

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Henning Rüden

MRSA in einem Universitätsklinikum (1999-2004)

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

vorgelegt von Carsten Goll
aus Schleswig

Referent: Prof. Dr. med. Henning Rüden
Koreferent: Prof. Dr. med. Harald Mauch

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Disputationsdatum: 25.09.2008
Promoviert am: 21.11.2008

meinen Eltern,
Ursula und Heinz-Jörg Goll,
in Liebe, Anerkennung und Ehre gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Penicillin – Ursprünge und Nachfolger	1
1.2. Staphylococcus aureus	1
1.2.1. Geschichte	1
1.2.2. Virulenzfaktoren & Toxine	2
1.2.3. Besiedlung	3
1.2.4. Übertragung	3
1.2.5. Therapie	4
1.3. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)	4
1.3.1. Definition	4
1.3.2. Geschichte & Entwicklung der MRSA-Situation	5
1.3.3. Resistenzmechanismus und Genetik	7
1.3.4. MRSA-Klone. Ausbreitung und Folgen	7
1.3.5. Therapeutische Ansätze	9
1.3.6. Neue Resistenzen	9
1.3.7. Kolonisation und Infektion	10
1.3.8. Übertragung & Vorkommen	11
1.3.9. Prävention	11
2. Material & Methoden	13
2.1. Untersuchungszeitraum und Patientenherkunft	13
2.2. Erfassung der Abstrichserien	15
2.3. Erfassung weiterer Patientendaten	16
2.4. <i>S. aureus</i> -positive Patienten	18
2.5. Therapie MRSA-positiver Patienten	18
2.6. Labormethoden	19
2.6.1. Phänotypische Untersuchungen	20
2.6.2. Genotypischer Nachweis	21
2.6.3. Typisierung der MRSA-Stämme	22
2.7. Erfassung, Grafik, Statistik	22
2.7.1. Bilder und Excel	22
2.7.2. Statistik / STATA	23
3. Ergebnisse	23
3.1. Allgemeine Daten	23
3.2. Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial	23
3.2.1. Kolonisation / Infektion	23
3.2.2. Nosokomial / nicht-nosokomial	25
3.2.3. Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial	26
3.3. Geschlecht	26
3.4. Altersklassen	27
3.5. Mortalität	29
3.6. MRSA-Vorkommen in verschiedenen Fachabteilungen	30
3.6.1. MRSA-Vorkommen operativer und nicht-operativer Stationen	30
3.6.2. MRSA-Vorkommen internistischer Stationen	32
3.7. Intensiv- zu Nicht-Intensivstationen & MRSA-Anteil	32
3.8. MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate	35
3.9. Einfluss auf die Liegedauer	36
3.10. Teildatenauswertung für den Zeitraum 1999-2001	36
3.11. Erstdatenergebnisse	37
3.12. MRSA-negativ entlassene Patienten	39

3.13.	Der MRSA-Nachweis: verschiedene Abstrichkombinationen	40
3.14.	Molekularbiologische Typisierung.....	42
3.14.1.	Epidemiestämme.....	42
3.14.2.	Cluster	44
3.14.3.	Ausbruchssituationen	47
3.15.	Molekular- und Mikrobiologische Testverfahren im Vergleich.....	48
4.	Diskussion	50
4.1.	Einleitung	50
4.2.	Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial	50
4.2.1.	Kolonisation / Infektion	50
4.2.2.	Nosokomial / Nicht-nosokomial	52
4.3.	Geschlecht	53
4.4.	Altersklassen	54
4.5.	Mortalität	55
4.6.	MRSA-Vorkommen in verschiedenen Fachabteilungen	57
4.7.	Intensiv- zu Nicht-Intensivstationen & MRSA-Anteil	58
4.8.	MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate	62
4.9.	Einfluss auf die Liegedauer	63
4.10.	Erstnachweisorte	64
4.11.	MRSA-negativ entlassene Patienten	66
4.12.	Verschiedene Abstrichkombinationen.....	67
4.13.	Molekularbiologische Typisierung.....	69
4.13.1.	Epidemiestämme.....	69
4.13.2.	Cluster	70
4.13.3.	Ausbruchssituationen	72
4.14.	Molekular- und Mikrobiologische Testverfahren im Vergleich.....	73
5.	Zusammenfassung.....	76
6.	Literatur.....	78
	Lebenslauf.....	87
	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Die historische Entwicklung zum Methicillin	1
Abb. 2: MRSA-Verbreitung in Europa lt. EARSS 2004	5
Abb. 3: Zeitliche Entwicklung von MRSA lt. PEG.....	6
Abb. 4: Mannitplatte mit Wachstum von MRSA / ORSAB mit MRSA-Wachstum	20
Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle, unterteilt in infizierte und kolonisierte Patienten nach Quartalen 1999-2004.	24
Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der mit MRSA infizierten und kolonisierten Patienten nach Quartalen 1999-2004.....	24
Abb. 7: Zeitliche Entwicklung von nosokomialen gegenüber mitgebrachten MRSA-Infektionen und –Besiedlungen nach Quartalen 1999-2004.	25
Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der Patienten, die MRSA nosokomial erworben bzw. mitgebracht haben nach Quartalen 1999-2004.	26
Abb. 9: Altersklassen des MRSA-Kollektivs mit Differenzierung nosokomial / nicht nosokomial.....	27
Abb. 10: Prozentualer Anteil der MRSA-Patienten unter allen stationär behandelten Patienten einer Altersklasse	28
Abb. 11: MRSA-Fälle pro Patienten im zeitlichen Verlauf, unterteilt in Nachweise auf chirurgischen und nicht-chirurgischen Stationen.....	31
Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle auf Intensivstationen pro 100 Patienten 1999-2004.....	33
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle auf Nicht-Intensivstationen pro 100 Patienten 1999-2004.....	33
Abb. 14: Anteil Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> -Isolate 2000-2004 im Vergleich zu den EARSS-Daten.	35
Abb. 15: MRSA-Erstnachweisorte nach nosokomial / nicht nosokomial.	38
Abb. 16: MRSA-Erstnachweisorte nach infiziert / kolonisiert	39
Abb. 17: Kombinationen von Abstrichorten und deren Nachweiswahrscheinlichkeit eines MRSA-Trägerstatus.....	41
Abb. 18: Kombinationen von Abstrichorten und deren Nachweiswahrscheinlichkeit eines MRSA-Trägerstatus bei Berücksichtigung von maximal einer Abstrichserie pro Patient.	42
Abb. 19: Anzahl der Epidemiestämme, verteilt auf ITS und Normalstationen.....	43
Abb. 20: Quartalsweiser zeitlicher Verlauf der unterschiedlichen Genotypen.....	44
Abb. 21: Absolute Anzahl der Epidemiestammisolate bei 3-Monats-Clustern	45
Abb. 22: Vorkommen der Epidemiestämme bei a) 2-Monats-Clustern b) 1-Monats-Clustern	46
Abb. 23: Prozentualer Anteil der typisierten MRSA-Isolate in 3-Monats-Cluster am jeweiligen Epidemiestamm.....	47
Abb. 24: Sensitivität der einzelnen MRSA-identifizierenden Testverfahren in %	49
Abb. 25: Sensitivität der einzelnen <i>Staphylococcus aureus</i> -identifizierenden Testverfahren in %	49

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Synonyme Bezeichnungen der einzelnen Epidemiestämme	8
Tabelle 2: 4-Wege-Schema zur Diagnosestellung MRSA-positiver Patienten.....	14
Tabelle 3: Erklärung nosokomial / nicht nosokomial.....	16
Tabelle 4: Erklärung Infektion / Kolonisation.....	17
Tabelle 5: Definition von MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate.....	17
Tabelle 6: Verarbeitungsschema der eingegangenen Patientenproben im Labor.....	19
Tabelle 7: Anzahl männlicher und weiblicher MRSA-Patienten hinsichtlich nosokomial / mitgebracht und infiziert / kolonisiert.....	27
Tabelle 8: Mortalität verschiedener Subgruppen.....	30
Tabelle 9: Anzahl aller Patienten (MRSA und Nicht-MRSA) und Patiententage des untersuchten Klinikums 1999-2004.	30
Tabelle 10: Anteil der medizinischen Fachgebiete an MRSA-Fällen pro 100 Patienten bzw. pro 1000 Patiententagen.....	31
Tabelle 11: p-Werte und prozentuale Verteilung von nosokomialem / mitgebrachtem MRSA bzw. mit MRSA infiziert / kolonisiert auf operativen und nicht-operativen Stationen.....	32
Tabelle 12: Häufigkeit der MRSA-Fälle 1999-2004; absolut, pro 100 Patienten und pro <i>S. aureus</i> -Fall 2000-2004.....	34
Tabelle 13: MRSA-Tage, Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle, Gesamtpatiententage sowie errechnete MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate.....	36
Tabelle 14: Merkmale der MRSA-Patienten 1999-2001	37
Tabelle 15: Absolute und relative Patientenzahl mit nosokomialem MRSA-Erwerb bzw. MRSA-Infektion der einzelnen Epidemiestämme	43
Tabelle 16: Verteilung der MRSA-Isolate-Anzahl pro Cluster, differenziert nach 3-, 2- und 1-Monatsclustern	45
Tabelle 17: Vorkommen von Epidemiestämmen bei Ausbrüchen unter Berücksichtigung der einbezogenen MRSA-Isolate.	48

Abkürzungsverzeichnis

CDC	Center of Disease Control
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EMRSA	Epidemic MRSA
GUT	Genitourethraltrakt
ITS	Intensivstation
MLST	Mult-Locus-Sequenz-Typisierung
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PBP	Pencillinbindeprotein
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
RKI	Robert Koch-Institut
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SMRSA	Sporadic MRSA
ST	Sequenz-Typisierung
VISA	Vancomycin-intermediär-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>

1. Einleitung

1.1. Penicillin – Ursprünge und Nachfolger

„That’s funny“, ist eine mögliche von zahlreichen in der Literatur beschriebenen Reaktionen, die Sir Alexander Fleming (1881-1955) 1928 äußerte, nachdem er, aus dem Urlaub zurückgekehrt, eine Entdeckung mit weltweit spürbaren Folgen machte. Auf einer Agarplatte hatten sich während seiner Abwesenheit einige Sporen eines unbekanntes Schimmelpilzes gebildet. Bei Zugabe von Staphylokokken-Bakterien bildete sich um den Pilz ein Hemmhof. Somit wurden dem Pilz, im Nachhinein als *Penicillium notatum* erkannt, antibakterielle Eigenschaften zugestanden [1]. Es war die Geburtsstunde des Penicillins, das schließlich 1941 als Penicillin G in die Therapie eingeführt wurde.

