

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus dem Institut für Hygiene
Direktor: Prof. Dr. med. Henning Rüdén

Thema

**Wirksamkeit routinemäßiger Präventionsmaßnahmen bei Patienten mit Nachweis von
Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*.
Eine prospektive Kohortenstudie in zwei Universitätskliniken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Daniela Linke
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Henning Rüden

Korreferent: PD Dr. med. C. Witt

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	5
1.1	Resistenzentwicklung von <i>Staphylococcus aureus</i>	6
1.2	Endemische Situation	8
1.3	Empfehlungen zur MRSA-Eindämmung	10
1.3.1	Gesetzliche Maßnahmen und Surveillance	10
1.3.2	Maßnahmen zur Prävention der Übertragung in der Klinik	12
1.3.3	Strategien zur Dekolonisierung	12
1.4	Mupirocin (Turixin®)	14
1.5	Resistenzentwicklung gegen Mupirocin	15
1.6	Linezolid (Zyvox®; ZVX)	16
1.7	Fragestellung	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Studienaufbau	18
2.2	Studienbedingungen	18
2.3	Beschreibung der Einschlusskriterien und Datensammlung	19
2.4	Laborteil/ Experimenteller Teil	21
2.4.1	Prinzipien der <i>Staphylococcus aureus</i> -Testungen	21
2.4.2	Nachweis der <i>Staphylococcus aureus</i> -Spezies	23
2.4.3	MRSA-Nachweis	23
2.4.4	E-Test und MHK	24
2.5	Statistische Verfahren	25
2.5.1	Einfaktorielle Analyse	25
2.5.2	Logistische Regression	26
2.5.3	Konfidenzintervalle	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv der Studie	27
3.2	Patienten mit MRSA-Kolonisationen und -Infektionen	30
3.3	Eradikation mit und ohne Mupirocin	35
3.4	MRSA-Eradikation unter Dekolonisierungsmaßnahmen	35
3.5	Übersicht über unterstützende hygienische Maßnahmen	36
3.5.1	Räumliche Isolierungen	36
3.6	Übersicht über Störfaktoren	37
3.6.1	Besiedelungsstellen	37
3.7	Antibiotikabehandlungen	38
3.8	Resistenzbestimmung	39
3.9	Induktive Statistiken	40
3.9.1	Übersicht über die univariable Analyse	40
3.9.2	Auswertungen der logistischen Regression	41

4	Diskussion	43
4.1	Patientenkollektiv	43
4.2	Screening von MRSA-Patienten	48
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Anhang	63
	Legende	63
	Lebenslauf	64
	Danksagung	65

1 Einleitung

Staphylococcus aureus ist inner- und außerhalb der Klinik zu einem der wichtigsten Erreger von Infektionen geworden (68). Die Präventionsmaßnahmen und die Behandlungen von kolonisierten und infizierten Patienten beim Nachweis von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) nehmen ein zentrales Problem der Krankenhaushygiene ein (23). Die ersten MRSA-Isolate wurden in den 60er Jahren, nur ca. ein Jahr nach der Einführung von Methicillin, entdeckt, und MRSA haben sich seitdem weit verbreitet (27), (67). Die Bedeutung von MRSA steigt aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten und der zunehmenden Multiresistenz weltweit an und rückt immer mehr in den Mittelpunkt der alltäglichen Medizin (75), (83), (102). MRSA sind nicht virulenter als der eigentliche Ursprungskeim MSSA (Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*), aber ihre Behandlung ist aufgrund der Resistenzspektren deutlich eingeschränkt (39). So lässt sich auch verstehen, dass in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2003 die Letalität vergleichbarer MRSA-Infektionen gegenüber MSSA-Infektionen höher war (18). Mit zunehmender Multiresistenz bleibt für die Therapie von MRSA-Infektionen nur eine kleine Auswahl an Reserveantibiotika übrig (12), (17), (41). Der Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) ist ein weit verbreiteter Keim und wie auch MRSA fakultativ pathogen und gehört zu dem häufigsten nosokomialen Infektionserreger (83), (86), (96). In einer Studie von Kluytmans et al. wurden u.a. drei verschiedene Besiedelungsarten beschrieben. Dabei sind 20 % der Menschen nie mit MSSA besiedelt, sogenannte non-carriers, 20 % dauerhaft, sogenannte permanent carriers und bis zu 60 % weisen intermittierende Besiedelungen auf, die intermittent carriers. Dauerhafte Besiedelungen mit MSSA findet man häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen. In der gesamten Bevölkerung findet man eine ungefähre Prävalenz von MSSA-Kolonisationen von ca. 37,2 % (60). Unter Kolonisation versteht man die dauerhafte Besiedelung einer Person mit einem Mikroorganismus, wobei sich der Mikroorganismus aktiv vermehrt, es aber zu keiner entzündlichen Reaktion an der Besiedelungsstelle kommt (99). Die Kolonisierung mit MSSA hat für gesunde Menschen keinen Einfluß auf die Gesundheit und beeinträchtigt nicht die Lebensqualität (44). Für abgeschwächte Patienten (Patienten im Krankenhaus, alte Menschen in Pflegeheimen, HIV-Infizierte, etc.) allerdings können MSSA-Besiedelungen zu erheblichen Beeinträchtigungen mit schwerwiegenden Erkrankungen führen und daraus resultierend zu Infektionen.

So können sie beispielsweise alle Arten von nosokomialen Infektionen (Wundinfektionen, Pneumonien, Septikämien) hervorrufen, deren Ausbreitung im Falle von MRSA nur unter Beachtung strenger hygienischer Maßnahmen verhütet werden können (28), (72). Die Übertragung von MRSA verläuft fast ausschliesslich über Kontaktinfektionen, wie z.B. die Hände des Personals, über Instrumente und nicht ausreichende hygienische Handhabungen, z.B. beim Legen eines Harnwegskatheters. Die aerogene Übertragung von *Staphylococcus aureus* ist unter speziellen Umständen auch durchaus möglich, spielt aber insgesamt nur eine untergeordnete Rolle. Trotzdem beschrieben Sheretz et al. bereits 1996 die Möglichkeit der Tröpfchenübertragung. Sind MRSA-Patienten als auch MSSA-Patienten sehr stark erkältet, steigt die Möglichkeit der Verbreitung durch Tröpfchen exponentiell an (88). Insgesamt allerdings bewiesen zahlreiche Studien, dass der größte Anteil der Übertragungsformen von *Staphylococcus aureus* (MRSA und MSSA) durch nicht ausreichende hygienische Maßnahmen bedingt ist, was vor allem in größeren Krankenhäusern zu schnellen Ausbreitungen und sogar Ausbrüchen führte (11), (45), (51).

1.1 Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus*

Da weltweit die Resistenz der Staphylokokken gegenüber Antibiotika zunimmt, bereiten *S. aureus*-Infektionen der Medizin therapeutische Probleme (83). Bereits seit Anfang der vierziger Jahre entwickelten sich unter den *Staphylococcus aureus*-Stämmen Resistenzen aus, die sich auf unterschiedliche Antibiotikaspektren beziehen (2), (8). Die Entwicklung der Penicillinresistenz wurde bereits 1944 erstmals beschrieben. Das Grundgerüst des Penicillins wird durch das Enzym „Penicillinase“ zerstört und Keime dadurch gegenüber Penicillin resistent (4), (59). Da *Staphylococcus aureus* die Fähigkeit besitzt, dieses Enzym auszubilden und sich damit in kürzester Zeit einen Selektionsvorteil zu verschaffen, entwickelte er sich dadurch zu einem der wichtigsten Erreger von nosokomial erworbenen Infektionen (39).

Tab. 1 Entwicklung des Anteils der MRSA pro 100 nosokomiale *Staphylococcus aureus*-Infektionen (35)

Jahr	Anzahl der Intensivstationen	MRSA/ <i>S. aureus</i> - Infektionen	MRSA pro 100 <i>S. aureus</i>
1998	72	59/450	13,1
1999	117	88/540	16,3
2000	176	132/737	17,9
2001	220	202/794	25,4
2002	195	96/325	29,5

Seit 1944 stieg die Anzahl des Penicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* weiter an und somit der Anteil der dadurch bedingten nosokomialen Infektionen. 1961 wurde in Großbritannien das Antibiotikum Methicillin eingeführt, das für die Therapie von penicillinasefesten *Staphylococcus aureus*-Infektionen eingesetzt werden konnte. Methicillin gehört in die Gruppe der penicillinasefesten Penicilline, die aufgrund einer extra langen Seitenkette gegen die von den Bakterien ausgebildete Penicillinase stabil sind und somit ihre antibiotische Wirkung entfalten können. Aber schon Mitte der sechziger Jahre beschrieben Jevons et al. die ersten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate (MRSA) (56).

Auch hier zeigen die *S. aureus* wieder einen Selektionsvorteil. Acar et al. konnten zehn Jahre später zeigen, dass die Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate nicht nur gegen Methicillin und damit gegen penicillinasefeste Antibiotika resistent sind, sondern vielmehr gegen alle β -Laktamantibiotika (1).

Zu den β -Laktamantibiotika gehören sämtliche Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobaktame. Diese besitzen alle einen β -Laktamring, der die Voraussetzung für die Wirksamkeit darstellt. Dieser Ring bindet an das aktive Zentrum des bakteriellen Enzyms Transpeptidase und hemmt dieses irreversibel. Dadurch kann es zu keiner Quervernetzung des Mureingerüsts mehr kommen, und die Bakterienzelle wird dadurch abgetötet. Auf proliferierende Keime wirken β -Laktamantibiotika insgesamt bakterizid.

Da β -Laktamantibiotika für klinische Behandlungen äußerst bedeutsam sind, stellen Resistenzen gegenüber β -Laktamantibiotika die Medizin deshalb vor Probleme.

Die früheren MRSA-Epidemien konnten nur noch durch den Einsatz von Gentamicin (Aminoglykosid) eingedämmt werden (50). Dadurch werden MRSA durch das Phänomen der Multiresistenz gefährlich (81).

Als letztes Reserveantibiotikum stand bis vor kurzem nur noch Vancomycin zur Verfügung (98). Seit 2001 sind in Deutschland zusätzlich neuere Präparate zugelassen. Aber auch hier stellt sich schon ein neues Problem ein. Hiramatsu et al (48), die 1996 zuerst Methicillin-intermediär-resistente-*Staphylococcus aureus*-Isolate beschrieben, die gegen Vancomycin intermediär sensibel sind, kündigten an, dass durch den langjährigen Gebrauch von Glykopeptiden sich derzeit auch in diesem Bereich neue Resistenzen entwickeln (Abb. 1).

In einer Studie von Hamilton-Miller et al. werden jetzt bereits die ersten Vancomycin-resistenten *S. aureus*-Isolate beschrieben. Dadurch wird das Reservoir der verfügbaren Medikamente deutlich weiter reduziert (38).

Die Resistenz der Methicillin-resistenten *S. aureus* aus genetischer Sicht basiert auf dem Vorhandensein des mec-A-Gens, das durch Kodierungen des penicillinbindenden Proteins PBP2a die Kreuzresistenz für sämtliche Vertreter der β -Lactamantibiotika möglich macht.

Die β -Lactamantibiotika sind damit nicht mehr in der Lage, in die Synthese der bakteriellen Zellwand einzugreifen. Dadurch wird die antibakterielle Wirkung unterbunden. Um die Resistenzrate gegen Antibiotika nicht unnötig zu steigern, müssen als Folge strengere und vor allen Dingen stetige Überwachungen von Indikationen zur Antibiotikagabe erfolgen.

Penicillin		Methicillin		Vancomycin		Linezolid
1941		1960		1985		2001
↓		↓		↓		↓
PSSA	→	PRSA	→	MRSA	→	VRSA → LRSA
1945		1961		2002		2003

Abb. 1 Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* (67)
(Abkürzungen siehe Legende S. 64)

1.2 Endemische Situation

MRSA stellen durch ihr sehr breites Resistenzspektrum eine große Gefahr bei der epidemischen Ausbreitung in den Kliniken dar. Es kommt immer wieder zum Auftreten von MRSA-Ausbrüchen in Krankenhäusern, und das Vorkommen von MRSA-Epidemien ist weltweit ansteigend (79). Im Jahr 1990 betrug der MRSA-Anteil an *Staphylococcus aureus*-Isolaten 1,7 %, im Jahr 1995 waren es bereits schon 12,9 % und 1998 stieg die Zahl auf 15,2 %. Im Moment rechnet man mit einer Rate von 20 % (64), (65), (94). Im Juni 2000 betrug die MRSA-Häufigkeit auf 139 deutschen Intensivstationen 15 % bei Pneumonien, bei Septikämien 23 % und bei Harnwegsinfektionen 29 %. Bezogen auf alle Krankenhausinfektionen zeigte sich eine Häufigkeit Methicillin-resistenter *S. aureus* von 14,5 % (37). Basierend auf zwei multizentrischen Studien mit *S. aureus*-Isolaten Ende der achtziger bzw. Anfang der neunziger Jahre verglichen mit aktuelleren Daten ist eine Inzidenzzunahme um 4 % Punkte zu verzeichnen (90), (104). International gesehen sind die Werte noch höher. In Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Portugal und Griechenland liegen die Raten der MRSA-Infektionen bei ungefähr 30 – 50 %, in den USA bei 30 % und in Japan bei 60 % (28). In Nordeuropa liegen die Zahlen teilweise unter 1 %. Es besteht somit eine Art „Nord-Süd-Gefälle“ (98). In der folgenden Abbildung wird der MRSA-Anteil in Europa dargestellt.

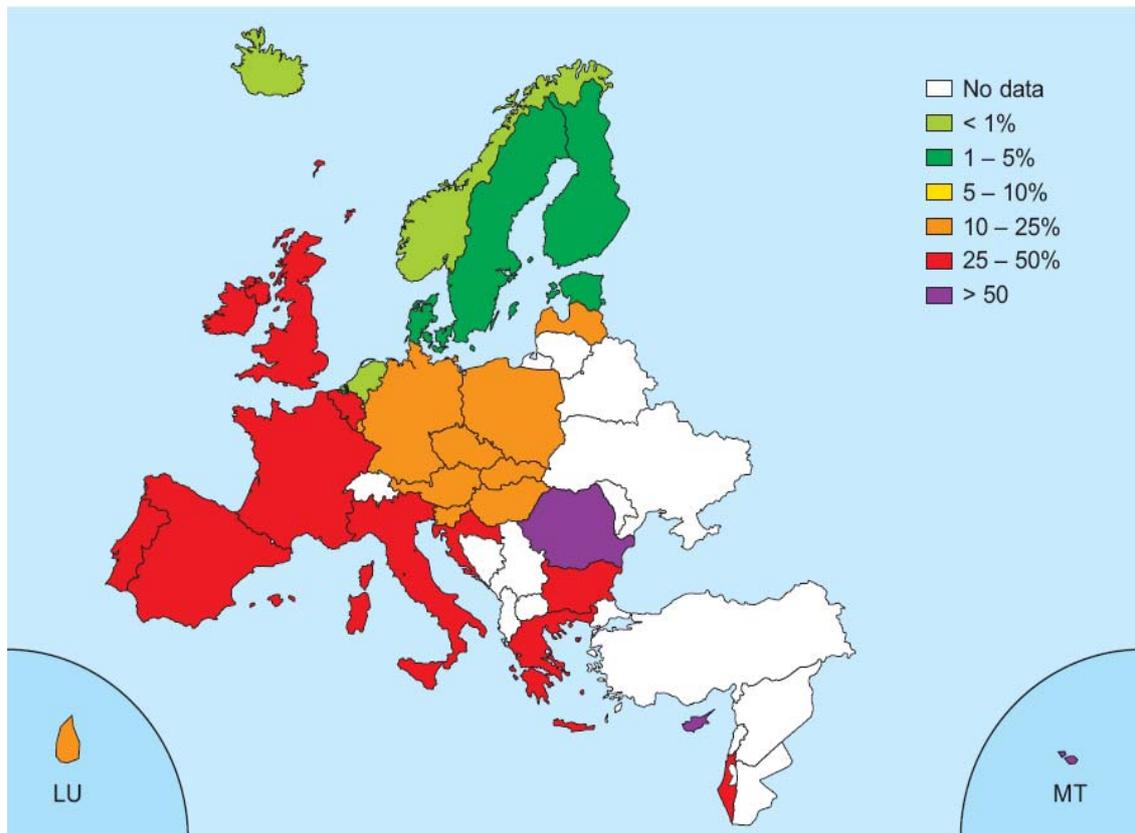


Abb. 2: Europäischer Ländervergleich (Stand 2005) zum Vorkommen von MRSA bei invasiven klinischen *S. aureus*-Isolaten (26)

Diese regionalen Unterschiede werden zum Teil durch sehr unterschiedliche präventive Maßnahmen zur Eindämmung von MRSA in den verschiedenen Gebieten beeinflusst.

In Nordeuropa beispielsweise ist zum einen eine restriktive Antibiotikatherapie gelungen, zum anderen werden die international anerkannten und evidenzbasierten Hygienemaßnahmen, wie hygienische Händedesinfektion, zur Eindämmung von MRSA konsequent umgesetzt.

In den südlichen Ländern fehlen diese Konzepte, und es werden immer noch Antibiotika zu großzügig eingesetzt.

