]. Da das Eingangsscreening auf den Intensivstationen nur in der Hälfte der Fälle durchgeführt wurde (Tab. 11), könnten bei einigen erst nach 48 h abgenommenen Abstrichen auch mitgebrachte Fälle als nosokomial erworbene MRSA dokumentiert worden sein. Wie in Abbildung 8 gezeigt, kann nur die Hälfte der nosokomial erworbenen MRSA-Fälle im Studienkrankenhaus als sicher nosokomial erworben betrachtet werden mit einem negativen Eingangsscreening oder negativem Vorbefund. Die hohen Raten nosokomial erworbener MRSA auf Intensivstationen sind durch unterschiedliche Faktoren wie die Schwere der Krankheitsbilder, eine Vielzahl von Antibiotika, die häufigen invasiven Eingriffe und langwierige Krankenhausaufenthalte begründet.

Diese Entwicklung unterstreicht die Notwendigkeit und konsequente Durchführung des vor 2009 eingeführten MRSA-Screenings auf der MKG-Chirurgie und der Dialyseabteilung und ab 2009 zusätzlich auf den Intensivstationen, der Neurochirurgie und der septischen Chirurgie.

In der Dialyseabteilung war eine MRSA-Inzidenz von 1,14 zu verzeichnen, wobei das MRSA-Screening bei 25% der MRSA-Patienten nicht durchgeführt wurde. Insbesondere bei Dialysepatienten spielen weitere Risikofaktoren bei Patienten mit vorwiegend internistischen Krankheitsbildern eine große Rolle. Die septische Chirurgie wies ebenfalls eine sehr hohe MRSA-Inzidenz von 6,7 auf, wobei auch hier 27% der MRSA-Patienten kein Eingangsscreening erhalten hatten.

Die Studienlage zum Vergleich von MRSA-Fällen auf operativen und nicht-operativen Stationen fällt unterschiedlich aus. Einige Studien dokumentieren ein Überwiegen von MRSA auf internistischen Stationen [56, 87, 88]. In der Studie von Goll [56] an der Charité zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil von MRSA-Patienten in nicht-operativen Abteilungen. Andere Studien konnten ein Überwiegen von MRSA-Fällen auf chirurgischen Stationen zeigen [89, 90]. Da in den meisten Studien nur Absolutwerte einzelner Stationen veröffentlicht wurden, ist eine Vergleichbarkeit schwierig. Intensivstationen konnten in mehreren Studien als Risikofaktor für MRSA ermittelt werden [56, 85, 91,99].

Eine regelmäßige Surveillance insbesondere auf den Intensivstationen sollte durchgeführt werden, um sich mit den Daten auseinanderzusetzen, um insbesondere die Compliance für die konsequente Durchführung des MRSA-Screenings beim Personal zu erhöhen und die Durchführung der etablierten Hygienemaßnahmen zu verbessern bzw. zusätzliche Präventionsmaßnahmen einzuführen.

5.2.7 Herkunft

MRSA-Patienten wurden mit 70% überwiegend aus der ambulanten Versorgung ins CTK aufgenommen. Dieser Wert ist fast identisch mit einer Studie des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg von 2010, in der 73,8 MRSA-Patienten aus der Ambulanz ins Krankenhaus aufgenommen wurden [51]. Auch die Herkunft aus Pflegeheimen mit 11% ist fast deckungsgleich zu den Angaben in der Studie des MRE-Netzwerkes. Nur die Herkunft von MRSA-Patienten von anderen Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen ist in der vorliegenden Studie am CTK 2009 mit 19% deutlich höher als in der Studie des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg mit 2,8%. Das MRE-Netzwerk Südbrandenburg besteht neben dem CTK als Krankenhaus der Schwerpunktversorgung aus fünf Krankenhäusern der Grundversorgung, zwei Krankenhäusern der Regelversorgung und einem Fachkrankenhaus [51]. Aufgrund der besonderen Versorgungsstruktur des CTK als Schwerpunktkrankenhaus stellt die Aufnahme von Patienten aus anderen Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen möglicherweise ein besonderes MRSA-Risiko für das CTK dar.

Der zehnfach höhere Anteil nicht-nosokomial erworbener MRSA bei Patienten, die aus dem Pflegeheim eingewiesen wurden (Tab. 12), könnte ein Indiz dafür sein, dass die Herkunft aus dem Pflegeheim als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status in der Region bedeutsam ist. Auch in der Literatur wird die Herkunft aus Pflegeheimen als MRSA-Risikofaktor beschrieben [92, 93, 100]. Neben dem hohen Alter der Pflegeheimbewohner und der chronischen Pflegedürftigkeit kommen hier eine große Anzahl weiterer Risikofaktoren wie Multimorbidität, Harnwegskatheter, invasive Maßnahmen und häufige Krankenhausaufenthalte sowie die räumliche Begrenzung der Wohnverhältnisse ursächlich infrage. Auch dem Pflegepersonal als Überträger von MRSA kommt eine entscheidende Bedeutung als MRSA-Risikofaktor zu. Ähnliche Zusammenhänge sind von gehäuften Skabiesinfektionen in Pflegeheimen bekannt. Regelmäßige Schulungen, die konsequente Durchführung und Kontrollen zur Einhaltung entsprechender Hygienemaßnahmen durch das gesamte Pflegepersonal sind hier genauso wichtig wie im Krankenhausbereich.

5.2.8 Risikofaktoren bei MRSA-positiven Patienten am CTK

5.2.8.1 Risikofaktoren des RKI

Die nach den Empfehlungen des RKI von 1999 und 2004 analysierten Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation/Infektion konnten auch im Studienkrankenhaus gefunden werden. Allerdings ist das Studiendesign der vorliegenden Arbeit mit den zum Vergleich herangezogenen Arbeiten anderer Autoren etwas anders aufgebaut. Die meisten Arbeiten zu Risikofaktoren für MRSA-Patienten beziehen sich auf den Aufnahmestatus [77, 78, 94] der Patienten und sind oft auf Intensivstationen [77] begrenzt. So haben Lucet et al. [77] eine Studie zum Aufnahmestatus mittels MRSA-Screening auf Intensivstationen in Frankreich über 6 Monate durchgeführt, Harbarth et al. [78] an einem Universitätskrankenhaus in Genf über 7 Monate und Hidron et al [94] an einem Krankenhaus in Atlanta (USA) über 1 Monat. Neben anderen Studienkrankenhäusern der internationalen Literatur werden in der Diskussion auch Ergebnisse aus einer Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg von September bis November 2010 mit einbezogen [51]. Um eine spezifische Aussage über relevante Risikofaktoren für MRSA-Patienten im Studienkrankenhaus zu erhalten, müssten uni- und multivariate Analysen zu einzelnen Faktoren im Vergleich zu MSSA-Patienten folgen. Gegenstand dieser Arbeit war eine Ist-Analyse der MRSA-Situation im CTK nach Implementierung des MRSA-Screenings auf ausgewählten Stationen und die statistische Erfassung der häufigsten auch in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren. Für Stationen mit einer geringen Anzahl an MRSA-Patienten besteht nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit zur Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren. Hier wären weitere Studien über einen längeren Zeitraum anzustreben.

