

Aus dem
Zentrum für Klinische Forschung, Unfallkrankenhaus Berlin

DISSERTATION

**Wirksamkeit des quantitativen Rapid-PCR-Screenings für
den Nachweis einer Kolonisation mit Methicillin-resistenten
Staphylococcus-aureus-species (MRSA) sowie der
unmittelbaren Kontaktisolierung positiv-getesteter
Patienten zur Reduktion von nosokomialen MRSA-
Infektionen und direkten Kosten in einem Traumazentrum**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Ghias Hallak
aus Berlin

Datum der Promotion:
12.09.2014

Meinen Kindern

Yamira, geb. am 11.12.1992, und Emilio, geb. am 20.02.2005.

I ABSTRAKT

Einleitung

Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus spec.* (MRSA) bleiben ein schwer zu beherrschendes Problem im klinischen Alltag. Bündelinterventionen mit aktivem Screening, Isolation, Eradikation und antibiotischer Prophylaxe haben sich als wirksam zur Eindämmung der nosokomialen MRSA-Verbreitung und Reduktion des Infektionsrisikos erwiesen. Unklar ist derzeit noch der Stellenwert des Screenings mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Primäre Frage dieser Untersuchung war, ob ein aktives PCR-Screening und die daraus resultierende Isolations- und Eradikationspraxis die Ereignisrate nosokomialer MRSA-Kolonisationen und -infektionen in einem überregionalen Traumazentrum mit generell hoher MRSA-Last reduzieren kann.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit Zeitreihenanalyse durchgeführt. Zwischen September 2007 und Februar 2008 wurden Risikopatienten mittels Kultur-basierter Methoden auf das Vorhandensein von MRSA untersucht. Zwischen März 2008 und September 2008 wurde ein PCR-basierter Schnelltest, gefolgt von einer Kontaktisolierung (und einer Kultur-Verifikation) im Falle eines positiven Testergebnisses, eingesetzt. Die Nachstudien-Kohorte umfasste Patienten bis September 2010, um die Nachhaltigkeit der Interventionen zu prüfen. Berechnet wurden die Inzidenzraten (d.h. Ereignisse pro 1000 Patiententage) sowie Incidence Rate Ratios (IRR) als relatives Risikomaß mit 95% Konfidenzintervall (KI) zum Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionskohorte.

Ergebnisse

Zwischen 09/07 und 02/08 wurden 8754 Kontrollpatienten aufgenommen, von denen 1193 mittels Kultur-basierter Methoden auf das Vorhandensein von MRSA untersucht wurden. Zwischen 03/08 und 09/08 wurden 10472 Patienten aufgenommen und 1319 mittels PCR gescreent.

Die Inzidenzraten für alle nosokomialen MRSA-Ereignisse (Kolonisationen und Infektionen) betragen 0,84 (95% Konfidenzintervall [KI] 0,65 – 1,03) in der Kontroll- und 0,45 (95% KI 0,31 – 0,59) in der Interventionsperiode. Die relative Risikoreduktion durch die Einführung des PCR-Screenings betrug 46% (IRR 0,54, 95% KI 0,36 – 0,79). Der Trend zugunsten eines PCR-Screenings setzte sich in den Nachstudien-Kohorten sowohl im Hinblick auf die Senkung der nosokomialen MRSA-Kolonisationen als auch –infektionen fort.

Durch ein PCR-Screening ließen sich jährlich direkte Kostenersparnisse zwischen 142302 und 261230€ (interne Kalkulation) bzw. 64041 und 255482€ (DRG-Berechnungsgrundlage) erzielen.

Schlussfolgerungen

Eine Komplexintervention aus PCR-basiertem Screening, konsequenter Kontaktisolierung und Eradikation positiv getesteter Patienten senkt nachweislich die MRSA-Last unter den Bedingungen eines überregionalen Traumazentrums. Die Technologie ist zudem kosteneffektiv.

II ABSTRACT

Introduction

Methicillin-resistant staphylococci (MRSA) remain a difficult to manage problem in clinical practice and a public health concern. Bundle approaches containing active screening, isolation, eradication and antibiotic prophylaxis with glycopeptides proved effective in reducing the spread of MRSA and the risk of nosocomial infection. The role of polymerase-chain-reaction (PCR) as a rapid screening tool is, however, uncertain.

The primary objective of this study was to clarify whether the introduction of a PCR-based active screening algorithm is capable to reduce nosocomial MRSA colonization and infection rates, given the setting of a supra-regional trauma center with a high MRSA prevalence.

Methods

This was a retrospective cohort study comparing two different time intervals with varying clinical practice. Between September 2007 and February 2008, patients admitted to a metropolitan trauma center in Germany were screened for MRSA using routine culture-based methods. Thereafter (March 2008 to September 2008), patients were screened (and isolated and eradicated, if necessary) by rapid PCR (supplemented by culture as the accepted diagnostic reference standard). Sustainability of PCR-screening-effects was evaluated until September 2010. Absolute effects were expressed as incidence rates (i.e., nosocomial MRSA colonization or infection) per 1000 patient-days. Incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated to show relative effects of the introduction of PCR-screening.

Results

Between 09/07 and 02/08, 1193 / 8754 patients were screened for the presence of MRSA. In the subsequent period (03/08 – 09/08), 10472 patients were admitted to the study site, 1319 of whom underwent PCR-screening for MRSA. Incidence rates of all nosocomial MRSA events (colonization and infection) were 0.84 (95% confidence interval [CI] 0.65 – 1.03) und 0.45 (95% KI 0.31 – 0.59), respectively. The relative risk reduction due to the introduction of PCR-based screening was 46% (IRR 0.54, 95% CI 0.36 – 0.79). The beneficial effect of the intervention with regard to screening was sustained until 09/10. PCR-screening was associated with annual direct cost savings between 142302 and 261230€ by internal calculation, or 64041 and 255482€ using German DRG.

Conclusions

Complex interventions (or bundles) comprising PCR-based screening, contact isolation and eradication measures can markedly reduce MRSA-load in supra-regional (i.e., tertiary care or level-I) trauma centers. The technology is highly cost-effective.

III	INHALT	
1.	EINLEITUNG	9
1.1.	Bedeutung von <i>Staphylokokkus aureus</i> für die Hospitalökologie und das Gesundheitswesen	9
1.2.	MRSA in Traumazentren	12
1.3.	Screening- und Eradikationsstrategien	14
1.4.	Studienziele	17
2.	PATIENTEN UND METHODEN	18
2.1.	Szenario und Definitionen	18
2.2.	Technische Verfahren	20
2.2.1.	Mikrobiologisches Screening	20
2.2.2.	Quantitative PCR	20
2.2.3.	Mikrobiologische Kultur	22
2.3.	Isolierungs- und Dekolonisationskonzept	22
2.4.	Infektions-Surveillance	23
2.5.	Studiendesign und Endpunkte	24
2.5.1.	Kontroll- und Interventionskohorten	24
2.5.2.	Endpunkte	24
2.5.3.	Direkte Kosten	25
2.6.	Ethik	25
2.7.	Biostatistik	26

3.	ERGEBNISSE	27
3.1.	Patientenprofil	27
3.2.	Auswirkungen der Intervention auf die MRSA-Epidemiologie	28
3.3.	Turnaround-Zeit der konventionellen und PCR-Screening-Methoden	30
3.4.	Nachhaltige Effekte	30
3.5.	Diagnostische Genauigkeit	32
3.6.	Direkte Kosten	33
4	DISKUSSION	36
4.1.	Allgemeine Aspekte	36
4.2.	Spezielle Ergebnisse im Kontext	39
4.3.	Einschränkungen	42
4.4.	Schlussfolgerungen	43
5	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	53
6	LEBENS LAUF	54
7	DANKSAGUNG	55

1. EINLEITUNG

1.1. Bedeutung von *Staphylokokkus aureus* für die Hospitalökologie und das Gesundheitswesen

Staphylokokken gehören zur normalen Flora der menschlichen Haut und der oberen Atemwege. Sie verursachen weltweit die meisten im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen. Der breite und z.T. nicht indizierte bzw. unkritische Einsatz von Antibiotika im Krankenhaus und in der ambulanten Gesundheitsversorgung, aber auch in der Tiermast, führte zur Entwicklung zahlreicher Resistenzmechanismen gegen die meisten klinisch etablierten antimikrobiellen Substanzen. Staphylokokken stellen in allen klinischen Disziplinen, insb. jedoch der Intensivmedizin, der kardiovaskulären Chirurgie sowie Orthopädie und Unfallchirurgie, ein erhebliches Problem dar.

Staphylokokken sind effektive Bioreaktoren und produzieren eine Vielzahl von Adhäsions- und virulenten Faktoren. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Übersichtsarbeit von Fry et al. aus dem Jahr 2011 zusammen.¹

Eine einfache Taxonomie ergibt sich aus der Untergliederung in Methicillin-sensible (MSSA) und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Letztere können nach ambulantem und nosokomialem Erwerb in community-acquired (caMRSA) und hospital-acquired (haMRSA) differenziert werden; daneben existieren in der Tiermast livestock-associated (laMRSA), deren humanpathogene und –epidemiologische Bedeutung noch widersprüchlich ist.

Die immense Belastung des öffentlichen Gesundheitswesens durch Methicillin- bzw. multiresistente Staphylokokken muss aufgrund ihrer Präsenz in den Medien kaum noch hervorgehoben werden.

Zitiert werden soll hier beispielhaft das „Landmark-Paper“ von Klevens et al.² Auf der Basis von Daten des Populations-basierten Active Bacterial Core (ABC) Surveillance-Systems der US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wurde für das Erhebungsjahr 2005 eine Inzidenz invasiver MRSA-Infektionen von 31,8 / 100,000 geschätzt. 1598 von 8987 (18%) Patienten mit einer nosokomialen MRSA-Infektion verstarben.

In Europa existiert unverändert ein starkes Nord-Süd-Gefälle der MRSA-Prävalenz. Während die skandinavischen Länder und die Niederlande eine Prävalenz von <1% aufzeigen, beträgt die Prävalenz im Süden und Westen Europas über 40%. Gemäß aktueller Daten der EARS-Net-Surveillance beträgt die mediane MRSA-Prävalenz in Deutschland 19%.³

Die Methicillin-Resistenz wird durch Inkorporation des *mecA*-Gens in die chromosomale DNA des Bakteriums vermittelt. Die Methicillin-Resistenz von *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist typischerweise mit einer Mehrfachresistenz gegenüber verschiedenen Klassen von Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Fluorochinolone und Tetracycline) vergesellschaftet. MRSA werden in der internationalen Literatur gerne „superbug“ betitelt.^{4, 5} In Deutschland sind derzeit 10 verschiedene klonale MRSA-Linien bekannt, welche wiederum acht staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) Elemente enthalten können (s. http://www.edoc.rki.de/documents/rki_fv/reT6hqOnDIq3A/.../21VE9Xa8DufVY.pdf).⁶

Die molekularen Resistenzmechanismen von MRSA sind mittlerweile gut erforscht⁷ und beruhen wesentlich auf der Bildung des zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins PBP-2a mit geringer Affinität für alle Beta-Lactam-Antibiotika. Das hierfür codierende mobile genetische Element ist das *staphylococcus cassette chromosome mec* (SCCmec) (s. u.a. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html).