In Deutschland sind die Konzepte bekannt, jedoch fehlt es noch an der Umsetzung (105). So kann der Anteil der MRSA-Isolate in unterschiedlichen Ländern und sogar innerhalb einer Klinik stark variieren (8). Interessanterweise treten einige der MRSA-Stämme auf Regionen begrenzt auf. Seit 1980 ist das epidemische Auftreten von MRSA-Stämmen bekannt, die überregional zwischen Krankenhäusern verbreitet wurden. Gleiche Epidemiestämme erhielten in verschiedenen Ländern unterschiedliche Bezeichnungen. So findet man z.B. in Deutschland häufig den Barnimer, den Berliner und den Süddeutschen Stamm, die man nur durch Genotypisierung voneinander unterscheiden kann.

Durch neuere Sequenz-basierte Genotypisierungsmethoden wurden diesen unterschiedlichen Bezeichnungen allgemeine Typen zugeordnet (10), (75).

So erhält jede genotypische Gruppe eine Kennziffer (Sequenz Typ = ST).

Eine Übersicht ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Epidemische Verteilung und internationale neu eingeführte Bezeichnungen der MRSA-Stämme in Mitteleuropa

KLONALE BEZEICHNUNG IN DEUTSCHLAND	INTERNATIONALE KENNZIFFERN
Norddeutscher Epidemiestamm	ST 247
Hannoveraner Epidemiestamm	ST 254
Wiener Epidemiestamm	ST 339
Berliner Epidemiestamm	ST 45
Barnimer Epidemiestamm	ST 22
Süddeutscher Epidemiestamm	ST 28

1.3 Empfehlungen zur MRSA-Eindämmung

1.3.1 Gesetzliche Maßnahmen und Surveillance

Nach wie vor gibt es noch keinen einheitlichen, auf kontrollierten Studien basierten Konsens, welche Maßnahmen tatsächlich für die Verminderung der Weiterverbreitung von MRSA notwendig oder sinnvoll sind (93). Seit dem 01.01.2001 sind gesetzliche Maßnahmen, welche auch die Behandlung von MRSA-Patienten in Deutschland betreffen, in Kraft getreten. Es gilt hier das Infektionsschutzgesetz (§23), welches vorschreibt, dass Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, also auch MRSA, weitgehend zu erfassen sind. Ein gehäuftes Auftreten von nosokomialen Infektionen ist außerdem meldepflichtig (98).

Dabei finden besonders internationale Empfehlungen der „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) Beachtung (103).

Bei den CDC handelt es sich um Einrichtungen des amerikanischen Gesundheitsministeriums, die sich unter anderem mit der Prävention von nosokomialen Infektionen beschäftigen. Die Empfehlungen der CDC basieren auf dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin (EBM) (86). Sie beruhen auf den Ergebnissen von randomisierten und kontrollierten Studien und werden in bestimmte Kategorien eingeteilt, um die Qualität der Empfehlungen herauszustellen.

Dabei werden folgende Kategorien unterschieden:

Kategorie Ia:

- beinhaltet Maßnahmen, die nachdrücklich empfohlen sind, und sich auf gute, klinische, experimentelle Studien sowie auf epidemiologische Untersuchungen stützen

Kategorie Ib:

- es liegen einige gute, klinische Studien sowie theoretische Begründungen vor

Kategorie II:

- es werden Maßnahmen empfohlen, weil richtungsweisende Studien oder theoretische Grundlagen vorliegen

Kategorie ungelöste Fragen:

- Vorgehensweisen, für die keine ausreichenden Hinweise bezüglich der Effektivität bestehen; es liegen keine Belege für die Wirksamkeit vor

Somit liegen für die Kategorien Ia und Ib eine hohe, für die Kategorie II eine niedrige und für die Kategorie der ungelösten Fragen keine Evidenz vor (34).

Um nosokomiale Infektionen in Krankenhäusern großflächig einzudämmen, steht auch die krankenhauserne Qualitätssicherung mit der Surveillance zur Verfügung. Unter Surveillance versteht man die fortlaufende, systematische Erfassung und Analyse von Daten bestimmter Infektionen. Seit 1970 existiert in den USA das NNIS-Projekt (National-Nosocomial-Infections-Surveillance-) System. Beim NNIS werden nosokomiale Infektionen erfasst und analysiert. Analog zum NNIS gibt es in Deutschland seit 1996 das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), welches vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) eingerichtet wurde. KISS konzentriert sich im Wesentlichen auf nosokomiale Infektionen in der Intensiv- und operativen Medizin. Es werden Inzidenzraten und Inzidenzdichten pro Monat sowie Infektionsraten bezogen auf die jeweilige Liegedauer berechnet.

Durch Standardisierung der Daten können sowohl nationale als auch internationale Vergleiche genutzt werden, um abschätzen zu können, wie groß die MRSA-Problematik im eigenen Krankenhaus ist.

Es lassen sich mit Hilfe der Surveillance Aussagen über die Entstehung von nosokomialen Infektionen bzw. über deren Risikofaktoren machen, was so zur Reduktion von nosokomialen Infektionen beitragen kann (35), (83), (86). Die MRSA-KISS publizierten Daten werden regelmäßig aktualisiert und erneuert, so dass diese eine hohe und differenzierte Aussagefähigkeit besitzen (57) .

1.3.2 Maßnahmen zur Prävention der Übertragung in der Klinik

Da durch epidemiologische Studien belegt wurde, dass der wichtigste Übertragungsvektor von MRSA die Hand ist, hat die hygienische Händedesinfektion zur Eindämmung der Verbreitung einen großen Einfluß. Die Händedesinfektion muss deshalb vor und nach jedem Kontakt mit dem Patienten und vor Betreten und Verlassen des Raumes erfolgen. Auch der Patient selbst und Besucher sollten vor Verlassen des Raumes eine Händedesinfektion durchführen (11), (45), (82). Patienten, die mit MRSA infiziert bzw. kolonisiert sind, sollten räumlich isoliert werden, um Kontaktinfektionen zu anderen Patienten zu vermeiden (73).

Die Isolation hat sich als eine wirksame Maßnahme zur Ausbreitungsbekämpfung von MRSA-Infektionen erwiesen (8), (28). Sind mehrere MRSA-Patienten zur gleichen Zeit auf der jeweiligen Station, können auch Kohortenisolierungen, bei denen mehrere MRSA-Patienten in einem Zimmer untergebracht werden, vorgenommen werden.

Bei der Versorgung von MRSA-Patienten sollten ebenfalls bestimmte Strategien zur Vermeidung von Kontaminationen beachtet werden, wie z.B. das Tragen von Handschuhen oder bei nahem Kontakt das Anlegen einer Einwegschrürze sowie eines Mund-Nasen-Schutzes. Weiterhin soll in Deutschland ein routinemäßiges Screening in Kliniken bei Risikopatienten durchgeführt werden (10), (54).

1.3.3 Strategien zur Dekolonisierung

Patienten mit MRSA sollten zusätzlich zur Dekolonisation eine antibiotikahaltige Salbe, Mupirocin (Turixin®), zum Einbringen in die Nasenvorhöfe (3x täglich, 5 Tage lang), erhalten, wenn MRSA auch in der Nase nachgewiesen wurde (55).

Kontrollierte klinische Studien belegen, dass die Behandlung mit Mupirocin-Salbe eine MRSA-Befreiung bei intranasaler Besiedelung möglich macht, jedoch sinkt die Erfolgsrate, wenn MRSA auch noch an anderen Körperstellen nachgewiesen wurde (6), (9), (42), (43).

Außerdem sollte alternativ das Gurgeln mit Chlorhexidinlösung erfolgen, wenn der Erreger im Rachenraum nachgewiesen werden konnte (52). Chlorhexidin ist ein Antiseptikum und hemmt in niedrigen Konzentrationen durch seine membranaktive Wirkung das Wachstum von Bakterien. In hohen Konzentrationen kann es auch eine bakterizide Wirkung haben (76).

Weiterhin besteht die Möglichkeit von Körperwaschungen mit Antiseptika, wenn MRSA positiv auf der Haut abgestrichen worden ist, wobei man die Haare mit einbeziehen sollte (40).

Jedoch liegen derzeit nur unzureichende Studien zur Wirksamkeit der antiseptischen Waschungen vor (25). Alle Sanierungsmaßnahmen sollten über fünf Tage durchgeführt werden, und in dieser Zeit sowie zwei Tage danach sollten keine Abstriche abgenommen werden. Danach erfolgen erneut Abstrichserien, die dreimal in Folge negativ sein müssen, um die Sanierung als erfolgreich anzusehen. Ist dies nicht der Fall, sollten die hygienischen Maßnahmen weiter erfolgen (83). Patienten können allerdings trotz MRSA-Besiedelungen, wenn es der Allgemeinzustand erlaubt, entlassen werden (28). In Tabelle 3 ist eine Übersicht der empfohlenen Maßnahmen anhand der RKI-Richtlinien dargestellt.

Tab. 3: Gegenüberstellung von Maßnahmen bei MRSA-Infektionen und der allgemeinen Gültigkeit dieser Empfehlungen anhand der RKI-Empfehlungen (69)

Maßnahmen	Evidenz basierte Medizin
Händedesinfektion	Kategorie Ia: gute randomisierte Studien und theoretische Begründungen stehen zur Verfügung
Isolation	Kategorie II: Richtungsweisende Studien und theoretische Begründungen
Tragen von Handschuhen, Kittel, Mund-Nasen-Schutz	Kategorie II: basiert auf theoretischen Überlegungen und Empfehlungen von Experten, nur wenige richtungsweisende Studien
Dekolonisierung mit Mupirocin	Kategorie Ib: gute randomisierte Studien belegen die Wirksamkeit von Mupirocin bei nasaler Besiedelung
Dekolonisierung mit Körperwaschungen	Kategorie I: beruht auf Beobachtungen und in-vitro Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit der desinfizierenden Mittel

1.4 Mupirocin (Turixin®)

Mupirocin stellt eines der wichtigsten Dekolonisierungsmittel für MRSA-Patienten dar (77). Es handelt sich dabei um ein Lokalantibiotikum mit dem Wirkstoff Mupirocin-Calcium (33). Der Wirkmechanismus von Mupirocin beruht auf der Inhibition einer frühen Reaktion der Proteinbiosynthese (53). Die Nukleinsäuren, in denen die genetische Information der einzelnen Zelle gespeichert ist, werden im Laufe der Proteinbiosynthese in entsprechende Proteine umgesetzt. Dabei transportiert die Transfer-RNA (t-RNA) die Aminosäuren zu den Ribosomen, wo die genaue Übersetzung der genetischen Information in die entsprechende Aminosäure erfolgt. Dazu ist es notwendig, dass in einer Vorstufe der Proteinbiosynthese die t-RNA-Moleküle die spezifischen Aminosäuren binden. Dieser Schritt wird von den sogenannten Aminoacyl-t-RNA-Synthetasen katalysiert. Mupirocin hemmt dabei die Kopplung von der Aminosäure Isoleucin an die entsprechende t-RNA durch kompetitive Hemmung der bakteriellen Isoleucyl-t-RNA-Synthetase. Dadurch gehen der Bakterienzelle Isoleucyl-t-RNA-Moleküle verloren und infolge dessen stoppt die Proteinbiosynthese und damit das Wachstum der Bakterien (49). In hoher Dosierung wirkt Mupirocin bakterizid und führt zum Abtöten der Bakterienzelle, in niedriger Dosierung wirkt es bakteriostatisch und hemmt nur das Wachstum der Bakterienzelle (92). Die Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Mupirocin.

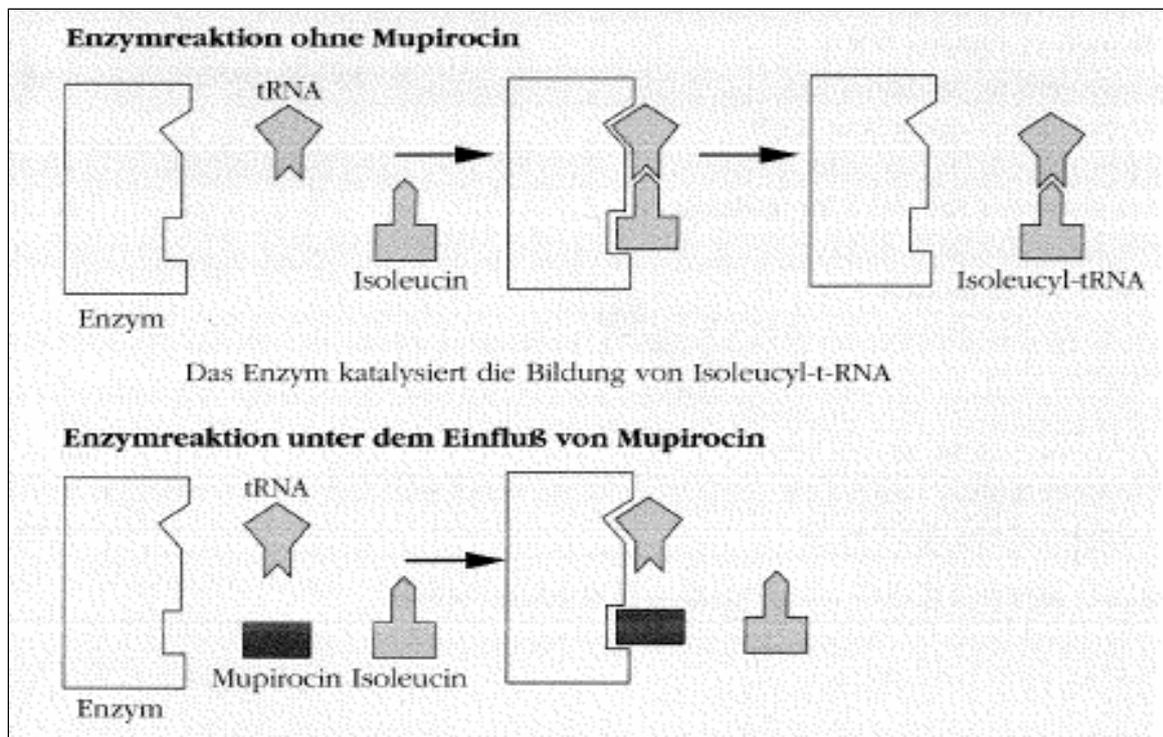


Abb. 3: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Mupirocin (53)

Als Grundlage für diese Arbeit dient eine von Harbarth et al. im Jahr 1999 veröffentlichte Studie, in der in einer Doppelblind-Placebo-kontrollierten Untersuchung die Eradikation von MRSA zu evaluieren versucht wurde. Dafür wurden 102 Patienten entweder mit einem Placebo oder Mupirocin behandelt. In 25 % der Fälle wurde MRSA in der Gruppe mit der Mupirocin-Gabe eradiziert, während 18 % der Placebo-Gruppe von MRSA befreit wurden (42).

1.5 Resistenzentwicklung gegen Mupirocin

Durch den vermehrten Einsatz von Mupirocin besteht auch hier eine schnelle Resistenzentwicklung (17), (95). Die Resistenzentwicklung gegen Mupirocin entspricht einem komplexen Vorgang.

Der entscheidende Selektionsvorteil besteht darin, dass genetisch veränderte Informationen nicht nur von Generation zu Generation weitergegeben werden können, sondern auch untereinander über sogenannte Speziesbarrieren ausgetauscht werden. Dafür stehen den Bakterien bestimmte "Genkassetten" als Transportelemente zur Verfügung, die sogenannten Plasmide.

Dies sind kleine, mobile, genetische Elemente, die häufig in einer Ringform vorliegen.

Dadurch können sich schnell Resistenzen ausbilden und weitergegeben werden, was letztlich zu Multiresistenzen führt und die Antibiotikabehandlung noch weiter erschwert. Durch Isolierung von Stämmen konnte die Mupirocin-Resistenz in verschiedene Kategorien eingeteilt werden, wobei die minimal-inhibiting-concentration (MIC) bzw. die minimale Hemmkonzentration (MHK) eine Größe zur Bestimmung der Resistenz darstellt. Es existieren die „high-level-resistance“-Stämme (MIC >500µg/ml) und „low-level-resistance“ oder intermediate-Stämme (MIC <100µg/ml).

Diese verschiedenen Kategorien gehen auch mit unterschiedlichen Resistenzentwicklungen einher (35), (36).

Während die high-level-resistance durch Plasmide bedingt ist, die direkt für ein neues Enzym kodieren, das vorläufig als Mupirocin-Resistenz-soleucyl-t-RNA-Synthetase bezeichnet wurde, ist der Resistenzmechanismus für die low-level-resistance noch nicht vollständig definiert (13).

In empfindlichen Bakterien diffundiert Mupirocin passiv durch die Bakterienmembran, bindet an Soleucyl-t-RNA-Synthetase und unterbindet die Proteinbiosynthese. In resistenten Bakterien tritt Mupirocin auch in die Zelle, kann aber nicht akkumulieren, weil Mupirocin nicht effektiv an die Soleucyl-t-RNA-Synthetase binden kann.

1.6 Linezolid (Zyvox®)

Aufgrund der zunehmenden grampositiven Infektionen und der zunehmenden Resistenzspektren ist die Grenze der Behandlung zur Dekolonisierung von MRSA-Patienten vorauszusehen, und der Bedarf an einem neuen Antibiotikum wächst zusehens (19).

Seit 2000 gibt es in den USA Linezolid, ein neueres Antibiotikum, welches in Europa erst seit 2001 sparsam eingesetzt wird (7).

Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone. Die Oxazolidinone sind eine neue Klasse von Antibiotika mit einheitlichen Strukturen, die eine sehr gute Aktivität gegen grampositive Bakterien aufweisen.