Der Risikofaktor mehrere Krankenhausaufenthalte in einem Jahr trifft auf 77% aller MRSA-Patienten des CTK 2009 zu (Tab.13). Die Angaben in anderen Studienkrankenhäusern schwanken zwischen 52.8% [77] und 68% [94] bis zu 81% in einem Genfer Studienkrankenhaus [78]. Auch in der Studie des MRE-Netzwerkes gaben 61,7% der MRSA-Patienten stationäre Krankenhausaufenthalte im letzten Jahr an [51].

Auch chronische Wunden/Weichteilinfektionen stellen mit 46% am CTK einen bedeutenden Risikofaktor für MRSA dar. Nur in der Arbeit von Lucet et al. [77] konnte mit 54,7% ein noch höherer Anteil von chronischen Wunden als Risiko für MRSA-Patienten eruiert werden. In anderen Studienkrankenhäusern wurden für diesen Risikofaktor Werte zwischen 19% [78] und 21% [94] ermittelt. Auch in der Studie des MRE-Netzwerkes gaben nur 13.1% der MRSA-Patienten an, unter chronischen Wunden/Dekubitus zu leiden. Möglicherweise stellt der Risikofaktor chronische Wunden/Weichteilinfektionen für das CTK als Krankenhaus der Schwerpunktversorgung einen besonders relevanten MRSA-Risikofaktor dar. Der Anteil des Risikofaktors chronische Wunden/ Weichteilinfektionen war naturgemäß mit 22% besonders hoch in der Chirurgie (Tab. 15). Allerdings hatten auch 11% der MRSA-Patienten in der 2. Medizinischen Klinik eine Wundinfektion. In den meisten Fällen handelte es sich um onkologische Patienten und Dialysepatienten mit schlecht heilenden Wunden und Dekubitalulcera sowie purulenten Drainage- und Katheteraustrittsöffnungen.

Eine chronische Pflegebedürftigkeit lag bei 47% aller MRSA-Patienten vor (Tab. 13) und war damit deutlich höher als in der Studie von Harbarth et al. [78] mit 16%. Auch in der Studie des MRE-Netzwerkes konnte ein hoher Anteil pflegebedürftiger MRSA-Patienten mit 30% (18,7% Betreuung durch ambulanten Pflegedienst und 10,3% Betreuung im Pflegeheim) erhoben werden. Im CTK war dieser Risikofaktor besonders in der 2. und 3. Medizinischen Klinik relevant, aber auch in der Chirurgie (Tab.15), was auf die Multimorbidität und das hohe Alter der auf diesen Stationen aufgenommenen Patienten zurückzuführen ist und damit eine Verknüpfung weiterer Risikofaktoren darstellt. Der Risikofaktor chronische Pflegebedürftigkeit stellt sowohl für die Krankenhäuser des MRE-Netzwerkes als auch besonders für das CTK als Schwerpunktkrankenhaus einen bedeutenden MRSA-Risikofaktor dar, was auch auf die besondere demografische Situation in Südbrandenburg mit einer signifikanten Überalterung der Bevölkerung zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Studie wurden unter dem Risikofaktor Katheter sowohl MRSA-Patienten mit Urindauerkathetern als auch mit PEG-Sonden, Drainagen und ZVK

zusammengefasst, der somit bei 55% aller MRSA-Patienten vorhanden war. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 18% [78] und 79% [77]. MRSA-Patienten des MRE-Netzwerkes gaben nur zu 9,3% liegende Katheter an. Bei der Betrachtung der einzelnen Kliniken des Studienkrankenhauses sollte der Risikofaktor Katheter/PEG/ZVK neben den Intensivstationen, die naturgemäß einen hohen Anteil an Patienten mit ZVK und peripheren Kathetern haben, besonders in der 3. Medizinischen Klinik beachtet werden. Überwiegend tragen die MRSA-Patienten der 3. Medizinischen Klinik einen Urindauerkatheter, sind männlichen Geschlechts und haben ein höheres Lebensalter. Diese Konstellation hebt erneut den Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren für MRSA hervor.

Der Risikofaktor Dialyse ist am CTK mit 17% der MRSA-Patienten deutlich erhöht gegenüber dem Anteil von 1,9% dialysepflichtiger MRSA-Patienten im MRE-Netzwerk. Er war hauptsächlich in der 2. Medizinischen Klinik, welche eine Dialysestation hat, relevant, wobei 7 von 8 dialysepflichtigen MRSA-Patienten auf der Dialyseabteilung lagen.

Eine bekannte MRSA-Anamnese konnte bei 17% aller MRSA-Patienten für das CTK 2009 eruiert werden. Dieser Anteil liegt etwas höher als für MRSA-Patienten in Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes mit 13.1%.

Mehrfache Antibiotikatherapien innerhalb des letzten Jahres konnten bei 55% der MRSA-Patienten des Studienkrankenhauses ermittelt werden. Dieser Wert liegt deutlich unter dem in anderen Studienkrankenhäusern eruierten Werten. Bei Lucet et al. [77] hatten 71% der MRSA-Patienten im vergangenen Jahr eine Antibiotikatherapie erhalten und bei Hidron et al. [94] 72% der MRSA-Patienten. In der Studie des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg lag der Anteil von MRSA-Patienten mit mehrfachen Antibiotikatherapien in den letzten 6 Monaten mit 31,8% wesentlich niedriger als am CTK 2009. Das könnte darauf zurückgeführt werden, dass das CTK als Schwerpunktkrankenhaus in der Region die Versorgung besonders Schwerkranker mit komplexen Krankheitsbildern erbringt. Andererseits muss in Hinblick auf die hohen Zahlen von Lucet et al. [77] und Hidron et al. [94] das Antibiotikatherapieregime immer wieder kritisch hinterfragt werden. Das mikrobiologische Institut des CTK hat Tools

entwickelt mit Empfehlungen zur effektiven Antibiotikatherapie bei einzelnen Krankheitsbildern und Krankheitserregern, das jederzeit von allen Ärzten des CTK über ein krankenhausinternes Informationssystem abgerufen werden kann.

5.2.8.2 Non-RKI-Risikofaktoren

Viele der genannten Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA wurden schon vor 30 Jahren beschrieben, aber nur wenige Autoren konnten mit ihren Studien praxisrelevante Identifikationstools für Patienten mit MRSA-Risikofaktoren erarbeiten. Auch die o.g. Studie zur MRSA-Prävalenz in Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg hatte zusätzliche MRSA-Risikofaktoren in den Patientenfragebogen aufgenommen. Sowohl am Studienkrankenhaus als auch an den anderen Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes stellt ein höheres Alter einen deutlichen Risikofaktor für MRSA dar. Im CTK betrug im Jahr 2009 der Anteil der über 60-jährigen MRSA-Patienten 60 % (Tab.13). In der Studie des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg lag der Anteil der MRSA-Patienten, die das 63. Lebensjahr überschritten hatten, sogar bei 77,6%. Die Angaben aus anderen Studienkrankenhäusern liegen zwischen 23% und 74% [77, 94]. Goll et al. [56] konnte an der Charité einen Anteil der über 60-jährigen von 57,2% ermitteln. Besonders hoch ist der Anteil der über 60-jährigen in der 2. und 3. Medizinischen Klinik und würde in der Urologie und Neurologie alle MRSA-Patienten erfassen. Bei einem MRSA-Eingangsscreening in diesen Kliniken wäre das Kriterium Alter >60 besonders zu beachten.