Auf Grund des Auftretens von Resistenzen und dem Anspruch auf erweiterte Wirkungsspektren folgten einige Jahre später die Aminopenicilline, 1953 die ersten Cephalosporine, die erste Antibiotikaklasse, die nicht von Penicillinase(= β -Lactamase)-bildenden Bakterienstämmen inaktiviert wurde [2, 3].

Dieses Auftreten von β -Lactamasen-bildenden Bakterien führte zur notwendig gewordenen Entwicklung von β -Lactamase-Inhibitoren wie Clavulansäure. Das Erscheinen von Penicillinase-bildenden Staphylokokken führte schließlich zur Einführung Penicillinase-fester Antibiotika wie 1959 des Methicillins [4].

Penicillin-Entdeckung (1928) → Penicillin G (1941) → Clavulansäure,
Cephalosporine (1953) → Methicillin (1959) / Oxacillin (1960) (→ Ampicilline (1962))

Abbildung 1: Die historische Entwicklung zum Methicillin

Später wurde dieses zu den heute aktuellen Isoxazolylpenicillinen, wie z.B. Oxacillin, weiterentwickelt.

1.2. *Staphylococcus aureus*

1.2.1. Geschichte

Entdeckt wurde *Staphylococcus aureus* 1878 von Robert Koch [5]. Es handelt sich bei dem Erreger um ein weit verbreitetes, hoch virulentes, grampositives Bakterium, das sich in Haufen zusammenlagert, fakultativ anaerob wächst, sich in ihren Überlebensbedingungen recht anspruchslos zeigt und relativ schnell Resistenzen

entwickelt. *S. aureus* ist einer der bedeutendsten nosokomialen Krankheitserreger. Ihm werden, vor allem auf Intensivstationen, bis zu 30% aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen zugeschrieben. Es kommt vor allem zu Pneumonien und anderen Infektionen des Respirationstraktes, Septikämien und postoperativen Wundinfektionen [6-12]. Infektionen verlaufen meistens akut und pyogen und können, vor allem unbehandelt, in umliegendes oder, mittels Bakteriämie, in entferntes Gewebe streuen [13].

Die Letalität der Staphylokokkensepsis lag bis zur Einführung der ersten Penicillin-Antibiotika während des 2. Weltkrieges zwischen 53 und 91% [14]. Die Therapiemöglichkeit mit Penicillin zu Beginn der 40er Jahre brachte eine deutliche Reduktion, wobei sich allerdings schon innerhalb der folgenden drei Jahre die ersten Penicillinase-bildenden Stämme entwickelten [15-17]. *S. aureus* entwickelte sich ab den 60er Jahren zu einem pandemischen Problemkeim, der vor allem für nosokomial erworbene Infektionen verantwortlich war [17, 18]. Aktuell liegt die Letalität der Staphylokokkensepsis bei ca. 15% [19].

1.2.2. Virulenzfaktoren & Toxine

S. aureus verfügt über zahlreiche Virulenzfaktoren.

So wirkt der auf der Zellwand ansässige Clumpingfaktor als Rezeptor für Fibrinogen, was vor allem eine Anlagerung an verletztes Gewebe ermöglicht. Die Koagulase bewirkt eine direkte Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin, was z.B. im Falle eines Abszesses zur Ausbildung einer Fibrinkapsel führen kann.

Die Abgrenzung des Koagulase-positiven *S. aureus* gegenüber den Koagulase-negativen Staphylokokken, wie *S. epidermidis* oder *S. haemolyticus*, erfolgt durch die Fähigkeit von *S. aureus*, Kaninchenplasma zu koagulieren. *S. aureus* ist der einzige im Menschen vorkommende Erreger, der Koagulase produziert.

Protein A dient als Rezeptor für die Fc-Fragmente von Immunglobulinen, wodurch ein Anlagern der Makrophagen an eben dieses Fc-Fragment unterbunden wird [20].

Fibronektin-bindende Proteine und weitere Enzyme, u. a. DNasen, Proteasen, Kollagenasen, Lipasen oder Hyaluronidasen sowie verschiedene Hämolsine und Leukozidine sind weitere Virulenzfaktoren des *S. aureus* [21-24].

Zusätzlich zu den genannten Virulenzfaktoren produziert *S. aureus* eine Reihe von Toxinen, wie Enterotoxine, Exfoliatine und das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin [23, 25]

Insgesamt ist *S. aureus* fähig, mehr als 34 verschiedene extrazelluläre Proteine zu produzieren [22]. Zusätzlich wird die Gefährlichkeit von *S. aureus* durch seine allgegenwärtige Anwesenheit gesteigert.

1.2.3. Besiedlung

Der hauptsächliche Besiedlungsort beim Menschen ist die Nase, genauer das Vestibulum nasi. Etwa 20% der Bevölkerung sind dauerhaft besiedelt, weitere 60% periodisch und die restlichen 20% niemals [26]. Einer möglichen Infektion geht in den meisten Fällen diese nasale Besiedlung voraus [27]. Weitere häufige Besiedlungsorte sind vor allem der Rachen, die Leiste und das Perineum [24, 28]. Zu den Risikofaktoren einer Besiedlung mit *S. aureus* gehören u. a. der Diabetes mellitus Typ I, das Benutzen von Nadeln (z. B. bei Drogenabusus), die Hämodialyse, AIDS sowie chirurgische Eingriffe [20]. (Nosokomiale) Infektionen von *S. aureus* werden u. a. mit übertriebenem Einsatz von Antibiotika, unzureichender Händedesinfektion, nasaler Kolonisation mit *S. aureus*, personell unterbesetzten Stationen, hohem Alter, männlichem Geschlecht und einem hohen Prozentsatz besiedelten medizinischen Personals in Verbindung gebracht [29-31]. Grundlage für eine Infektion ist eine Verletzung der Haut- bzw. Schleimhautbarriere, der ein komplexes Wechselspiel zwischen Virulenzfaktoren und Abwehrmechanismen des infizierten Organismus folgt [20]. Neben der Problematik der schwierigen Therapiemöglichkeiten ist eine Infektion mit *S. aureus* zudem mit deutlich erhöhten Kosten verbunden [32, 33]. Auch außerhalb des Krankenhauses spielt *S. aureus* eine bedeutende Rolle als Erreger von Infektionen, so z. B. bei Endokarditiden, Pneumonien, septischen Arthritiden, Meningitiden, Hautinfektionen oder hämatogenen Osteomyelitiden [32, 34]. Weitere wichtige klinische Manifestationen von *S. aureus* sind lokale Erscheinungen wie der bereits erwähnte Abszess, aber auch Empyeme und die großblasige Impetigo contagiosa.

1.2.4. Übertragung

Übertragen wird der Erreger durch Schmierinfektion, wobei vor allem medizinisches Personal, das dabei nicht zwingend kolonisiert sein muss, als Übertragungsvektor fungiert [20]. Der Anteil des mit *S. aureus* besiedelten medizinischen Personals liegt je nach Studie und Krankenhaus zwischen 20% und 90% [29, 35, 36]. Häufig erfolgt

die Übertragung jedoch auch endogen. Sehr selten ist die Tröpfchenübertragung [29].

S. aureus kann auch an der Oberfläche von Gegenständen für Tage bis Wochen überleben, die so eine signifikante Rolle bei der Übertragung spielen können, wenn die Händedesinfektion nicht durchgeführt wird [37, 38].

1.2.5. Therapie

Die jeweilige Therapie ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung, jedoch ist *S. aureus* primär empfindlich gegenüber den meisten β -Laktam-Antibiotika, sowie gegenüber Makroliden, Clindamycin, Fosfomycin, Glycopeptiden, Rifampicin und Fusidinsäure. Penicillin ist das Mittel der Wahl, wenn keine Resistenz vorliegt [20]. Hierbei hat sich vor allem beim Einsatz in der Klinik die Bildung von Penicillinasen zu einem großen Problem entwickelt. Mittlerweile bilden bis zu 90% aller *S. aureus*-Stämme im Krankenhaus Penicillinasen [17, 20, 37, 39]. Eine Möglichkeit zur Überwindung dieses Resistenzmechanismus ist die zusätzliche Gabe von β -Laktamase-Hemmern, wie Clavulansäure oder Sulbaktam oder Isoxazolympenicillinen wie dem Oxacillin, die von den Penicillinasen nicht hydrolysiert werden. Ein weiteres großes Problem wird durch einen anderen Resistenzmechanismus hervorgerufen. Dieser beruht auf der Bildung eines veränderten Penicillinbindepoteins (PBP), dem PBP 2a, welches eine deutlich herabgesetzte Affinität zu β -Laktam-Antibiotika aufweist. Dieser Mechanismus ist Grundlage für die Bildung vom Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) [40].

1.3. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

1.3.1. Definition

Definiert wird MRSA über das Vorliegen des *mecA*-Genes, welches das PBP 2a kodiert. Auf Grund seiner historischen Rolle wird weiter von MRSA gesprochen, obwohl die Erreger auf Oxacillin-Empfindlichkeit getestet werden [41]. Gelegentlich wird somit auch von ORSA (Oxacillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) statt von MRSA gesprochen.

Ist ein *S. aureus* sensibel gegenüber Oxacillin bzw. Methicillin, spricht man von einem MSSA (Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*).

1.3.2. Geschichte & Entwicklung der MRSA-Situation

1961 wurden die ersten Arbeiten veröffentlicht, die sich mit In-vitro-Resistenzen des neu entwickelten Penicillinase-festen Celbenin - später unter Methicillin bekannt - befassten und gleichzeitig vor dem Auftreten von klinisch bedeutsamen Stämmen warnten [42, 43]. Kurze Zeit später traten die ersten klinisch relevanten Fälle von MRSA auf [44].

MRSA breitete sich wahrscheinlich von England ausgehend über Europa und weitere Teile der Erde aus [45-48].