Noch schwer zu interpretieren ist das beobachtete hohe Risikopotenzial eines MRSA- im Vergleich zu einem MSSA-Nachweis. Gemäß einer Meta-Analyse von 10 Beobachtungsstudien mit insg. 1170 Patienten ist die nasale Kolonisation mit MRSA mit einer vierfach erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine invasive Infektion im Vergleich zu einer MSSA-Kolonisation verbunden (Random-Effects Odds Ratio [OR] 4,08, 95% KI 2,10 – 7,94).⁸

Die klassische Meta-Analyse von Cosgrove et al. muss mittlerweile vorsichtig interpretiert werden, da nur Kohorten zwischen 1975 und 1998 eingeschlossen wurden.⁹ Auf der Basis von 31 Studien mit 3963 Patienten verdoppelte eine MRSA-Bakteriämie im Vergleich zu einer MSSA-Bakteriämie das Sterberisiko (OR 1,93, 95% KI 1,54 – 2,42).

Tab. 1 Spektrum von durch Staphylokokken produzierte Adhäsionsmoleküle und Zell- bzw. Gewebetoxische Faktoren.¹
MSCRAMM = microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules.

MSCRAMM	Gen(e)	Bindungsziel
Fibronectin-binding proteins	FnbpA, FnbpB	Extrazelluläre Matrix ¹⁰
Collagen-binding protein	Cna	Kollagen und Knorpel ¹¹
Clumping factors	ClfA, ClfB	Fibrinogen ^{12, 13}
Protein A	Spa	von Willebrand Faktor ¹⁴
Elastin-binding protein	EbpS	Elastin ¹⁵
Bone sialoprotein-binding protein	Bbp	Bone Sialoprotein ¹⁶
Zytotoxine		Effekt
Hämolysin α , β , γ und δ	hla, hlb, hlc, hld	Lyse von Erythrozyten und anderen Zellen ¹⁷
Panton-Valentin Leukocidin	lukS, lukF	Lyse vom Leukozyten ¹⁸
Phenol-lösliches Modulin	PSM	Lyse von Leukozyten und Erythrozyten ¹⁹
Superantigene		Effekt
Enterotoxine A – D	sea, seb, sec, sed	Lebensmittelvergiftung, Toxic Shock Syndrome ²⁰
Exfoliatin A und B	eta, etb	Scalded Skin Syndrome ²¹
Toxic Shock Syndrome Toxin 1	tst	Toxic Shock Syndrome ²²
Enzyme		Effekt
Koagulase	coa	Gerinnungsbildung und -auflösung ²³
Staphylokinase	sak	Plasminogenaktivator ²⁴
Hyaluronidase	hys	Extrazelluläre Invasion ²⁵
Nuklease	nuc	Auflösung der extrazellulären Matrix ²⁶
Lipase	lip	Gewebeauflösung ²⁷
V8 Protease	ssp	Gewebeauflösung ²⁸

Die Verbreitung von MRSA in Deutschland unterliegt dem kontinuierlichen Monitoring durch das Robert-Koch-Institut und das nationale Referenzzentrum für Staphylokokken, europaweit durch das European Antimicrobial Resistance Surveillance System (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>). Infektionen in Deutschland werden u.a. durch das Krankenhaus-Infektions Surveillance System (KISS, <http://www.nrz-hygiene.de/>) erfasst.

Auch die externe Qualitätssicherung durch das AQUA-Institut (<http://www.sgg.de/startseite>) erfasst für bestimmte Tracer-Diagnosen wie z.B. die Endoprothetik Infektionen; die Berichterstattung differenziert jedoch nicht nach dem zugrundeliegenden Keimspektrum. Surveillance-Daten sind ein exzellentes Instrument zur nationalen und internationalen Überwachung der Resistenzsituation, frühzeitigen Erkennung von Ausbrüchen, Detektion neuer klonaler Stämme und der Transmission multiresistenter Erreger über Ländergrenzen hinweg, erlauben jedoch nur unzureichende Aussagen über den Aufnahmezustand und Änderungen in der bakteriellen Kolonisation von geplant oder notfallmäßig operierten Patienten auf der Mikro- bzw. Meso-Ebene des Gesundheitssystems.

1.2. MRSA in Traumazentren

Während MRSA für den gesunden Menschen mit intaktem Immunsystem nur ein geringes Gefahrenpotential bedeuten, führen eine gestörte Immunantwort (aufgrund fortgeschrittenen Alters, eines Diabetes mellitus oder sonstiger Begleiterkrankungen) und invasive medizinische Maßnahmen zu einem erhöhten Risiko für Infektionen und deren Komplikationen.

Kliniken mit aufgrund ihres Versorgungsauftrages und –spektrums hohem Anteil von Patienten mit typischen Risikofaktoren²⁹⁻³⁴ wie

- Verlegung aus anderen Kliniken mit vorangegangener längerer Therapie-, Intensivtherapie- und Beatmungsdauer sowie Dialyse nach Polytrauma oder Verbrennungen,
- vorangegangener Antibiotikatherapie, insb. mit Cephalosporinen der dritten Generation sowie Fluorochinolonen,
- Fremdmaterial (insb. Osteosynthese-Implantate)

zeigen auch eine kritische Prävalenz- und Transmissionsrate von MRSA. Ein aktuelles systematisches Review zweifelt die Bedeutung der o.g., klinisch etablierten Variablen für die Risikostratifizierung allerdings an.³⁵

Nicht angezweifelt wird jedoch das Problem der frühen Besiedlung von Implantatoberflächen und Ausbildung von Biofilmen. Staphylokokken in sessiler, Biofilm-gebundener Form sind allen verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Strategien nur schwer zugänglich.³⁶⁻⁴⁹

Durch eine verbesserte peri-operative Prophylaxe konnten die Infektionsraten in der Endoprothetik und der operativen Frakturversorgung deutlich reduziert werden. Trotz optimaler Struktur- und Prozessqualität treten jedoch in Deutschland postoperative Wund- und damit auch potenzielle Implantat-Infektionen nach den aktuellen Ergebnissen der externen Qualitätssicherung in 1% aller elektiven Hüftgelenk- und 0,5% aller Knieendoprothesen auf (s. <http://www.sqg.de>). Nach operativer Versorgung hüftgelenknaher Femurfrakturen ist in 2% aller Fälle mit einer Wundinfektion zu rechnen. Aufgrund der steigenden Implantationszahlen und der Umkehr der Alterspyramide kann für die nächsten Dekaden ein steigender Ressourcenverbrauch und eine zusätzlichen Belastung der Solidargemeinschaft prognostiziert werden. Neben den weitreichenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten belasten Implantatinfektionen zunehmend die Gesundheitsbudgets. Allein durch infizierte Osteosynthesematerialien und Endoprothesen entstehen in den USA pro Jahr mehr als 1,8 Mrd. US\$ zusätzliche Behandlungskosten.⁵⁰

1.3. Screening- und Eradikationsstrategien

Gefordert sind aktive präventive Strategien mittels Patienten-Screening und intensiven Kontrollmaßnahmen zur Eindämmung der MRSA-Ausbreitung in Kliniken. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei dem Screening von akut-chirurgischen und intensivpflichtigen Patienten sowie der konsequenten Isolierungspraxis zu.

Grundsätzlich können zwei Screening-Optionen unterschieden werden:

1. Kultur-basierte Methoden (also Anreicherung auf chromogenen Medien, Latex-Agglutinationstest, DNase-Test, VITEK, Etest usw.)
2. PCR (Polymerase-Kettenreaktion) basierte Technologien

In einer 2009 publizierten Meta-Analyse konnte kein Vorteil eines PCR-gegenüber eines Kultur-basierten Screenings im Hinblick auf die nosokomiale MRSA-Kolonisationsrate nachgewiesen werden; ein PCR-Screening erwies sich gegenüber keiner Screening-Strategie überlegen (Abb. 1).⁵¹

Eradikationsstrategien im Falle des Staphylokokken-Träger-Nachweises, ob durch Anwendung eines „therapeutic bundle“ (nasale Dekolonisation *plus* Glycopeptid-Prophylaxe) oder einzelner Therapiestrategien, erwiesen sich als effektiv zur Reduktion des Risikos für Wundinfektionen durch MSSA und MRSA nach herzchirurgischen und orthopädischen Eingriffen (Abb. 2).⁵² Allerdings waren die Effektgrößen in Beobachtungsstudien größer als in randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Abb. 1 Zusammenfassung der Meta-Analyse von Tacconelli et al.⁵¹ zum Einfluss eines PCR-Screenings auf nosokomiale MRSA-Kolonisationen und -infektionen. k = Anzahl der Studien, N = Stichprobengröße, I² = Heterogenität. Studien mit dem Endpunkt Kolonisation verglichen ein PCR-basiertes mit einem Kultur-basierten Screening. Bei Sepsis und Wundinfektionen erfolgte der Vergleich zwischen einem PCR-Screening und keinem Screening.

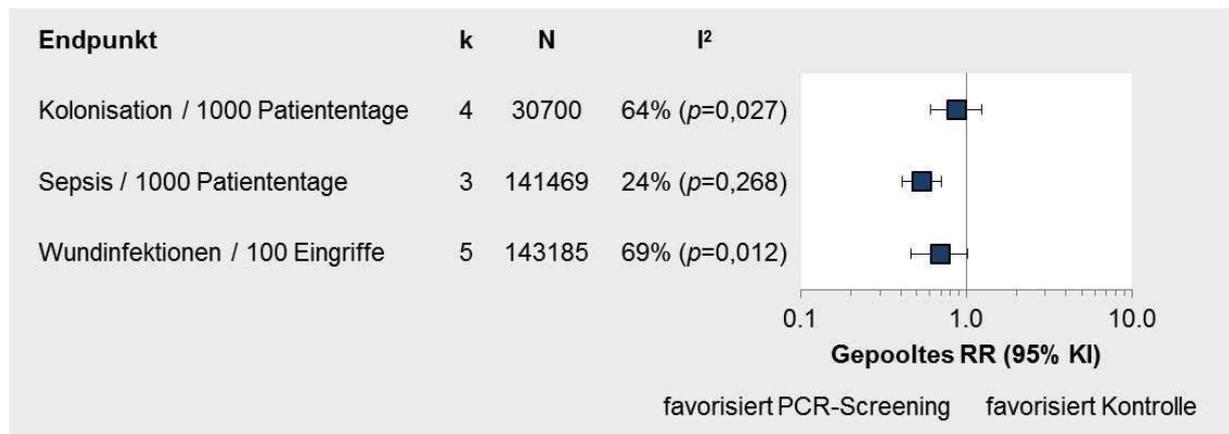
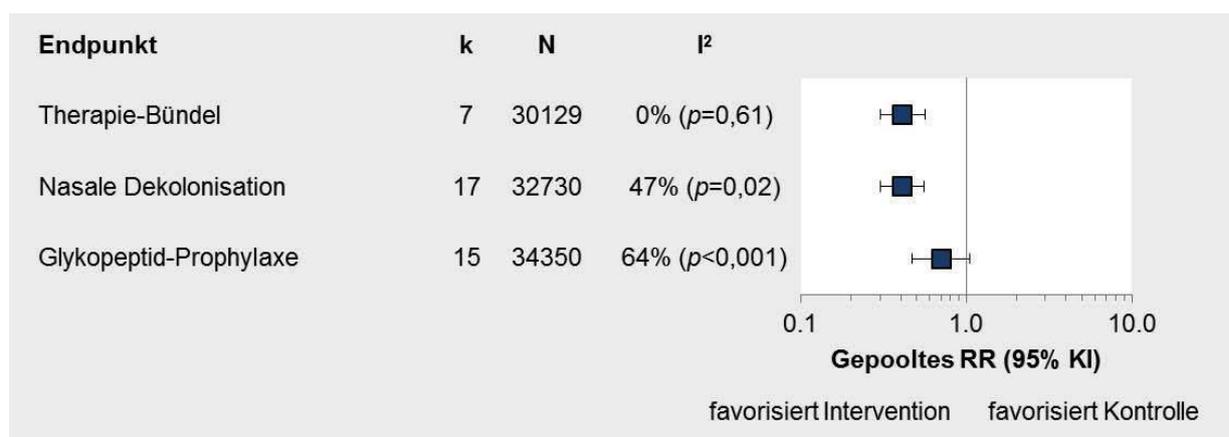


Abb. 2 Zusammenfassung der Meta-Analyse von Schweizer et al. zur Effektivität von Eradikationsprotokollen zur Vermeidung von Staphylokokken-assoziierten Wundinfektionen.⁵²



Insgesamt lassen sich somit auf der Basis der bisher besten verfügbaren Evidenz folgende Kernaussagen treffen:

1. Ein Screening auf MRSA ist, unabhängig von der verwendeten Technologie, ein effektives Instrument zur Reduktion nosokomialer MRSA-Kolonisationen und –Infektionen.
2. Eradikationsprotokolle reduzieren Wundinfektionen in der Herz- und muskuloskelettalen Chirurgie.