Studien von Marchese et al. (74) haben gezeigt, dass das aus der Gruppe der Oxazolidinone stammende Linezolid nicht nur eine gute Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *S. aureus* aufweist, sondern auch gegen Vancomycin-resistente Enterokokken, sowie Penicillin-resistente Pneumokokken. Linezolid inhibiert, ähnlich wie auch Mupirocin, Synthetasen der Proteinbiosynthese, wobei Linezolid an die 50S-Untereinheit der Ribosomen bindet.

Linezolid ist insgesamt sehr gut verträglich.

Die meisten Nebenwirkungen, die angegeben wurden, beschränken sich auf Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe. In einigen Fällen wurden Thrombozytopenien beschrieben. Somit scheint Linezolid in Zukunft u.a. ein wichtiges Reserveantibiotikum in der Behandlung von grampositiven Infektionen, insbesondere von MRSA-Infektionen, zu werden (74). Als weitere Antibiotika zur Behandlung grampositiver Infektionen stehen seit 2004 Daptomycin und Tigecyclin zur Verfügung (66), (69).

1.7 Fragestellung

Im Laufe der Zeit treten immer mehr MRSA-Infektionen auf.

Es liegen bisher noch keine eindeutigen Daten vor, die darauf hinweisen, dass die hygienischen Maßnahmen, so wie man sie im klinischen Alltag anwendet, für die Eradikation von MRSA ausreichend sind.

Ziel dieser halbjährigen Beobachtungsstudie von Januar bis Juni 2001 in zwei Universitätskliniken war es daher, die folgenden Fragen der MRSA-Prävalenz bzw. -Inzidenz zu erfassen.

- Wieviele der erfassten MRSA-Patienten erhalten tatsächlich Dekolonisierungsmaßnahmen, insbesondere Mupirocin und wie viele werden eradiziert?
- Bestimmung der tatsächlichen Rate der MRSA-Eradikation bei Krankenhauspatienten in der endemischen Situation (mittleres Niveau in der MRSA-Prävalenz)
- Können resistente MRSA-Isolate gegenüber Mupirocin und Linezolid nachgewiesen werden?
- Läßt sich ein Zusammenhang zwischen der Eradikation und den Begleitumständen, denen Patienten im Krankenhaus ausgesetzt sind, erkennen und welche Risikofaktoren spielen bei der Eradikation von MRSA eine Rolle und kann es demnach zu einer Identifizierung von unabhängigen Einflußgrößen kommen, die mit der MRSA-Eradikation assoziiert sind?
- Lassen sich Aussagen über die Effektivität der Dekolonisierungsmaßnahmen treffen, die deren Anwendung bei der Behandlung von MRSA-Patienten rechtfertigen?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Untersuchung basiert auf der Grundlage einer Kohortenstudie. In einer Kohortenstudie werden die Probanden in einer Gruppe zusammengefasst und hinsichtlich des Risikofaktors über einen bestimmten Zeitraum betrachtet. In dieser Studie wurde das Patientenkollektiv aus zwei verschiedenen Universitätskliniken in Berlin untersucht.

2.2 Studienbedingungen

Angestrebt wurde ein Patientenkollektiv von mindestens 100 Patienten, um ein ausführliches Studiendesign aufbauen zu können und repräsentative Werte zu erhalten.

Der Stichprobenumfang $n = 100$ und eine Eradikationsrate von 45 % ergibt ein 95 % Konfidenzintervall von 35,03 bis 55,27 %. Dabei reicht $n = 100$ aus, um bei einer beobachteten Eradikationsrate von 45 % mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % eine Eradikationsrate von mindestens 35 % interpretieren zu können.

Die Patientendaten stammen aus zwei ähnlich großen, gleich strukturierten Krankenhäusern Berlins und wurden über einen bestimmten, vorher genau festgelegten Zeitraum betrachtet.

Um eine möglichst repräsentative Teilnehmeranzahl zu bekommen, wurden vorher nur wenige Ausschlusskriterien definiert. Festgelegt und eindeutig definiert wurde der Zeitraum, in dem die Beobachtung und Erfassung der Daten erfolgen sollte und die jeweiligen Merkmale bzw. Daten der Patienten. Beginn und Ende wurden zufällig ausgesucht. Studienbeginn war der 01.01.2001 und es sollten ab diesem Datum alle Patienten, die im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes einen positiven MRSA-Abstrich aufwiesen, in die Untersuchung aufgenommen werden. Das galt nicht nur für neu stationär aufgenommene Patienten, sondern auch für diejenigen, die sich schon vor dem definierten Zeitraum in der jeweiligen Klinik befanden, aber erst am oder nach dem 01.01.2001 einen positiven Abstrich aufwiesen. Untersuchungsende war der 30.06.2001.

Als Beobachtungsort wurde das Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF, Klinik A) der Freien Universität Berlin und das Virchow-Klinikum (CVK, Klinik B), welches zusammen mit der Charité Berlin das Universitätskrankenhaus der Humboldt-Universität (HU Berlin) darstellt, ausgesucht.

Dabei wurde im Vorfeld festgelegt, dass nur Abstriche von stationär behandelten und nicht von ambulanten oder externen Patienten in die Untersuchung einfließen sollten.

Für die eigentliche Datensammlung standen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung. Zum einen bildeten Krankenakten die direkte Grundlage der Erhebung, zum anderen wurden für die benötigten Angaben institutsinterne Computersysteme und das SAP-Programm der jeweiligen Kliniken benutzt.

Das interne Computerprogramm des Hygiene-Instituts arbeitet dabei vorwiegend mit einer selbsterstellten Datenbank, die sowohl hygienische als auch mikrobiologische Ergebnisse enthält. Hierbei wurden das Aufnahme- und Entlassungsdatum der jeweiligen Patienten erfasst, sowie alle hygienischen Maßnahmen und mikrobiologischen Abstriche notiert. Es wurden neben Aufnahme- und Entlassungsdaten auch die Anzahl der Verlegungen der einzelnen Patienten erfasst. Bei beiden Programmen sind sowohl das Hygiene-Institut als auch das Mikrobiologische Institut angeschlossen, so dass es möglich ist, Befunde sowohl von der Mikrobiologie als auch von der Hygiene einzuholen. Die Daten der jeweiligen Patienten wurden tabellarisch festgehalten, wobei die im Folgenden genauer beschriebenen Merkmale notiert wurden.

2.3 Beschreibung der Einschlusskriterien und Datensammlung

Es wurden verschiedene Merkmale aus den unterschiedlichen Medien erfasst und mit Hilfe einer Exceltabelle festgehalten.

Datenerhebung

An den Anfang der Datensammlung wurden Angaben wie Name, Patienten- und Fallnummer sowie die Einteilung in die verschiedenen Kliniken (UKBF oder CVK) gestellt. Weiterhin wurde nach männlichem oder weiblichem Geschlecht getrennt, um geschlechterspezifische Aussagen treffen zu können. Um später eine entsprechende Altersverteilung angeben zu können, wurde das Geburtsdatum der Patienten erfasst. Im nächsten Schritt wurde die Einteilung der Patienten in „Indexpatienten“ und „Kontaktpatienten“ vorgenommen. Als Indexpatienten werden Patienten bezeichnet, bei denen keine Angaben über die Herkunft der MRSA-Infektion oder -Kolonisation gemacht werden kann und die den Keim schon vor Aufenthalt in der Klinik auf der Haut aufwiesen. Als positive Kontaktpatienten werden Patienten bezeichnet, die durch Kontakt mit anderen MRSA-Trägern zu MRSA-Kolonisationen oder gar -Infektionen kamen. Weiterhin wurde die Art der Infektion bzw. Kolonisation notiert. Dabei unterscheidet man insgesamt 4 Arten der Infektion und Kolonisation. Dazu gehören die nosokomiale Infektion und die nosokomiale Kolonisation, die nichtnosokomiale Infektion und nichtnosokomiale Kolonisation.

Desweiteren wurden die Aufnahmestationen, sowie alle Verlegungen, die im Laufe des Krankenhausaufenthaltes vorgenommen wurden, erfasst, um Aussagen über bestimmte Häufigkeitsverteilungen von MRSA-Vorkommen auf bestimmten Stationen vornehmen zu können. Dann wurden die ersten positiven Abstrichorte, der eigentliche ursprüngliche Nachweisort von MRSA, notiert. Dabei wurden als Ursprungsorte „Nase“, „Rachen“, „Leiste“, „Perineum“, „Wunde“ angegeben und, falls nichts dergleichen zutraf, bestand die Möglichkeit, unter der Angabe „andere Orte“ den jeweiligen Nachweisort anzugeben. In einigen Fällen können die Abstrichorte auch variieren und Zusatzorte mit abgestrichen werden, wie bestimmte Sekrete (z.B. Trachealsekret) und auf Keimbesiedelung untersucht werden. Weiterhin wurden die Isolierungszeiten der einzelnen Patienten festgehalten. Nach den in den beiden untersuchten Kliniken geltenden Hygieneempfehlungen sollte jeder Patient mit MRSA-Infektion oder -Kolonisation schnellstmöglich isoliert werden, d.h. entweder einzeln oder in „Kohortenisolierungen“ untergebracht. Es sollte hier gezeigt werden, ob Isolierungen im klinischen Alltag einen Einfluß auf die Eradikation haben. Schließlich wurden Daten zur Dekolonisierung erhoben mit der Fragestellung, ob bei Patienten, die mit MRSA infiziert bzw. kolonisiert waren, Sanierungsversuche erfolgten. Dabei wurden die Mupirocin-Gabe mit Eingangs- und Ausgangsdaten festgehalten, sowie alle anderen Sanierungsmöglichkeiten. Die Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die erfassten Merkmale.

Tab. 4: Übersicht über die erfassten Merkmale

Patientencharakteristika	MRSA- Management
▪ Name	▪ Isolation
▪ Geschlecht	▪ Gründe für die Aufhebung der Isolation (negative Abstrichserie, Entlassung, Tod)
▪ Geburtsdatum und Alter	▪ erster positiver Abstrichort mit Datum
▪ Patienten- und Fallnummer	▪ negative Abstrichserien
▪ Patientenart (Index- oder Kontaktpatient)	(Datum nach drei, zwei und einer negativen Abstrichserie)
▪ Aufnahmestation	▪ Sanierungsmaßnahme (Mupirocingabe ja/ nein; Waschungen; Gurgeln)
▪ Aufnahme- und Entlassungsdatum	▪ Antibiotikagaben
	▪ Infektions- bzw. Kolonisationsart
	▪ Resistenzangaben gegenüber Mupirocin und Linezolid (Einteilung in low-level- und high-level-resistance)

Alles wurde, wenn die Möglichkeit bestand und in den zugehörigen Dokumenten Aussagen darüber vorhanden waren, mit genauer Angabe über Beginn und Abschluß der Behandlung tabellarisch notiert. Da sich die Dekolonisierungsmaßnahmen kombinieren lassen, kam es oft vor, dass ein Patient mehrere Behandlungen gleichzeitig erhielt. Auch dies wurde erfasst.

Um auf die Fragestellung der Dissertation eingehen zu können, mussten die Ergebnisse der hygienischen Maßnahmen notiert werden. Dazu wurden nochmals Abstrichserien der einzelnen Patienten erfasst, um einen Überblick darüber zu erhalten, wann Abstrichserien dreimal hintereinander negativ waren und der Patient somit als „sanierter“ galt und wann ein Patient trotz Sanierungsmethoden keine negativen Abstrichserien aufwies und demzufolge die Eradikation ausblieb.

Da dies keine kontrollierte klinische Studie war, sondern untersucht werden sollte, welche Bedingungen im klinischen Alltag bei bestehenden Hygieneempfehlungen für die beiden Unikliniken vorlagen, gab es keine gesonderte Studienperson (z.B. eine so genannte Study Nurse), die die Compliance der empfohlenen Präventionsmaßnahmen registrierte. Es wurde zu der Entnahme der Abstrichserien keine Intervention gegenüber den Klinikern oder den Hygienefachschwestern durchgeführt. Um aber trotzdem ein möglichst realistisches Ergebnis zu erhalten, welches die alltäglichen Bedingungen der Kliniken widerspiegelt, wurde der Begriff der „Eradikation durch entsprechende Sanierungsmaßnahmen“ neu definiert bzw. erweitert.

Es wurde innerhalb des entsprechenden Zeitraumes beobachtend notiert, wann und wieviele Abstrichserien pro Patient erfolgten. Dazu wurden nicht nur die Daten nach drei negativen Abstrichserien dokumentiert, sondern ebenfalls schon nach ein oder zwei Abstrichserien. Um weiter auf die Fragestellung einzugehen und Erkenntnisse über Risikofaktoren gewinnen zu können, welche die Eradikation von MRSA möglicherweise beeinflussen könnten, wurden außerdem alle Antibiotikagaben, die Patienten erhielten, mit Therapiebeginn und -ende notiert. Abschließend wurden die Resistenzspektren gegenüber Mupirocin und Linezolid bestimmt.

2.4 Laborteil/ Experimenteller Teil

2.4.1 Prinzipien der *Staphylococcus aureus* -Testungen

Bei Patienten, die von Januar bis Juni 2001 in eine der beiden Kliniken aufgenommen wurden, wurden bei klinischem Verdacht auf eine mögliche *S. aureus*-Infektion oder im Rahmen des MRSA-Managements (Index- oder Kontaktpatient) ein bzw. mehrere Abstriche entnommen. Diese sind im Labor des Instituts für Mikrobiologie bzw. im Institut für Hygiene untersucht worden.

Als Goldstandard für den Nachweis von *Staphylococcus aureus* dient auch heute noch ein kombinierter Latex- und Hämagglutinationstest zum phänotypischem Nachweis. Die Einführung von Agglutinationstests zur diagnostischen Darstellung von *S. aureus*-Isolaten hat eine relativ ausführliche und lange Geschichte.

Nachdem man erkannt hat, dass Röhren-Koagulase-Tests allein für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sind, wurde nach neuen Verfahren gesucht (22), (70), (78).

Letztlich haben sich für klinische Arbeiten vier verschiedene Agglutinationstests etabliert (Slidex-Staph-Kit, Slidex Staph-plus, Staphaurex Plus und der Oxoid- oder auch Staphylase-Test). Die Prinzipien dieser Schnelltests beruhen auf der Agglutination von Latexpartikeln oder sensibilisierten Erythrozyten mit Antikörpern gegen bestimmte Oberflächenantigene, welche die jeweils zu testende Spezies aufweisen.

Bei der phänotypischen Untersuchung werden dann diejenigen Eigenschaften der Bakterien aufgedeckt, welche von den Mikroorganismen selber exprimiert werden. Dazu gehören bei den *S. aureus* z.B. der Clumping-factor, das Protein A und bestimmte Kapselpolysaccharide (30), (31), (71). Um *Staphylococcus aureus*-Stämme zu identifizieren, werden verdächtige Kolonien mit dem Latex-Reagenz bzw. dem Hämagglutinationsreagenz oder beiden in Verbindung gebracht.

Wenn *S. aureus* mit diesem Reagenz in Berührung kommt, finden die folgenden Reaktionen statt:

- Die mit Fibrinogen sensibilisierten Erythrozyten agglutinieren, wenn der Stamm Clumping-factor bildet.
- Die Latex-Partikel agglutinieren sichtbar, wenn Protein A oder die Polysaccharidstrukturen auf der Oberfläche von *S. aureus* vorhanden sind.

Fällt die Reaktion also bei Anwesenheit von *S. aureus* positiv aus, bildet sich eine sichtbare Verklumpung innerhalb von 20 bis 30 Sekunden aus (32).

Neben phänotypischen Untersuchungen stehen auch genotypische Techniken zur Verfügung.

Bei der genotypischen Untersuchung werden chromosomale oder extrachromosomale Elemente untersucht, wie z.B. das Vorhandensein des *mec-A*-Gens bei Methicillin-resistenten *S. aureus*. Für jedes Typisierungssystem wird als Theorie vorausgesetzt, dass epidemiologisch verwandte Isolate charakteristische Eigenschaften besitzen, die sich von anderen, epidemiologisch verschiedenen Isolaten unterscheiden. Ob dabei die jeweiligen Eigenschaften für die Typisierung stark genug ausgebildet sind, hängt davon ab, ob der Stamm eine gewisse Stabilität aufweist oder nicht. In der Klinik werden vor allem die phänotypischen Untersuchungen vermehrt eingesetzt.

Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Mikroorganismen Fähigkeiten besitzen, mit denen sie die phänotypische Expression der zu untersuchenden Eigenschaften variieren, so dass sie phänotypisch nicht zu identifizieren sind oder phänotypische Unterschiede bei genetisch identischen Stämmen einer Spezies auftreten können (24), (61), (87).

2.4.2 Nachweis der *Staphylococcus aureus*-Spezies

Die bakteriellen Isolate wurden im ersten Schritt auf *Staphylococcus aureus* getestet, wobei die folgenden Testarten der aufgeführten Latex-Agglutinationstests benutzt wurden.

- Slidex-Staph-Kit (Fa. BioMérieux sa)
- Slidex-Staph-Plus (Fa. Bio Mériux sa)
- Staphaurex Plus (Fa. Murex Diagnostica).

Nachdem die Isolate als *Staphylococcus aureus* identifiziert waren, wurden diese in Reinkultur tiefgefroren aufbewahrt bzw. sofort weiterverarbeitet. Um auf die nächste Fragestellung einzugehen, nämlich welche von den *Staphylococcus aureus*-Isolaten Methicillin-resistente Stämme sind, mußten diese Isolate auf MRSA getestet werden.