Im Verlauf der MRSA-Ausbreitung zeigte sich hinsichtlich des Schweregrades der Ausbreitung und ihrer Entwicklung in den betroffenen Ländern ein uneinheitliches Bild, was sich bis heute fortgesetzt hat [49, 50]. Die Verbreitung von MRSA aus dem Jahr 2004 in Europa ist Abbildung 2 zu entnehmen.

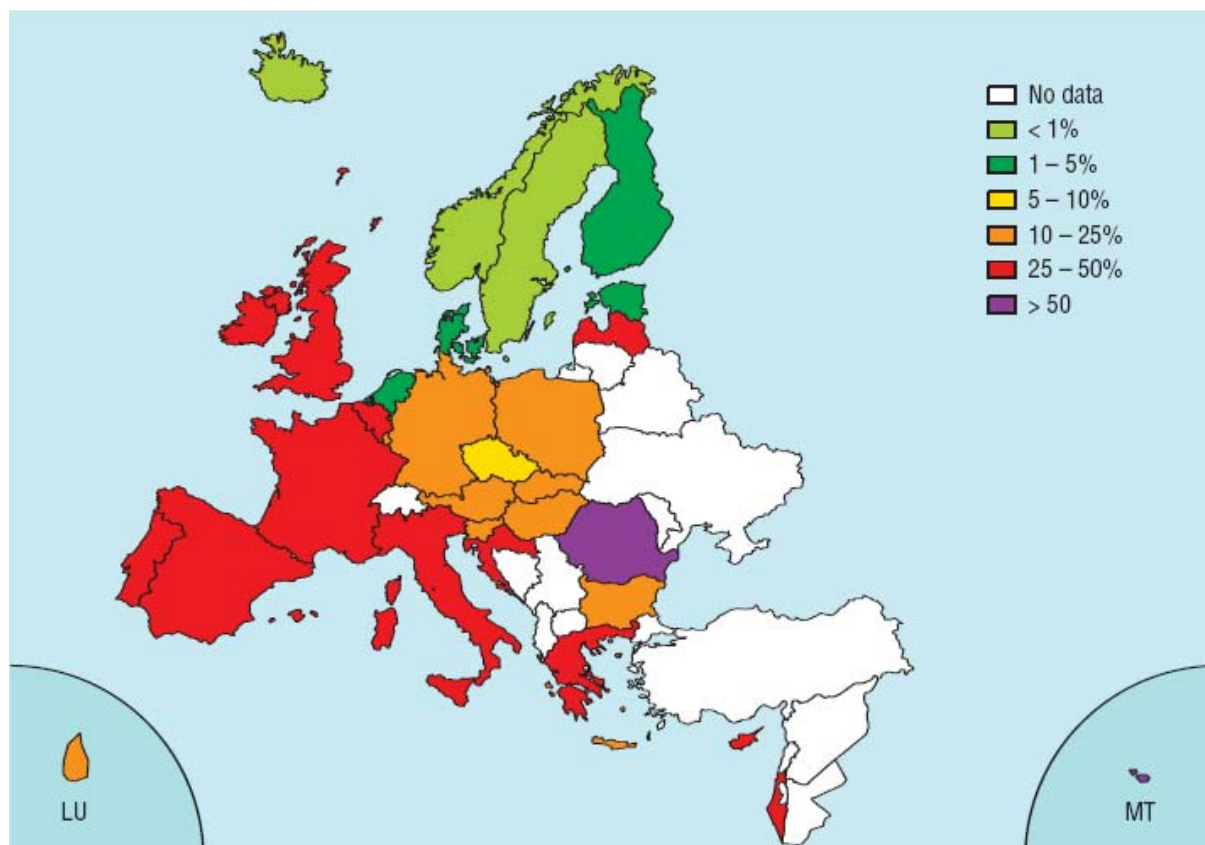
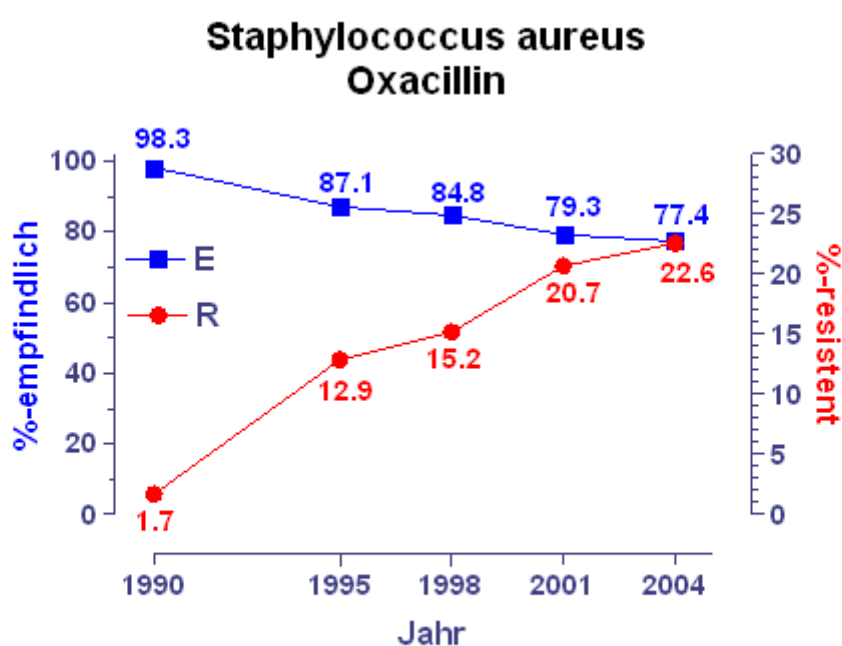


Abbildung 2: MRSA-Verbreitung in Europa lt. EARSS 2004

Offensichtlich sind die Erfolge der Staaten, die mit ihrer MRSA-Politik und überlegtem Einsatz von Antibiotika im Vergleich deutlich niedrigere MRSA-Quoten vorweisen. Diesbezüglich können Länder wie die Niederlande sowie die skandinavischen Staaten einen MRSA-Anteil von teilweise unter 1% vorweisen [50, 51]. Mit Anteilen

von 20 bis 60% kaum noch beherrschbar erscheint das Problem MRSA dagegen in zahlreichen europäischen Staaten (England, Frankreich, Italien, Spanien, Portugal), die höchsten Quoten weltweit erreichen Japan, Taiwan, Hongkong und auch Indien mit mehr als 70% [50, 52-56].

Deutschland, das vor einigen Jahren noch bei einem Anteil von ca. 5% lag, zeigt in den letzten Jahren eine stark zunehmende MRSA-Verbreitung auf über 20% (siehe Abbildung 3) [57-59]. Intensivstationen weisen einen deutlich höheren MRSA-Anteil auf [10, 50, 60].



Grenzwerte: Sensibel: ≤ 1 Resistent: > 1 mg/l (DIN 58940)
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie: AG "Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz"

Abbildung 3: Zeitliche Entwicklung von MRSA lt. PEG [61]

Besonders problematisch stellten sich MRSA-Ausbrüche ab Mitte der 70er Jahre dar, bei denen die Stämme mehr und mehr Resistenzen, u. a. neben Methicillin auch gegen Aminoglykoside erworben hatten [62].

Im Vergleich zu großen (Lehr-) Krankenhäusern haben kleinere Krankenhäuser niedrigere MRSA-Quoten mit weniger variablen MRSA-Genotypen [63, 64]. Neben den deutlich verlängerten Krankenhausverweildauern führt MRSA auch zu deutlich erhöhten Kosten [39, 65-67].

Neben den Kliniken sind auch andere Einrichtungen, wie z. B. Alten- und Pflegeheime, von der MRSA-Problematik betroffen. Die Prävalenz reicht hierbei von

mehr als 50% in den USA, über 30% in Japan zu 0% in den Niederlanden, bei 1-3% in Deutschland. Jedoch ist die Gefahr MRSA-bedingter Erkrankungen hier deutlich geringer als in Akutkrankenhäusern und die Präventionsmaßnahmen dementsprechend zurückhaltender [7, 68].

1.3.3. Resistenzmechanismus und Genetik

Bereits als die ersten MRSA-Stämme *in vitro* isoliert werden konnten, wurde ersichtlich, dass es sich bei dem Resistenzmechanismus von MRSA im Unterschied zu dem der Penicillinase-bildenden Stämme um eine so genannte intrinsische Resistenz handelte [43].

Kodiert wird der Resistenzmechanismus durch das namensgebende *mecA*-Gen, welches Bestandteil des Staphylococcal cassette chromosome *mec*-Elements (SCC*mec*) ist. Durch die Integration des SCC*mec*-Elements wird aus dem Methicillin-sensiblen *S. aureus* ein MRSA. Bisher konnten die SCC*mec*-Typen I bis IV nachgewiesen werden, wobei die Typen I bis III vor allem von in Krankenhäusern nachgewiesenen MRSA-Stämmen und Typ IV vor allem von MRSA-Stämmen außerhalb von medizinischen Einrichtungen getragen werden [69].

Bei dem *mecA*-Gen handelt es sich um das Strukturgen für das Penicillinbindeprotein 2a (PBP2a). Sowohl sensible als auch resistente *S. aureus*-Stämme kodieren für vier PBPs, die in der Lage sind, β -Laktam-Antibiotika kovalent zu binden und dann zu Störungen in der Zellwandsynthese und dem Absterben beider Bakterien zu führen. Bei Methicillin-resistenten Isolaten kann das PBP 2a mit seiner sehr niedrigen Affinität für β -Laktam-Antibiotika die für das Überleben notwendigen Funktionen der anderen PBPs übernehmen [70]. Diese Art der Resistenz, bei der die Erreger ungestört von den β -Laktam-Antibiotika ihre Zellwand aufbauen können, nennt man dann intrinsische Resistenz.

Zur vollen Ausbildung der Resistenz kommt es nur durch die Anwesenheit anderer chromosomal kodierter Gene, vor allem der 6 sog. *fem*-Faktoren. Es ist vor allem *femA*, in geringerem Maße jedoch auch *femB*, dessen Fehlen zu einer eingeschränkten Methicillin-Resistenz führen.