Die erste Aussage muss jedoch dahingehend relativiert werden, dass Kulturbasierte Methoden Diagnostik-Intervalle von bis zu 72 h (im Vergleich zu durchschnittlich 6 h für eine real-time PCR)^{53, 54} und eine ebenso lange Isolierung von Patienten erfordern, welche möglicherweise einer dringlichen Therapie bedürfen.

Im Unfallkrankenhaus Berlin (ukb), einem überregionalen und berufsgenossenschaftlichen Traumazentrum im dicht besiedelten Berliner Bezirk Marzahn-Hellersdorf, wurde im Vorgriff auf die im Juli 2011 verabschiedete Novelle des Infektionsschutzgesetzes (IfSG), welches insb. die „nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft erforderlichen Präventionsmaßnahmen“ und eine „zentrale Überwachung von nosokomialen Infektionen“ (s. <http://www.bmg.bund.de/praevention/krankenhausinfektionen/aenderung-des-infektionsschutzgesetzes.html>) festlegt, 2008 ein MRSA-Screening mittels PCR eingeführt.

1.4. Studienziele

In dieser retrospektiven Kohortenstudie auf der Basis von anonymisierten Routinedaten sollte untersucht werden, ob

1. Ein PCR-Screening von Hochrisikopatienten mittels Schnelltest (Xpert MRSA[®], Cepheid) in Kombination mit einer sofortigen Kontaktisolation bis zum Erhalt der Testbefunde die Rate von MRSA-Infektionen messbar und klinisch relevant verringert.
2. Das Testsystem (einschl. der aus dem Testergebnis resultierenden Konsequenzen) kosteneffektiv ist, d.h. ob die direkten Kosten, welche aus der PCR-Diagnostik und der Isolierung resultieren, zu einer späteren Ersparnis von Infektions-bedingten Komplikationen und deren Management führen.

Die Untersuchung wurde explorativ angelegt. *P*-Werte und Konfidenzintervalle sind entsprechend zu interpretieren. Die hier analysierten Kohorten schlossen Patienten in konsekutiven Zeiträumen ein und bildeten so die Versorgungspraxis ab.

2. PATIENTEN UND METHODEN

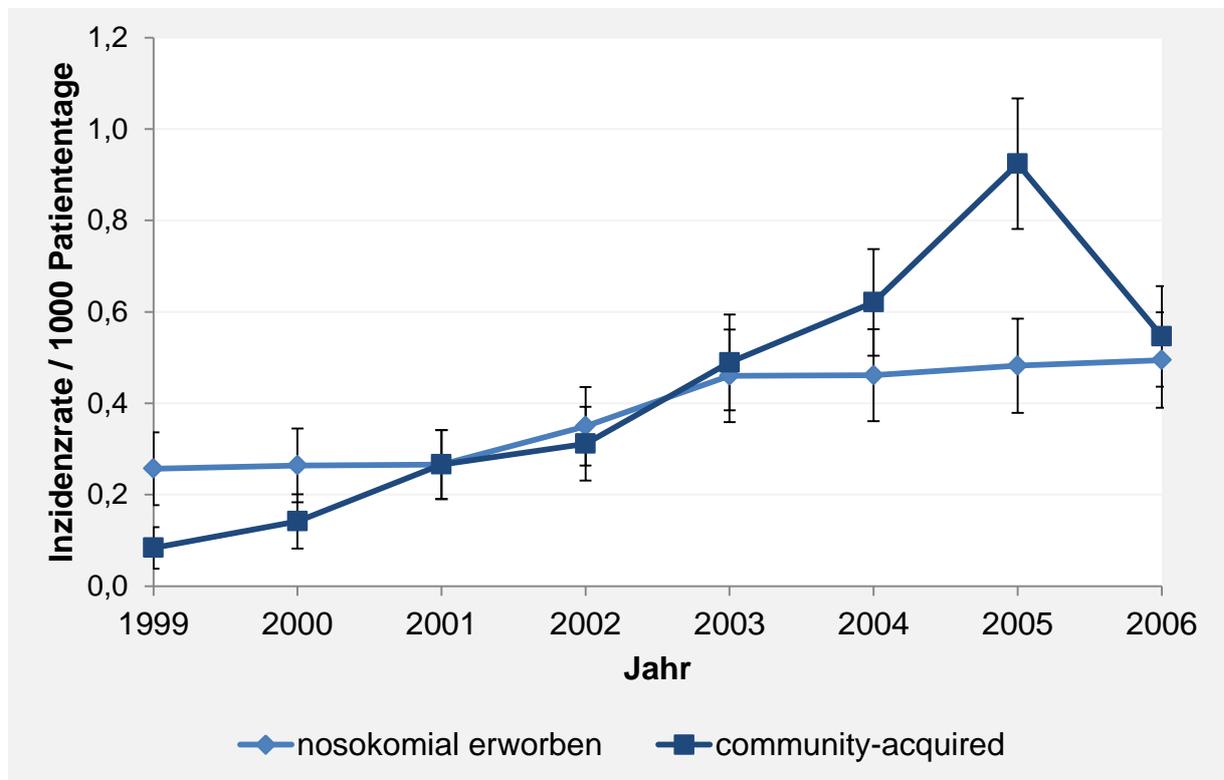
2.1. Szenario und Definitionen

Im ukb werden jährlich über 65.000 Notfallbehandlungen in der Rettungsstelle sowie 23.000 stationäre Behandlungen durchgeführt. Der Versorgungsradius umfasst nicht nur den östlichen Teil Berlins, sondern weite Teile des angrenzenden Landes Brandenburg.

Aufgrund des besonderen Versorgungsauftrages agiert die Klinik zudem als primäre Anlaufstelle für i. alle schwer Unfallverletzten (nach SGB VII), ii. Brandverletzte, iii. Handverletzte, iv. Rückenmarkverletzte und v. Patienten mit Knochen-, Gelenk- und Weichteilinfektionen. Aufgrund dieses Behandlungsspektrums besteht eine hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von MRSA-Besiedlungen und –Infektionen bei aus anderen Einrichtungen überwiesenen bzw. verlegten Patienten.

Zwischen 1999 und 2006 war im Unfallkrankenhaus Berlin ein kontinuierlicher Anstieg der Gesamthäufigkeit und der Rate nosokomialer MRSA-Fälle zu beobachten (Abbildung 3). Dieser entsprach den nationalen Surveillance-Daten, insbesondere jedoch den im MRSA-KISS zu beobachtenden Trends (http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/mrsa/199701_201304_MRSA_reference.pdf).

Abb. 3 MRSA-Nachweise im Unfallkrankenhaus Berlin vor Einführung eines Routine-Screenings. Fehlerbalken entsprechen 95% KI.



Hochrisikopatienten für die Kolonisation mit MRSA wurden im Einklang mit den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO, s. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Auschnitte/MRSA_2008_42.pdf;jsessionid=772CB7958C9EDF554E670191E26A4BAA.2_cid290?__blob=publicationFile) eingestuft.

Dies umfasste

- Patienten mit einer bekannten MRSA-Anamnese
- Patienten, welche direkt aus auswärtigen Krankenhäusern oder Krankenhäusern mit endemischem MRSA-Vorkommen eingewiesen wurden
- Patienten, welche *mindestens zwei* der folgenden Merkmale aufwiesen:
 - Patienten aus Pflegeheimen
 - Dialyse-Patienten
 - Patienten mit Haut- oder Weichgewebsinfektionen
 - Patienten mit einliegenden Kathetern oder sonstigen Fremdmaterialien
 - Patienten >65 Jahre mit diabetischer Gangrän
 - Patienten mit chronischen Wunden

2.2. Technische Verfahren

2.2.1. Mikrobiologisches Screening

Alle Hochrisikopatienten wurden bei ihrer Aufnahme auf MRSA-Kolonisation getestet. Es wurden systematisch Abstriche des Nasenvorhofs, der Leisten- und Perianalregion und, wenn klinisch indiziert, an anderen Körperarealen (u.a. Katheter, Hautläsionen oder Urin) entnommen. Für die Screening-Proben wurden sterile Tupferabstrichröhrchen (Stuart-Medium / Doppel-Plastik-Schwamm) benutzt. Die Tupfer waren mit steriler Kochsalzlösung vorgefeuchtet (Copan, Brescia, Italien). Abstriche wurden sowohl für die MRSA-PCR als auch die kulturelle Identifizierung von MRSA verwendet.

2.2.2. Quantitative PCR

In der PCR- bzw. Interventions-Kohorte wurde ein quantitatives Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion-basiertes Diagnose-Kit (qPCR) verwendet, welches durch den Nachweis des *mecA*-Gens eine schnelle Diagnose von MRSA-Trägern ermöglicht.

Die qPCR ermöglicht neben dem rein qualitativen MecA-Nachweis auch die semi-quantitative Bestimmung der gewonnenen DNA nach Bakterien-Lyse.

Die Quantifizierung erfolgte mit Hilfe von Echtzeit-Fluoreszenz-Messungen während eines PCR-Zyklus. Die Fluoreszenz nimmt proportional mit der Menge der PCR-Produkte zu, sofern Fluoreszenzwerte im linearen Bereich verglichen werden. Nur in der exponentiellen Phase der PCR (die normalerweise wenige Zyklen pro Lauf in Anspruch nimmt) ist die korrekte Quantifizierung möglich. Diese Methode unterscheidet sich von anderen qPCR-Methoden (z.B. der kompetitiven PCR), die erst nach Ablauf der PCR eine quantitative Auswertung, meist unter Einbeziehung einer gelelektrophoretischen Auftrennung der PCR-Fragmente, vornehmen.

Der qPCR-MRSA-Test, verfügbar als kommerzielles Test-Kit Xpert MRSA[®] (Cepheid), wird vom Zentrallabor des ukb durchgängig angeboten.

Proben werden in Elutionspuffer eluiert, für 10 Sekunden gecortext und dann in Xpert/SA Patronen (Xpert MRSA Packungsbeilage, 300-5188, Revision C, 2007) eingeführt.