2.4.3 MRSA-Nachweis

Der Goldstandard zum Nachweis der Methicillinresistenz ist die Bestimmung des *mec-A*-Gens (21), (62), (97). Heutzutage wird es fast nur noch über Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen, und somit gilt die PCR als Goldstandard zur Identifizierung von MRSA. Allerdings besteht ebenso die Möglichkeit, bei bereits bekannten MRSA-Trägern auf die PCR-Methode zu verzichten und nur einen phänotypischen Test anzusetzen, während bei neu identifizierten *S. aureus*-Trägern sowohl der phänotypische als auch der genotypische Test mittels PCR erfolgen sollte. Eine andere Möglichkeit, *S. aureus*-Isolate als MRSA zu identifizieren, ist der MRSA-Screen-Test® (16). Hierbei handelt es sich um einen Schnelltest, der sich das Penicillin-bindende Protein (PBP2) zu nutze macht. Der MRSA-Screen-Test besteht ebenfalls aus Latex-Partikeln, die mit monoklonalen Antikörpern gegen PBP2 beladen sind. Bei einem positiven Ausfall kommt es zu einer Reaktion der Antikörper mit dem Penicillin-bindenden Protein, so dass auch hier wieder eine Agglutination stattfindet. Der Nachweis wird als positiv bewertet, wenn es innerhalb von 3 Minuten zu einer deutlich sichtbaren Verklumpung kommt.

2.4.4 E-Test® und MHK

Mit den MRSA-Isolaten wurden minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für Mupirocin und Linezolid ermittelt. Die MHK oder MIC (minimal inhibiting concentration) ist eine Größe zur Resistenzbestimmung. Es wurde dafür der E-Test® (Fa. Oxoid) eingesetzt (3).

Um den E-Test® durchführen zu können, benötigt man eine auf 0,5 Mc-Fahrland-Standard eingestellte Suspension. Dazu werden mit einem sterilen Tupfer oder einer frischen Impföse Kolonien von Blut-Agar-Platten entnommen und in 0,9 %-iger NaCl-Lösung eingimpft. Die benutzten Kolonien müssen für den E-Test® bereits in Reinkultur vorliegen. Die Einstellung auf Mc-Fahrland entspricht ungefähr 10^8 KBE/ ml.

Dazu kann man sich eine Vergleichsprobe zu Hilfe nehmen.

Wenn man die Mc-Fahrland-Suspension hergestellt hat, wird auf einem Müller-Hinton-Agar, der mit 5 % Schafsblut supplementiert ist, weitergearbeitet. Die Suspension wird dabei dünn und gitterartig auf dem Agar ausgestrichen, um ein möglichst flächenhaftes Wachstum zu ermöglichen.

Für die MHK-Testung werden dann Teststreifen, die mit dem jeweiligen zu testenden Antibiotikum belegt sind, mit einer Pinzette auf den beimpften Agar aufgelegt und 24 Stunden bei 37° C inkubiert. Dabei ist darauf zu achten, dass man das Antibiotika-Plättchen nicht berührt und nur mit einer sterilen Pinzette am Halteende erfasst, um Unreinheiten zu vermeiden. Außerdem darf der Teststreifen nach dem Auflegen nicht mehr verschoben werden, da die Antibiotika sonst in den umliegenden Agar abgegeben werden. Nach der Inkubations-Periode, wenn das Bakterienwachstum sichtbar wird, kann man die MHK ablesen. Dazu liest man den Wert an der Schnittstelle zwischen der sich bildenden Ellipse und dem E-Teststreifen ab.

Die sich bildende Ellipse ist das Anzeichen der hemmenden Wirkung des Antibiotikums, welches sich auf dem Teststreifen befindet und in den Agar diffundiert und somit bei sensiblen Bakterien zu einem Wachstumsstopp führt. Falls man keine Ellipse erkennen kann, sollte man, richtiges Arbeiten vorausgesetzt, davon ausgehen, dass die minimale Hemmkonzentration größer als der höchste auf der Skala angegebene Wert ist. Das heißt, der Keim ist „resistent“ gegen das getestete Antibiotikum, bzw. es müsste eine hohe Dosis aufgewendet werden, um einen Wachstumsstopp hervorzurufen. Der umgekehrte Fall liegt dann vor, wenn die sich ausbildende Ellipse größer ist als der kleinste Wert der Skala, dann ist der Keim empfindlich. Die E-Testungen wurden für alle in die Studie aufgenommenen MRSA-Isolate mit Teststreifen für Mupirocin und Linezolid durchgeführt, um auf die anfangs angeführte Fragestellung, wie hoch die Resistenzrate für Mupirocin bzw. Linezolid sei, Bezug nehmen zu können.

Die folgende Abbildung soll das Beispiel einer Ellipse für einen sensiblen Keim zeigen.

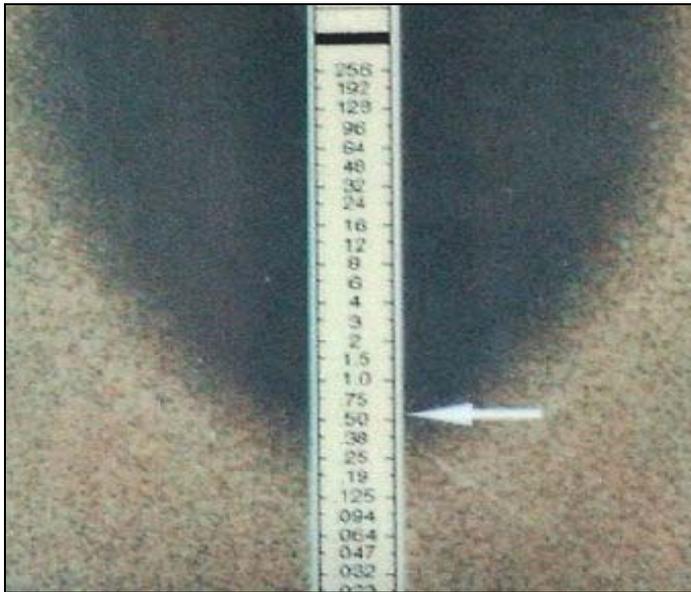


Abb. 4: Beispiel eines E-Test® für einen sensiblen Keim

2.5 Statistische Verfahren

Für die weitere statistische Auswertung der Ergebnisse und zur Beantwortung der Fragestellung, wurde das Computerprogramm SAS Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

2.5.1 Einfaktorielle Analyse

Die Originalspalten in der angelegten Excel-Tabelle wurden mit neuen Variablen festgelegt, die mit dem entsprechenden Statistikprogramm kompatibel sind. Im nächsten Schritt wurden Ziel- und Einflußgrößen bestimmt.

Als Zielgröße wurde immer die Eradikation ja/ nein gewählt, die Einflußgrößen waren variabel. Für quantitative Variablen, z.B. Alter, Anzahl der Verlegungen bis zum positiven Befund etc. wurden die Mediane bestimmt und jeweils auch mit 1 ($>$ Median) oder 0 (\leq Median) kodiert.

Mit dieser Kodierung wurde dann die einfaktorielle Analyse durchgeführt, bei der mit Hilfe von Vierfeldertafeln die jeweiligen Zusammenhänge der Einflußgrößen auf die Zielgröße (Eradikation) wiedergegeben werden. Der p-Wert wurde dabei nach dem exakten Test nach Fisher

betrachtet. Der exakte Test nach Fisher wird anderen statistischen Tests bei kleineren Datenmengen, wie in der vorliegenden Untersuchungsreihe, vorgezogen (5).

2.5.2 Logistische Regression

Im nächsten Schritt wurde die logistische Regression mit schrittweiser Variablenselektion durchgeführt. Dabei wurden in jedem Rechnungsvorgang die Einflussgrößen mit dem stärksten Einfluss in das Modell aufgenommen, solange noch eine Variable mit einem signifikanten Einfluss vorhanden war. Für jede aufgenommene Variable wurde geprüft, ob nach der Aufnahme anderer Variablen in das Modell der Einfluss der bereits vorhandenen Variablen noch signifikant ist. War dies nicht der Fall, wurde die jeweilige nicht signifikante Variable wieder aus dem Modell entfernt. Als Signifikanzniveau für die Aufnahme ins Modell und für den Verbleib der Variablen im Modell wurde 0,10 gewählt.

Für die Zielgröße Eradikation mit den Ausprägungen 1 (ja) und 0 (nein) entstand ein lineares logistisches Regressionsmodell, welches die Abhängigkeit der Zielgröße von den Einflussgrößen durch eine Gleichung der Form $\text{logit}(p) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m$ beschreibt.

Dabei ist α der Ordinatenabschnitt (intercept), β der Regressionskoeffizient und $x_i (i = 1, \dots, m)$ sind die Einflussgrößen und $\text{logit}(p) = \log(p/1-p)$ ist der natürliche Logarithmus der Chance (odds) der Zielgröße, p beschreibt dabei die Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung 1 (ja) der Zielgröße (89).

Durch Anwenden der e-Funktion entsteht als Modellgleichung

$$p/(1-p) = e^{\alpha} (e^{\beta_1})^{x_1} (e^{\beta_2})^{x_2} \dots (e^{\beta_m})^{x_m}$$

Die e^{β_i} ergeben dabei die Chancenverhältnisse (Odds-Ratios) für die Einflussgrößen.

2.5.3 Konfidenzintervalle

Die statistische Genauigkeit eines beobachteten Effektes wird mit Hilfe eines Konfidenzintervalls um die Punktschätzung, meistens ein 95 % Konfidenzintervall, beschrieben (29). Ein 95 % Konfidenzintervall ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ein Intervall, das den Parameter der Grundgesamtheit enthält, wenn man die beobachtete Datenmenge als Stichprobe aus der Grundgesamtheit betrachtet. Die Konfidenzintervalle zweier beobachteter Effekte, z.B. die MRSA-Eradikation mit und ohne Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe, liefern Informationen, die denen der statistischen Signifikanz ähnlich sind. Überlappen die Konfidenzintervalle der Ausprägung der beobachteten Effekte, sind die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Liegen die Werte der beiden Konfidenzintervalle außerhalb voneinander, sind die Ergebnisse in der Regel auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv der Studie

Im Zeitraum von Januar bis Juni 2001 wurden positive Abstriche aus zwei Universitätskliniken (UKBF, Klinik A und CVK, Klinik B) von 114 Patienten mit MRSA-Nachweisen erfasst. Dabei wurden verschiedene Merkmale der Patienten in die Studie eingeschlossen, um Aussagen über Risikofaktoren treffen zu können, die einen Einfluss auf die Eradikation von MRSA haben. Im sich anschließenden Laborteil wurden Resistenzspektren durch die Bestimmung der MHK gegen Linezolid und Mupirocin untersucht. Die Zusammentragung der Ergebnisse beginnt mit der Charakterisierung des Patientenkollektivs und einer Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten, charakterisiert nach Merkmalen der MRSA-Eradikation sowie weiterer infektionspräventiver Maßnahmen (Abb. 5).

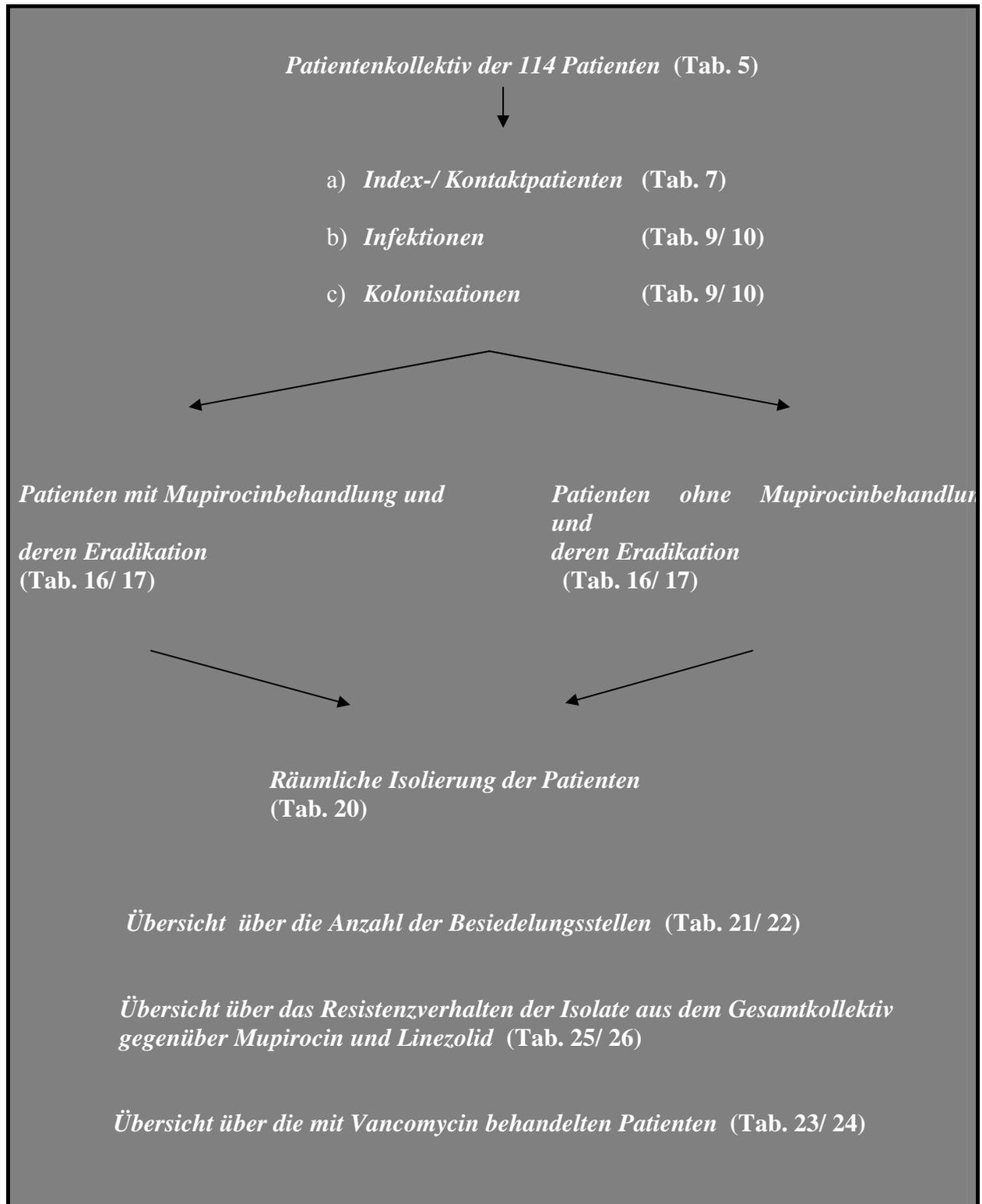


Abb. 5: Übersicht der Ergebnisdarstellung des Patientenkollektivs der Studie, charakterisiert nach Merkmalen der MRSA-Eradikation sowie weiterer infektionspräventiver Maßnahmen

Um einen Überblick über das Patientenkollektiv zu erhalten, wird im Folgenden zuerst die Patientendatei genauer erläutert und deskriptiv ausgewertet.

In dem Studienzeitraum waren insgesamt 114 Patienten MRSA-positiv. Davon waren 70 Patienten aus der Klinik A und 44 Patienten aus der Klinik B.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Patienten innerhalb der jeweiligen Klinik und nach Geschlecht aufgeteilt wieder.

Tab. 5: Verteilung des Patientenkollektivs pro Klinik und geschlechterspezifische Trennung

	Männer	Frauen	Patientenzahl insgesamt
Klinik A	39	31	70
Klinik B	24	20	44
Beide Kliniken	63	51	114

Es waren 39 Männer und 31 Frauen aus Klinik A an der Studie beteiligt, sowie 24 Männer und 20 Frauen aus Klinik B. Somit war etwas mehr als die Hälfte des gesamten Patientenkollektivs männlichen Geschlechts, wie aus Abbildung 6 erkennbar ist.

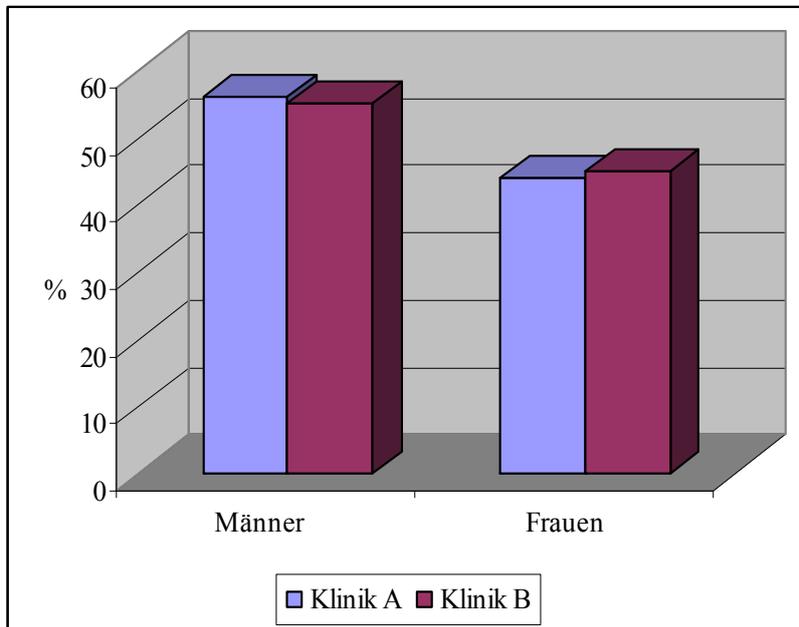


Abb. 6: geschlechterspezifische Verteilung pro Klinik

Es waren 56 % von 70 Patienten der Klinik A männlichen und 44 % weiblichen Geschlechts. Im Vergleich dazu waren aus Klinik B von 44 Patienten 55 % Männer und demzufolge 45 % Frauen.