Männliches Geschlecht ist ebenfalls ein relevanter Risikofaktor mit einem Anteil von 66% (Tab.13) übereinstimmend mit den Literaturangaben aus anderen Studienkrankenhäusern, die zwischen 49% und 64% schwanken [77, 78, 94]. Nicht ganz so deutlich stellt sich dieser Risikofaktor mit 55,1% bei MRSA-Patienten des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg dar. Besonders bedeutsam ist dieser Risikofaktor bei MRSA-Patienten der 3. Medizinischen Klinik, in der Chirurgie sowie in der Urologie und sollte insbesondere hier beim Eingangsscreening Beachtung finden (Tab. 15).

Der Anteil an MRSA-Patienten mit Diabetes mellitus ist im Studienkrankenhaus mit 33% deutlich höher als in anderen Studienkrankenhäusern, deren Angaben zwischen 21% und 23% liegen [77, 78, 94]. Einerseits könnte die unterschiedliche Studienpopulation ursächlich sein. Im Studienkrankenhaus wurden alle Kliniken mit MRSA-Patienten erfasst, in den Vergleichsstudien waren meist nur Patienten auf Intensivstationen eingeschlossen. Andererseits könnte Diabetes mellitus auch ein spezifischer non-RKI-Risikofaktor für MRSA in Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg sein, da in der Prävalenzstudie sogar 43 % der MRSA-Patienten nach eigenen Angaben im Patientenfragebogen unter chronischen Stoffwechselerkrankungen/ Diabetes mellitus litten. Vergleichende Studien zu MSSA-Patienten sollten durchgeführt werden, um die statistische Signifikanz dieses Risikofaktors abzuklären. Auf der septischen Chirurgie und in der 2. Medizinischen Klinik hatten annähernd die Hälfte aller MRSA-Patienten einen Diabetes mellitus, allerdings ist aufgrund der Patientenstruktur auch insgesamt von einem höheren Anteil an Diabetikern auf den genannten Stationen auszugehen. In der Studie von Harbarth et al. [78] konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erwerb von MRSA und Diabetes mellitus festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien [93, 95, 96], dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für den Erwerb von MRSA sein kann.

Auch beim Risikofaktor Nieren-und/ oder Herzinsuffizienz ist am Studienkrankenhaus ein deutlich höherer Anteil von 37% bei MRSA-Patienten festzustellen als in anderen Untersuchungen mit 20%-25% [78]. In der Studie des MRE-Netzwerkes gaben 50,5% der MRSA-Patienten eine chronische Nieren-und/oder Herz-Kreislauferkrankung an. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns mit unterschiedlicher Datenerhebung ist jedoch ein Vergleich der Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich. Hervorzuheben ist der besonders hohe Anteil von MRSA-Patienten mit Nieren-und/oder Herzinsuffizienz in der 2. Medizinischen Klinik, aber auch in der septischen Chirurgie. Um hier einen unabhängigen Risikofaktor für MRSA zu deklarieren, wäre der Vergleich zu Patienten ohne MRSA-Nachweis notwendig, da auf den genannten Stationen die Patientenstruktur einen hohen Anteil von Nieren-und/oder Herzinsuffizienz erwarten lässt.

Der Anteil von MRSA-Patienten mit Malignomen/Immunsuppression liegt mit 29% nur leicht über den Angaben anderer Autoren mit 24%-25% [77, 78]. Erwartungsgemäß ist dieser Risikofaktor in der 2. Medizinischen Klinik mit einer onkologischen Abteilung erhöht. Aber auch in der Urologie sind onkologische Patienten für MRSA scheinbar besonders anfällig. Nicht zu erwarten war der hohe Anteil für den Risikofaktor Malignom/Immunsuppression in der Allgemeinchirurgie. Allerdings war die Patientenzahl mit 3 Patienten sehr klein. Über eine mögliche Relevanz dieses Risikofaktors in der Allgemeinchirurgie sollten weitere Untersuchungen über einen längeren Zeitraum Aufschluss geben.

Der Risikofaktor Beatmung/ Tracheostoma stellt mit 31% Anteil an allen MRSA-Patienten des CTK 2009 ebenfalls einen relevanten Wert dar. Die Vergleichbarkeit mit internationalen Studien ist schwierig, da meist nur der Anteil von MRSA-Patienten bei Intubierten auf Intensivstationen analysiert wurde. Auf den Intensivstationen ist dieser Risikofaktor bei allen MRSA-Patienten nachweisbar (Tab. 15), wobei in acht von neun Fällen MRSA nosokomial erworben wurden (Tab. 10). Hierbei muss kritisch angemerkt werden, dass ein konsequenteres MRSA-Eingangsscreening auf den Intensivstationen eine höhere Anzahl von mitgebrachten MRSA identifizieren könnte und damit die Hygienemaßnahmen effektiver ansetzen könnten.

5.3 Molekularbiologische Aspekte

Das Auftreten und die Verbreitung der MRSA-Epidemiestämme zeigte in den letzten zehn Jahren eine Dynamik hinsichtlich der Zunahme des Barnim-Stammes, gefolgt vom Rhein-Hessen-Stamm, der sich zunehmend über das ganze Bundesgebiet ausbreitete. Demgegenüber ist die Verbreitung des Berliner Stammes in den letzten zehn Jahren deutlich zurückgegangen [97]. Auch im Studienkrankenhaus konnte überwiegend der Barnim-Stamm isoliert werden. Mit 70% lag der Anteil sogar deutlich höher als in den vom NRZ eingeschlossenen Krankenhäusern mit 35%-60% in den Jahren 2005, 2007 und 2008 [97]. Im Vergleich zu einer statistischen Erfassung für das CTK aus den Jahren 2005-2007 [52] mit einem durchschnittlichen Anteil von 34% für den Barnim-