Die verwendeten Primer und Sonden erkennen Sequenzen innerhalb des Staphylokokken-Protein-A-Gens (SPA), das Gen für die Methicillin-Resistenz (*mecA*) und das Staphylokokken-Kassette-Chromosom *mec* (SCC*mec*) im Bereich der attachment site of the bacterial chromosome (*attB*), der Insertionsstelle des *S. aureus* Chromosoms I.⁵⁵ Unter Einbeziehung der *attB* Insertionsstelle und der *mecA*-Gen-Punkte wird die Identifizierung von SCC*mec*-Kassetten-Varianten mit Entfernung des *mecA*-Gens möglich. Dadurch kommt es in den Tests nur bei der SCC*mec*-Kassette zu möglichen falsch-positiven Ergebnissen.⁵⁶

Innerhalb der PCR-Patronen werden die enthaltenen Reagenzien so abgestimmt, dass der Nachweis der Ziel-MRSA-DNA ermöglicht wird. Darüber hinaus bewirkt eine Abtast-Verarbeitungssteuerung eine geeignete Probenvorbereitung und die Überwachung von Substanzen, welche die PCR inhibieren könnten. Die Konzentration für die interne Kontrolle ist so gewählt, dass in Gegenwart von Inhibitoren der MRSA-DNA die SCC unterdrückt wird. Ein

zweiter Mechanismus in der Kassette überprüft durch eine Sonde in der Rückschlagelementsteuerkammer die Reagenz-Rehydratisierung und füllt bei Bedarf die PCR-Röhrchen der Patronen auf. Die sogenannte Hydrolysesonde kontrolliert die Integrität und Farbstabilität.

2.2.3. Mikrobiologische Kultur

Für die kulturelle Untersuchung wurden Columbia Agar + 5% Schafblut (CNA) und chromIDTM-MRSA-Agar (MRSA, BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankreich) verwendet. Nach einer Inkubation bei 36 °C über 24 bis 48 h wurden die Platten täglich auf Kolonien mit typischer *S.-aureus*-Morphologie hin untersucht. Die Identifizierung von *S. aureus* wurde mit dem Latex-Agglutinationstest (DiaMondial Staph-Plus-Kit aus Latex, Frankreich) durchgeführt. Das Resistogramm wurde nach der AST-P580-Karte von Vitek 2 (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankreich) bestimmt. MRSA wurden mittels MRSA-Kit von BioMérieux (Marcy-l'Etoile, Phaenotyp SLIDEX, Frankreich) bei jedem Erstnachweis verifiziert.

2.3. Isolierungs- und Dekolonisationskonzept

Im Fall eines positiven MRSA-Nachweises wurden auf allen Stationen Infektionskontrollmaßnahmen mit den folgenden Komponenten durchgeführt:

- Kontaktisolierung von bekannten MRSA-Trägern und allen Kontaktpatienten ersten Grades (d.h. alle Patienten, die sich vor der Diagnose eines MRSA-Trägers im Krankenzimmer befanden),
- Gebrauch von Schutzkleidung in speziell gekennzeichneten Bereichen und Zimmern (Schutzkittel, Handschuhe und ggf. Gesichtsmaske, hygienische Händedesinfektion). Bettwäsche, Handtücher, Waschlappen, Kleidung etc. wurden täglich gewechselt.
- Anpassung der peri-operativen Antibiotika-Prophylaxe bei MRSA-Trägern (z.B. Vancomycin),

- Topische Dekolonisation bekannter MRSA-Träger mit Mupirocin-Nasensalbe oder Polihexanid-Nasengel 3 x täglich sowie Ganzkörperwaschungen mit antiseptischen Lotionen (Octenidin) über einen Zeitraum von 7 Tagen,
- Kohortenisolierung im Falle nicht verfügbarer Einzelzimmer. Mussten Patienten vor Ablauf einer 7-Tage-Dekolonisationsbehandlung operiert werden, wurde die Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff zu Ende geführt. MRSA-Träger, bei denen die MRSA Kolonisation erst nach einem chirurgischen Eingriff festgestellt wurde, erhielten ebenfalls eine Dekolonisationsbehandlung.

Eine Isolierung wurde frühestens sechs Tage nach Abschluss der Dekolonisation aufgehoben, wenn drei unabhängige MRSA-Tests an drei verschiedenen Tagen negativ waren.

Für medizinische Untersuchungen außerhalb des Patientenzimmers kamen festgelegte Schutzmaßnahmen zur Anwendung. Diese beinhalteten u.a. den Transport in Betten mit neuen Bettbezügen durch mit Schutzkitteln und Handschuhen geschütztes Personal.

Die unter septischen Bedingungen erfolgten Operationen bei MRSA-Patienten schlossen die gründliche Desinfektion von Operationssaal und Aufwachraum sowie das Auswechseln aller Beatmungssysteme ein.

Für Patienten, die lediglich MSRA-infizierte Wundisolate aufwiesen, wurden die Isolierungsmaßnahmen gelockert. Bei diesen Patienten wurden bei Verbandwechsel und direktem Patientenkontakt neue Handschuhe und Gesichtsmasken benutzt.

2.4. Infektions-Surveillance

Aktive Überwachungsmaßnahmen für nosokomiale, MRSA-bedingte Infektionen wurden von geschultem Infektionskontrollpersonal oder Krankenpflegepersonal

durchgeführt. Mindestens zweimal wöchentlich wurde durch die Hygiene-Pflegekräfte auf den chirurgischen Abteilungen eine Visite durchgeführt und eine prospektive Überwachung und Kontrolle von nosokomialen MRSA-Infektionen unter Berücksichtigung der Kriterien des Center for Disease Control (CDC) in der übersetzten Fassung des Robert-Koch-Instituts (7. Auflage, 2011) vorgenommen (http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/nosok_infekt_pdf2.pdf;jsessionid=3E617F69C0D6AD773443D745C8A72624.2_cid390?__blob=publicationFile).

Alle kumulativ erhobenen, administrativen, klinischen und mikrobiologischen Befunde flossen in diese Untersuchung ein. Bei Patienten, die in Rehabilitations- oder Langzeitpflegeeinrichtungen oder auf Intensivstationen verlegt wurden, wurden die aktiven Überwachungs-Maßnahmen fortgeführt.

2.5. Studiendesign und Endpunkte

2.5.1. Kontroll- und Interventionskohorten

Alle zwischen September 2007 und Februar 2008 mittels konventionellem mikrobiologischen Screening auf MRSA-Kolonisation getesteten Patienten stellten die *Kontrollkohorte* dieser Untersuchung dar.

Die *Interventionskohorte* erhielt zusätzlich zur konventionellen mikrobiologischen Früherkennung von MRSA-Trägern eine Echtzeit-PCR und umfasste die zwischen März und September 2008 elektiv oder über die Rettungsstelle aufgenommenen Hochrisikopatienten.

Die möglichen nachhaltigen Effekte der Einführung des PCR-Screenings wurden durch *Beobachtungskohorten* in 6-Monats-Intervallen bis Oktober 2010 untersucht.

2.5.2. Endpunkte

Gleichwertige primäre Endpunkte dieser Untersuchung waren die Inzidenzraten

bzw. Inzidenzdichten (also die Anzahl *neuer* Ereignisse pro Personenzeit) 1. nosokomialer MRSA-Erwerbe und 2. nosokomialer MRSA-Infektionen. Dies erforderte Patienten *ohne bekannte MRSA-Infektion oder -Besiedlung vor Krankenhausaufnahme*, welche in der Folge klinisch positive MRSA-Kulturen aufwiesen und / oder während des Krankenhausaufenthaltes entsprechende Symptome entwickelten.

2.5.3. Direkte Kosten

Für beide Studienperioden wurden die Kosten für Präventivmaßnahmen als Summe der Kosten für Screening, zusätzlichen Pflegeaufwand (Zeitaufwand) und aller Laborkosten, inklusive mikrobiologischer Testverfahren und Echtzeit-PCR (letzterer nur in der Interventionsperiode), berechnet.

Die Kosten für nosokomiale MRSA-Infektionen und für zugewiesene Patienten mit identischer Initialdiagnose wurden nach zwei verschiedenen Methoden quantifiziert:

- interne Berechnung der Finanzabteilung des Krankenhauses, welche alle Personal- und Nicht-Personalkosten beinhaltet,
- indirekte Berechnung über Krankenhauskosten, Rückerstattung für alle zusätzlichen therapeutischen und klinischen Maßnahmen sowie alle überschrittenen Tage entsprechend des deutschen Diagnosis-Related-Groups-Systems (DRG) als Surrogat-Marker.

2.6. Ethik

Die Studie wurde nach Vorlage der geplanten Untersuchungsmethoden mit Schreiben vom 27.08.2013 durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/103/13). Die Studie respektierte u.a. die Empfehlungen von Good Epidemiological Practice (GEP, http://dgepi.de/fileadmin/pdf/GEP_LL_english_f.pdf).

2.7. Biostatistik

Die Beschreibung der Stichproben erfolgte deskriptiv; angegeben wurden kategorielle (absolute Zahlen und prozentuale Anteile) und stetige Maße (Mittelwert oder Median) sowie Streuungsparameter wie Standardabweichungen (SD) oder Wertespanssen.

Inzidenzraten wurden als Anzahl der Ereignisse pro Personenzeit (i.a. 1000 Patiententage) dargestellt. Für die Berechnung von 95% Konfidenzintervallen (95% KI) wurden die notwendigen Standardfehler (SE) approximativ als

$$[1] \quad SE_{IR} = \sqrt{\frac{n}{pt^2}}$$

berechnet, wobei n die Anzahl der Ereignisse und pt die Expositionsdauer beschreibt. Der relative Effekt der experimentellen im Vergleich zur Kontrollintervention wurde als Incidence Rate Ratio (IRR) mit 95% KI angegeben. Diagnostische Kenngrößen wie Sensitivität, Spezifität und positiv- bzw. negativ-prädiktive Werte für die PCR wurden im Vergleich zum Kultur-Referenzstandard ermittelt und ebenfalls mit 95% KI dargelegt. Effektstärken wurden als Mittelwertdifferenz / gepoolte Standardabweichung (s) berechnet:

$$[2] \quad s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

n_1 und n_2 stellen hierbei die Mittelwerte, S_1 und S_2 die individuellen Standardabweichungen dieser Werte dar. Effektstärken über 0,5 bzw. 0,8 wurden als substantiell bzw. stark interpretiert.⁵⁷

Das Softwarepaket STATA 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, USA) wurde für alle statistischen Analysen verwendet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenprofil

In den Studienphasen wurden 19226 Patienten (von denen 11761 [61,2%] eine chirurgische Intervention unterliefen) stationär aufgenommen. 2512 Patienten (13,1%) wurden bei Aufnahme auf MRSA gescreent (Tabelle 2).

Tab 2. Basisprofil der Patienten in der Kontroll- und Interventionsphase.

Variable	Kontrollphase	Interventionsphase
	09/2007 – 02/2008	03/2008 – 09/2008
Aufnahmen, n	8754	10472
Chirurgische Interventionen, n	6635	5126
Aufnahmescreening, n	1193	1319
Geschlecht ¹		
männlich	665 (56.3%)	788 (60.5%)
weiblich	516 (43.7%)	515 (39.5%)
Mittleres Alter, Jahre (SD) ²	62,8 (19,2)	62,0 (19,3)
Klinik		
Neurologie	348 (29.2%)	389 (29.5%)
Intensivstationen	300 (25.1%)	150 (11.4%)
Zentrum für Rückenmarkverletzte	151 (12.7%)	217 (16.5%)
Unfallchirurgie	100 (8.4%)	123 (9.3%)
Innere Medizin	50 (4.2%)	124 (9.4%)
Notaufnahme	80 (6.7%)	90 (6.8%)
Kopfkliniken	64 (5.4%)	104 (7.9%)
Allgemeinchirurgie	58 (4.9%)	88 (6.7%)
Zentrum für Brandverletzte	42 (3.5%)	34 (2.6%)
Patiententage	90372	90923

¹fehlende Daten für 12 und 16 Patienten in der Kontroll- und Interventionsperiode, ²fehlende Daten für 2 Patienten in der Kontrollperiode

Zwischen September 2007 und Februar 2008 wurden 1193 von 8754 Patienten (13,6%) mittels konventionellem mikrobiologischen Screening auf MRSA-Kolonisation getestet. Nach Einführung des ultraschnellen PCR-Tests wurden 1319 von 10472 (13,6%) zwischen März und September 2008 über die Rettungsstelle des ukb aufgenommenen Patienten mit Risikofaktoren einer Screening-Untersuchung, gefolgt von einer konventionellen mikrobiologischen Diagnostik, zugeführt.