Im Folgenden wird die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der Geschlechter angegeben und die Auswertungen nach dem exakten Test nach Fisher unter Angabe der p-Werte betrachtet.

Tab. 6: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie getrennt nach Geschlechtern unter Einbeziehung des exakten Testes nach Fisher

	Männer	Frauen	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3			
Abstrichserien	17 (27 %)	12 (24 %)	0,829
Eradikation nach 2			
Abstrichserien	21 (33 %)	13 (26 %)	0,414
Eradikation nach 1			
Abstrichserie	30 (48 %)	19 (37 %)	0,342

Hierbei zeigen sich hinsichtlich der Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie keine signifikanten Unterschiede (Tab. 6).

3.2 Patienten mit MRSA-Kolonisationen und -Infektionen

Das Patientenkollektiv wurde aufgeteilt in Index- und Kontaktpatienten.

Tab. 7: Anzahl der Index- und Kontaktpatienten in Klinik A und B

	Kontakt-patienten	Index-patienten	Patienten insgesamt
Klinik A	8	62	70
Klinik B	5	39	44
Beide Kliniken	13	101	114

Demnach wurden von Januar bis Juni 2001 insgesamt 101 MRSA-Indexpatienten und 13 positive MRSA-Kontaktpatienten in Klinik A und B behandelt. Von den 101 Indexpatienten waren 62 aus der Klinik A und 39 aus der Klinik B (Tab. 7).

In Abbildung 7 ist die prozentuale Verteilung der Index- und Kontaktpatienten pro Klinik dargestellt.

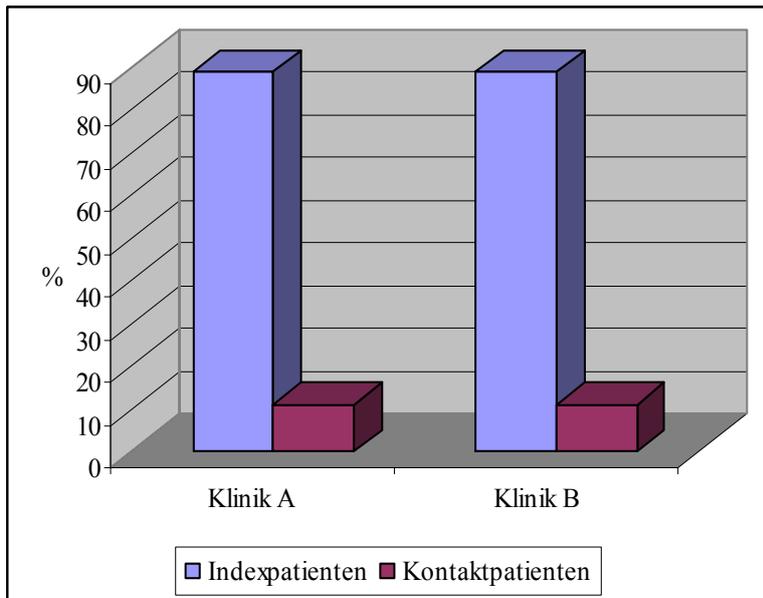


Abb. 7: Index- und Kontaktpatienten pro Klinik

In Klinik A fanden sich von insgesamt 70 Patienten 89 % Index- und 11 % Kontaktpatienten. Bezogen auf die 44 Patienten der Klinik B fanden sich ebenfalls 89 % Index- und 11 % Kontaktpatienten.

Im Folgenden wird dieser Aspekt in Tabelle 8 bezüglich der Eradikation betrachtet und der p-Wert mittels Durchführung des exakten Testes nach Fisher angegeben.

Tab. 8: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der Index- und Kontaktpatienten unter Einbeziehung des exakten Testes nach Fisher

	Kontaktpatienten	Indexpatienten	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3			
Abstrichserien	3 (23 %)	24 (26 %)	1,000
Eradikation nach 2			
Abstrichserien	3 (23 %)	29 (31 %)	0,751
Eradikation nach 1			
Abstrichserie	7 (54 %)	40 (43 %)	0,554

Es ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 8).

Nun werden die MRSA-Infektionen und -Kolonisation näher betrachtet.

Von den 114 Patienten des Patientenkollektivs waren 59 mit MRSA infiziert, während 55 MRSA-Kolonisationen aufwiesen, welche sich wie folgt auf die Kliniken aufteilen.

Tab. 9: Anzahl der nosokomialen und nichtnosokomialen MRSA-Infektionen und -Kolonisationen in Klinik A

	Nosokomiale Infektionen	Nichtnosokomiale Infektionen	Nosokomiale Kolonisationen	Nichtnosokomiale Kolonisationen
Klinik A	19 (27 %)	24 (34 %)	10 (14 %)	17 (25 %)

Es fanden sich 19 nosokomiale und 24 nichtnosokomiale Infektionen sowie 10 nosokomiale und 17 nichtnosokomiale Kolonisationen in Klinik A (Tab. 9).

Tab. 10: Anzahl der nosokomialen und nichtnosokomialen MRSA-Infektionen und -Kolonisationen in Klinik B

	Nosokomiale Infektionen	Nichtnosokomiale Infektionen	Nosokomiale Kolonisationen	Nichtnosokomiale Kolonisationen
Klinik B	7 (16 %)	9 (20 %)	15 (34 %)	13 (30 %)

In Klinik B waren insgesamt 7 nosokomiale und 9 nichtnosokomiale Infektionen sowie 15 nosokomiale und 13 nichtnosokomiale Kolonisationen zu finden (Tab. 10).

Tab. 11: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der nosokomialen Kolonisationen innerhalb beider Kliniken unter Angabe des p-Wertes nach dem exakten Test nach Fisher

Nosokomiale Kolonisation	Ja	Nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3 Abstrichserien	6 (24 %)	23 (26 %)	1,000
Eradikation nach 2 Abstrichserien	6 (24 %)	28 (32 %)	0,622
Eradikation nach 1 Abstrichserie	10 (40 %)	39 (44 %)	0,821

Tab. 12: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der nichtnosokomialen Kolonisationen innerhalb beider Kliniken unter Angabe des p-Wertes nach dem exakten Test nach Fisher

Nichtnosokomiale Kolonisationen	Ja	Nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3			
Abstrichserien	3 (15 %)	23 (28 %)	0,396
Eradikation nach 2			
Abstrichserien	3 (15 %)	31 (33 %)	0,177
Eradikation nach 1			
Abstrichserie	6 (30 %)	43 (46 %)	0,223

Wie aus Tabelle 11 und 12 ersichtlich, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kolonisationen bezogen auf die Eradikation nachgewiesen werden.

Tab. 13: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der nosokomialen Infektionen innerhalb beider Kliniken unter Angaben des p-Wertes nach dem exakten Test nach Fisher

Nosokomiale Infektionen	Ja	Nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3			
Abstrichserien	9 (35 %)	20 (23 %)	0,305
Eradikation nach 2			
Abstrichserien	10 (39 %)	24 (28 %)	0,331
Eradikation nach 1			
Abstrichserie	11 (42 %)	38 (43 %)	1,000

Tab. 14: Übersicht über die Eradikation nach drei, zwei und einer Abstrichserie bezüglich der nichtnosokomialen Infektionen innerhalb beider Kliniken unter Angaben des p-Wertes nach dem exakten Test nach Fisher

Nichtnosokomiale Infektionen	Ja	Nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Eradikation nach 3			
Abstrichserien	8 (29 %)	21 (24 %)	0,803
Eradikation nach 2			
Abstrichserien	11 (40 %)	23 (27 %)	0,238
Eradikation nach 1			
Abstrichserie	15 (54 %)	34 (40 %)	0,272

Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Infektionen bezogen auf die Eradikation (Tab. 13 und 14).

Betrachtet man die MRSA-Eradikation unbeeinflusst von Dekolonisierungsmaßnahmen, ergibt sich die in Tabelle 15 dargestellte Situation.

Tab. 15: MRSA-Eradikation bei Patienten mit positivem Nachweis insgesamt

Eradikation erfolgt	Anzahl der Patienten	Eradikation nach 3 Abstrichserien	Eradikation nach 2 Abstrichserien	Eradikation nach 1 Abstrichserie
Klinik A	70	21 (30 %)	24 (34 %)	30 (43 %)
Klinik B	44	8 (18 %)	10 (23 %)	19 (43 %)
Beide Kliniken	114	29 (25 %)	34 (30 %)	49 (43 %)

Von 114 Patienten wurden nach regelrecht durchgeführter einer Abstrichserie in beiden Kliniken insgesamt 49 Patienten eradiziert. Nach zwei Abstrichserien waren es in beiden Kliniken nur noch 34 MRSA-freie Patienten und nach drei Abstrichserien waren noch 29 Patienten zu verzeichnen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sowohl in der zweiten als auch in der dritten Abstrichserie die bereits Eradizierten der ersten Abstrichserie enthalten sind (Abb. 8).

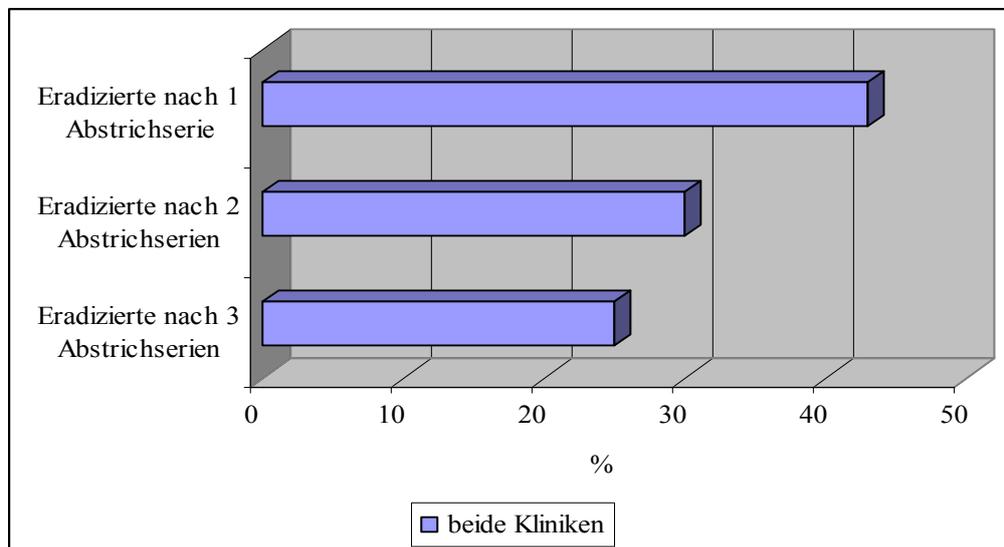


Abb. 8: Übersicht über die Eradizierten beider Kliniken nach den jeweiligen Abstrichserien

3.3 Eradikation mit und ohne Mupirocin

Aufgrund der hygienischen Standards sowie der besseren Vergleichs- und Darstellungsmöglichkeit werden nun nur noch die Eradikationen nach drei Abstrichserien betrachtet.

Tab. 16: Verteilung der Mupirocin-Behandlung bei MRSA-Patienten bezogen auf die 70 Patienten der Klinik A und deren Eradikation nach drei Abstrichserien

	Mupirocingabe ja	Mupirocingabe nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Klinik A	25 (36 %)	45 (64 %)	
Eradikation nach 3 Abstrichserien	8 (32 %)	13 (29 %)	0,792

Tab. 17: Verteilung der Mupirocin-Behandlung bei MRSA-Patienten bezogen auf die 44 Patienten der Klinik B und deren Eradikation nach drei Abstrichserien

	Mupirocingabe ja	Mupirocingabe nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Klinik B	3 (7 %)	41 (93 %)	
Eradikation nach 3 Abstrichserien	0	8 (20 %)	1,000

Von den 114 Patienten wurden 28 Patienten mit Mupirocin-Salbe behandelt, wovon 25 Patienten aus der Klinik A (Tab. 16) und 3 Patienten aus der Klinik B (Tab. 17) stammten. Somit wurden 86 Patienten nicht mit Mupirocin behandelt, davon waren 45 Patienten aus der Klinik A und 41 Patienten aus der Klinik B. Bezüglich der Eradikation hinsichtlich der Mupirocingabe konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.4 MRSA-Eradikation unter Dekolonisierungsmaßnahmen

Andere Dekolonisierungsmaßnahmen, wie Gurgeln bei positiven MRSA-Rachenabstrichen als auch antiseptische Körperwaschungen bei positiven Hautabstrichen, kamen ebenfalls zum Einsatz.

Tab. 18: Patienten mit Gurgelanwendungen sowie deren Eradikation in beiden Kliniken nach drei Abstrichserien

	Gurgel- anwendung ja	Gurgel- anwendung nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Patienten mit Gurgelanwendungen	15 (13 %)	99 (87 %)	
Eradikation nach 3 Abstrichserien	3 (20 %)	26 (26 %)	0,757

Insgesamt wurden 15 Patienten mit Gurgelanwendungen behandelt, davon konnten 3 eradiziert werden, dies ergab keine Signifikanz (Tab. 18).

Tab. 19: Patienten mit MRSA-Nachweis, die mit Körperwaschungen behandelt wurden, in beiden Kliniken nach drei Abstrichserien

	Körperwaschungen ja	Körperwaschungen nein	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Patienten mit Körperwaschungen	13 (11 %)	101 (89 %)	
Eradikation nach 3 Abstrichserien	2 (15 %)	27 (27 %)	0,510

Mit Körperwaschungen wurden 13 Patienten behandelt und von diesen konnten 2 Patienten eradiziert werden, somit konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Tab. 19).

3.5 Übersicht über unterstützende hygienische Maßnahmen

3.5.1 Räumliche Isolierungen

Von den 114 Patienten wurden 73 Patienten isoliert, von denen 23 insgesamt eradiziert werden konnten. Bei den 41 nichtisolierten MRSA-Patienten konnte eine Eradikation bei 6 Patienten nachgewiesen werden. Nach dem exakten Test nach Fisher ergibt sich hierbei ein p-Wert von 0,072. Da das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,10 festgelegt wurde, ergibt sich hier ein signifikanter Wert. Eine Übersicht über die isolierten und nichtisolierten Patienten sowie deren Eradikation nach drei Abstrichserien wird in der Tabelle 20 wiedergegeben.

Tab. 20: Übersicht über die isolierten und nichtisolierten Patienten und deren Eradikation nach drei Abstrichserien

	Isolierung ja	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Patienten mit räumlicher Isolierung	73 (64 %)	
Eradizierte nach 3 Abstrichserien	23 (32 %)	0,072

In der Abbildung 9 sind die relativen Häufigkeiten diesbezüglich graphisch dargestellt.

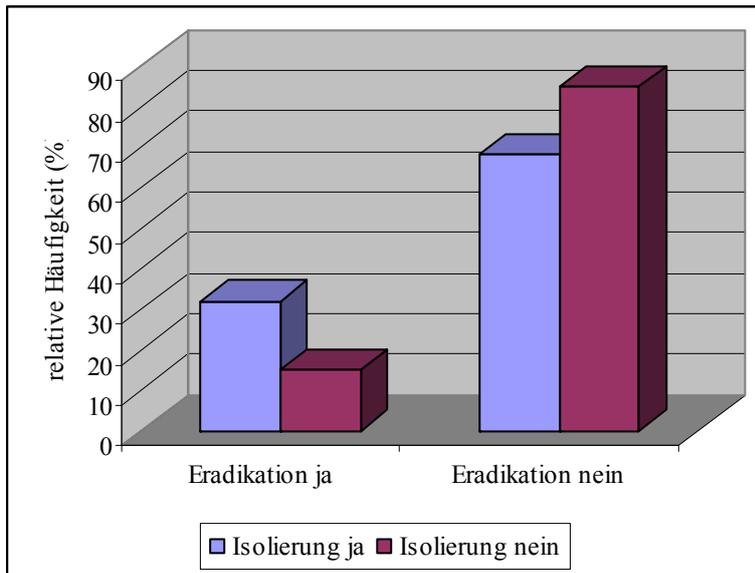


Abb. 9: graphische Darstellung über die Isolierungen und Eradikationen bezogen auf das Gesamtkollektiv

3.6 Übersicht über Faktoren mit Einfluß auf die MRSA-Eradikation

3.6.1 Besiedelungsstellen

Bei dem Gesamtkollektiv von 114 Patienten wiesen 37 Patienten mehr als zwei Besiedelungsstellen auf, während bei 77 Patienten weniger als zwei positive Besiedelungsstellen vorhanden waren (Tab. 21 und 22).

Tab. 21: Übersicht über die MRSA-Besiedelungsstellen

Gesamtkollektiv (beide Kliniken)	114
Besiedelungsstellen > 2	37
Besiedelungsstellen < 2	77

Tab. 22: Übersicht über die MRSA-Eradikation bei Besiedelungsstellen <2 und >2 nach drei Abstrichserien

		Eradikation ja	Eradikation nein
Besiedelungsstellen < 2	77	23 (30 %)	54 (70 %)
Besiedelungsstellen > 2	37	6 (16 %)	31 (84 %)

Von den 37 Patienten mit mehr als zwei Besiedelungsstellen konnten 16 % eradiziert werden, während von den 77 Patienten mit weniger als zwei Besiedelungsstellen insgesamt 30 % eradiziert werden konnten. Hinsichtlich der Anzahl der Besiedelungsstellen ergab dies einen p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher von 0,168 und damit keine Signifikanz.