Stamm bestätigt sich dieser Konzentrationsprozess auf wenige Gruppen von Epidemiestämmen. Der Barnim- Stamm besitzt einen deutlichen Selektionsvorteil durch sein kleineres Genom gegenüber den anderen MRSA-Epidemiestämmen mit einer höheren Teilungsrate, die fast an die Wildtyp-Teilungsrate heranreicht [28]. Damit hat der Barnim-Stamm eine deutlich längere Verweildauer in dem natürlichen Reservoir Nasenvorhof. Dieser Selektionsvorteil bleibt scheinbar erhalten, obwohl durch weniger Gensequenzen und Genkassetten auch weniger Toxingene und Resistenzgene vorhanden sind und damit Antibiotikaresistenzen teilweise gegenüber Clindamycin, Erythromycin und Moxifloxacin verloren gehen . Der an zweiter Stelle stehende Rhein-Hessen-Stamm mit 19% im Studienkrankenhaus bestätigt die Ausbreitungstendenz dieses Stammes über das gesamte Bundesgebiet. Im Vergleich zu den vom NRZ erhobenen Daten mit einem Anteil von bis zu 47% Rhein-Hessen-Stamm im Jahr 2007 spielt dieser Epidemiestamm aber eine deutlich geringere Rolle im Studienkrankenhaus. In den Jahren 2005-2007 betrug der Anteil dieses Epidemiestammes im CTK noch 23%. Deutlich zurückgegangen ist der Anteil des Berliner Epidemiestammes von 21% in den Jahren 2005-2007 auf 4% im Jahr 2009. Im Vergleich dazu zeigt der Berliner Stamm bundesweit einen Anteil von 13,6% im Jahr 2008. Nur bei insgesamt 5 MRSA-Patienten konnten andere Epidemiestämme am Studienkrankenhaus nachgewiesen werden, was einem Anteil von 7% entspricht und damit deutlich unter dem Anteil von 22% für andere Epidemiestämme aus den Jahren 2005-2007 liegt. Hier kann erneut der Trend zur Konzentration der Epidemiestämme bestätigt werden.

Betrachtet man die Verteilung der MRSA-Stämme aus der Netzwerkstudie für Südbrandenburg 2010 [51], so liegt der Anteil von MRSA-Isolaten vom Barnim-Stamm mit 71% fast genauso hoch wie im Studienkrankenhaus 2009 mit 70%. Im Unterschied dazu ist in der Netzwerkstudie der LA-MRSA mit 10,3% am zweithäufigsten vertreten, welcher 2009 im CTK bei den untersuchten MRSA-Patienten nicht nachweisbar war. Ein Grund könnte das unterschiedliche Studiendesign sein, wonach 2009 nicht alle MRSA-Patienten durch das MRSA-Screening erfasst wurden. Im Gegensatz dazu sind in der Netzwerkstudie 2010 alle aufgenommenen Patienten der teilnehmenden

Krankenhäuser in Südbrandenburg einem MRSA-Screening unterzogen worden. Es kann davon ausgegangen werden, dass LA-MRSA insgesamt seltener zu Infektionszeichen beim Menschen führt [28]. Allerdings konnten Einzelfallberichte aus einem niederländischen und chinesischen Krankenhaus zeigen, dass Ausbreitungen von Infektionen insbesondere bei Erwerb Virulenz-assoziierter Gene bei LA-MRSA (ST 398) möglich sind [98]. In Deutschland konnten in den Jahren 2006 und 2007 insgesamt neun Fälle von LA-MRSA festgestellt werden, in sechs Fällen war ein Zusammenhang mit der Schweinemast nachweisbar [98]. Bei Menschen mit beruflicher Exposition ist der Nachweis von LA-MRSA vergleichsweise häufig und über zwischenmenschliche Kontakte auch bei Familienangehörigen ohne Exposition nachweisbar [98]. Da in der Netzwerkstudie Südbrandenburg der Anteil von LA-MRSA unerwartet hoch war, sollte vorbeugend ein Screening auch für Personen mit Tätigkeiten im Bereich der Tiermast und für ihre Familienangehörigen in Betracht gezogen werden.
Weiter rückläufig ist die Ausbreitung des Rhein-Hessen Stammes mit 8,4% in der Netzwerkstudie im Gegensatz zu 19% im Studienkrankenhaus 2009. Auch hier ist der Unterschied durch ein jeweils anderes Studiendesign erklärbar. Der Rhein-Hessen Stamm gehört zu den typischen „hospital-acquired“ MRSA und befindet sich somit überwiegend im Krankenhaus als seine ökologische Nische mit einer breiten Antibiotikaresistenz aufgrund des Selektionsdruckes. Da die CTK-Studie 2009 im Gegensatz zur Netzwerkstudie auch nosokomiale Infektionen erfasst hat, könnte hiermit der doppelt so hohe Anteil des Rhein-Hessen Stammes in der Krankenhausstudie begründet sein. Außerdem wäre eine fortschreitende Verdrängung des „alten“ Epidemiestammes durch raschere Ausbreitung anderer Epidemiestämme von 2009 auf 2010 möglich.

Der Berliner Stamm zeigt mit 5,6% 2010 einen ähnlich niedrigen Anteil wie im Studienkrankenhaus 2009 mit 4% und ist damit in der Region ebenfalls deutlich auf dem Rückzug.

Bei den beiden PVL-positiven Stämmen konnte Übereinstimmung beider MRSA-Studien festgestellt werden, die somit in Südbrandenburg noch keine größere Rolle bei der Ausbreitung von MRSA spielen.

6 Schlussfolgerungen

Im Vergleich zu anderen Krankenhäusern sowohl des MRSA-KISS als auch des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg weist das CTK eine relativ niedrige MRSA-Inzidenz von 0,21 auf. Für einzelne Stationen konnte jedoch eine deutliche höhere MRSA-Inzidenz nachgewiesen werden, wie auf den Intensivstationen mit 4,1 oder der Neurochirurgie mit 0,83. Einzelne Abteilungen wie die septische Chirurgie mit 6,7 oder die Dialyse mit 1,14 zeigten sogar noch höhere Werte.

Das MRSA-Eingangsscreening gewinnt in Anbetracht dieser Zahlen nochmals eine besondere Bedeutung für einzelne Stationen und Abteilungen. Gerade auf den Intensivstationen lag die Inzidenz der nosokomial erworbenen MRSA mit 3,6 um das zehnfache höher als auf Intensivstationen des ITS-KISS. Aufgrund der niedrigen Compliance für die Durchführung von MRSA-Eingangsscreenings auf den Intensivstationen kann davon ausgegangen werden, dass nur ein Teil sicher nosokomial erworbene MRSA waren. Bei einem hundertprozentigen MRSA-Eingangsscreening am CTK wären zusätzlich 10% der mitgebrachten MRSA identifiziert worden. Um die Compliance für das MRSA-Eingangsscreenings zu erhöhen, sollte der Arbeits- und Zeitaufwand für das Personal niedrig sein bei möglichst geringem Kostenaufwand. Im Studienkrankenhaus stellte sich der Nasenabstrich als gut zugängliche Lokalisation mit einer hohen Identifikationsrate als zeit- und kosteneffektiv heraus. Die konventionellen Nachweismethoden sind dabei auch deutlich kostengünstiger, jedoch zeitaufwendiger. Inwiefern molekularbiologische Nachweismethoden mit einem deutlich geringeren Zeitbedarf von wenigen Stunden und der Gewinnung zusätzlicher Erkenntnisse zu Infektketten und Virulenzfaktoren durch Genotypisierung gerade auf Stationen mit hoher Inzidenz von nosokomial erworbenen MRSA trotz höherer Kosten einen Vorteil hätten, müsste durch weitergehende Untersuchungen geklärt werden.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse zur Verteilung von MRSA-Patienten auf den einzelnen Stationen sollte das bereits etablierte MRSA-Eingangsscreening insbesondere auf den Intensivstationen, der septischen Chirurgie, der Dialyse und

der Neurochirurgie konsequenter erfolgen, um damit etablierte Präventions- und Hygienemaßnahmen intensiver und effektiver durchzuführen.