Während dieser Periode gab es keine wesentlichen Änderungen in den mikrobiologischen Standardmethoden, Empfehlungen zugunsten von Screening-Untersuchungen oder der Auswahl und Applikationsform von antimikrobiellen Substanzen in der Prophylaxe und Therapie von häufigen Infektionen.

3.2. Auswirkungen der Intervention auf die MRSA-Epidemiologie

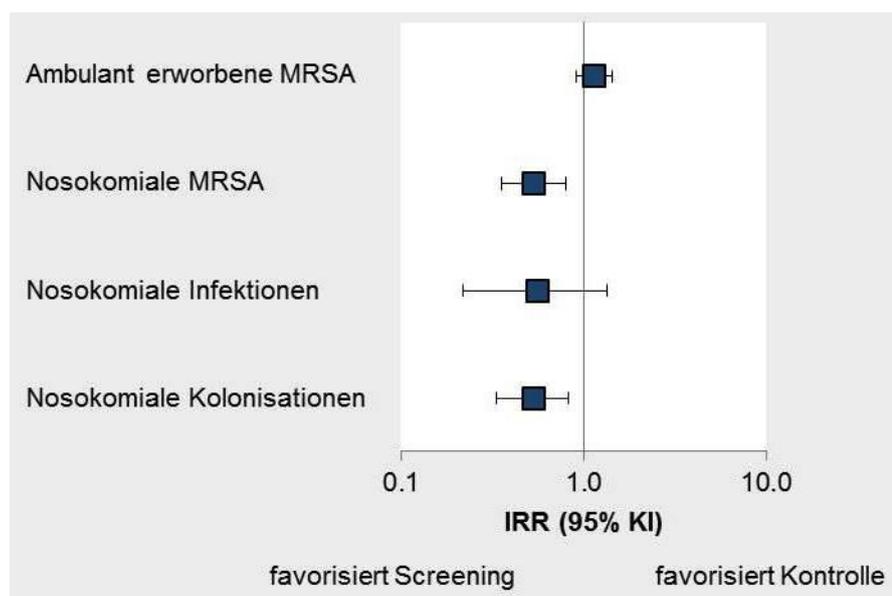
Zwischen der Kontroll- und Interventionsphase wurde ein relativer Anstieg der Zahl auswärtig erworbener MRSA um 22% beobachtet ($p=0,258$). Gleichzeitig fiel jedoch nach Einführung des PCR-Screenings das relative Risiko für nosokomiale MRSA-Infektionen und –Kolonisationen um 39% ($p=0,001$, s. Tabelle 3).

Die resultierenden IRR sind in Abb. 4 dargestellt. Der beobachtete Effekt der Einführung des PCR-Screenings wurde v.a. durch die Reduktion der MRSA-Kolonisationen, weniger durch die Senkung der Infektionsrate, bestimmt.

Tab 3. Absolute Effekte der Einführung eines PCR-Screenings auf die MRSA-Inzidenz. Inzidenzraten / 1000 Patiententage.

Endpunkt	Kontrollphase 09/2007 – 02/2008		Interventionsphase 03/2008 – 09/2008	
	Ereignisse	Inzidenzrate / 1000 Patiententage (95% KI)	Ereignisse	Inzidenzrate / 1000 Patiententage (95% KI)
Ambulant erworbene MRSA	143	1,58 (1,32 – 1,84)	164	1,80 (1,53 – 2,08)
Nosokomiale MRSA, gesamt	76	0,84 (0,65 – 1,03)	41	0,45 (0,31 – 0,59)
Nosokomiale Infektionen	16	0,18 (0,09 – 0,26)	9	0,1 (0,03 – 0,16)
Nosokomiale Kolonisationen	60	0,66 (0,50 – 0,83)	32	0,35 (0,23 – 0,47)

Abb. 4 Relative Effekte der Einführung eines PCR-Screenings auf die MRSA-Inzidenz. Incidence Rate Ratios (IRR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI).



3.3. Turnaround-Zeit der konventionellen und PCR-Screening-Methoden

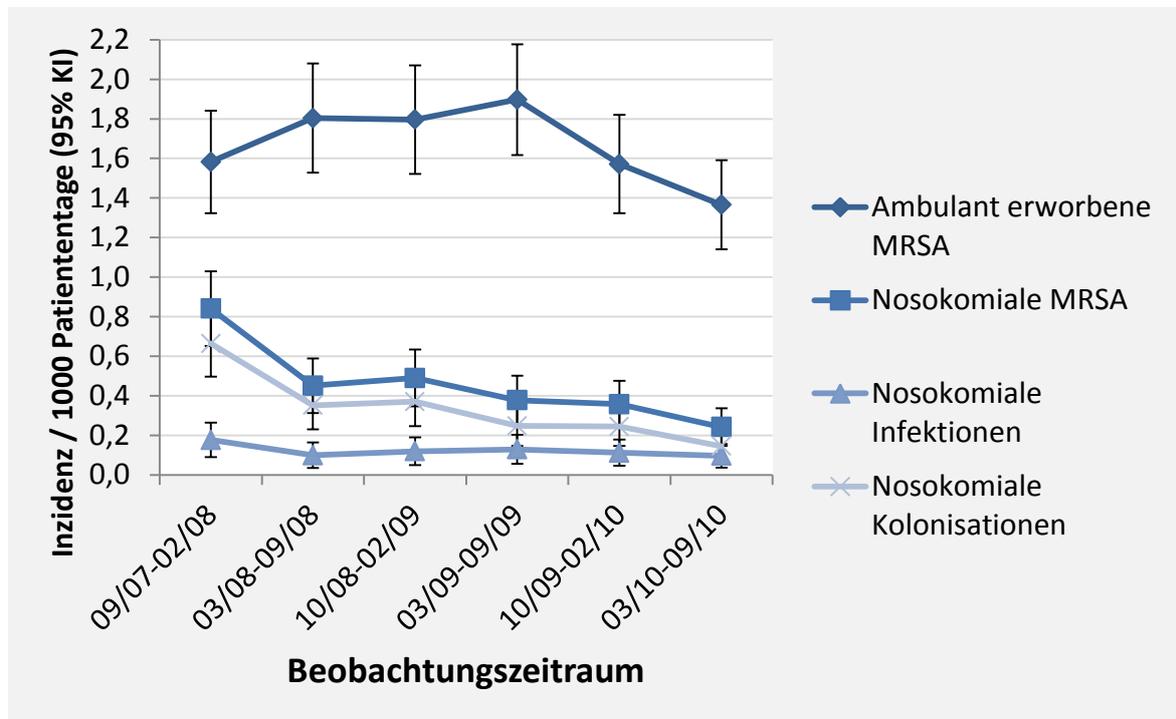
Die Turnaround-Zeit wurde aus 250 konsekutiven Patienten errechnet, bei denen beide Screening-Verfahren angewandt wurden. Die PCR reduzierte die Durchschnittszeit ab Aufnahme bis zur Notifikation von 63 ± 16 auf 2 ± 1 Stunden (Mittelwertdifferenz 61, 95% KI 59 – 63 Stunden). Die resultierende Effektstärke von 1,9 entspricht einem sehr starken bzw. relevanten Effekt.

3.4. Nachhaltige Effekte

Neben der unmittelbaren Auswirkung einer neuen Intervention auf die Behandlungspraxis und Ergebnisqualität ist die Beobachtung nachhaltiger (im Idealfall günstiger) Effekte auf Ereignisraten notwendig. Die Gesamtanzahl der Patienten, bei denen ein Screening durchgeführt wurde) blieb konstant oder erhöhte sich während der Nachstudien-Screening-Perioden nur geringfügig (12,8%, 14,2%, 14,8% und 12,5% in den Halbjahres-Perioden zwischen Oktober 2008 und September 2010). Auch wurde während dieser Zeit die Definition von Hochrisikopatienten nicht geändert und die Bettbelegungsquoten blieben konstant hoch. Daher waren die Risikoprofile von aufgenommenen Patienten in beiden Phasen der Studie und Nachstudienzeit vergleichbar, mit einer leichten Tendenz zu höherem, externen MRSA-Druck in der Nachstudienperiode.

Tatsächlich setzte sich der Trend der Reduktion nosokomialer MRSA-Fälle nach Einführung des PCR-Screenings in den Nachstudien-Kohorten fort (Abbildung 5).

Abb. 5 Relative Effekte der Einführung eines PCR-Screenings auf die MRSA-Inzidenz. Incidence Rate Ratios (IRR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI).



Aufgrund von Kontroll-Screenings (Nachsorge-Screenings) MRSA-positiver Patienten, Kontroll-Screenings in ausgewählten Abteilungen mit hoher MRSA-Belastung (monatliches Screening in der Klinik für Neurologie) und Screenings bei Verlegungen innerhalb des Krankenhauses war die Gesamtanzahl der MRSA-Screenings (bei Aufnahme und während des Krankenhausaufenthalts) 1,4 bis 1,8fach höher als die Anzahl der Aufnahme-Screenings.

3.5. Diagnostische Genauigkeit

Die diagnostische Genauigkeit der PCR wurde im Vergleich zum Referenz- bzw. Goldstandard der mikrobielle Kultur während und auch nach den Studienphasen ermittelt. Im Vergleich zu etablierten Tests zeigte die PCR keine klinisch relevanten Defizite (Tabelle 4). Die Testcharakteristika des ultraschnellen PCR-Tests blieben während der gesamten Beobachtungsphase gleich und waren ebenfalls vergleichbar mit Test-Charakteristika einer konventionellen PCR.

Tab. 4 Diagnostische Genauigkeit des konventionellen (Kontrolle) und PCR-basierten (Intervention / Post-Intervention) PCR-Screenings, verglichen mit dem diagnostischen Referenz- bzw. Goldstandards der bakteriellen Kultur. SN = Sensitivität. SP = Spezifität. NPV = negativ-prädiktiver Wert. PPV = positiv-prädiktiver Wert. KI = Konfidenzintervall (Normalapproximation). n = Ereignisse. N = relevante Population.

Index	Interventionsperiode		Post-Studien-Periode	
	n / N	Wert (95% KI)	n / N	Wert (95% KI)
SN	104 / 113	92% (87 – 97%)	358 / 385	93% (90 – 96%)
SP	1121 / 1190	94% (93 – 96%)	4264 / 4466	95% (95 – 96%)
NPV	1121 / 1130	99% (99 – 100%)	4264 / 4291	99% (99 – 100%)
PPV	104 / 173	60% (53 – 67%)	358 / 560	64% (60 – 68%)

Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Werts des PCR-Schnelltests mussten nur wenige falsch-negative MRSA-Patienten als MRSA-positiv reklassifiziert werden (7 / 1045 in der Interventionsperiode und 9 / 1130, 11 / 1266, 8 / 1515, 8 / 1510 in den Nachstudienperioden).

In der Kontrollphase wurden alle zuvor nicht-identifizierten MRSA-Patienten in den ersten 2 bis 3 Tagen nicht (d.h. während der Wartezeit auf den Befund), jedoch umgehend nach Erhalt eines positiven Laborbefundes isoliert.

In den darauf folgenden Phasen wurden alle PCR-MRSA-positiv-Patienten umgehend isoliert, sofern der PCR-Befund durch den mikrobiologischen Test bestätigt wurde. In der Interventionsperiode wurden 47 falsch MRSA-positive Patienten (d.h. positiv nach PCR-Schnelltest, aber negativ nach mikrobiologischen Test) irrtümlich isoliert und wurden schließlich, nach im Mittel 2,6 Tagen auf die Normalstation verlegt.