3.7 Antibiotikabehandlungen

Die 114 Patienten wurden im Laufe des Klinikaufenthaltes mit Antibiotika, z.B. Vancomycin, behandelt. Da Vancomycin ein MRSA-sensibles Antibiotikum ist, welches die Eradikation von MRSA beeinflussen kann, wird in Tabelle 23 dieser Aspekt näher betrachtet.

Tab. 23: Übersicht über Vancomycinbehandlungen bei MRSA-Patienten bezogen auf Klinik A und Klinik B

	Vancomycin ja	Vancomycin nein	Patientenanzahl insgesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Klinik A	20 (29 %)	50 (71 %)	70 (100 %)
Klinik B	23 (52 %)	21 (48 %)	44 (100 %)

Von den Patienten der Klinik A wurden 29 % mit Vancomycin und 71 % nicht behandelt.

In Klinik B wurden 52 % der MRSA positiven Patienten mit Vancomycin behandelt.

Tab. 24: Übersicht über die Eradikation von MRSA-Patienten unter Vancomycin-Behandlung betrachtet nach drei Abstrichserien

	Eradizierte	Nicht Eradizierte	p-Wert nach exaktem Test nach Fisher
Klinik A	6 (30 %)	14 (70 %)	1,000
Klinik B	7 (30 %)	16 (70 %)	0,048

Unter Vancomycin-Therapie wurden 30 % von 70 Patienten der Klinik A MRSA-frei, während 70 % nicht eradiziert wurden (Tab. 24). Vergleichend konnten in Klinik B 30 % der 44 Patienten MRSA-frei werden und 70 % blieben positiv. Der exakte Test nach Fisher zeigte hierbei für Klinik B eine Signifikanz hinsichtlich dieser Einflußgröße.

3.8 Resistenzbestimmung

Im Anschluß an den datenauswertenden Teil der Arbeit fand der experimentelle Teil der Studie statt. Hierbei wurden die MRSA-Isolate der Patienten auf die Minimale Hemmkonzentration (MHC) gegenüber Mupirocin und Linezolid getestet.

Die Unterteilung der Resistenzen findet wie folgt statt:

- sensible Isolate, die auf das jeweilige Antibiotikum empfindlich sind;
- Isolate mit low-level-resistance, mit einer MHC von 6,25-50 µg/ml;
- Isolate mit high-level-resistance, mit einer MHC von > 500 µg/ml

Eine Übersicht über die Patientenisolat und deren Empfindlichkeit gegenüber Mupirocin und Linezolid wird im Folgenden wiedergegeben.

Tab. 25: Empfindlichkeit der MRSA-Isolate gegenüber Mupirocin und Linezolid

	Empfindlich	low-level-resistance	high-level-resistance
Mupirocin	107 (94 %)	3 (3 %)	4 (4 %)
Linezolid	114 (100%)	-	-

Es wurden 107 MRSA-Isolate sensibel gegenüber Mupirocin getestet, während 3 eine low-level-resistance und 4 eine high-level-resistance aufwiesen. Gegenüber Linezolid fanden sich keine Resistenzen, alle Isolate waren empfindlich (Tab. 25).

Die Eradikationsrate kann dabei wie folgt aufgegliedert werden:

Von den 107 sensiblen Isolaten wurden 28 erfolgreich eradiziert. Bei den low-level-Isolaten konnte ein Isolat von drei Isolaten eradiziert werden, während keine Eradikation bei den insgesamt vier high-level-resistance-Isolaten erzielt werden konnte (Tab. 26).

Tab. 26: Übersicht über die Eradikation

Eradikation sensibler Isolate	Eradikation von low-level-resistance-Isolaten	Eradikation von high-level-resistance-Isolaten
28	1	0

3.9 Induktive Statistiken

3.9.1 Übersicht über die univariable Analyse

Mit Hilfe der univariablen Analyse wurde die Wahrscheinlichkeit der Eradikation unter dem Einfluß verschiedener Größen genauer betrachtet und berechnet.

Um die Signifikanzunterschiede bezüglich der jeweiligen Abstrichserien zu veranschaulichen, wurden diese in Tabelle 27, 27a und 27b differenziert dargestellt.

Tab. 27: Übersicht über die univariable Analyse nach drei Abstrichserien für beide Kliniken

Einflussgröße	MRSA-Eradikation		p
	nein	ja	
Räumliche Isolierung	6/ 41 (15 %)	23/ 73 (32 %)	0,072
Mupirocin-Behandlung	21/ 86 (24 %)	8/ 28 (29 %)	0,803
Körperwaschungen	27/ 101 (27 %)	2/ 13 (15 %)	0,510
Gurgeln	26/ 99 (26 %)	3/ 15 (20 %)	0,757
Vancomycin	16/ 71 (23 %)	13/ 43 (30 %)	0,382
Besiedelungsstellen > 2	23/ 77 (30 %)	6/ 37 (16 %)	0,168

Tab. 27 a: Übersicht über die univariable Analyse nach zwei Abstrichserien für beide Kliniken

Einflussgröße	Einflussgröße nein/ MRSA-Eradikation nein		Einflussgröße ja/ MRSA-Eradikation ja		p
	Räumliche Isolierung	8/ 41 (20 %)	26/ 73 (36 %)	0,089	
Mupirocin-Behandlung	24/ 86 (28 %)	10/ 28 (36 %)	0,479		
Körperwaschungen	32/ 101 (32 %)	2/ 13 (15 %)	0,338		
Gurgeln	31/ 99 (31 %)	3/ 15 (20 %)	0,547		
Vancomycin	17/ 71 (24 %)	17/43 (40 %)	0,093		
Besiedelungsstellen > 2	27/77 (35 %)	7/ 37 (19 %)	0,085		

Tab. 27 b: Übersicht über die univariable Analyse nach einer Abstrichserie für beide Kliniken

Einflussgröße	Einflussgröße nein/ MRSA-Eradikation nein		Einflussgröße ja/ MRSA-Eradikation ja		p
	Räumliche Isolierung	16/ 41 (39 %)	33/ 73 (45 %)	0,559	
Mupirocin-Behandlung	37/ 86 (43 %)	12/ 28 (43 %)	1,000		
Körperwaschungen	46/ 101 (46 %)	3/ 13 (23 %)	0,147		
Gurgeln	45/ 99 (46 %)	4/ 15 (27 %)	0,263		
Vancomycin	27/ 71 (38 %)	22/ 43 (51 %)	0,179		
Besiedelungsstellen > 2	40/77 (52 %)	9/37 (24 %)	0,008		

3.9.2 Auswertungen der logistischen Regression

Das logistische Regressionsmodell beschreibt in diesem Fall die Variable „Isolation“ als einzige signifikante Größe innerhalb beider Kliniken.

Bei der logistischen Regressionsanalyse mit schrittweiser Variablenselektion (vorwärts und rückwärts), mit einem Signifikanzniveau von 0,10 für die Aufnahme einer Variablen in das Modell und den Verbleib einer Variablen im Modell, ergibt sich die Modellgleichung als Chance für Eradikation (nach drei Abstrichen) = $0,063 \cdot 5,062^{\text{Isolation}}$

Für den Koeffizienten 5,062 ergibt sich ein 95%-Konfidenzintervall von 1,577 bis 20,485.

Die Koeffizienten geben das Chancenverhältnis (Odds-Ratio) für eine Eradikation (nach drei Abstrichserien) an und lassen sich als Änderung (Faktor) der Chance (Odds) für eine Eradikation bei Vorliegen der entsprechenden Variable interpretieren.

Somit gibt der Koeffizient 5,062 das Chancenverhältnis für eine Eradikation (nach drei Abstrichen) bei Isolierung an.

Die Ergebnisse der logistischen Regression für Eradikation nach drei, zwei bzw. einer Abstrichserie sind in Tabelle 28 zusammengefasst dargestellt.

Tab. 28: Übersicht über die logistische Regression in beiden Kliniken, hinsichtlich nur der signifikanten Einflußgrößen in allen Abstrichserien

Zielgröße	Einflußgrößen	Odds-ratio	95 %-Konfidenzintervall
Eradikation nach 3 Abstrichserien	Isolation	5,062	1,577 – 20,485
	Anzahl der Besiedelungsstellen >2	0,257	0,072 – 0,779
Eradikation nach 2 Abstrichserien	Isolation	3,689	1,380 – 11,076
	Anzahl der Besiedelungsstellen >2	0,380	0,131– 0,997
	Vancomycin	2,679	1,078– 6,895
Eradikation nach 1 Abstrichserie	Anzahl der Besiedelungsstellen > 2	0,289	0,114 – 0,683

Es wird verdeutlicht dargestellt, dass verschiedene Einflußgrößen auf die MRSA-Eradikation einwirken und in dieser Studie nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 28 veranschaulicht diesen Aspekt der Einflußgrößen bezüglich der Eradikationen nach ein, zwei und drei negativen Abstrichserien. Somit steigt beispielweise die Wahrscheinlichkeit für eine Eradikation von 0,20 (20 %) auf 0,51 (51 %) bei räumlicher Isolierung an, betrachtet man die Eradikation nach drei Abstrichserien. Bei der Eradikation nach zwei Abstrichserien steigt die Wahrscheinlichkeit von 0,11 (11 %) auf 0,37 (37 %). Weiterhin muß jedoch beachtet werden, dass eine MRSA-Eradikation erst nach drei negativen Abstrichserien nach dem hygienischen Modell definiert ist.

4. Diskussion

Die steigende Anzahl nosokomialer Infektionen mit zum Teil epidemischen Ausbrüchen stellen die Krankenhaushygiene vor Probleme, insbesondere Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) können gehäuft als Infektionserreger bei nosokomialen Infektionen nachgewiesen werden (44), (49), (54), (65). Das gehäufte Auftreten und die Verbreitung von MRSA zeigen steigende Tendenzen, vor allem weil die therapeutischen Möglichkeiten in ihrer gesamten Bandbreite stark eingeschränkt sind (40), (41), (44), (65).

Umso wichtiger werden zukünftig die infektionspräventiven Maßnahmen sein (23), (84), (94). Allerdings ist die Wirksamkeit der gegenwärtig routinemäßig durchgeführten MRSA-Sanierungsmaßnahmen in Kliniken nicht belegt.

Es war bisher unklar, wieviele der Patienten eines Krankenhauses in der endemischen Situation nach dem Bekanntwerden der Besiedelung oder Infektion mit MRSA durch standardisierte Hygienemaßnahmen wirklich MRSA-frei werden.

In der vorliegenden Studie wurden deshalb für einen definierten Zeitraum die Wirksamkeit der tatsächlich durchgeführten routinemäßigen Präventionsmaßnahmen sowie die Anwendung von hygienischen Sanierungsmöglichkeiten beim Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* untersucht. Insbesondere wurde hierbei, in Anlehnung an die Studie von Harbarth et al., der Schwerpunkt der Fragestellung auf die tatsächliche Eradikation von MRSA-Patienten durch unterstützende Hygienemaßnahmen, wie z.B. Wirksamkeit von Mupirocin-Salbe bei nasaler MRSA-Besiedelung, gelegt, sowie versucht, bestimmte die Eradikation beeinflussende Risikofaktoren zu identifizieren (42).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem bei dem vorhandenen Patientenkollektiv die Resistenzspektren in vitro gegenüber Mupirocin und Linezolid untersucht, um damit einen Querschnitt bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber diesen Antibiotika aufzuzeigen.

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich aus 114 Patienten aus zwei Universitätskliniken Berlins zusammen. Es waren 63 (55 %) Männer und 51 (45 %) Frauen. Vergleicht man dieses Verhältnis mit den Studien sowohl von Heudorf et al. als auch von Heizmann et al., fällt auf, dass auch dort als Risikofaktor für die MRSA-Besiedelung das männliche Geschlecht prädisponierend ist (46), (47).

Insgesamt wurden in dem beobachteten Zeitraum von 114 Patienten 49 MRSA-frei, das entspricht 43 %. Das heißt bei 57 % der MRSA-Patienten blieb die Eradikation erfolglos. Bezogen auf die Geschlechterverteilung fällt auf, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Eradikationen gab. Auch nach ausführlicher Literaturrecherche konnten keine Studien bezüglich dieser Fragestellung gefunden werden, so dass davon ausgegangen wird, dass die Eradikation unabhängig vom Geschlecht erfolgt.

Aufgrund der Einteilung des Patientenkollektives in Index- und Kontaktpatienten konnte auch dies näher betrachtet und ausgewertet werden. Bezüglich der Eradikation nach drei erfolgten Abstrichserien konnten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Trotz einer Vielzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen zum Thema MRSA gibt es bisher keine vergleichbaren kontrollierten Studien, die diese Eigenschaft näher betrachteten und auswerteten.

Bezüglich der nosokomialen bzw. nichtnosokomialen Infektionen und Kolonisationen hinsichtlich der Eradikationen konnten, wie im Ergebnisteil dargestellt, keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Somit stellt sich die Frage, ob die Infektions- bzw. Kolonisationsart einen entscheidenden Einfluß auf die Eradikation hat. Außerdem bleibt die Überlegung, inwiefern es einen Einfluß auf die MRSA-Eradikation bezüglich der Infektions- und Kolonisationsart gibt.

Bei der Auswertung der MRSA-Eradikationen in der Gesamtheit betrachtet, ohne zunächst näher auf bestimmte Dekolonisierungsmaßnahmen einzugehen, zeigte sich eine Eradikation nach einer negativen Abstrichserie bei 49 (43 %), nach zwei negativen Abstrichserien bei 34 (30 %) und nach drei negativen Abstrichserien bei 29 (25 %) der Patienten.

Da im klinischen Alltag selten der Idealfall von drei negativen Abstrichserien gegeben ist, weil viele Patienten vor der dritten Abstrichserie z.B. entlassen werden oder sterben, rückt jetzt die erweiterte Darstellung der Eradikationsergebnisse nach zwei bzw. nur einer Abstrichserie in den Mittelpunkt der Betrachtung. Die positiven MRSA-Patienten werden häufig, wenn es ihr gesundheitlicher Zustand zuläßt, entlassen und bleiben weiterhin positiv. Es erfolgen keine Nachkontrollen, da eine positive MRSA-Besiedelung für gesunde, immunkompetente Menschen keinen Risikofaktor darstellt (18), (20), (39).

Aus der Literatur geht hervor, dass Mupirocin für die Dekolonisierung von MRSA-Patienten einen hohen Stellenwert hat (6), (60), (80).

In Studien von Hitomi et al. und Hudson et al. konnte dargestellt werden, wie wirkungsvoll und effektiv Mupirocin bei korrekter Anwendung in Kliniken eingesetzt werden kann (49), (52).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Anwendung von Mupirocin und die Wirksamkeit in Hinblick auf die Eradikation untersucht. Die Ergebnisse sind unerwartet, denn es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Eradikation mit und ohne Mupirocin nachgewiesen werden. Begründungen dafür lassen sich nur spekulativ formulieren.

Zum einen muß davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von Mupirocin nicht immer vorschriftsmäßig ablief. Dies war keine klinisch-kontrollierte Studie, und die Anwendungen der einzelnen hygienischen Maßnahmen, insbesondere der Mupirocingabe, wurden nicht überwacht, und deren Angaben jeweils nur den dazugehörigen Verordnungen in den Patientenunterlagen entnommen. Da Mupirocin aber lokal nach engen Vorschriften zu verabreichen ist, könnten schon kleine nachlässige Änderungen zu weiteren positiven MRSA-Abstrichen und zum Ausbleiben der Eradikation führen (33), (83).

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muß demnach beachtet werden, dass hier eine Compliance-Messung fehlt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die allgemein gültigen Bedingungen zur Dekolonisierung von MRSA-Patienten auf den einzelnen Stationen nicht richtig bzw. nicht ausreichend sorgfältig ausgeführt wurden. Die Eradikation von MRSA wird dadurch erschwert bzw. bleibt vollkommen aus, was die Ergebnisse erklären würde. Das Risiko bei Wiederaufnahme MRSA auf andere Patienten zu übertragen bleibt hoch, was häufige MRSA-Epidemien erklären könnte (28).

Leider gibt es bisher keine Daten aus kontrollierten, randomisierten klinischen Studien, die belegen, dass mit antiseptischen Körperwaschungen die Besiedelung von Patienten mit MRSA langfristig beseitigt bzw. das Übertragungsrisiko reduziert werden kann (57). In der Arbeit von Gordon et al. wird allerdings eine Kombination aus Mupirocin-Gabe bei nasaler Besiedelung und Körperwaschungen mit antiseptischer Seife sowie Gurgeln mit Chlorhexidin empfohlen (37). Diese Empfehlung wurde bei der vorliegenden Studie berücksichtigt. Aber auch hier konnten keine Signifikanzen nachgewiesen werden, was ähnlich wie auch bei der Mupirocin-Therapie, nur mit spekulativen Ansätzen zu erklären ist. Das Phänomen, dass in dieser Untersuchung auch die Behandlung mit Körperwaschungen bzw. Gurgeln nicht ausreichend signifikant ist, könnte einmal an den fehlenden in-vivo Beobachtungen liegen.