Die wichtigsten Risikofaktoren für MRSA im CTK 2009 waren:

- Höheres Lebensalter (60% der MRSA-Patienten waren > 60 Jahre alt)
- männliches Geschlecht (66% der MRSA-Patienten waren Männer)
- hohe Liegedauer (durchschnittlich 26,8 Tage für MRSA-Patienten gegen über 8,3 Tage im allgemeinen Patientenkollektiv des CTK)
- Herkunft aus anderen Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen
- Chronische Wunden
- Liegende Katheter
- Dialysepatienten und Diabetiker

Bei den zuletzt genannten Risikofaktoren sollten weitere Studien mit einem Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv und zu MSSA-positiven Patienten durchgeführt werden, um weitere statistisch signifikante Aussagen zu treffen.

Vergleicht man die MRSA-Risikofaktoren der vorliegenden Arbeit mit einer MRSA-Prävalenzstudie des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg 2010, so können folgende Aspekte zusammengefasst werden. Annähernd übereinstimmende Ergebnisse zwischen dem CTK und anderen Krankenhäusern des MRE-Netzwerkes Südbrandenburg zeigten sich bei den Risikofaktoren Lebensalter >60 Jahren, Überwiegen des männlichen Geschlechtes, mehrere Krankenhausaufenthalte im Jahr und einer bekannten MRSA-Anamnese. Wesentliche Unterschiede konnten dagegen bei den Risikofaktoren chronische Wunden, liegende Katheter, Herkunft aus anderen Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen, Dialysepatienten und Diabetikern ermittelt werden. Diese Risikofaktoren waren bei MRSA-positiven Patienten des CTK durchweg häufiger als bei MRSA-Patienten aller Krankenhäuser des MRE-Netzwerkes. Damit muss das besondere Risikoprofil des CTK für MRSA als Krankenhaus der Maximalversorgung unterstrichen werden. Der Etablierung

eines MRSA-Eingangsscreenings am CTK bei o.g. Risikofaktoren kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu.

Unter molekularbiologischen Aspekten bestätigten die Studienergebnisse eine zunehmende Homologisierung der Epidemiestämme, wobei der „Barnim“-Stamm mit einem Anteil von 70% doppelt so hoch war wie in einer Studie des CTK von 2005-2007. In Anbetracht dieses Konzentrationsprozesses der Epidemiestämme gewinnt die Genotypisierung mit immer besseren Analysemethoden, wie z.B. der Mikroarray-Technologie eine immense Bedeutung, um weiterführende Aussagen zur Charakterisierung der Erreger, über den Nachweis zusätzlicher Virulenzfaktoren oder zur Aufklärung von Infektketten zu gewinnen. Auch der in der MRE-Netzwerkstudie besonders hohe Anteil von LA-MRSA bedarf weiterer Untersuchungen mit molekularbiologischen Methoden, um Veränderungen der Virulenz durch Rekombinationen und Gentransfer rechtzeitig erfassen zu können.

Die Bekämpfung von MRSA umfasst ein Zusammenspiel von MRSA-Screenings, Händehygiene, Barriere- und Dekolonisierungsmaßnahmen. Dabei können MRSA-Screeninguntersuchungen die MRSA-Kolonialisierung der aufgenommenen Patienten aufdecken und die Vor-Ort-Epidemiologie von MRSA hinsichtlich unbekannter Virulenz- und Resistenzeigenschaften aufklären. Dekolonisierungmaßnahmen sollten gezielt eingesetzt werden, um Mupirocinresistenzen vorzubeugen, den Selektionsdruck durch unkritischen Einsatz von Antiseptika zu vermeiden und nicht zuletzt auch Hautirritationen zu vermeiden, die eine weitere Barrierestörung darstellen würden.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Implementierung von Surveillance-Maßnahmen zur MRSA-Prävention sollte neben den RKI-Empfehlungen auch klinikspezifische Faktoren sowohl bei der Auswahl der Abstrichlokalisation als auch bei Risikofaktoren für ein selektives MRSA-Screening erfassen, um praxisrelevante und kostengünstige Hygieneanweisungen für die Klinik zu erstellen.

Methoden: Im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus (CTK) einem Krankenhaus der Maximalversorgung und akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Berlin wurden im Jahr 2009 alle MRSA- Patientendaten retrospektiv erfasst, nachdem in Kliniken mit hohem MRSA-Anteil ein MRSA-Eingangsscreening implementiert wurde. Neben Abstrichlokalisation und RKI-Risikofaktoren wurden weitere klinikspezifische Risikofaktoren ermittelt. Es wurden nosokomiale und mitgebrachte MRSA sowie Infektion und Kolonisation bei MRSA erfasst. Zur Untersuchung der MRSA-Stämme am Klinikum wurde neben herkömmlicher mikrobiologischer Diagnostik ein DNA-Mikroarray-Verfahren zur Genotypisierung der MRSA-Stämme angewendet.

Ergebnisse: Die MRSA-Inzidenz am CTK lag 2009 bei 0,21. In einzelnen Abteilungen konnte jedoch eine deutliche höhere MRSA-Inzidenz nachgewiesen werden: Intensivstationen 4,1; septische Chirurgie 6,7; Dialyseabteilung 1,14 und Neurochirurgie 0,83. Der Nasenabstrich zeigte die höchste Nachweiswahrscheinlichkeit für MRSA mit 62 % und in der Abstrichkombination Nase/Wunde sogar 96%. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für MRSA am CTK zählten höheres Lebensalter > 60 Jahre (60% aller MRSA-Patienten), männliches Geschlecht (66% aller MRSA-Patienten), hohe Liegedauer (durchschnittlich 26,8 Tage für MRSA-Patienten gegenüber 8,3 Tage im allgemeinen Patientenkollektiv). Unter molekularbiologischen Aspekten war der Barnim-Stamm mit 70% am häufigsten anzutreffen.

Schlussfolgerung: Das MRSA-Eingangsscreening am CTK sollte in Kliniken mit hoher MRSA-Inzidenz konsequent durchgeführt werden. Um den Arbeits- und Zeitaufwand für das Personal günstig zu gestalten ist die Abstrichlokalisation Nase bzw. wenn vorhanden Nase/Wunde ausreichend. Eine Ausweitung des MRSA-Eingangsscreenings

bei Vorliegen weitere MRSA-Risikofaktoren wie höheres Alter und männliches Geschlecht auf andere Abteilungen wird empfohlen.