3.6. Direkte Kosten

Die Kosten für Screening- und Laboraufwand betragen in der Kontrollperiode €33852, in der Interventionsperiode €60000. 16 Patienten in der Kontroll- und 9 Patienten in der Interventionsphase erlitten nosokomiale MRSA-Infektionen. Die Gesamtbehandlungskosten für diese Patienten betragen nach der deutschen DRG-Berechnungsgrundlage € 933.379 und € 591.815. Unter Anwendung einer internen Gebührenkalkulation betragen die Gesamtbehandlungskosten für diese Patienten € 809.399 und € 491.778.

Für weitere Näherungsberechnungen wurden jedem Patienten mit einer nosokomialen MRSA-Infektion drei Patienten mit gleicher Hauptdiagnose, jedoch ohne MRSA-Infektion, zugeordnet. Für diese Patienten wurden die mittleren Kosten nach beiden Methoden berechnet. Die Kostendifferenz zwischen Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion und dem Durchschnitt der drei zugeordneten Patienten diente als Schätzung für durch MRSA-Infektionen entstandene Zusatzkosten. Die durchschnittlichen Kosten für einen Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion betragen nach der internen bzw. DRG-basierten Gebührenkalkulation € 49.823 und € 58.659. Die Durchschnittskosten für einen entsprechenden Patienten ohne MRSA-Infektion betragen nach der internen Gebührenverordnung € 22.656 bzw. € 26.691. Somit waren die Kosten für einen MRSA-Patienten ungefähr doppelt so hoch wie die Kosten für einen zugeordneten Patienten mit identischer Initialdiagnose. Das PCR-Screening führte zu einer merklichen Kostensenkung auf verschiedenen Ebenen (Tabelle 5).

Zudem wurden die Kosten für ein hypothetisches Szenario berechnet, bei dem alle getesteten Hochrisikopatienten für im Mittel 63 Stunden isoliert worden waren. Dies ist die durchschnittliche Zeit von der Aufnahme bis zur Notifikation des mikrobiologischen Endbefundes. Es wurde angenommen, dass 50% aller Risikopatienten in einem Einzelzimmer (€ 92 Zusatzgebühr) und 50% aller anderen Risikopatienten in einem Zweibett-Zimmer (€ 49 Zusatzgebühr) untergebracht waren.

Die zusätzlichen Personalkosten für einen isolierten Patienten betragen € 120 pro Tag; die zusätzlichen Nicht-Personalkosten für einen isolierten Patienten € 17 pro Tag. Auf Grundlage dieser Daten der Finanzabteilung des Krankenhauses hätte eine durchschnittliche Summe von jährlich € 1.545.705 aufgewandt werden müssen, um theoretisch durch eine Kombination aus Quarantäne und konventionellen Testverfahren das gleiche finanzielle Ergebnis wie durch das primäre PCR-basierte Screening zu erzielen.

Tab. 5 Direkte Kosten und Ersparnisse in den untersuchten Kohorten. Alle Angaben in €. Intern = hausinterne Kostenkalkulation. DRG = Kostenschätzungen auf der Basis von Diagnosis-Related Groups.

	Kontrolle	Inter-	Nachstudienperioden			
	09/07- 02/08	vention 03/08- 09/08	10/08- 02/09	03/09- 09/09	10/09- 02/10	03/10- 09/10
Nosokomiale	18	9	11	12	11	10
MRSA- Infektionen, n						
Kosten aller nosokomialen MRSA-Infektionen						
Intern	809.399	491.778	482.359	679.191	368.687	606.362
DRG	933.379	591.815	550.053	748.775	394.692	828.740
Kosten für Patienten mit gleicher Diagnose						
Intern	332.352	191.950	243.739	267.898	204.218	323.115
DRG	427.953	176.579	252.068	306.518	196.097	482.449
MRSA-bedingte Zusatzkosten						
Intern	477.047	299.828	238.620	411.293	164.469	283.247
DRG	505.425	415.236	297.985	442.258	198.595	346.291
Kosten für Screening und Labor						
	33.852	60.000	65.150	72.000	85.200	85.350
Gesamtkosten						
Intern	510.899	359.828	303.770	483.293	249.669	368.597
DRG	539.277	475.236	363.135	514.258	283.795	431.641
Einsparungen						
Intern		151.071	207.129	207.129	261.230	142.302
DRG		64.041	176.142	25.019	255.482	107.636
Kosten für 2,6 Tage						
Isolation aller Risiko- patienten	654.707	649.833	705.613	779.803	922.767	924.392

4 DISKUSSION

4.1. Allgemeine Aspekte

Deutschland stellt nach den Ergebnissen des European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) das Land mit der stärksten Zunahme der MRSA-Prävalenz dar.^{58, 59} Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken erhielt 2008 1697 Einsendungen von MRSA-Isolaten; hiervon stammten 391 (23%) aus chirurgischen bzw. orthopädischen Kliniken. Verschiedene Module des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützten HIC@RE (Health Innovative Care and Regional Economy) Aktionsbündnisses gegen multiresistente Erreger (<http://www.hicare.de>) zielen auf ein besseres Verständnis der Epidemiologie, Übertragung und Therapie von MRSA an.

Seit dem 01.07.2009 besteht für Labore eine namentliche Meldepflicht für den Nachweis von MRSA aus Blut oder Liquor. Bekannt sind regional unterschiedliche Verteilungen und verschiedene klonale Komplexe bzw. Epidemie-Stämme. International besteht ein Nord-Süd-Gefälle in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden ist die Prävalenz mehrfachresistenter Bakterien deutlich niedriger. Dies wird u.a. auf konsequente Screening-Untersuchungen, Isolierung und eine streng reglementierte bzw. differenzierte antimikrobielle Therapie zurückgeführt.

Screening- und Isolations-Protokolle gelten allgemein als gute Instrumente zur Reduktion der Rate nosokomialer MRSA-Infektionen. Umso überraschender waren die Ergebnisse einer in der Schweiz durchgeführte Studie mit Einschluss von mehr als 20000 Patienten, welche keinen Vorteil eines universellen, schnellen MRSA-Aufnahme-Screenings im Hinblick auf die Inzidenz nosokomialer MRSA-Infektionen in chirurgischen Abteilungen mit endemischem MRSA-Vorkommen nachweisen konnte.⁶⁰

Nicht alle Hochrisikopatienten wurden allerdings in dieser vielzitierten Untersuchung einem Screening unterzogen (Tabelle 6). Auch eine strikte Kontaktisolierung (bis zum Erhalt des Testbefundes) wurde nicht durchgeführt.

Tab. 6 Ergebnisse der Studie von Harbarth et al.⁶⁰

Variable	Kontrolle	Intervention	IRR (95% KI)
Zeitraum	10/2004 – 06/2005	09/2005 – 05/2006	
Aufnahmen, n	10910	10844	
Patiententage	83120	83757	
Chirurgische Eingriffe	6072	6130	
Screening, n	6028	4165	
Intervall bis Ergebnis, h, Median (IQR)	23,1 (15,1 – 31,4)	22,2 (11,3 – 27,1)	
Nosokomiale MRSA- Infektionen	76 (0,7%)	93 (0,9%)	
Gesamt-Inzidenz / 1000 Patienten-Tage	0,91	1,11	1,2 (0,9 – 1,7)
MRSA-Wundinfektionen / 100 Eingriffe	0,99	1,14	1,2 (0,8 – 1,7)
Nosokomialer MRSA-Erwerb / 1000 Patienten-Tage	1,59	1,69	1,1 (0,8 – 1,4)

Neben dem Schnellnachweis von MRSA ist die konsequente Isolations- und Eradikationspraxis das wichtigste Konzept der Sekundärprävention.

In der Studieninstitution werden Patienten mit einem besonders hohen Risiko für Wund- und Weichteilinfektionen, aber auch Beatmungs-assoziierten Pneumonien und Sepsis behandelt. Patienten nach Schlaganfall oder schwerem Schädelhirntrauma, Verbrennungen, Querschnittlähmung und Polytrauma bieten grundsätzlich lange Device-Tage oder werden osteosynthetisch mit Metallkombinationen versorgt.

Durch verbesserte Infektionsprophylaxe mittels Reinraumtechnik, perioperativer Antibiotikagabe, Verkürzung der Operationszeiten und dem Einsatz lokaler Antibiotikaträger konnten die Infektionsraten in der operativen Frakturversorgung in den letzten Jahrzehnten deutlich reduziert werden.⁶¹⁻⁶⁵ Die Inzidenz post-

operativer Wund- und damit auch potenzieller Implantat-Infektionen stagniert allerdings und weist auf einen Bodeneffekt hin, also ein mit den verfügbaren lokalen und systemischen Interventionen nur noch schwer zu beeinflussendes Restrisiko.

Neueste Studien legen eine unzureichende Berichterstattung nahe; nach Implementierung von automatischen Überwachungssystemen wurden nahezu doppelt so hohe Infektionsraten beobachtet.^{66, 67} Daten aus großen randomisierten Studien gestatten Schätzungen. Das Dutch Trauma Trial verglich eine peri-operative Ceftriaxon-Prophylaxe mit Placebo bei operativer Stabilisierung von 2299 geschlossenen Frakturen (hiervon Oberschenkel, jede Höhe: 44%, oberes Sprunggelenk: 21%, Unterschenkel: 14%, Unterarm: 8%, sonstige: 13%) bei 2195 Patienten.⁶⁸ In der Ceftriaxon-Gruppe hatten nach vier Monaten 13 / 1105 Patienten (1,2%, 95% Konfidenzintervall [KI] 0,6 – 2,0%) tiefe Infektionen erlitten. In der multizentrischen *Study to Prospectively Evaluate Reamed Intramedullary Nails in Patients with Tibial Fractures* (SPRINT) wurden nach intramedullärer Osteosynthese geschlossener Unterschenkelfrakturen 16 / 826 (1,9%, 95% KI 1,1 – 3,1%) revisionspflichtige Infektionen beobachtet.⁶⁹ Bei offenen Frakturen lag diese Rate bei 35 / 400 (8,8%, 95% KI 6,2 – 12,0%). Ähnliche Zahlen wurden auch von anderen Autoren berichtet.⁷⁰

Ein erhebliches Problem in der Behandlung von Implantat-assoziierten Infektionen in Orthopädie und Unfallchirurgie ist das zunehmend resistente Erregerspektrum bei Mangel an innovativen antimikrobiellen Substanzen. Die „10 by 20“ Initiative der Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁷¹ fordert die Entwicklung und Zulassung von wenigstens zehn neuen antimikrobiell wirksamen Pharmaka bis zum Jahr 2020.

Die Zulassung neuer Substanzen erfolgt jedoch zumeist für komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen sowie Pneumonien; Daten zur adjuvanten Therapie einer Implantatinfektion sind unverändert rar. Selbst MRSA-wirksame Cephalosporine wie das 2012 zugelassene Ceftarolinosamil (Zinforo[®]) stellen nicht gleich auch gute Optionen für die systemische Therapie nach radikalem Débridement des Implantat-Knochen-Weichteil-Interfaces dar.

Da sich die Resistenzsituation in Zukunft eher verschärfen als entspannen wird, müssen alle Anstrengungen unternommen werden, das Risiko für nosokomiale, insb. Implantat-assoziierte, Infektionen zu reduzieren.