1.3.4. MRSA-Klone. Ausbreitung und Folgen

Im Laufe der letzten vier Jahrzehnte haben sich immer mehr MRSA-Klone mit immer weiter zunehmenden Resistenzen, sei es durch Mutation oder durch Aneignung

exogener Gene, entwickelt [71]. Diese Klone unterstützen durch ihre interkontinentale Ausbreitung die allgemein bedrohliche Verbreitung von MRSA über den Erdball [72]. Murchan et al. konnten diese Entwicklung 2003 für Europa belegen [73].

In Deutschland dominieren aktuell vier Epidemiestämme in den Krankenhäusern, wobei die einzelnen Stämme früher nach ihrem Herkunftsort bezeichnet wurden. Heute werden die Stämme über das Ergebnis der Multi-Locus-Sequenz-Typisierung (MLST), einer Sequenz-basierten Typisierung, als international einheitliche Nomenklatur, oder über die Spa-Typisierung, einer DNA-Sequenz-Typisierung des Staphyloccoccus-Protein-A-Gens, eingeordnet [74-76]. Es handelt sich um den „Berliner“ (ST 45)-, den „Barnimer“ (ST22)-, den „Süddeutschen“ (ST228)- und den „Rhein-Hessen“ (ST5)-Epidemiestamm, wobei der „Süddeutsche“ Stamm deutlich häufiger auf Intensivstationen auftritt [57, 77].

Tabelle 1 stellt die genannten vier MLST-Typen den korrespondierenden häufigsten Spa-Typen gegenüber.

Tabelle 1: Synonyme Bezeichnungen der einzelnen Epidemiestämme

Bezeichnung nach Herkunftsort	MLST	Spa
Berliner Epidemiestamm	ST 45	t004, t038, t065
Barnimer Epidemiestamm	ST 22	t032, t022, t005
Süddeutscher Epidemiestamm	ST 228	t001
Rhein-Hessen Epidemiestamm	ST 5	t002, t045

In den vergangenen Jahren haben sich die jüngeren Epidemiestämme mit beschränktem Resistenzphänotyp gegen die älteren Stämme mit breitem Resistenzphänotyp durchgesetzt. Resistenzen gegenüber Gentamicin, Tetrazyklin und Makroliden waren rückläufig.

Der „Hannoversche“ (ST254)- und der „Norddeutsche“ (ST247)-Epidemiestamm spielen kaum eine Rolle [57, 78].

Von besonderer Wichtigkeit ist die Kenntnis von MRSA-Epidemiestämmen in Fällen gehäuftem Auftretens von MRSA. Nur mittels der Typisierung kann herausgefunden werden, ob es sich in solch einem Szenario um eine zufällige Häufung von MRSA-Fällen handelt oder ein epidemiologischer Zusammenhang im Sinne der nosokomialen Ausbreitung eines bestimmten Epidemiestammes besteht.

Ob die Evolution dieser MRSA-Stämme auf einem einzelnen Klon, der sich vor mehr als 40 Jahren *mecA* aneignen konnte, beruht, wird auch heute noch kontrovers diskutiert [45, 79, 80].

1.3.5. Therapeutische Ansätze

Die bei *S. aureus* für gewöhnlich durchgeführte Therapie mit β -Laktam-Antibiotika darf bei Vorliegen einer MRSA-bedingten Erkrankung auf Grund der sich auf die zu schwache Affinität gegenüber PBP 2a begründende Resistenz nicht erfolgen.

Bei weiteren Antibiotikaklassen, wie Aminoglykosiden, Makroliden, Tetrazyklinen und auch Lincosamiden, liegen in der Regel ebenfalls Resistenzen vor [81-84].

Das Antibiotikum der ersten Wahl bei Infektionen mit MRSA ist das seit 1956 verfügbare Glycopeptid Vancomycin, möglicherweise – z. B. bei notwendiger Gewebegängigkeit - in Kombination mit Rifampicin.

Als Therapiealternative kommen vor allem das Oxazolidinon Linezolid, das Glycylcyclin Tigecyclin sowie zyklische Lipopeptid Daptomycin in Frage [83, 85-87].

Seit Mitte der 80er Jahre können nasal kolonisierte MRSA-Träger topisch mit Mupirocin behandelt werden. Die nasale Sanierung soll eine Reduzierung der Kolonisation an anderen Körperstellen nach sich ziehen, dies vor allem bei Epidemien und Patienten mit hohem Risiko für eine mögliche MRSA-Infektion [34, 88]. Der Einsatz wird jedoch vor allem bei multimorbiden und mehrfach kolonisierten Patienten in Frage gestellt [89]. Besteht neben der nasalen Besiedlung auch eine MRSA-Infektion an anderer Körperstelle, kann die Kombination aus topischer Mupirocin- und systemischer Vancomycingabe versucht werden [90].

Vermieden werden sollten vor allem der längerfristige Mupirocineinsatz als auch der Einsatz in Einrichtungen mit endemischem Auftreten von MRSA [91].

Auch beim Mupirocin besteht das Problem der Resistenzentwicklung [92]. Bisher liegen vornehmlich Fälle von low-level und nur wenige Fälle mit high-level Resistenzen vor [93, 94].

1.3.6. Neue Resistenzen

Nachdem die Glycopeptide als einzige bakterizid wirkende Antibiotikagruppe im Kampf gegen MRSA zur Verfügung standen, kam es 1996 erstmalig zum Auftreten eines MRSA-Stammes mit intermediärer Vancomycin-Empfindlichkeit, eines VISA (Vancomycin-intermediär-sensibler *S. aureus*) in Japan [95]. Infektionen mit VISA-Stämmen sind aktuell noch selten, wobei entsprechende Berichte über deren Vorkommen aus fast allen Erdteilen vorliegen, darunter auch aus Deutschland [71, 96-98].

Zuletzt kam es zum Auftreten von MRSA-Stämmen mit Vancomycin-Resistenz (VRSA). Diese konnten in den USA im Rahmen einer Infektion mit VRSA erstmals 2002 nachgewiesen werden, wobei VRSA die übertragbare Glykopeptidresistenz (*vanA*-Gen) der Vancomycin-resistenten Enterokokken erworben hatte [99].

Seit ca. 2000 treten bei der nicht hospitalisierten Bevölkerung sog. „community acquired MRSA“ (cMRSA) auf, von denen zunächst vom nordamerikanischen Kontinent, später auch aus Europa berichtet wurde. Die Resistenz ist zumeist auf Oxacillin und maximal zwei weitere Antibiotika beschränkt, betrifft jedoch Patienten ohne vorherigen Krankenhaus- oder Heimaufenthalt, die dann offensichtlich in der Normalbevölkerung besiedelt wurden. Gefürchtete durch cMRSA hervorgerufene Infektionen sind vor allem solche der Haut und Weichteile [24, 100].

1.3.7. Kolonisation und Infektion

Der Hauptbesiedlungsort für MRSA ist, wie auch bei MSSA, die Nase. Die Nase ist der Ort, der in den meisten Einrichtungen zur erfolgversprechenden Identifizierung von MRSA-Trägern beim Eingangsscreening genutzt wird. Häufig ist die intranasale Besiedlung mit MRSA Ausgangspunkt für eine spätere Infektion mit MRSA [88, 101]. Häufig besiedelte Orte sind außerdem Wunden, der Rachen, die Leiste sowie der perineal-rectale Bereich [102, 103]. Im Falle einer Infektion sind es vor allem Blut, Wunden (auch Katheter), sowie die Lunge [82, 104-106].

Die Risikofaktoren, mit einem MRSA kolonisiert bzw. infiziert zu werden, entsprechen weitgehend den Risikofaktoren für MSSA. Einige Faktoren, wie das männliche Geschlecht, ein Lebensalter > 80 Jahre, kürzlich vorangegangene Antibiotikatherapien und Krankenhausaufenthalte (vor allem bei einem hohen Grad an kolonisiertem Patientenkontinuum), periphere Gefäßerkrankungen, Steroidtherapie, das Vorkommen invasiv gelegter Zugänge, Hautwunden – die zudem die Dauer der Besiedlung deutlich zu verlängern scheinen -, eine hohe Rate bei der Bettenbelegung, ein längerer aktueller Krankenhausaufenthalt und vor allem vorherige Krankenhausaufenthalte prädisponieren ganz besonders für eine Besiedlung mit MRSA [10, 31, 38, 60, 107-112]. Die mögliche Entwicklung einer MRSA-Sepsis steht vor allem im Zusammenhang mit intravaskulärer Katheterisierung [113].

Die Risikofaktoren für eine Infektion ähneln denen für eine Kolonisation. Es handelt sich hierbei allerdings in erster Linie um erhöhtes Alter, vorausgegangene

Infektionen, längere Krankenhausaufenthalte, hohen Antibiotikaverbrauch sowie den Einsatz von Kathetern [104, 113, 114].

1.3.8. Übertragung & Vorkommen

Der hauptsächliche Übertragungsweg geht von einem neu aufgenommenen Patienten aus, der mit MRSA besiedelt ist. Von diesem wird der MRSA-Stamm über die Hände des medizinischen Personals als Vektor an einen anderen Patienten „weitergereicht“ [60, 115, 116].

Der Umgang mit MRSA-Trägern stellt im Allgemeinen für gesunde Menschen, und somit auch Familienmitglieder, vor allem in einer Antibiotika-freien Umgebung keine Gefahr der Übertragung dar [34, 117, 118]. Die mittlere Besiedlungsdauer mit MRSA liegt bei etwa 3,5 Jahren, obwohl hier die einzelnen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten [102, 117, 119].

Betroffen von einer MRSA-Besiedlung sind - wie bei anderen zumeist nosokomialen Keimen - mit bis zu zwei Dritteln vor allem intensivpflichtige Patienten [10, 11, 50, 60, 108].

Die hohe Dichte an MRSA-Trägern auf den besagten Stationen ist allerdings nicht nur Folge vom nosokomialen Übertragen der Erreger. Zusätzliche Aspekte sind der hohe Patientenanteil, der das Krankenhaus – oftmals ohne entsprechende klinische Zeichen - bereits kolonisiert betritt, sowie der bestehende Antibiotika-Selektionsdruck, der zur Auslese resistenter Erreger führt.

Auch gesunde Menschen in häuslicher Umgebung können besiedelt sein, allerdings müssen diese weder mit Antibiotika behandelt werden noch sollte deren Trägerstatus als Krankheit gewertet werden [120].