8 Literaturverzeichnis

1 Seifert H. Staphylococcus aureus. In: „Klinische Infektiologie“, Herausgeber R. Marre, T. Mertens, M. Trautmann, E. Vanek. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2000, pp546-547.

2 Panton P, Valentine F. Staphylococcal toxin. Lancet 1932;1:506-508.

3 Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, Barbu EM, Vazquez V, Höök M, Etienne J, Vandenesch F, Bowden MG. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. Science 2007; 315(5815):1130-3.

4 Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. Biosci Biotechnol Biochem 2004;68:981-1003.

5 Rogolsky M. Nonenteric toxins of Staphylococcus aureus. Mikrobiol Rev 1979;43:320-60.

6 Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997;10:505-20.

7 Ward TT. Comparison of in vitro adherence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus to human nasal epithelial cells. J Infect Dis 1992;166:400-4.

8 Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991;114:101-6.

9 von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group. N Engl J Med 2001; 344:11-16.

10 Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1986;18(Suppl A):1-12.

11 Daeschlein G, Assadian O, Rangous I, Kramer A. Risk factors for Staphylococcus aureus nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany. J Hosp Infect 2006;63:216-20.

12 Mempel M, Kerzl R, Ring J. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Relevance in dermatology. Hautarzt 2008;59:659-65.

13 von Eiff C, Becker K, Metze D, Lubritz G, Hockmann J, Schwarz T, Peters G. Intercellular persistence of Staphylococcus aureus small-colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with darier`s disease. Clin Infect Dis 2001;32: 1643-7.

14 Abeck D, Mempel M. Cutaneous Staphylococcus aureus colonisation of atopic eczema. Mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic consequences. Hautarzt 1998;49:902-6.

15 Issartel B, Tristan A, Lechevallier S, Bruyére F, Lina G, Garin B, Lacassin F, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Frequent carriage of Panton-Valentine leucocidin genes by Staphylococcus aureus isolates from surgically drained abscesses. J Clin Microbiol 2005;43:3203-7.

16 Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, Akiyama H, Arata J, Narita S, Chiba J, Kamio Y, Iwatsuki K. The association between Staphylococcus aureus strains carrying Panton-Valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. Clin Infect Dis 2005;40:381-5.

17 Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piémont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002; 359(9308):753-9.

18 Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA; EMERGEncy ID Net Study Group. Methicillin-resistant S.aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666-74

19 Schlievert PM, Shands KN, Dan BB, Schmid GP, Nishimura RD. Identification and characterization of an exotoxin from Staphylococcus aureus associated with toxic-shock syndrome. J Infect Dis 1981;143:509-16.

20 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Kapitel 4 Bakterielle Erkrankungen. In: Dermatologie und Venerologie, Herausgeber O. Braun-Falco, G. Plewig, H.H. Wolff. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996, p 183.

21 Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998;339: 520-32.

22 Jevons MP. “Celbenin”-resistant Staphylococci. Br Med J 1961;1:124-5.

23 Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill RL, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes MA. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011; 11:595-603.

24 Cuny C, Layer F, Strommenger B, Witte W. Rare occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus CC 130 with a novel mecA homologue in humans in Germany. PLos One 2011; 6:e24360.

25 Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O´Connell B, Monecke S, Ehricht R, Coleman DC. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3765-73.

26 Lee SM, Ender M, Adhikari R, Smith JM, Berger-Bächi B, Cook GM. Fitness cost of staphylococcal cassette chromosome mec in methicillin-resistant Staphylococcus aureus by way of continuous culture. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1497-9.

27 Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. Genetic organization of the chromosome region surrounding mecA in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated mecI deletion in expression of resistance in mecA-carrying, low-level methicillin-resistant Staphylococcus haemolyticus. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1955-63. (at http://133.242.9.96/staphylococcus.net/Images/SCCmecFig2EN.gif)

28 Monecke S. Biologische Vielfalt und Evolution von Staphylococcus aureus. Habilitationsschrift. Dresden 2010, pp15,16-18,30-46,136-138,149 -157.

29 Bradley SF. Staphylococcus aureus pneumonia: emergence of MRSA in the community. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:643-9.

30 Burlak C, Hammer CH, Robinson MA, Whitney AR, McGavin MJ, Kreiswirth BN, Deleo FR. Global analysis of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus exoproteins reveals molecules produced in vitro and during infection. Cell Microbiol 2007;9: 1172-90.

31 RKI. MRSA: Führt die Verbreitung der nasalen Besiedlung bei Schweinen zur Übertragung auf den Menschen? Epid Bull 2008;18:142-3.

32 RKI. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 1999;42:954-8.

33 RKI. Kontrolle der Weiterverbreitung von MRSA – Personal im Gesundheitsdienst als Carrier. Epid Bull 2008;36:303-10.

34 RKI. Einführung der Labormeldepflicht für den Nachweis von MRSA aus Blut und Liquor zum 01. Juli 2009. Epid Bull 2009;26:252-3.

35 Grossmann EM, Nanda S, Gordon JR, Dubina M, Rademaker AW, West DP, Lio PA. Clearance of nasal Staphylococcus aureus colonization with triple antibiotic ointment. J Drugs Dermatol 2012;11:1490-2.

36 Kehrenberg C, Cuny C, Srommenger B, Schwarz S, Witte W. Methicillin-resistant and -susceptible Staphylococcus aureus strains of clonal lineages ST398 and ST9 from swine carry the multidrug resistance gene cfr. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:779-81.

37 Witte W. Molekulare Typisierung bakterieller Infektionserreger. Chemother J 2002;11:95-101.

38 Strulens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Tacconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. Clin Microbiol Infect 2009; 15:112-9.

39 Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. Genetic organization of the chromosome region surrounding mecA in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated mecI deletion in expression of resistance in mecA-carrying, low-level methicillin-resistant Staphylococcus haemolyticus. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1955-63.

40 Wisplinghoff H, Ewertz B, Wisplinghoff S, Stefanik D, Plum G, Perdreau-Remington F, Seifert H. Molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the metropolitan area of Cologne, Germany, from 1984 to 1998. J Clin Microbiol 2005;43:5445-51.

41 DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in the genomics era. J Clin Invest 2009;119:2464-74.

42 ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Surveillance report 2009:29-30.

43 NRZ. Modul MRSA-KISS Referenzdaten. Berechnungszeitraum: 1. Januar 2009 bis 31. Dezember 2009. Erstellungsdatum: 6. Mai 2010.

44 RKI. MRSA-Reduktion auf KISS-Intensivstationen. Epimiologisches Bulletin 2009;29:273-4.

45 Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Van Der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strikt policy to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Dutch University Medical Center: a 10-years survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:782-6.

46 Dutch Working Group Infection Prevention (WIP), guideline 35a. Policy for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Vol. 2005. (Accessed September 30, 2006, at http://www.wip.nl)

47 Kola A, Chaberny IF, Mattner F, Reischl U, Vonberg RP, Weist K, Wendt C, Witte W, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Control of methicillin-resistant S. aureus by active surveillance. Results of a workshop held by the Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Anaesthesist 2006;55:778-83.