Zum anderen spielt auch hier, wie bei der Mupirocin-Gabe, die Compliance des medizinischen Personals und der Patienten eine entscheidende Rolle. Auch in diesem Bereich wurden die Anwendungen dieser Regime nicht kontrolliert, sondern nur durch Dateneinsicht protokolliert. Ob die Behandlungen den hygienischen Vorschriften entsprochen haben, kann in diesem Rahmen nicht eindeutig erläutert werden.

In der Auswertung wurde die Eradikation aller räumlich isolierten und nichtisolierten MRSA-Patienten dargestellt. Der exakte Test nach Fisher ergab hierbei eine Signifikanz bezüglich der Eradikation bei räumlicher Isolierung. Damit haben räumlich isolierte Patienten eine bessere Chance eradiziert zu werden als Nichtisolierte.

Warum jedoch auch eine Eradikation bei Nichtisolierten erfolgte, bleibt fraglich.

Werden MRSA-Kolonisierte bzw. -Infizierte in Einzelzimmern von anderen Patienten abgeschirmt, besteht zum einen ein geringeres Risiko einer Reinfektion und zum anderen ist eine höhere Compliance zum Einhalten der hygienischen Maßnahmen wahrscheinlich. Durch Hinweisschilder und das Equipment für die Isolierungsmaßnahmen werden die Mitarbeiter bei jedem Eintreten in das Patientenzimmer auf die spezielle Situation hingewiesen, was ebenfalls schon in einigen Studien diskutiert wurde (34), (55).

Die großen Probleme, gerade auch in Deutschland, sind hierbei immer noch die erhöhten Kosten (58), (100).

Allerdings zeigen die Erfahrungen der nordischen Länder, dass mit konsequenten Hygienemaßnahmen die Zahl der MRSA-Besiedelungen bzw. -Infektionen gesenkt werden kann, was wiederum langfristig auch zu einer Senkung der Kosten führen würde (37), (94), (101), (105). Somit könnten die Ergebnisse dieser Studie zunächst dahingehend interpretiert werden, dass auch zukünftig auf Isolierungen, mindestens auf Risikostationen (wie Intensivstationen), bei Risikopatienten und bei epidemischem Auftreten in einem Krankenhaus nicht verzichtet werden kann.

Ebenso sollte weiterhin von der Möglichkeit der Kohortenisolierung Gebrauch gemacht werden, um Sperrungen von Nebenbetten, Kostenexplosionen und Bettenverluste zu vermeiden und demnach die Einhaltung der hygienischen Maßnahmen zu ermöglichen.

Allerdings finden sich in der Literatur auch kritische Aussagen über räumliche Isolierungen. Isolierte Patienten werden im klinischen Alltag noch immer vernachlässigt; wichtige Untersuchungen und klinische Visiten finden geringer bzw. nicht statt, damit sinkt die medizinische Qualität, was in der Analyse von Gastmeier et al. als auch in der Arbeit von Stelfox et al. kritisch bewertet wurde (36), (91).

Im Gegensatz zur gängigen Expertenmeinung und zur aktuellen Diskussion steht eine Studie von Cepeda et al. (14). In einer prospektiven Ein-Jahres-Studie wurden in einem Cross-over-Design die MRSA-Patienten mit bzw. ohne räumliche Isolierung auf den Intensivstationen zweier Lehrkrankenhäuser untersucht. Das Ergebnis war überraschend.

Die räumlichen Isolierungen führten nicht zu einer signifikanten Senkung nosokomialer MRSA-Infektionen. In beiden Kliniken waren annähernd die gleichen Ergebnisse zu finden, obwohl beide Krankenhäuser unterschiedliche Patientenpopulationen, unterschiedliche Liegezeiten der einzelnen Patienten, unterschiedliche MRSA-Raten und unterschiedliche MRSA-Stränge aufwiesen.

Als Fazit bleibt zu sagen, dass jedes Krankenhaus sein jeweiliges Regime von Präventionsmaßnahmen von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig machen und anpassen sollte.

In der 1999 veröffentlichten Studie von Harbarth et al. stellte sich insbesondere ein signifikanter Risikofaktor zur Eradikation mit Mupirocin heraus. Je mehr MRSA-Besiedelungsstellen ein Patient aufwies, desto geringer wurde die Eradikationsrate (42). Dies kann in der vorliegenden Studie teilweise bestätigt werden. Wie aus dem Ergebnisteil hervorgeht, zeigte sich auch in dieser Untersuchung eine Signifikanz hinsichtlich der Besiedelungsstellen, allerdings ist hierbei zu beachten, dass sich diese Signifikanz auf zwei negative Abstrichserien bezieht. Die Kombination aus mehreren positiven Besiedelungsstellen bedeutet eine geringere MRSA-Eradikation für den Patienten. Bleibt die Frage offen, welche Chancen Patienten mit mehr als zwei Besiedelungsstellen besitzen, MRSA-frei zu werden und nach welchem Regime man vorgehen sollte, um eine vollständige Eradikation auch bei diesen Patienten zu erreichen.

Die sich nun anschließende Frage, ob die nicht vorhandene Eradikation mit erhöhten Resistenzspektren gegenüber Mupirocin in Zusammenhang stehen könnte, kann aufgrund der kleinen Fallzahlen mit dieser Studie weder widerlegt noch bestätigt werden. Trotzdem zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass hier nicht einmal 50 % der positiven MRSA-Patienten, die mit Mupirocin-Salbe behandelt wurden, eradiziert werden konnten. Dies steht in keinem Zusammenhang mit den im Rahmen dieser Arbeit empfindlich getesteten Resistenzspektren. Hier waren lediglich 4 Isolate nicht Mupirocin-empfindlich, alle anderen waren im Bereich des sensiblen bzw. des low-level-resistance-Bereiches. Die in vitro-Behandlung führte demnach in dieser Untersuchung zu erfolgreichen Ergebnissen.

Natürlich kann die Wirksamkeit im in-vitro-Versuch von Mupirocin auf einzelne MRSA-Isolate keine Garantie für die ausreichende Wirksamkeit im Klinikalltag sein.

Würde sich jedoch bei idealisierten experimentellen Testbedingungen schon eine starke Resistenz tendenz abzeichnen, so muß man auch in-vivo von geringer Wirksamkeit ausgehen. Auch das unterstützt die Spekulationen, dass hauptsächlich die unzureichende Anwendung und Handhabung der Medikamente, die schlechten Werte zu verantworten haben.

4.2 Screening von MRSA-Patienten

Das europäische Nord-Süd-Gefälle der MRSA-Prävalenz geht nicht zuletzt auf das Einführen eines MRSA-Screenings bei Eintritt in die Klinik zurück. In Norwegen und Schweden ist ein routinemäßiges Screening bereits eingeführt (96).

Damit lassen sich MRSA-Fälle schneller identifizieren, und eine sofortige therapeutische Intervention ist möglich (38). Aus Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) geht hervor, dass ein großer Anteil der MRSA-Patienten den Erreger nicht im Krankenhaus erwirbt, sondern bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme besiedelt ist. Die Prävention von Infektionen mit MRSA kann deshalb deutlich verbessert werden, wenn der Kolonisierungsstatus der Patienten frühzeitig bei Krankenhausaufnahme bekannt ist. Insbesondere kann aber eine Übertragung von nicht erkannten MRSA-positiven Patienten ausgehen. Die Einführung eines routinemäßigen Screenings muß somit in jedem Fall diskutiert werden. Das generelle Problem ist der finanzielle Hintergrund (63). Ein Screening unter optimalen Bedingungen, unter Einbeziehung möglichst vieler Nachweisorte, eine eventuelle wöchentliche Wiederholung und eine vorsorgliche Isolierung des Patienten bis zum Vorliegen eines negativen Befundes, führt zu hohen Kosten und ist, wenn überhaupt, nur im Ausnahmefall, z.B. bei MRSA-Ausbrüchen, leistbar. Es ist daher sinnvoll, ein Screening effektiv an die jeweilige epidemiologische Situation des Krankenhauses anzupassen. Besonders gilt es, Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese, Patienten aus Regionen mit hoher MRSA-Prävalenz, Kontaktpersonen von MRSA-Trägern etc. herauszufiltern. Um vor allen Dingen kosteneffektiv zu arbeiten, muß jedes Krankenhaus unter Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Situation entscheiden, welches Verfahren unter den gegebenen Bedingungen am besten umzusetzen ist.

In der Literatur wird vor allen Dingen die Nase als der kostengünstigste Nachweisort für MRSA angegeben.

Gesichert ist allerdings, dass jede weitere Kombination mit anderen Abstrichorten zu einer noch höheren Sensitivität führt (84). Weiterhin stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, die Screening-Abstriche wöchentlich bzw. in regelmäßigen Abständen zu wiederholen.

Dabei empfiehlt die Society for Healthcare Epidemiology (SHEA) während des stationären Aufenthaltes wöchentliche Abstrichkontrollen durchzuführen. Aus Kostengründen sollte zumindest mit einem Aufnahmescreening begonnen werden.

Dabei ergibt sich die Frage, wie mit dem Patienten bis zum Vorliegen des Abstrichergebnisses verfahren wird und ob der Patient bis dahin vorsorglich isoliert werden soll. In den meisten Krankenhäusern ist dies nur dann möglich, wenn man ein risikobezogenes Screening durchführt und wenn durch Anwendung von schnellen und zuverlässigen Tests ein rasches Ergebnis zu erwarten ist. In diesem Fall muß die jeweilige Klinik situationsgemäß entscheiden.

Arbeiten wie die von Tiemersma et al. und Rubinovitch et al., die sich mit der MRSA-Situation in Europa und der niedrigeren MRSA-Prävalenz in den nordischen Ländern beschäftigten, zeigen die Wichtigkeit, die für die Einführung eines Screenings bei Patientenaufnahme spricht. Gerade angesichts der bedrohlichen Entwicklung in Europa, ist dies als eine wichtige Präventionsmaßnahme zu empfehlen (85), (94).

5 Zusammenfassung

Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* ist ein gefürchteter Erreger nosokomialer Infektionen und geht mit großer Erkrankungsschwere und erhöhter Letalität bei den betroffenen Patienten einher (15). Umso gewichtiger ist der europaweit höchste Anstieg der Prävalenz von MRSA in den letzten Jahren in Deutschland (83), (94).

Die weiterhin anhaltende Verbreitung von MRSA innerhalb klinischer Einrichtungen erfordert dringend die strengere Umsetzung von Präventionsstrategien. Das bisherige Vorgehen ist offensichtlich noch nicht ausreichend, um das MRSA-Problem zu begrenzen.

Um die realistische Situation im klinischen Alltag zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Beobachtungsstudie innerhalb eines halben Jahres aus 2 Universitätskliniken alle Patienten mit Nachweis von MRSA während des gesamten stationären Aufenthaltes dokumentiert. Unter Erfassung gezielter Einflussgrößen wurde eine Datensammlung erstellt, in die 114 Patienten in die Studie aufgenommen und hinsichtlich ihrer „MRSA-Karriere“ beobachtet und ausgewertet wurden. Dabei stand immer bei den Patienten mit MRSA-Nachweis die MRSA-Eradikation als Ziel im Vordergrund, die nach hygienischen Standards erst nach drei negativen Abstrichserien definiert ist.

Neben typischen Patientencharakteristika wurden in der Datenbank die tatsächlich routinemäßigen Maßnahmen erfasst, um MRSA zu eradizieren. Es wurde beispielsweise festgehalten, wann bzw. ob ein Patient zur Eradikation Mupirocin, desinfizierende Waschungen oder Gurgellösungen erhielt bzw. ob eine räumliche Isolierung vorgenommen wurde.

In einem zusätzlichen experimentellen Teil der Arbeit wurde das Resistenzverhalten der MRSA-Isolate aller positiven Patienten gegenüber Mupirocin und Linezolid untersucht.

In der sich anschließenden statistischen Auswertung wurde eine Risikofaktorenanalyse als univariante Analyse und als multivariable logistische Regression mit schrittweiser Variablenselektion durchgeführt.

Betrachtet man die Ergebnisse im Untersuchungszeitraum, fällt auf, dass ungeachtet aktueller für die Klinik geltender MRSA-Behandlungs- und Präventionsregime die Dekolonisierung bei einer großen Anzahl der Patienten immer noch erfolglos und vermutlich auch nicht kosteneffektiv war.

So blieb in dieser Studie bei 57 % der MRSA-Patienten eine Eradikation erfolglos.

Bezüglich der Wirksamkeit der häufigsten medikamentösen Interventionen zur Eradikation einer MRSA-Besiedlung bleibt die Frage offen, ob mit Mupirocin überhaupt eine dauerhafte Eradikation erfolgen kann.

Denn wie im Ergebnisteil und in den Tab. 16 und 17 dargestellt wurde, konnten unter Mupirocin-Therapie von 28 Patienten nur 8 eradiziert werden. Somit konnten hier keine signifikanten Werte nachgewiesen werden.

Bei der logistischen Regressionsanalyse wurden zwei unabhängige Einflussgrößen herausgefiltert, die einen signifikanten Einfluss auf die Eradikation aufwiesen. Zum einen waren dies Patienten mit mehr als 2 MRSA-Besiedlungsstellen. Zum anderen trat eine signifikant höhere MRSA-Eradikation bei Patienten mit räumlicher Isolierung auf. Allerdings muß auch hier beachtet werden, dass die logistische Regressionsanalyse nicht beweisend für Einflüsse ist, sondern nur Hinweise liefert. Somit zeigt die Regressionsanalyse, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Eradikation bei räumlicher Isolierung von 20 % auf 51 % ansteigen kann.

Die vorliegende Beobachtungsstudie war keine kontrollierte Studie, aber sie spiegelt doch die realistischen Ergebnisse des Klinikalltages wieder. Aufgrund der fehlenden signifikanten MRSA-Eradikationen während des Klinikaufenthaltes ist es zukünftig erforderlich, die bisher empfohlenen Behandlungsstrategien komplett zu überdenken. Zukünftig sollte der Schwerpunkt mehr auf die Prävention von MRSA-Infektionen gelegt werden bzw. auf die Verhinderung der Transmission von MRSA als auf die definitive Eradikation kolonisierter MRSA-Patienten abzielen. Außerdem spielt bei der Behandlung von MRSA-Patienten die Aufklärung von Personal und Patienten zur Einhaltung strengerer Compliance immer noch eine große Rolle.

Jede der einzelnen aufgeführten Maßnahmen lässt sich nur wirkungseffektiv umsetzen, wenn durch ausreichende Schulungen für Pflegepersonal und behandelnde Ärzte die Problematik und Schwere weiter deutlich gemacht wird.

Dieser erstmal erhebliche Mehraufwand für Präventionsmaßnahmen kann letztendlich kosteneffektiv sein. Die Repräsentativität dieser Studie ist allerdings dadurch limitiert, dass sie nur einen kleinen Ausschnitt zeigt und nicht die endemische Situation der gesamten Region widerspiegeln kann.

Weiterhin wurde keine „Post-discharge Surveillance“ der MRSA-Eradikation bei den 114 Patienten vorgenommen, auch damit ist die Studie in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Trotzdem bleibt das Fazit: Ohne die Zusammenarbeit von Klinikpersonal und Hygienikern wird das Problem der MRSA-Verbreitung auch in naher Zukunft nicht zu lösen sein.

Die therapeutischen Ansätze bzw. Maßnahmen allein reichen nicht aus, um epidemische MRSA-Ausbrüche und die steigende Zahl der MRSA-Fälle zu vermeiden und einzudämmen. Diese Grenze sollte überschritten werden, um damit die Antibiotikaresistenz und das Fortschreiten von MRSA-Fällen wirkungseffektiver anzugehen.

6. Literaturverzeichnis

1. **Acar JF, Courvalin P, and Chabbert YA.**
Methicillin-resistant staphylococemia: bacteriological failure of treatment with cephalosporins.
Antimicrobial Agents Chemother 10: 280-285, 1970.
2. **Adam.**
Antibiotikatherapie: Fortschritte und Resistenzentwicklung.
Internist 47: 758-763, 2006.
3. **Baker CN, Huang MB, and Tenover FC.**
Optimizing testing of methicillin-resistant *Staphylococcus* species.
Diagn Microbiol Infect Dis 19: 167-170, 1994.
4. **Barber M and Rozwadowski-Dowzenko M.**
Infection by penicillin-resistant *Staphylococci*.
Lancet ii: 641-644, 1959.
5. **Bärlocher F.**
Biostatistik: Praktische Einführung in Konzepte und Methoden
Thieme-Verlag, 1999.
6. **Bertino JS, Jr.**
Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Am J Health Syst Pharm 54: 2185-2191, 1997.
7. **Bouza E and Munoz P.**
Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies.
Clin Microbiol Infect 7 Suppl 4: 75-82, 2001.
8. **Boyce JM.**
Patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence.
Infect Control Hosp Epidemiol 12: 79-82, 1991.
9. **Boyce JM.**
Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution.
Infect Control Hosp Epidemiol 17: 775-779, 1996.
10. **Boyce JM.**
Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?
Infect Control Hosp Epidemiol 12: 46-54, 1991.