1.3.9. Prävention

Neben auf den jeweiligen Standort zugeschnittenen Hygienebestimmungen ist zur Prävention von MRSA-Übertragung und MRSA-Ausbrüchen das Einhalten hygienischer Standardmaßnahmen von oberster Bedeutung. Eine wichtige Maßnahme zur Reduzierung der nosokomialen Übertragung von MRSA ist die Kontaktisolierung. Mit MRSA besiedelte Patienten sollten auf jeden Fall in Einzelzimmern untergebracht werden bzw. mit anderen MRSA-Trägern in einem Zimmer untergebracht werden (Kohortenisolierung). Beim Umgang mit diesen Patienten sollte das medizinische Personal auf den Einsatz von Einmal-

Handschuhen zurückgreifen und vor allem bei Verlassen des Zimmers eine ausreichende Händedesinfektion durchführen [115, 116].

Abhängig von der Lokalisation der Besiedlung sollten zudem zusätzliche Maßnahmen wie das Tragen eines eigens für diesen Zweck zu verwendenden Kittels oder das Verwenden eines Mundschutzes ergriffen werden. Dies sollte immer bei patientennahen, kontaminationsträchtigen Tätigkeiten sowie bei Verbrennungen, ausgedehnten Hautläsionen, Besiedlungen des unteren Respirationstraktes und unzureichend verbundenen Wunden durchgeführt werden [34, 115, 121].

Ein ebenso wichtiger Ansatzpunkt zur Eindämmung von MRSA ist das Aufstellen möglichst kosteneffektiver krankenhauserinterner Kontrollinstanzen. Besonders effektiv ist hierbei das MRSA-Screening von Hochrisikopatienten bei Krankenhausaufnahme [66]. Ebenso als Maßnahme zur Reduktion nosokomialer Infektionen nachgewiesen ist die Surveillance zur Erfassung des Verbreitungsgrades von MRSA [116, 122]. Zahlreiche Studien bestätigen die Effektivität solcher Maßnahmen [60, 82, 106, 114, 123-126].

Hinsichtlich der Prävention einer weiteren MRSA-Ausbreitung ist es ebenso von großer Wichtigkeit, solche neu aufgenommenen Patienten herauszufiltern, die nach ihrem letzten Krankenhausaufenthalt als MRSA-positiv entlassen worden waren oder aus Einrichtungen kommen, in denen MRSA eine endemische Rolle spielt [34].

Je nach vergangener Zeit seit seinem letzten Krankenhausaufenthalt, vorliegenden Risikofaktoren und den Ergebnissen der bei Neuaufnahme durchgeführten Abstrichserien sollte der Patient im begründeten Verdachtsfall als MRSA-positiv umgehend isoliert werden [127].

Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beurteilung der MRSA-Situation an einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung.

Es wurde in diesem Rahmen die Entwicklung von MRSA über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet.

Die wichtigsten epidemiologischen Aspekte von positiv auf MRSA getesteten Patienten wurden untersucht.

Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden zudem Daten zu Ausbrüchen, zur Bewertung von Screeninglokalisationen und zur Sensitivität verschiedener Testverfahren erfasst und ausgewertet.

Zusätzlich wurden eine Diskussion mit bisherigen Studien durchgeführt und klinische Konsequenzen besprochen.

2. Material & Methoden

2.1. Untersuchungszeitraum und Patientenherkunft

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sämtliche in einem Universitätsklinikum mit 1100 Betten, davon 100 Intensivbetten, erstmals im Laufe des Zeitraumes vom Januar 1999 bis zum Dezember 2004 positiv auf MRSA getesteten, stationär aufgenommenen Patienten erfasst. Die so auf MRSA positiv getesteten Patienten werden im Laufe der Arbeit als MRSA-Patient bzw. als MRSA-Fall bezeichnet.

Bei dem Universitätsklinikum handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit – bis auf eine orthopädische Abteilung - allen medizinischen konservativen und chirurgischen Disziplinen inkl. Transplantationsmedizin und Neonatologie.

Während die Untersuchung über sechs Jahre lief, wurde eine intensivere Evaluation von Teildaten für den Zeitraum 1999-2001 vorgenommen. In diesen drei Jahren wurden die Daten hinsichtlich der jeweiligen MRSA-Besiedlungsorte unter Berücksichtigung der durchgeführten Abstrichserien sowie der molekularbiologischen und mikrobiologischen Eigenschaften des jeweiligen MRSA-Stammes untersucht.

Als Abstrichserie definiert war das zeitgleiche Erfassen eines möglichen MRSA-Trägerstatus an verschiedenen Körperstellen (Nase, Rachen, Leiste, Perineum, Wunde etc.).

Erfasst wurden sowohl Daten von Patienten, die bereits bei Aufnahme besiedelt waren und im Laufe Ihres Krankenhausaufenthaltes weitere Abstriche bekommen haben, als auch von solchen Patienten, die im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes MRSA-positiv wurden.

Ein Patient wurde als MRSA-negativ entlassen, wenn er während seines stationären Aufenthaltes nach der letzten positiven MRSA-Abstrichserie - d. h. mindestens ein Abstrich der Serie war positiv - drei negative Abstrichserien in Folge an drei verschiedenen Tagen aufweisen konnte.

Kam es in einem anderen Krankenhaus zum Erstdnachweis des MRSA, wurde der erste MRSA-Nachweisort im Studienkrankenhaus als Erstdnachweisort berücksichtigt. Die entsprechende Lokalisation am Körper, an der der MRSA-Nachweis erstmals in dem untersuchten Krankenhaus erbracht wurde, wurde dementsprechend als Erstdnachweisort bezeichnet.

Erstdnachweise erfolgten entweder als Zufallsbefund im Rahmen eines vom zuständigen mikrobiologischen Institut durchgeführten Routineabstriches, bei Patienten, deren MRSA-Besiedlung bereits von einem vorherigen stationären Aufenthalt bekannt war, als Screeningergebnis bei Krankenhausaufnahme oder als Ergebnis einer vom zuständigen Institut für Hygiene durchgeführten standardgerechten Abstrichserie eines Kontaktpatienten eines MRSA-positiven Patienten (siehe Tabelle 2).

Als Kontaktpatienten wurden alle Patienten definiert, die in den letzten 7 Tagen vor dem Nachweis eines MRSA in einem Zimmer mit dem jeweiligen MRSA-Patienten lagen.

Tabelle 2: 4-Wege-Schema zur Diagnosestellung MRSA-positiver Patienten

<u>MRSA bei Aufnahme bekannt</u> (wg. Wiederaufnahme oder Erstdnachweis in einem anderen Haus)	<u>Screening bei Aufnahme</u>	<u>Zufallsbefund der Mikrobiologie</u>	Kontaktpatient (Definition s. o.)
↓	↓	↓	↓
↓	↓	Information an Hygiene	↓
↓	↓	↓	↓
Abstrichserien Institut für Hygiene und Umweltmedizin	Abstrichserien Institut für Hygiene Und Umweltmedizin	Abstrichserien Institut für Hygiene und Umweltmedizin	Abstrichserien Institut für Hygiene und Umweltmedizin

2.2. Erfassung der Abstrichserien

Von 1999-2001 wurden alle vom Stationspersonal durchgeführten Abstriche an MRSA-positiven Patienten mit nachweisbarem mikrobiologischen Wachstum berücksichtigt. Ab 2002 wurde ausschließlich der Erstnachweis eines MRSA-positiven Patienten berücksichtigt.

Die überwiegende Zahl der MRSA-Patienten bis Dezember 2001 bekam im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes mehrere Kontrollabstrichserien. Die Häufigkeit und der Umfang der Kontrollserien wurden individuell von den Stationen durchgeführt, wobei Empfehlungen vom Institut für Hygiene vorlagen.

Der Ablauf bei der Erfassung der Abstrichserien sah u. a. vor, bei MRSA-positiven Patienten bei jedem durchzuführenden Abstrich grundsätzlich Nase, Rachen, Leiste, Perinealbereich und den Ort des Erstnachweises auf MRSA-Besiedlung hin zu untersuchen. Das Wort „Besiedlung“ wird benutzt als Zusammenfassung der Begriffe „kolonisiert“ und „infiziert“.

Im Februar 2000 wurde auf den Intensivstationen des Studienkrankenhauses ein Routinescreening der Nase eingeführt.

Eine (Kohorten)Isolation der Patienten war obligat und wurde nach drei zusammenhängenden negativen Abstrichserien an drei oder mehr aufeinander folgenden Tagen wieder aufgehoben. Im Verlauf dieser Arbeit werden diese Patienten, sowie Patienten ohne jeglichen Nachweis einer Besiedlung mit MRSA als MRSA-negativ bezeichnet. Als Empfehlung sind diese Abläufe im Hygienehandbuch der Klinik niedergelegt, auf internationalen Empfehlungen beruhend [39, 116, 128]. Erfasst wurden in dieser Arbeit die erwähnten Routineabstrichorte, und zusätzlich wurden bei Bedarf (Kontroll-)Abstriche an den Lokalisationen Rectum (hierunter fielen auch aus Stuhl gewonnene Ergebnisse), Wunde, Tracheostoma, tiefe Atemwege, Blut, Urin, sowie Genitourethraltrakt (GUT) durchgeführt.

Ergaben die Untersuchungen seitendifferente Ergebnisse, wie z. B. einen MRSA-positiven Leistenabstrich links und einen MRSA-negativen Leistenabstrich rechts, so wurde dieser Abstrich als MRSA-positiv bewertet.

Alle Untersuchungen der Abstriche wurden in einem Labor der Hygiene durchgeführt. Die Ausnahme stellen einige MRSA-Erstnachweise der Mikrobiologie dar, wobei alle Isolate im Labor der Hygiene nachuntersucht wurden.