48 RKI. Kommentar zu den “Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus- Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. Epidemiologisches Bulletin 2004;46:396.

49 Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. Clin Microbiol Infect 2005;11:466-71.

50 RKI. Schnelle Diagnostik bakterieller Infektionserreger. Epid Bull 2006; 6:47-51.

51 RKI. Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg. Epidemiologisches Bulletin 2012;8:63-67.

52 Gröbe A. Pulsfeldgelelektrophorese von methicillin-resistenten Staphylococcus aureus im Zusammenhang mit der epidemiologischen Verbreitung im Carl-Thiem-Klinikum und Umgebung. Projektarbeit der Fachhochschule Lausitz, FB BCV. 2008.

53 Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32

54 Chaberny IF, Ziesing S, Mattner F, Bärwolff S, Brandt C, Eckmanns T, Rüden H, Sohr D, Weist K, Gastmeier P. The burden of MRSA in four German university hospitals. Int J Hyg Environ Health 2005;208:447-53.

55 Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, McGeer A, Tolkin J, Ford-Jones EL. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Study Group. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:864-8.

56 Goll C. MRSA in einem Universitätsklinikum (1999-2004). Berlin 2008. (at http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000005247)

57 RKI. Kommentar zu den Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Epid Bull 2008;42:363-7.

58 Geffers C, Farr BM. Risk of transmission of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from patients colonized with MRSA. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:114-5.

59 RKI. Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA. Epid Bull 2005; 5:31-8.

60 Goetz MB, Mulligan ME, Kwok R, O`Brien H, Caballes C, Garcia JP. Management and epidemiologic analyses of an outbreak due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Med 1992;92:607-14.

61 Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). Dtsch Arztebl Int 2011;108:87-93.

62 Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infektion in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. JAMA 1994:271:1598-601.

63 Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Bärwolff S, Geffers C, Behnke M, Rüden H, Schumacher M. Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:493-9.

64 Gastmeier P, Schwab F, Sohr D, Behnke M, Geffers C. Reproducibility of the surveillance effect to decrease nosocomial infection rates. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:993-9.

65 Bundesgesundheitsblatt. Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. 2012;55:1311-54.

66 Pujol M, Peña C, Pallares R, Cisnal M, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:96-102.

67 Warshawsky B, Hussain Z, Gregson DB, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D, Chagla AH, Daley J, Duhaime C, McGhie K, Pollett G, Potters H, Schiedel L. Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: previous hospitalization is the major risk factor. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:724-7.

68 Simor AE, Ofner-Agostini M, Bryce E, Green K, McGeer A, Mulvey M, Paton S; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Health Canada. The evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. CMAJ 2001;165:21-6.

69 Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K, Sohr D, Witte W, Franke KP, Roloff D, Rüden H, Veit SK. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. Clin Microbiol Infect 2005;11:457-65.

70 Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RM, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 1994;19:1123-8.

71 Coello R, Jiménez J, Garcia M, Arroyo P, Minquez D, Fernández C, Cruzet F, Gaspar C. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an outbreak affecting 990 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:74-81.

72 Pittet D, Safran E, Harbarth S, Borst F, Copin P, Rohner P, Scherrer JR, Auckenthaler R. Automatic alerts for methicillin-resistant Staphylococcus aureus surveillance and control: role of hospital information system. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:496-502.

73 Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Timsit JF, Deblangy C, Andremont A, Regnier B. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units. Intensive Care Med 2005;31:1051-7.

74 Kunori T, Cookson B, Roberts JA, Stone S, Kibbler C. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. J Hosp Infect 2002;51:189-200.

75 Gastmeier P. Zum Management des MRSA-Screenings. Epid Bull 2005;42:385-391.

76 O`Sullivan NP, Keane CT. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus among nursing home residents. J Hosp Infect 2000; 45:206-10.

77 Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Régnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. Arch Intern Med 2003;163:181-8.

78 Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. Am J Med 2006;119:275.

79 Corea E, de Silva T, Perera J. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: prevalence, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka. J Hosp Infect 2003;55:145-8.

80 Morgan M, Evans-Williams D, Salmon R, Hosein I, Looker DN, Howard A. The population impact of MRSA in a country: the national survey of MRSA in Wales, 1997. J Hosp Infect 2000;44:227-39.

81 Richet H, Wiesel M, Le Gallou F, André-Richet B, Espaze E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus control in hospitals: the French experience. Association des Pays de la Loire pour l`Eviction des Infections Nosocomiales. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:509-11.

82 Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus, enterococcus, gram-negative bacilli, Clostridium difficile, and Candida. Ann Intern Med 2002;136:834-44.

83 Ho PL; Hong Kong intensive care unit antimicrobial resistance study (HK-ICARE) Group. Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, ceftazidime-resistant Gram-negative bacilli, and vancomycin-resistant enterococci before and after intensive care unit admission. Crit Care Med 2003;31:1175-82.

84 Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patients outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:166-74.

85 Marshall C, Harrington G, Wolfe R, Fairley CK, Wesselingh S, Spelman D. Acquistion of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:322-6.

86 Theaker C, Ormond-Walshe S, Azadian B, Soni N. MRSA in the critically ill. J Hosp Infect 2001;48:98-102.

87 Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, Farr BM. Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a university hospital: one decade later. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:686-96.

88 Madani TA, Al-Abdullah NA, Al-Sanousi AA, Ghabrah TM, Afandi SZ, Bajunid HA. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in two tertiary-care centers in Jeddah, Saudi Arabia. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:211-6.

89 RKI. Staphylokokken-Infektionen in Deutschland im Jahre 2002. Epid Bull 2003;35:277-80.

90 Von Wulffen H. Zur MRSA-Epidemiologie in Hamburger Krankenhäusern. Haeb 2003;9:370-373.

91 Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, Rüden H. Occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in German intensive care units. Infection 2002;30:198-202.

92 Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus at the time of hospital admission. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:409-14.

93 Rezende NA, Blumberg HM, Metzger BS, Larsen NM, Ray SM, McGowan JE Jr. Risk factors for methicillin-resistance among patients with Staphylococcus aureus bacteremia at the time of hospital admission. Am J Med Sci 2002;323:117-23.

94 Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis 2005;41:159-66.

95 Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC, Karchmer AW. Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:181-85.

96 Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, DAgata EM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. J Antimicrob Chemother 2004;53:474-9.

97 RKI. Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2008. Epid Bull 2009;17:155-61.

98 RKI. MRSA: Führt die weitere Verbreitung der nasalen Besiedlung bei Schweinen zur Übertragung auf den Menschen? Epid Bull 2008;18:141-3.