4.2. Spezielle Ergebnisse im Kontext

In der hier präsentierten Untersuchung wurden alle stationär aufgenommenen Hochrisikopatienten einem MRSA-Screening gemäß Richtlinien des Robert-Koch-Instituts unterworfen. Die Reduktion der Test-Reaktionszeit und die hieraus resultierende Möglichkeit der sofortigen Isolation führten zu einer relevanten Reduktion nosokomialer MRSA-Besiedlungen.

Die Daten deuten darauf hin, dass die ersten drei Tage nach stationärer Aufnahme ein kritisches Fenster für die Ausbreitung von MRSA darstellen. Dies bedeutet auch, dass viele Patienten potenziell kritische Interventionen ohne Kenntnis ihres MRSA-Trägerstatus erfahren könnten. Die Einführung scheinbar teurer Screening-Maßnahmen wird oft wegen hoher Investment- und auch hoher Betriebskosten gescheut. Andererseits sind nosokomiale Infektionen mit einem längeren Krankenaufenthalt und höheren Krankenhauskosten verbunden.

Neben den weitreichenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten verursachen z.B. Implantatinfektionen enorme zusätzliche volkswirtschaftliche Kosten. Allein durch infizierte Osteosynthesematerialien und Endoprothesen entstehen in den USA pro Jahr mehr als 1,8 Mrd. US\$ an zusätzlichen Behandlungskosten.⁵⁰ Der Komponenten-Erhalt bei früh infizierten Endoprothesen gelingt bei MRSA-Besiedelung in weniger als 20% der Fälle.⁷²

Das hier beschriebene PCR-Screening-Programm erwies sich als effektiv und mindestens kostenneutral im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren. Die direkten Kosten für einen MRSA-Patienten waren etwa doppelt so hoch wie die Kosten für einen Patienten mit gleicher Diagnose ohne entsprechende Komplikation. Die Gesamtkosten konnten durch den Einsatz der ultraschnellen PCR, trotz höherer Kosten für Screening und Labor, merklich reduziert werden.

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit fassten Farbman et al. alle Screening-Studien zusammen, welche gesundheitsökonomische Ergebnisse (hier: direkte Kosten und potenzielle Einsparungen) beinhalteten.⁷³ Tabelle 7 zeigt diejenigen Studien mit quantitativen Informationen. Nur in 3 von 13 Studien erwies sich ein Screening nicht als dominante Strategie. Die Screening-bedingten Kosten und Einsparungen lagen im Median bei US\$ 13825 (Interquartilspanne [IQR] 3927 – 20801) bzw. 26969 (IQR 11269 – 72974). Das Verhältnis von Einsparungen zu Kosten lag im Median bei 4,36 (IQR 1,17 – 9,84).

Solange die Kosten für nosokomiale Infektionen durch die Einnahmen für verlängerten Krankenhausaufenthalt ausgeglichen werden, sind diese Einsparungen jedoch nur aus makroökonomischer Sicht wirksam. Werden die Behandlungskosten für im Krankenhaus erworbene Infektionen nicht durch den verlängerten Krankenhausaufenthalt und die damit verbundenen Therapien gedeckt oder nur teilweise gedeckt, so werden diese Kosten, neben der Qualitätsverbesserung durch den Rückgang nosokomialer Infektionen, auch für die Krankenhausleitung voll wirksam. Aus gesundheitspolitischer Sicht könnten somit prospektive Zahlungssysteme (mit unvollständiger Deckung aller MRSA-Kosten) helfen, MRSA-Infektionen zu vermeiden.

In der Interventions-Phase der Studie wurde eine schnelle und hoch effiziente PCR-Technologie eingesetzt, welche die sofortige Kontaktisolierung aller MRSA-Träger ermöglichte. Durch den Nachweis aller drei Target-Marker (d.h. spa, mecA und SCCmec) erzielte die PCR-Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität. Der molekularbiologische Test lieferte einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert (>99%). Die wenigen falsch-negativen Befunde wurden führend durch Probenvariabilität (d.h., Proben mit unterschiedlicher Bakteriendichte) bedingt.

Tab. 7 Wesentliche Ergebnisse der in das systematische Review von Farbman et al.⁷³ eingeschlossenen Primärstudien mit quantitativen Resultaten. E : K = Einsparungen zu Kosten. Absteigende Reihung nach Größe des E : K Quotienten.

Autor (Jahr)	Beobachtungseinheit	Kosten, US\$	Einsparungen, US\$	E : K Quotient
Knausz M (2006) ⁷⁴	1400-Betten-Klinik	3284	3938	119,89
Nyman JA (2011) ⁷⁵	8266 Patienten	20801	348686	16,76
West TE (2006) ⁷⁶	Zwei Zentren, 5980 und 1732 Patienten	8048	109169	13,59
Gavalda L (2006) ⁷⁷	214 Patienten	1145	11269	9,84
Wernitz MH (2005) ⁷⁸	539 Patienten	2226	26969	7,65
Clancy M (2006) ⁷⁹	1890 Patienten	3927	26202	6,67
Nixon M (2006) ⁸⁰	1796 elektive und 1122 Traumapatienten	13825	60362	4,36
Vriens M (2002) ⁸¹	1042-Betten Klinik	29555	84444	2,86
van Rijen MM (2009) ⁸²	1370-Betten Klinik	24539	72974	1,98
Simoens S (2009) ⁸³	ICU, 1900-Betten Klinik	6393	7454	1,17
Keshtgar MR (2008) ⁸⁴	7938 chirurgische und 1854 Intensivpatienten	52017	47498	0,91
Herr CE (2003) ⁸⁵	nicht spezifiziert	19697	15185	0,77
Leonhardt KK (2011) ⁸⁶	15049 Patienten	17254	10051	0,58

4.3. Einschränkungen

Die dargestellte Untersuchung unterliegt allen Limitationen einer retrospektiven Kohortenstudie. Obwohl Expositions- als auch Outcome-Variablen durch objektive Kriterien bzw. international etablierte Klassifikationen definiert wurden, besteht eine Restunsicherheit im Hinblick auf eine Fehlklassifikation. Letztere kann die beobachteten Ergebnisse bekanntlich über- und unterschätzen.⁸⁷⁻⁹³

Auch können Zeitreihenanalysen verschiedenen systematischen Fehlern unterliegen, welche Aussagen zur Kausalität der Intervention erschweren. So könnte sowohl das intensiviertere konventionelle Screening in der Kontrollperiode bereits Auswirkungen auf die Interventionsphase gezeigt haben. Kollaterale Effekte (stärkeres Problembewusstsein des Personals, konsequentere Händedesinfektion) sind denkbar. Die verfügbaren Routinedaten erlaubten keine multivariate Adjustierung für demografische und endogene Risikoprofile, therapeutische Interventionen u.a. potenzielle Confounder. Die Größe des beobachteten Effekts und die Nachhaltigkeit über die Studienperiode hinaus sprechen jedoch stark für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Screening und Reduktion der nosokomialen MRSA-Last.

Die ökonomischen Berechnungen basierten lediglich auf tangiblen (also monetären) Kosten und berücksichtigten nicht die von Patienten zu tragenden Belastungen wie z.B. eine lange Isolationsdauer und etwaige Einflüsse auf Qualitäts-adjustierte Lebensjahre (QALY). Auch sind die Ergebnisse aufgrund starker lokaler und regionaler Schwankungen in der MRSA-Prävalenz und entsprechenden Prozessprofilen möglicherweise nur auf die Studieninstitution anwendbar.

Der errechnete positiv-prädiktive Wert war etwas geringer als in vorherigen Studien.⁹⁴⁻⁹⁶ Mögliche Gründe sind die relativ niedrige MRSA-Prävalenz, die Präsenz non-viabler Organismen (d.h., Erreger welche mittels PCR, nicht jedoch in der bakteriologischen Kultur nachgewiesen werden können), zuletzt möglicherweise auch eine niedrige Sensitivität der Kultur-Methode. Zudem könnte ein falsch-positiver Befund im Falle einer Mischinfektionen zwischen Methicillin-resistenten, Koagulase-negativen Staphylokokken (mecA-Träger) und

SCCmec-Leerkassetten-Varianten von *S. aureus*, die *spa* und SCCmec liefern, resultieren.

Trotz aller denkbaren Einschränkungen war die Methodik der Screening-Prozedur geeignet, nahezu alle MRSA-positiven Patienten ab Aufnahme isolieren zu können. Der Aufwand für die Isolierung der 47 falsch-positiven Patienten war gering. Testcharakteristika wurden fortlaufend mittels konventioneller Mikrobiologie überprüft und blieben für über 3 Jahre konstant.

4.4. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen den Nutzen der Kombination aus aktiver Surveillance, rigorosem Hygienemanagement, Screening aller Hochrisikopatienten und sofortiger Kontaktisolierung aller MRSA-positiven Patienten zur Senkung der nosokomialen MRSA-Last. In dieser Studie erwies sich zudem das schnelle PCR-Screening gegenüber Kultur-basierten Methoden als überlegen. Bei hohem negativ-prädiktiven Wert wurden nur wenige Patienten unnötig isoliert; für alle übrigen Patienten und auch die Klinik ergaben sich deutliche günstige Effekte im Hinblick auf eine Reduktion der Zahl und Dauer von Isolationstagen, direkten Kosten sowie nosokomialen MRSA-Kolonisationen und –Infektionen. Die externe Validität der Ergebnisse muss unverändert überprüft werden.

5 LITERATUR

- (1) Fry DE, Barie PS. The changing face of *Staphylococcus aureus*: a continuing surgical challenge. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12(3):191-203.
- (2) Klevens RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298(15):1763-1771.
- (3) Borg MA. Are healthcare economics a factor behind European MRSA rates? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(4):477-479.
- (4) Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. *Am J Infect Control* 2012.
- (5) Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S7-11.
- (6) Garza-Gonzalez E, Morfin-Otero R, Llaca-Diaz JM, Rodriguez-Noriega E. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. A review and the experience in a tertiary-care setting. *Epidemiol Infect* 2010;138(5):645-654.
- (7) Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S10-S19.
- (8) Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008;121(4):310-315.
- (9) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-59.
- (10) Roche FM, Downer R, Keane F, Speziale P, Park PW, Foster TJ. The N-terminal A domain of fibronectin-binding proteins A and B promotes adhesion of *Staphylococcus aureus* to elastin. *J Biol Chem* 2004;279(37):38433-38440.
- (11) Switalski LM, Patti JM, Butcher W, Gristina AG, Speziale P, Hook M. A collagen receptor on *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with septic arthritis mediates adhesion to cartilage. *Mol Microbiol* 1993;7(1):99-107.

- (12) McDevitt D, Nanavaty T, House-Pompeo K et al. Characterization of the interaction between the *Staphylococcus aureus* clumping factor (ClfA) and fibrinogen. *Eur J Biochem* 1997;247(1):416-424.
- (13) Ni ED, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Hook M, Foster TJ. Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1998;30(2):245-257.
- (14) Hartleib J, Kohler N, Dickinson RB et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood* 2000;96(6):2149-2156.
- (15) Park PW, Broekelmann TJ, Mecham BR, Mecham RP. Characterization of the elastin binding domain in the cell-surface 25-kDa elastin-binding protein of *Staphylococcus aureus* (EbpS). *J Biol Chem* 1999;274(5):2845-2850.
- (16) Tung H, Guss B, Hellman U, Persson L, Rubin K, Ryden C. A bone sialoprotein-binding protein from *Staphylococcus aureus*: a member of the staphylococcal Sdr family. *Biochem J* 2000;345 Pt 3:611-619.
- (17) Burnside K, Lembo A, de Los RM et al. Regulation of hemolysin expression and virulence of *Staphylococcus aureus* by a serine/threonine kinase and phosphatase. *PLoS One* 2010;5(6):e11071.
- (18) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359(9308):753-759.
- (19) Wang R, Braughton KR, Kretschmer D et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 2007;13(12):1510-1514.
- (20) Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol* 2000;61(1):1-10.
- (21) Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins: "molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 2008;49(1):21-31.
- (22) Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009;9(5):281-290.
- (23) Larkin EA, Carman RJ, Krakauer T, Stiles BG. *Staphylococcus aureus*: the toxic presence of a pathogen extraordinaire. *Curr Med Chem* 2009;16(30):4003-4019.