2.3. Erfassung weiterer Patientendaten

Von jedem erfassten MRSA-Patienten wurden folgende weitere Daten erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Aufnahmetag
- Aufnahmedatum
- Aufnahmestation (unter spezieller Berücksichtigung, ob eine Intensivstation vorlag)
- Erstdiagnosestation (Station, auf welcher der MRSA-Erstdiagnose erfolgte und unter spezieller Berücksichtigung ob eine Intensivstation vorlag)
→ bei den Stationen mit MRSA-Patienten Unterteilung in operative (Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, HNO, Anästhesie, Augenheilkunde, Kinderchirurgie, Gynäkologie und Geburtsmedizin) und nicht-operative (Innere Medizin, Neurologie, Pädiatrie, Neonatologie, Dermatologie, Nuklear- und Strahlenmedizin) Stationen.
- Entlassungsdatum
- Nosokomial erworben (ja / nein) (Definition siehe Tabelle 3)
- Infektion / Kolonisation (Definition siehe Tabelle 4)

Tabelle 3: Erklärung nosokomial / nicht nosokomial (angelehnt an Chaberny et al.) [129]

Nosokomial erworben	Der Erreger wurde später als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme nachgewiesen, und eine vorherige Besiedlung mit dem Erreger war nicht bekannt
Nicht nosokomial erworben bzw. mitgebracht	Der Erreger wurde innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme nachgewiesen, oder der MRSA-Trägerstatus war bereits bekannt

Tabelle 4: Erklärung Infektion / Kolonisation (angelehnt an Chaberny et al.) [129]

Infektion	MRSA-Nachweis zusammen mit klinischen Zeichen einer Infektion wie CRP-Erhöhung, Leukozytose oder Fieber
Kolonisation	Nachweis des Erregers, ohne dass eine Infektion diagnostiziert wurde

Errechnet aus den oben genannten Werten wurden folgende für die Auswertung wichtigen Werte:

- Lebensalter zum Zeitpunkt des MRSA-Erstnachweises und daraufhin Einteilung in eine Lebensalterklasse (0-15 Jahre, 16-30 Jahre, 31-45 Jahre, 46-60 Jahre, 61-75 Jahre, 76-90 Jahre oder älter als 90 Jahre)
- Liegedauer im Krankenhaus in Tagen vom Aufnahmetag bis zum Entlassungstag
- Liegedauer in Tagen vom Aufnahmetag bis zum Tag des MRSA-Erstnachweises
- MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate (Definition siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Definition von MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate

MRSA-Tage-Prävalenz	Anzahl der stationären MRSA-Patiententage / 100 Patiententage
MRSA-Rate	Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle / 1000 stationäre MRSA-Patiententage

Die Begriffe Nicht-Intensivstation und Normalstation werden in dieser Arbeit synonym verwendet.

Wurde ein Patient bei erfolgter Entlassung nach drei oder weniger Tagen wiederaufgenommen und während des folgenden stationären Aufenthaltes dann auch auf MRSA-Besiedlung hin untersucht, so wurde dies im Rahmen der Erfassung als *ein* zusammenhängender Aufenthalt behandelt. Lagen drei oder mehr Tage zwischen der Wiederaufnahme, wurde der Patient ein zweites Mal, gegebenenfalls auch öfter, in die Datenbank aufgenommen. Voraussetzung hierfür war das Vorliegen positiver MRSA-Abstriche.

In der Auswertung berücksichtigt wurden die Daten wiederaufgenommener Patienten nur bei der Frage, ob die Patienten MRSA-negativ entlassen worden waren.

Waren Abstriche negativ, so wurden sie unter dem vorherigen stationären Aufenthalt aufgeführt.

Nicht erfasst wurden Abstriche, die unter MRSA-wirksamen Antibiotikatherapien durchgeführt wurden, die die Abstriche evtl. als falsch negativ darstellten.

Zur Konzentration all dieser Daten diente das weborientierte Verarbeitungsprogramm MuVIN [130]. Dieses wurde unter Verwendung der Erfahrungen, die sich im Laufe der Arbeit durch die Eingabe großer Datenmengen ansammelten, weiterentwickelt.

Zum Vergleich mit den von uns erhobenen MRSA-Daten dienten folgende Daten des untersuchten Universitätsklinikums:

- Belegungsfallzahlen des gesamten Patientenkollektivs
- Altersstruktur
- Mittlere Liegedauer
- Patiententage

2.4. S. aureus-positive Patienten

Neben den MRSA-Fällen wurden zusätzlich die Patienten mit einem positiven Nachweis von *S. aureus* berücksichtigt.

Für den Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2004 wurden diese auf den einzelnen Stationen erfasst. Als Quelle diente die Datenbank der Mikrobiologie.

Um eine Resistenzrate angeben zu können, wurde die Anzahl der MRSA-Fälle auf die Anzahl der *S. aureus*-Fälle bezogen ($MRSA\text{-positive Patienten} \times 100 / S. aureus\text{-Fälle} = \text{Resistenzrate in \%}$).

2.5. Therapie MRSA-positiver Patienten

Wurde ein Patient MRSA-positiv getestet, so war das weitere Behandlungsregime davon abhängig, ob der Patient kolonisiert oder infiziert war. Im Fall einer Kolonisation wurde eine Therapie mit Mupirocin-Nasensalbe (® Turixin) über 5 Tage durchgeführt. Waren die Patienten mit MRSA infiziert, so wurde eine Antibiotika-Therapie, in der Regel mit Vancomycin – zur Steigerung der Gewebegängigkeit ggf. mit Rifampicin kombiniert – begonnen.

2.6. Labormethoden

Nach erfolgtem Erstdnachweis in dem Klinikum wurde der entsprechende MRSA-Stamm mikrobiologisch und molekularbiologisch vom Labor des zuständigen Institutes für Hygiene untersucht.

Diese Untersuchungsserie folgte einem vom Labor des Institutes für Hygiene vorgegebenen Schema, welches im Idealfall einen Nachweis von MRSA am zweiten Tag nach Entnahme ermöglicht (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Verarbeitungsschema der eingegangenen Patientenproben im Labor

Tag	Verarbeitung der Probe
Entnahmetag	Tupfer in TS-Bouillon über 24 Std. bei 36 +/- 1°C
1. Tag nach Entnahme	Verdünnungsausstrich der Tupfer auf Blut-, Mannit- und ab November 2000 Orsab-Agar (über 24 Std. bei 36 +/- 1°C
evtl. extra Tag	Kultur, falls keine Reinkultur über 24h bei 36 +/- 1°C
2.Tag nach Entnahme	<p>a) Agglutinationstest zur Speziesidentifizierung von <i>S. aureus</i> (Staphaurex-Plus, Fa. Murex)</p> <p>b) Agglutinationstest zum Nachweis der Oxacillin-Resistenz (MRSA-Screen, Vertrieb Fa. Oxoid)</p> <p>→ dann abschließend Nachweis <i>mecA</i>-Gen über PCR</p>

Bei unklarer Reaktion zusätzliche Untersuchungen:

Staphaurex-Plus nicht eindeutig	2. Agglutinationstest (z. B. Slidex) <u>positive Reaktion</u> : <i>S. aureus</i> bestätigt, weiter mit MRSA-Screen <u>negative Reaktion</u> : kein <i>S. aureus</i> <u>unklare Reaktion</u> : Röhrchenkoagulase anlegen → Röhrchenkoagulase-Test ablesen nach 2 Stunden, 4 Stunden und 24 Stunden: <u>positive Reaktion</u> : <i>S. aureus</i> bestätigt, weiter mit MRSA-Screen <u>negative Reaktion</u> : kein <i>S. aureus</i>
-------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.6.1. Phänotypische Untersuchungen

Zur phänotypischen Untersuchung wurden die fünf folgenden Testverfahren eingesetzt:

Agardilutionstest

Beim Agardilutionstest mit Oxacillin wird auf ein Oxacillin-haltiges Medium eine standardisierte Menge an *S. aureus* (eine Öse mit ca. 1.000 bis 10.000 Koloniebildenden Einheiten) gegeben. Die Agarplatten werden über 24 Stunden bebrütet. Nach 24 Stunden wird die Agarplatte auf die Anwesenheit von *S. aureus*-Kolonien hin untersucht. Auf Grund einer bestehenden Resistenz würden sich beim Vorliegen von MRSA entsprechende Kolonien bilden. Weitere Medien, die zum Einsatz kamen, waren Mannitol, das mit seinem hohen Kochsalzgehalt selektiv für *S. aureus* ist, sowie der für MRSA selektive ORSAB-Agar, bei dem ein Farbumschlag das Vorliegen von MRSA anzeigt. Siehe hierzu Abbildung 4.

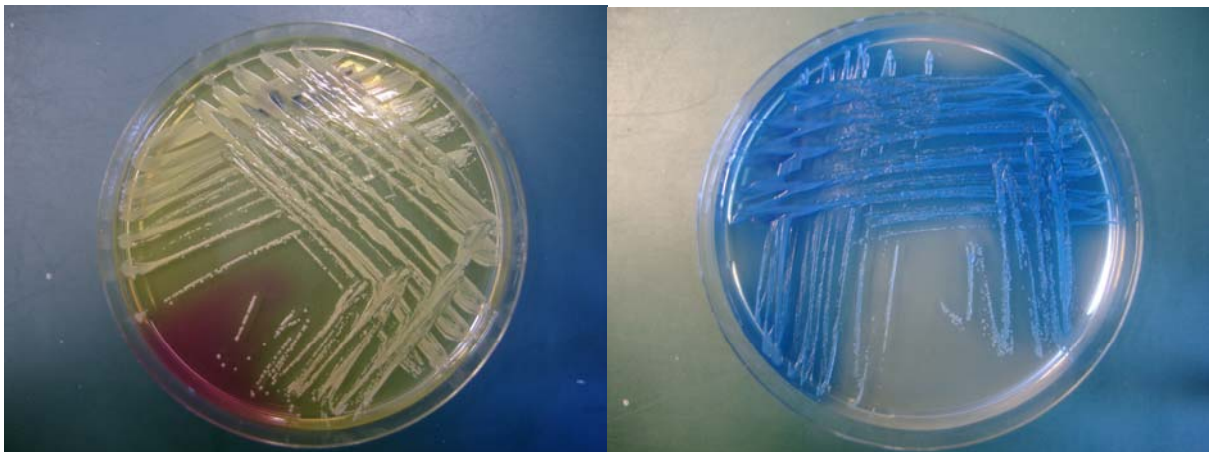


Abbildung 4: links: Mannitplatte mit Wachstum von *S. aureus* / rechts: ORSAB mit MRSA-Wachstum und charakteristisch blauem Farbumschlag

Slidex Staph-Kit

Slidex ist ein kombinierter Latex- und Erythrozyten-Agglutinationstest. Grundlage ist, dass der Koagulase-positive *S. aureus* in der Lage ist, mit seiner extrazellulären Koagulase Kaninchenplasma zu koagulieren. Er dient dem Nachweis der *S. aureus* identifizierenden Antigene Protein A und Clumpingfaktor. Die mit Fibrinogen sensibilisierten Erythrozyten agglutinieren in Anwesenheit des Clumpingfaktors. Latexpartikel, die mit monoklonalen Antikörpern gegen Antigenproteine von *S. aureus*-Stämmen sensibilisiert, agglutinieren, wenn an der Oberfläche dieser *S. aureus*-Stämme Protein A oder andere Immunogene vorhanden sind.