99 RKI. MRSA-Reduktion auf KISS-Intensivstationen. Epid Bull 2009;29:273-4.

100 RKI. Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) in deutschen Alten- und Pflegeheimen - zur Situation. Epid Bull 2003;19:145-48.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der SCC*mec*-Genkassetten

Abbildung 2: Ausbreitung von MRSA in Europa in den Jahren 2006-2009 (Surveillance-Report ECDC 2009)

Abbildung 3: Fließdiagramm zur Materialgewinnung bei MRSA

Abbildung 4: Lesegerät ARRAYMATE (ClondiAg Alere)

Abbildung 5: Mikrochip DNA-Array

Abbildung 6: Resistenz-Genotypen für die MRSA-Typisierung mittels DNA-Mikroarray am CTK 2009

Abbildung 7: Virulenz-Genotypen für die MRSA-Typisierung mittels DNA-Mikroarray am CTK 2009

Abbildung 8: Verteilung sicher nosokomial und fraglich nosokomial erworbener MRSA sowie nicht-nosokomial erworbener MRSA bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Abbildung 9: Nachweishäufigkeit bei Kombination von 4 Nachweisorten bei 28 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Abstriche von Nase, Rachen, Leiste und Anogenitalregion durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

Abbildung 10: Nachweishäufigkeit von 2 Nachweisorten bei 37 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Nasen-und Rachenabstrich durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

Abbildung 11: Nachweishäufigkeit von 3 Nachweisorten bei 27 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Nasen-, Rachen-und Wundabstrich durchgeführt, mindestens ein Nachweisort positiv)

Abbildung 12: Durchschnittliche Liegedauer bei 83 MRSA-Patienten mit Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA am CTK 2009

Abbildung 13: DNA-Mikroarrays der 7 nachgewiesenen MRSA-Epidemiestämme bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009: a) ST22-MRSA IV Barnim-Stamm; b) ST45-MRSA IV, Berliner Stamm; c) CC9-MRSA IV, d) CC88-MRSA IV, PVL+; e) ST22-MRSA IV, PVL+, Stamm Regensburg; f) CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm; g)CC5-MRSA II, Rhein-Hessen-Stamm, atypisches SCC*mec*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über „clonal complexes“, Sequenztyp und PFGE-Typen sowie deren globale Ausbreitung

Tabelle 2: Anzahl invasiver *S. aureus* Isolate und Anteil Methicillin- und Rifampicin-resistenter *S. aureus* (Surveillance-Report ECDC 2009)

Tabelle 3: Infektion/Kolonisation sowie durchgeführtes MRSA-Eingangsscreening bei nosokomial/ nicht nosokomial erworbenen MRSA von 83 MRSA-Patienten

Tabelle 4: Häufigkeit positiver MRSA-Abstriche, Anteil von nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA sowie Infektion und Kolonisation in Abhängigkeit von der Lokalisation bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachnennungen durch mehrere Proben/ Patient möglich)

Tabelle 5: Verteilung nach Geschlecht in Abhängigkeit vom Lebensalter bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 und im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv des CTK

Tabelle 6: Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit vom Lebensalter bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 7: Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit vom Geschlecht bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 8: Durchschnittliche Liegezeit bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 in Abhängigkeit von Altersklasse und Geschlecht und im Vergleich zum Gesamtkollektiv des CTK

Tabelle 9: Prozentuale Verteilung und MRSA-Inzidenz auf den einzelnen Stationen bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 10: Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA auf den einzelnen Stationen des CTK 2009

Tabelle 11: MRSA-Inzidenz und MRSA-Eingangsscreening auf ausgewählten Stationen des CTK 2009

Tabelle 12: Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbener MRSA in Abhängigkeit von der Herkunft bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 13: Häufigkeit der RKI-Risikofaktoren und non-RKI-Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Herkunft bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählung möglich)

Tabelle 14: Häufigkeit von Infektion/ Kolonisation sowie nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA in Abhängigkeit von den RKI- und non-RKI-Risikofaktoren bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009 (Mehrfachzählungen möglich)

Tabelle 15: Häufigkeit von RKI- und non-RKI-Risikofaktoren auf den einzelnen Stationen bei 83 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 16: Häufigkeit der MRSA-Epidemie-Stämme sowie deren Verteilung bei Infektion/ Kolonisation und nosokomial/ nicht-nosokomial erworbenen MRSA bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 17: Verteilung der MRSA-Epidemie-Stämme auf die einzelnen Stationen bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009

Tabelle 18: Verteilung nosokomial erworbener MRSA (n=36) bei 74 MRSA-Patienten auf den Stationen des CTK 2009

Tabelle 19: Häufigkeit von RKI- und non RKI-Risikofaktoren bei den MRSA-Epidemie-Stämmen bei 74 MRSA-Patienten des CTK 2009

Abkürzungsverzeichnis

*bla*Z	β-Lactamase
bp	Basenpaare
ca-MRSA	„community-acquired“ Methicillin-resistenter *S. aureus*
CC	“clonal complexes”
*ccr*A	Rekombinasen aus SCC-Elementen A
*ccr*B	Rekombinasen aus SCC-Elementen B
*ccr*C	Rekombinasen aus SCC-Elementen C
cfr	23 S-Ribonukleinsäure-Methyltransferase
CTK	Carl-Thiem-Klinikum gGmbh Cottbus
coa	Koagulase
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
Fab-Fragment	antigen-bindendes Fragment
Fc-Fragment	crystallisable Fragment
hla	α-Hämolysin
ha-MRSA	„hospital-acquired“ Methicillin-resistenter *S. aureus*
ITS	Intensivstation
*kat*A	Katalase A
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
La-MRSA	„livestock-associated“ MRSA
*mec*A	Modifiziertes Penicillin-bindendes Protein 2
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung
MRSA	Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

MSSA	Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PBP2a	Penicillin-bindendes Protein 2a
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG-Sonde	Percutane endoskopische Gastrostomie
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
RKI	Robert Koch-Institut
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
SCC*mec*	“Staphylococcal-Chromosomal-Casette” *mec*A
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
spa	Protein A
SSSS	Staphylococcal Scalded Skin Syndrome
ST	Sequenztyp
TAO	“triple antibiotic ointment”
TSS	Toxic Shock Syndrome
TSST	Toxic Shock Syndrome Toxin
ZVK	Zentraler Venenkatheter

09 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Kerstin Bock], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [MRSA an einem Krankenhaus der Maximalversorgung (2009) Eine retrospektive Auswertung von MRSA-Patientendaten zu Screening, Risikofaktoren und molekularbiologischen Untersuchungen der MRSA-Stämme] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

_____

Datum Unterschrift

Keine Publikationen

10 Lebenslauf

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

11 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Dipl.- Biologe Werner Bär, Chefarzt des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus bedanken, dass er mir dieses Thema anvertraute. Seine vorbildliche und ständige konstruktive Kritik hat in besonderem Maße zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Der Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Institutes für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, insbesondere der molekularbiologischen Abteilung.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Thomas Juretzek für seine große Unterstützung insbesondere bei den molekularbiologischen Untersuchungen aussprechen. Seine ständige Ansprechbarkeit und die vielen praktischen Anregungen haben zur Fertigstellung dieser Arbeit einen besonders hohen Beitrag geleistet.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die Geduld und das Verständnis. Für die computertechnische Unterstützung und das mehrfache Kontrolllesen des Manuskriptes danke ich insbesondere meinem Ehemann.