11. **Boyce JM, Jackson MM, Pugliese G, Batt MD, Fleming D, Garner JS, Hartstein AI, Kauffman CA, Simmons M, Weinstein R, and et al.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. The AHA Technical Panel on Infections Within Hospitals.
Infect Control Hosp Epidemiol 15: 105-115, 1994.
12. **Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, and King T.**
Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications.
Infect Control Hosp Epidemiol 18: 622-627, 1997.
13. **Bradley SF, Ramsey MA, Morton TM, and Kauffman CA.**
Mupirocin resistance: clinical and molecular epidemiology.
Infect Control Hosp Epidemiol 16: 354-358, 1995.
14. **Cepeda J, Whitehouse T, Cooper B, and Hails J.**
Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study.
Lancet 365: 295-304, 2005.
15. **Chaberny I and Gastmeier P.**
Forum zu interessanten krankenhaushygienischen Fragen und Vorgehensweisen.
Hyg Med 8: 22, 2004.
16. **Cimbal A-K.**
Vergleichende Studie von sechs verschiedenen Agglutinationstests zum Nachweis von *S.aureus*, unter besonderer Berücksichtigung von methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Isolaten. *Dissertation* 170: 33-47, 2001.
17. **Cookson BD, Lacey RW, Noble WC, Reeves DS, Wise R, and Redhead RJ.**
Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Lancet 335: 1095-1096, 1990.
18. **Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, and Carmeli Y.**
Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis.
Clin Infect Dis 36: 53-59, 2003.
19. **Cuny C and Witte W.**
In vitro activity of linezolid against staphylococci.
Clin Microbiol Infect 6: 331-333, 2000.
20. **Daschner F.**
The methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* problem: public health-rituals.
Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 118: 723-727, 2001.

21. **Dillard SC, Waites KB, Brookings ES, and Moser SA.**
Detection of oxacillin-resistance in *Staphylococcus aureus* by MicroScan MIC panels in comparison to four other methods.
Diagn Microbiol Infect Dis 24: 93-100, 1996.
22. **Doern GV.**
Evaluation of a commercial latex agglutination test for identification of *Staphylococcus aureus*.
J Clin Microbiol 15: 416-418, 1982.
23. **Domann E, Hossain H, Fussle R, and Chakraborty T.**
Rapid and reliable detection of multiresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by multiplex PCR.
Dtsch Med Wochenschr 125: 613-618, 2000.
24. **Dommke A, Lenz W, Bierbaum G, and Werner H.**
Typisierung von *Staphylococcus aureus*-Isolaten bei intensivpflichtigen Patienten.
Hyg Med 25: 129-134, 2000.
25. **Dziekan G HA, Thune K et al.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study.
J Hosp Infect 46:263-270, 2000.
26. **EARSS.**
Europäischer Ländervergleich zum Vorkommen von MRSA bei invasiven klinischen *S. aureus*-Isolaten.
www.rivm.nl/earss, 2005.
27. **Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, and Spratt BG.**
The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Proc Natl Acad Sci U S A 99: 7687-7692, 2002.
28. **Fitzner J, Kappstein I, Dziekan G, Gastmeier P, Daschner F, and Ruden H.**
Hygiene methods for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Dtsch Med Wochenschr 125: 368-371, 2000.
29. **Fletcher R, Fletcher S, and Wagner E.**
Klinische Epidemiologie, Grundlage und Anwendung.
Wiesbaden: Haerting, J., Rink C. Ullstein, 1999.
30. **Forsgren A.**
Significance of protein A production by *Staphylococci*.
Infect Immun 2: 672-673, 1970.
31. **Forsgren A and Nordstrom K.**
Protein A from *Staphylococcus aureus*: the biological significance of its reaction with IgG.
Ann N Y Acad Sci 236: 252-266, 1974.

32. **Fournier J, Bouvet A, and Boutonnier A.**
Predominance of capsular polysaccharide type 5 among oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Clin Microbiol 25: 1932-1933, 1987.
33. **Fuller AT, Mellows G, Woolford M, Banks GT, Barrow KD, and Chain EB.**
Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*.
Nature 234: 416-417, 1971.
34. **Garner JS.**
Guideline for isolation precautions in hospitals.
The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.
Infect Control Hosp Epidemiol 17: 53-80, 1996.
35. **Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Schwab F, Behnke M, and Ruden H.**
Surveillance of nosocomial infections in intensive care units. Current data and interpretations.
Wien Klin Wochenschr 115: 99-103, 2003.
36. **Gastmeier P, Schwab F, Geffers C, and Ruden H.**
To isolate or not to isolate?
Analysis of data from the German Nosocomial Infection Surveillance System regarding the placement of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in private rooms in intensive care units.
Infect Control Hosp Epidemiol 25: 109-113, 2004.
37. **Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, and Ruden H.**
Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in German intensive care units.
Infection 30: 198-202, 2002.
38. **Geipel U, Herrmann M.**
Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*
Resistenztypen und klinische Konsequenzen.
Anaesthesist 54:155-162, 2005.
39. **Geisel R, Schmitz FJ, and Witte W.**
Vancomycin intermediär sensible *S.aureus* Isolate – Eine neue Dimension der multiresistententwicklung bei MRSA?
Mikrobiologie 9: 125-127, 1999.
40. **Gordon J.**
Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control.
Postgrad Med J 69 Suppl 3: S106-116, 1993.
41. **Hamilton-Miller JM.**
Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a real and present danger?
Infection 30: 118-124, 2002.

42. **Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, and Pittet D.**
Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Antimicrob Agents Chemother 43: 1412-1416, 1999.
43. **Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, and Pittet D.**
Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Clin Infect Dis 31: 1380-1385, 2000.
44. **Harstein A and Mulligan M.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Infect Control Hosp Epidemiol: 260-306, 1996.
45. **Hartstein AI, Denny MA, Morthland VH, LeMonte AM, and Pfaller MA.**
Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit.
Infect Control Hosp Epidemiol 16: 405-411, 1995.
46. **Heizmann P, Heizmann HW, Hetzer R.**
MRSA: Resistenzmechanismen, Epidemiologie, Risikofaktoren, Prophylaxe, Therapie. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 19:78-88, 2005.
47. **Heudorf U, Bremer V, Heuck D.**
MRSA-Besiedelung bei Bewohnern von Alten-und Pflegeheimen sowie bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik in Frankfurt am Main, 1999.
Gesundheitswesen 63: 447-454, 2001.
48. **Hiramatsu K, Aritaka N, and Hanaki H.**
Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin.
Lancet 350: 1670-1673, 1997.
49. **Hitomi S, Kubota M, Mori N, Baba S, Yano H, Okuzumi K, and Kimura S.**
Control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit by unselective use of a nasal mupirocin ointment.
J of Hospital infection 46: 123-129, 2000.
50. **Hoeprich PD.**
Gentamicin against *Staphylococcus aureus*.
Infect Disease Control 119: 391-392, 1969.
51. **Huang Y, Oie S, and Kamiya A.**
Comparative effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from experimentally contaminated fingertips.
Am J Infect Control 22: 224-227, 1994.

52. **Hudson IR.**
The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience.
J Hosp Infect 27: 81-98, 1994.
53. **Hughes J and Mellows G.**
On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*.
J Antibiot (Tokyo) 31: 330-335, 1978.
54. **Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, and Farr BM.**
Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later.
Infect Control Hosp Epidemiol 16: 686-696, 1995.
55. **Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, and Farr BM.**
Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Am J Epidemiol 143: 496-504, 1996.
56. **Jevons M.**
Celbenin-resistant *Staphylococci*.
Brit Med J i: 124-125, 1961.
57. **Kappstein I.**
Aktuelle MRSA-Problematik.
Chirurg 77: 499-505, 2006.
58. **Kipp F, Friedrich A, Becker K, Eiff C.**
Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland.
Deutsches Ärzteblatt 101: A 2045-2050, 2004.
59. **Kirby WM.**
Extraction of a high potent penicillin inactivator from penicillin-resistant *Staphylococci*. *Science* 99: 452-453, 1944.
60. **Kluytmans J, van Belkum A, and Verbrugh H.**
Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.
Clin Microbiol Rev 10: 505-520, 1997.
61. **Knapp CC, Ludwig MD, and Washington JA.**
Evaluation of differential inoculum disk diffusion method and Vitek GPS-SA card for detection of oxacillin-resistant staphylococci.
J Clin Microbiol 32: 433-436, 1994.

62. **Kobayashi Y, Kizaki M, Kawakami Y, Uchida H, and Ikeda Y.**
Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene.
J Hosp Infect 23: 279-285, 1993.
63. **Kola A CI, Matner F, Reischl U, Vonberg RP, Weist K, Wendt C, Witte W, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P.**
Prävention von Methicillin-resistentem *S. aureus* durch Screeninguntersuchungen.
Anaesthesist 55: 778-783, 2006.
64. **Kresken M and Hafner D.**
Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975-1995.
Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy.
Infection 27 Suppl 2: S2-8, 1999.
65. **Kresken M and Hafner D.**
Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa.
Chemotherapie 9: 51-86, 2000.
66. **La Plante KL.**
Daptomycin - a novel antibiotic against Gram-positive pathogens.
Expert Opin Pharmacother 5(11): 2321-31, 2004 Nov.
67. **Lemmen SW, Zolldann D, Häfner H, Lütticken R, and Koch S.**
Nicht nur multiresistente Erreger, sondern auch Kosten in Schach halten.
Klinikarzt 33: 21-24, 2004.
68. **Linde H, Lehn N.**
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Diagnostik.
Infectiologie 130: 582-585, 2005.
69. **Livermore DM.**
Tigecycline: what is it, and where should it be used?
J Antimicrob Chemother 56: 611 - 614, 2005.
70. **Loeb L.**
The influence of certain bacteria on the coagulation of the blood.
J Med Res 10: 407-419, 1903.
71. **Löfkvist T and Sjöquist J.**
Chemical and serological analysis of antigen preparations from *S. aureus*.
Acta Pathol Microbiol Scand 56: 295-304, 1962.
72. **Lowy FD.**
Staphylococcus aureus infections.
N Engl J Med 339: 520-532, 1998.

73. **Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, and Jarvis WR.**
Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.
Am J Infect Control 27: 97-132; quiz 133-134; discussion 196, 1999.
74. **Marchese A and Schito GC.**
The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent.
Clin Microbiol Infect 7 Suppl 4: 66-74, 2001.
75. **Marples RR and Cooke EM.**
Current problems with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
J Hosp Infect 11: 381-392, 1988.
76. **McLure AR and Gordon J.**
In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
J Hosp Infect 21: 291-299, 1992.
77. **Mulligan M, Murray-Leisure KA, Ribner BC, Standiford HC, John JF et al.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management.
Am J Med 94: 313, 1993.
78. **Myrick BA and Ellner PD.**
Evaluation of the latex slide agglutination test for identification of *Staphylococcus aureus*.
J Clin Microbiol 15: 275-277, 1982.
79. **Panilio A.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals.
Infect Control Hosp Epidemiol 13: 582-586, 1992.
80. **Peltroche-Llacsahuanga H, Haase G, Lütticken R.**
Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Klinische Implikationen.
Chirurg 69:801-805, 1998.
81. **Peters G and Becker K.**
Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Drugs 52 Suppl 2: 50-54, 1996.
82. **Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, and Perneger TV.**
Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme.
Lancet 356: 1307-1312, 2000.

83. **RKI**
Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen.
Bundesgesundheitsblatt für Gesundheitsforschung 42: 954-958, 1999.
84. **RKI**
Zum Management des MRSA-Screenings.
Epidem Bull RKI 42: 385-394, 2005.
85. **Rubinovitch B and Pittet D.**
Screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the endemic hospital: what have we learned?
Journal of Hospital Infection 47: 9-18, 2001.
86. **Rüden H, Gastmeier P, and Daschner F.**
Krankenhausinfektionen
Springer, 2000.
87. **Schmitz FJ, Geisel R, Schulze-Röbbecke R, and Idel H.**
Typisierung methicillin-resistenter Staphylococcus aureus-Isolate mit Hilfe genotypischer Verfahren.
Hyg Med 25: 249-255, 2000.
88. **Sheretz RJ, Reagan DR, Hampton KD, Robertson KL, Streed SA, Hoen HM, Thomas R, and Gwaltney JM, Jr.**
A cloud adult: the Staphylococcus aureus-virus interaction revisited.
Ann Intern Med 124: 539-547, 1996.
89. **Sohr D.**
Interpretationshilfe zur induktiven Statistik. 2004.
90. **Stark M, Heeg P.**
Klinische Aspekte von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*. *Hygiene und Infektiologie* 32: 258-260, 2002.
91. **Stelfox HT, Bates DW, and Redelmeier DA.**
Safety of Patients Isolated for Infection Control.
JAMA 290: 1899-1905, 2003.
92. **Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Slocombe B, and White AR.**
Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 495-498, 1985.
93. **Talon D, Rouget C, Cailleaux V, Bailly P, Thouverez M, Barale F, and Michel-Briand Y.**
Nasal carriage of Staphylococcus aureus and cross-contamination in a surgical intensive care unit: efficacy of mupirocin ointment.
J Hosp Infect 30: 39-49, 1995.

94. **Tiemersma E, Brozwaer S, Lyytikäinen O, and Degener J.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe 1999-2002.
Emerging Infectious Diseases 10: 1627-1634, 2004.
95. **Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, Overbay BK, Reagan DR, and Sarubbi FA.**
The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital.
Infect Control Hosp Epidemiol 21: 459-464, 2000.
96. **Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, and Braveny I.**
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 50-55, 1994.
97. **Wallet F, Roussel-Delvallez M, and Courcol RJ.**
Choice of a routine method for detecting methicillin-resistance in staphylococci.
J Antimicrob Chemother 37: 901-909, 1996.
98. **Weist K and Rüden H.**
Sind die Präventionsmaßnahmen in deutschen Kliniken bei Auftreten von multiresistenten Erregern zu aufwendig? Evidenzbasierte und nicht notwendige Maßnahmen bei MRSA und VRE.
Klinikerzt 30: 206-210, 2001.
99. **Wendt C and Martiny H.**
Die Sanierung von MRSA-Patienten – Stand des Wissens.
Hyg Med 25: 355-359, 2000.
100. **Wenisch C L, H, Szell M, Smolle KH, Grisold A, and Bertha G KR.**
A Holistic Approach to MRSA Eradication in Critically ill Patients with MRSA Pneumonia.
Infect Control Hosp Epidemiol 3: 148-154, 2006.
101. **Witte W, Braulke C, and Heuck D.**
MRSA-Situation in Germany.
Hyg Med 25: 251-254, 2000.
102. **Witte W, Cuny C, Braulke C, Heuck D, and Klare I.**
Überregionale, klonale Ausbreitung von methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in Deutschland.
Bundesgesundheitsblatt für Gesundheitsforschung 37: 12-16, 1994.
103. **Witte W, Enright M, Schmitz FJ, Cuny C, Braulke C, and Heuck D.**
Characteristics of a new epidemic MRSA in Germany ancestral to United Kingdom EMRSA 15.
Int J Med Microbiol 290: 677-682, 2001.

104. **Witte W, Kresken M, Braulke C, and Cuny C.**
Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals.
Clin Microbiol Infect 3: 414-422, 1997.
105. **Zinn G-C and Tabori E.**
Effiziente und bezahlbare Lösung des MRSA-Problems.
Klinikerzt 33: 29-32, 2004.

7. Anhang

Legende

CDC	Centers of Disease Control and Prevention
KBE	Kolonie-bildende Einheit
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LRSA	Linezolid-resistenter- <i>Staphylococcus-aureus</i>
MHK/ MIC	minimale Hemmkonzentration/ minimal inhibiting concentration
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus-aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus-aureus</i>
NNIS	National-Nosocomial-Infections-Surveillance-System
PCR	Polymerasekettenreaktion
PRSA	Penicillin-resistenter <i>Staphylococcus-aureus</i>
PSSA	Penicillin-sensibeler <i>Staphylococcus-aureus</i>
S. aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
ST	Sequenz Typ
VRSA	Vancomycin-resistenter <i>Staphylococcus-aureus</i>

Lebenslauf

Name: Linke
 Vorname: Daniela
 Geburtsdatum: 15.03.1977
 Geburtsort: Berlin
 Familienstand: ledig
 Nationalität: deutsch

Schulische Laufbahn

09/1983 – 07/1989 Besuch der Evangelischen Grundschule im Johannesstift in Berlin
 08/1989 – 06/1996 Besuch des Kant-Gymnasiums in Berlin

Berufsausbildung

10/1996- 03/1997 Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin
 04/1997- 10/2003 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
 03/1999 Physikum
 04/2000 Erstes Staatsexamen
 04/2002 Zweites Staatsexamen
 10/2002 Praktisches Jahr:
 1.Tertial: Innere Medizin im Humboldt-Krankenhaus Berlin
 2.Tertial: Chirurgie in der Schlosspark-Klinik Berlin
 3.Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe im Kantonspital Wil/ Schweiz
 10/2003 Drittes Staatsexamen
 seit 01/2004 ÄiP/ Assistenzärztin im Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Rüden für die Überlassung des Themas und die mir gewährte Unterstützung bei der Analyse der Daten.

Ebenso danke ich Herrn Dr. K. Weist für die vielen Erklärungen und wertvollen kritischen Hinweise sowie für die Freiheit, die mir beim Verfassen der Arbeit gewährt wurde. Mein besonderer Dank gilt ebenfalls

Frau Dr. D. Sohr für die statistische Unterstützung und für ihre unendliche Geduld, mir die statistische Grundlagen immer wieder zu erläutern.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

All meinen Freunden danke ich für ihren unermüdlichen Zuspruch und ihre immer währende Geduld und dafür, dass sie immer an die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt haben.

Mein großer und besonderer Dank gilt dabei Almut; mit Deiner Hilfe und Deinem Optimismus habe ich meine Motivation und Konzentration wiedergefunden, danke, dass Du mir in jeder Stunde mit Rat und Tat zur Seite gestanden hast.

Oliver, danke für alles.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, Dezember 2007