Staphaurex Plus d. Fa. Murex

Auch bei diesem Test werden der Clumpingfaktor, Protein A und andere spezifische Oberflächenantigene von *S. aureus* nachgewiesen. Latexpartikel sind hier mit Fibrinogen und spezifischem Kaninchen-IgG beschichtet. Daher kommt es bei Kontakt mit *S. aureus*-Organismen zu einer Interaktion zwischen dem Fibrinogen und Clumpingfaktor, dem Fc-Bindungsanteil des IgGs und Protein A oder spezifischem IgG und Oberflächenantigenen zu einer innerhalb von max. 30 Sekunden stattfindenden Agglutination.

Koagulase-Nachweis

Dieser Test wird mit gefriergetrocknetem Kaninchenplasma durchgeführt. Er dient dem Nachweis der für pathogene grampositive Staphylokokken typischen Koagulase. Hierbei werden Kaninchenplasma und fragliche Staphylokokken-Kulturen in einem Hämolyseröhrchen vermischt, was im Falle eines vorliegenden *S. aureus* nach spätestens 24 h zu einer Koagulation an der Röhrchenwand führen sollte.

Penicillinbindeprotein-Latexagglutinationstest (= MRSA-Screen)

Bei diesem Test wird nicht das Gen selbst, sondern ein Genprodukt des MRSA, das Penicillinbindeprotein 2a, nachgewiesen. Verwendet werden zu diesem Zweck Latexpartikel, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen PBP 2a sensibilisiert wurden. Liegt tatsächlich ein Methicillin-resistenter *S. aureus* vor, kommt es auf Grund der Antikörperreaktion zu einer sichtbaren Agglutination.

2.6.2. Genotypischer Nachweis

Im Rahmen der molekularbiologischen Untersuchung wurden mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) die Nachweise des Genes *mecA*, dem Goldstandard zum Nachweis eines MRSA-Isolates, sowie der Gene *FemB* - seit Januar 2001 standardmäßig - und *Fibrec* erbracht. In dieser Multiplex-PCR wurden alle neuen MRSA-Isolate zur molekularbiologischen Bestätigung auf die genannten Gene hin untersucht.

2.6.3. Typisierung der MRSA-Stämme

Alle Isolate wurden mit einer PCR-basierten Methode, einer Fragmentmusteranalyse, genotypisiert. Es handelt sich um eine arbitrary primed PCR-methode (AP-PCR), die auch als Zufalls-PCR-Methode bezeichnet wird, bei der willkürlich DNA-Abschnitte vervielfältigt werden. Bei Bakterien- bzw. MRSA-Isolaten, die durch Zellteilung voneinander abstammen und übertragen werden, resultiert auf Grund des identischen DNA-Aufbaus ein gleiches Fragmentmuster, sie haben den identischen Genotyp. Bei unterschiedlichen Fragmentmustern von Isolaten einer Spezies ist eine Übertragung ausgeschlossen.

In jedem Gel liefen zu Vergleichszwecken der ST 45, der ST 22 und der ST228 als Referenzstämme mit.

Zur weiteren Auswertung wurden „Cluster“ und „Ausbrüche“ definiert. Einbezogen in diese Auswertung wurden alle dem ST 45, 22 und 228 zugehörigen Isolate sowie Stämme unbekannter Bezeichnung, die sich jedoch in Ihrem DNA-Aufbau glichen.

Die genauen Definitionen lauten wie folgt:

- 1-Monats-Cluster: Nachweis von mindestens zwei nosokomialen MRSA-Isolaten (das erste darf auch mitgebracht sein) auf derselben Station in einem Zeitraum von einem Monat.
- 2-Monats-Cluster: Nachweis von mindestens zwei nosokomialen MRSA-Isolaten (der erste darf auch mitgebracht sein) auf derselben Station in einem Zeitraum von zwei Monaten.
- 3-Monats-Cluster: Nachweis von mindestens zwei nosokomialen MRSA-Isolaten (der erste darf auch mitgebracht sein) auf derselben Station in einem Zeitraum von drei Monaten.
- Ausbruch: Nachweis von mindestens drei nosokomialen MRSA-Isolaten (der erste darf auch mitgebracht sein) auf derselben Station in einem Zeitraum von drei Monaten.

2.7. Erfassung, Grafik, Statistik

2.7.1. Bilder und Excel

Zur tabellarischen und graphischen Auswertung der Daten aus MuVin wurde Microsoft®Excel 2002 verwendet.

2.7.2. Statistik / STATA

Zur Errechnung der p-Werte wurden bei binomial verteilten Daten der Chi-Quadrat- bzw. der Fisher-Exact-Test, bei diskreten kontinuierlichen Daten der t-Test angewandt.

Die p-Werte wurden beim t-Test mit Hilfe von Stata, beim Chi-Quadrat mit Hilfe von Epi Info 6 errechnet.

Als signifikant wurden Werte ab $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Zeitraum von sechs Jahren insgesamt 908 Patienten mit Nachweis von MRSA erfasst.

Während der Jahre 1999-2001 wurde eine genauere Evaluation von Teildaten vorgenommen.

Die ersten Kapitel des Ergebnisteiles befassen sich mit der epidemiologischen Auswertung aller zwischen 1999 und 2004 erfassten Daten der 908 Patienten.

Im Anschluss werden dann weitere genauere Auswertungen folgen, die sich mit den MRSA-Patienten der Jahre 1999-2001 beschäftigen.

3.2. Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial

3.2.1. Kolonisation / Infektion

Von den 908 Patienten waren 358 (39,4%) infiziert und 550 (60,6%) kolonisiert.

Bei den mit MRSA infizierten Patienten wurde der MRSA-Nachweis im Schnitt nach 15,2 Tagen, bei den kolonisierten Patienten nach 13,7 Tagen erbracht.

Die zeitliche Entwicklung der mit MRSA infizierten Patienten einerseits und mit MRSA kolonisierten Patienten andererseits ist in Abbildung 5 dargestellt.

Im Trend zeigte sich hier für die kolonisierten Patienten ein deutlich steilerer Anstieg als für die infizierten Patienten. Zu Beginn der sechsjährigen Untersuchung überwog der Anteil MRSA infizierter Patienten. Im weiteren Verlauf (siehe Abbildung 6) stieg der relative Anteil MRSA kolonisierter Patienten zunehmend an (von 33,3% auf 65,0%) und lag während der letzten drei Jahre fast durchgehend über dem Anteil infizierter Patienten (von 66,7% auf 35,0% abgefallen).

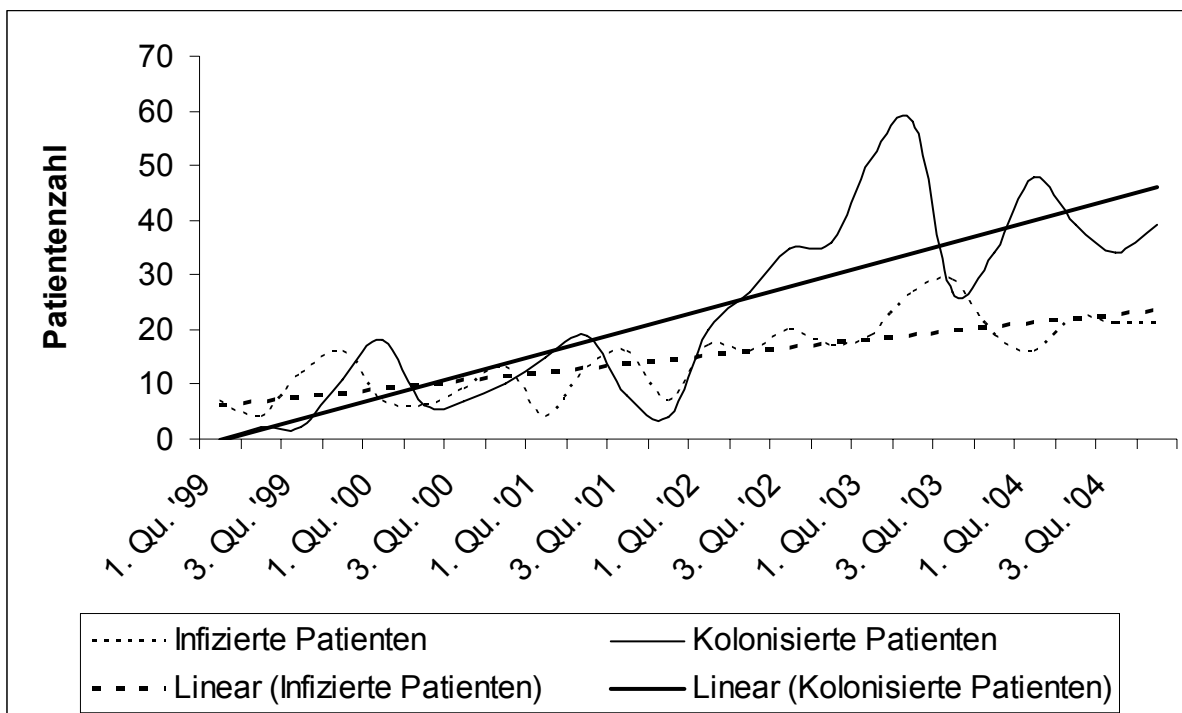


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle, unterteilt in infizierte und kolonisierte Patienten nach Quartalen 1999-2004. Qu.=Quartal.