- (24) Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A. Staphylococcus aureus: Staphylokinase. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(4):504-509.
- (25) Hart ME, Hart MJ, Roop AJ. Genotypic and Phenotypic Assessment of Hyaluronidase among Type Strains of a Select Group of Staphylococcal Species. *Int J Microbiol* 2009;2009:614371.
- (26) Cotton FA, Hazen EE, Jr., Legg MJ. Staphylococcal nuclease: proposed mechanism of action based on structure of enzyme-thymidine 3',5'-bisphosphate-calcium ion complex at 1.5-A resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76(6):2551-2555.
- (27) Jacobsson G, Colque-Navarro P, Gustafsson E, Andersson R, Mollby R. Antibody responses in patients with invasive Staphylococcus aureus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(6):715-725.
- (28) Burlak C, Hammer CH, Robinson MA et al. Global analysis of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus exoproteins reveals molecules produced in vitro and during infection. *Cell Microbiol* 2007;9(5):1172-1190.
- (29) Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):159-166.
- (30) Aizen E, Ljubuncic Z, Ljubuncic P, Aizen I, Potasman I. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a geriatric rehabilitation hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(10):1152-1156.
- (31) Harbarth S, Sax H, Uckay I et al. A predictive model for identifying surgical patients at risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage on admission. *J Am Coll Surg* 2008;207(5):683-689.
- (32) Polisena J, Chen S, Cimon K, McGill S, Forward K, Gardam M. Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11:336.
- (33) Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006;119(3):275-283.

- (34) Haley CC, Mittal D, Laviolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley RW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):3031-3038.
- (35) Forster AJ, Oake N, Roth V et al. Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: A systematic review. *Am J Infect Control* 2012.
- (36) Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(1):73-98.
- (37) Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70 Suppl 2:3-10.
- (38) Dohmen PM. Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimise surgical site infections. *J Hosp Infect* 2008;70 Suppl 2:15-20.
- (39) Martins A, Cunha ML. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol* 2007;51(9):787-795.
- (40) von EC, Becker K. Small-colony variants (SCVs) of staphylococci: a role in foreign body-associated infections. *Int J Artif Organs* 2007;30(9):778-785.
- (41) Casey AL, Lambert PA, Elliott TS. Staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29 Suppl 3:S23-S32.
- (42) von EC, Arciola CR, Montanaro L, Becker K, Campoccia D. Emerging *Staphylococcus* species as new pathogens in implant infections. *Int J Artif Organs* 2006;29(4):360-367.
- (43) Geipel U, Herrmann M. [The infected implant: bacteriology]. *Unfallchirurg* 2005;108(11):961-975.
- (44) Chambers ST. Diagnosis and management of staphylococcal infections of vascular grafts and stents. *Intern Med J* 2005;35 Suppl 2:S72-S78.
- (45) Rasmussen RV, Fowler VG, Jr., Skov R, Bruun NE. Future challenges and treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia with emphasis on MRSA. *Future Microbiol* 2011;6(1):43-56.
- (46) Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci* 2009;6(5):234-240.

- (47) Uckay I, Pittet D, Vaudaux P, Sax H, Lew D, Waldvogel F. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Med* 2009;41(2):109-119.
- (48) Harris LG, Richards RG. Staphylococci and implant surfaces: a review. *Injury* 2006;37 Suppl 2:S3-14.
- (49) Arciola CR, Alvi FI, An YH, Campoccia D, Montanaro L. Implant infection and infection resistant materials: a mini review. *Int J Artif Organs* 2005;28(11):1119-1125.
- (50) Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350(14):1422-1429.
- (51) Tacconelli E, De AG, de WC, Cataldo MA, La TG, Cauda R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9(9):546-554.
- (52) Schweizer M, Perencevich E, McDanel J et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2743.
- (53) Paule SM, Mehta M, Hacek DM, Gonzalzes TM, Robicsek A, Peterson LR. Chromogenic media vs real-time PCR for nasal surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on detection of MRSA-positive persons. *Am J Clin Pathol* 2009;131(4):532-539.
- (54) Danial J, Noel M, Templeton KE et al. Real-time evaluation of an optimized real-time PCR assay versus Brilliance chromogenic MRSA agar for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 3):323-328.
- (55) Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. *J Clin Microbiol* 2009;47(3):823-826.
- (56) Donnio PY, Oliveira DC, Faria NA, Wilhelm N, Le CA, de LH. Partial excision of the chromosomal cassette containing the methicillin resistance determinant results in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):4191-4193.
- (57) Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112(1):155-159.

- (58) de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8(10):e1001104.
- (59) de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2012.
- (60) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008;299(10):1149-1157.
- (61) Evans RP. Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(4):945-953.
- (62) Gruenberg MF, Campaner GL, Sola CA, Ortolan EG. Ultraclean air for prevention of postoperative infection after posterior spinal fusion with instrumentation: a comparison between surgeries performed with and without a vertical exponential filtered air-flow system. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(20):2330-2334.
- (63) Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD000244.
- (64) Slobogean GP, O'Brien PJ, Brauer CA. Single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures. *Acta Orthop* 2010;81(2):256-262.
- (65) AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(7):915-919.
- (66) Bolon MK, Hooper D, Stevenson KB et al. Improved surveillance for surgical site infections after orthopedic implantation procedures: extending applications for automated data. *Clin Infect Dis* 2009;48(9):1223-1229.
- (67) Jansen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen YT. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series--is it an underestimate? *Acta Orthop* 2009;80(2):205-212.
- (68) Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996;347(9009):1133-1137.

- (69) Bhandari M, Guyatt G, Tornetta P, III et al. Randomized trial of reamed and unreamed intramedullary nailing of tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(12):2567-2578.
- (70) Gaebler C, Berger U, Schandelmaier P et al. Rates and odds ratios for complications in closed and open tibial fractures treated with unreamed, small diameter tibial nails: a multicenter analysis of 467 cases. *J Orthop Trauma* 2001;15(6):415-423.
- (71) The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1081-1083.
- (72) Bradbury T, Fehring TK, Taunton M et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty* 2009;24(6 Suppl):101-104.
- (73) Farbman L, Avni T, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(12):E582-E593.
- (74) Knausz M, Kaproncai G, Rozgonyi F. [Cost/benefit calculations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening methods and their practical importance]. *Orv Hetil* 2010;151(22):893-898.
- (75) Nyman JA, Lees CH, Bockstedt LA et al. Cost of screening intensive care unit patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals. *Am J Infect Control* 2011;39(1):27-34.
- (76) West TE, Guerry C, Hiott M, Morrow N, Ward K, Salgado CD. Effect of targeted surveillance for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a community hospital system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(3):233-238.
- (77) Gavalda L, Masuet C, Beltran J et al. Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(11):1264-1266.
- (78) Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(6):466-471.

- (79) Clancy M, Graepler A, Wilson M, Douglas I, Johnson J, Price CS. Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(10):1009-1017.
- (80) Nixon M, Jackson B, Varghese P, Jenkins D, Taylor G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopaedic wards: incidence, spread, mortality, cost and control. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(6):812-817.
- (81) Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):782-786.
- (82) van Rijen MM, Kluytmans JA. Costs and benefits of the MRSA Search and Destroy policy in a Dutch hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(10):1245-1252.
- (83) Simoens S, Ophals E, Schuermans A. Search and destroy policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: cost-benefit analysis. *J Adv Nurs* 2009;65(9):1853-1859.
- (84) Keshtgar MR, Khalili A, Coen PG et al. Impact of rapid molecular screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in surgical wards. *Br J Surg* 2008;95(3):381-386.
- (85) Herr CE, Heckrodt TH, Hofmann FA, Schnettler R, Eikmann TF. Additional costs for preventing the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and a strategy for reducing these costs on a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(9):673-678.
- (86) Leonhardt KK, Yakusheva O, Phelan D et al. Clinical effectiveness and cost benefit of universal versus targeted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening upon admission in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(8):797-803.
- (87) Hofler M. The effect of misclassification on the estimation of association: a review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005;14(2):92-101.
- (88) Brenner H, Savitz DA, Gefeller O. The effects of joint misclassification of exposure and disease on epidemiologic measures of association. *J Clin Epidemiol* 1993;46(10):1195-1202.

- (89) Jurek AM, Greenland S, Maldonado G. How far from non-differential does exposure or disease misclassification have to be to bias measures of association away from the null? *Int J Epidemiol* 2008;37(2):382-385.
- (90) Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977;105(5):488-495.
- (91) Chyou PH. Patterns of bias due to differential misclassification by case-control status in a case-control study. *Eur J Epidemiol* 2007;22(1):7-17.
- (92) Birkett NJ. Effect of nondifferential misclassification on estimates of odds ratios with multiple levels of exposure. *Am J Epidemiol* 1992;136(3):356-362.
- (93) Brenner H. Inferences on the potential effects of presumed nondifferential exposure misclassification. *Ann Epidemiol* 1993;3(3):289-294.
- (94) Snyder JW, Munier GK, Johnson CL. Comparison of the BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR assay to culture by use of BBL CHROMagar MRSA for detection of MRSA in nasal surveillance cultures from intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 2010;48(4):1305-1309.
- (95) Creamer E, Dolan A, Sherlock O et al. The effect of rapid screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on the identification and earlier isolation of MRSA-positive patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(4):374-381.
- (96) Boyce JM, Havill NL. Comparison of BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR versus the CHROMagar MRSA assay for screening patients for the presence of MRSA strains. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):350-351.

5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Ghias Hallak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Wirksamkeit des quantitativen Rapid-PCR-Screenings für den Nachweis einer Kolonisation mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus-species* (MRSA) sowie der unmittelbaren Kontaktisolierung positiv-getesteter Patienten zur Reduktion von nosokomialen MRSA-Infektionen und direkten Kosten in einem Traumazentrum

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

6 LEBENSLAUF

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

7 DANKSAGUNG

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dirk Stengel, der mich bei dieser Arbeit betreut und geführt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Chef, Herrn Prof. Dr. Axel Ekkernkamp, für seine Unterstützung und wiederholte Ermutigung bedanken, so dass es mir gelungen ist, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Mein Dank gilt weiterhin der Hygienebeauftragten des ukb, Frau Therese Köln, die Surveillance-Daten mit besonderer Sorgfalt gesammelt und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt hat.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des bakteriologischen und Hygienelabors für die freundliche Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft.

Auch gilt mein Dank den verschiedenen administrativen Abteilungen des ukb, insb. natürlich Frau Thielemann und Frau Helge, die mich unterstützt haben, in dem sie hausinterne Daten zur Verfügung gestellt haben.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Professor Michael Walter bedanken, der mich mit voller Kraft unterstützte und durch die Arbeit geleitet hat.

Frau Cornelia Walther, Zentrum für Klinische Forschung, danke ich für die Durchsicht des Manuskripts auf sprachliche und grammatikalische Fehler.

Dieses Werk möchte ich meinen Kindern Yamira Hallak und Emilio Hallak widmen. Sie haben zwar von der ganzen Arbeit nur am Rande etwas mitbekommen. Dass ich diese Arbeit spät aber erfolgreich in meiner beruflichen Laufbahn fertiggestellt habe, soll für meine Kinder ein Zeichen sein, dass man, wenn man etwas möchte, nie aufgeben darf!