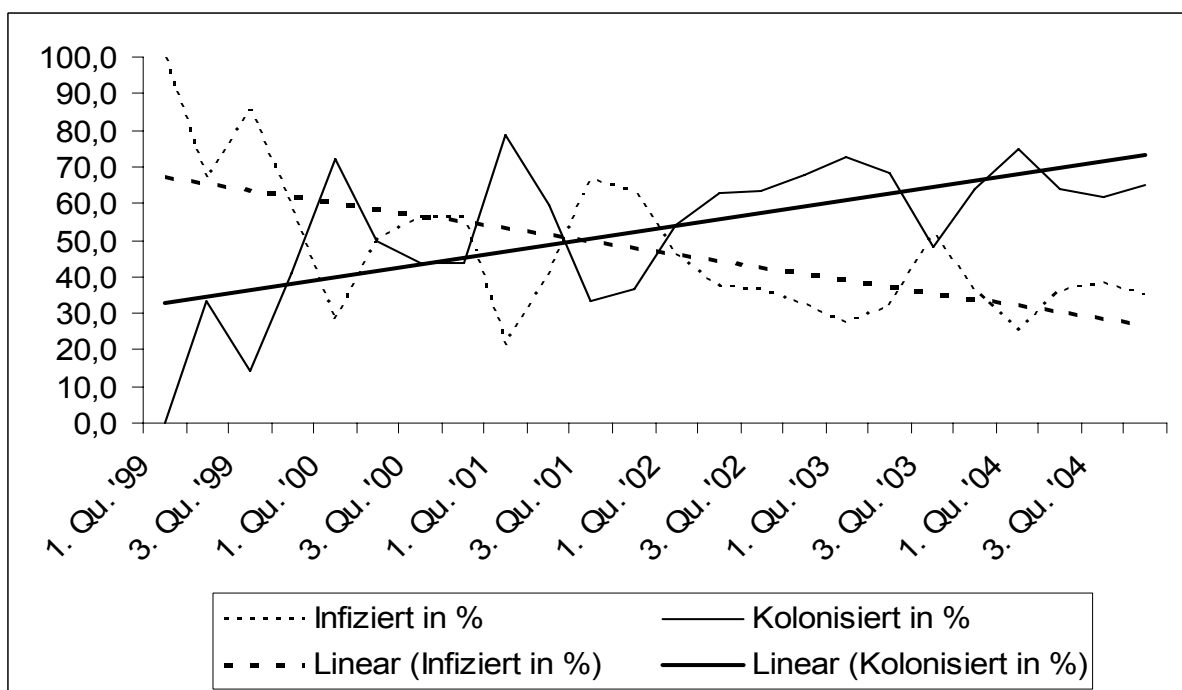


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der mit MRSA infizierten und kolonisierten Patienten nach Quartalen 1999-2004. Qu.=Quartal

3.2.2. Nosokomial / nicht-nosokomial

499 (55,0%) der Patienten haben den MRSA nosokomial erworben.

Abbildung 7 zeigt den Verlauf von nosokomialen und mitgebrachten MRSA-Besiedlungen. Die fast parallel verlaufenden Trendlinien zeigen dabei den tendenziell ansteigenden Verlauf bei sowohl mitgebrachten als auch nosokomialen MRSA-Erstnachweisen.

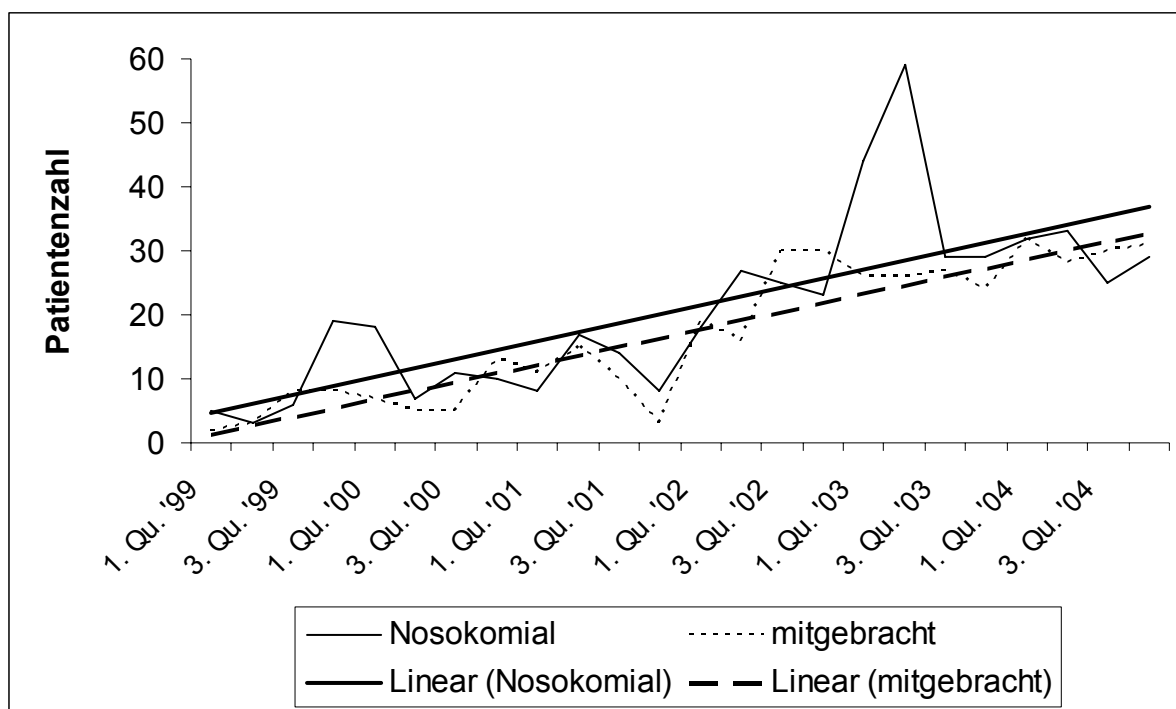


Abbildung 7: Zeitliche Entwicklung von nosokomialen gegenüber mitgebrachten MRSA-Infektionen und -Besiedlungen nach Quartalen 1999-2004. Qu.=Quartal.

Abbildung 8 zeigt, dass der relative Anteil nosokomial erworbener MRSA-Fälle vom Trend her über die Jahre abnahm.

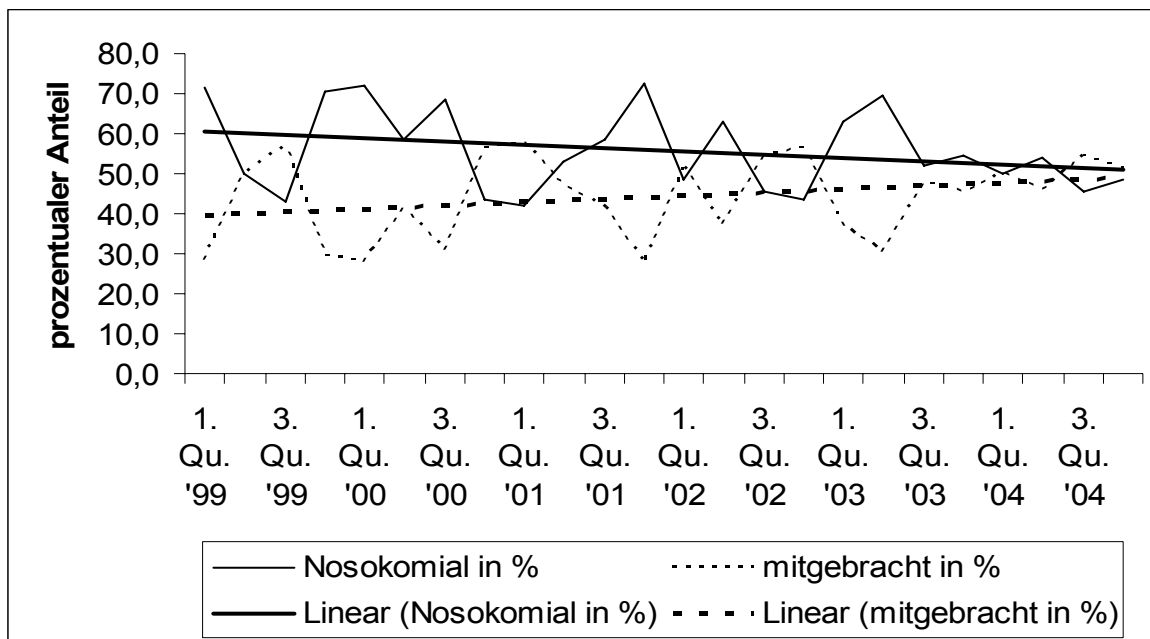


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der relativen Anteile der Patienten, die MRSA nosokomial erworben bzw. mitgebracht haben nach Quartalen 1999-2004. Qu.=Quartal

3.2.3. Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial

Von den 499 Patienten, die den MRSA nosokomial erworben hatten, waren 199 (39,9%) infiziert. Von den Patienten, die den MRSA mitgebracht hatten, waren 159 (38,9%) mit MRSA infiziert. Bei einem $p = 0,76$ bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen nosokomial / nicht-nosokomial und infiziert/kolonisiert.

3.3. Geschlecht

Von den 908 MRSA-Patienten waren 587 (64,6%) männlichen Geschlechtes. Nicht-MRSA-Patienten zeigten in dem untersuchten Klinikum eine Verteilung von 52,0% (180.980) weiblicher Patienten zu 48,0% (167.059) männlicher Patienten. Der Anteil männlicher Patienten ist im MRSA-Patientenkollektiv damit signifikant höher ($p < 0,01$).

Hinsichtlich des nosokomialen Erwerbs und des Anteils mit MRSA infizierter Patienten existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Anzahl männlicher und weiblicher MRSA-Patienten hinsichtlich nosokomial / mitgebracht und infiziert / kolonisiert.

	Anzahl weiblicher Patienten n	Anzahl männlicher Patienten n	p-Wert *
Infiziert	127	231	0,95
kolonisiert	194	356	
nosokomial	184	315	0,29
mitgebracht	137	272	

*Chi-Quadrat-Test

3.4. Altersklassen

Der Altersmedian der 908 Patienten lag bei 63,0 Jahren, der Mittelwert bei 58,6 Jahren und die Streubreite bei 0 bis 97 Jahren. Der Mittelwert für das gesamte Patientenkollektiv des Krankenhauses lag für den Untersuchungszeitraum bei 43,4 Jahren.

Die Patienten wurden zur Auswertung in sechs Altersklassen eingeteilt, die jeweils 15 Lebensjahre umfassten. Die Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.

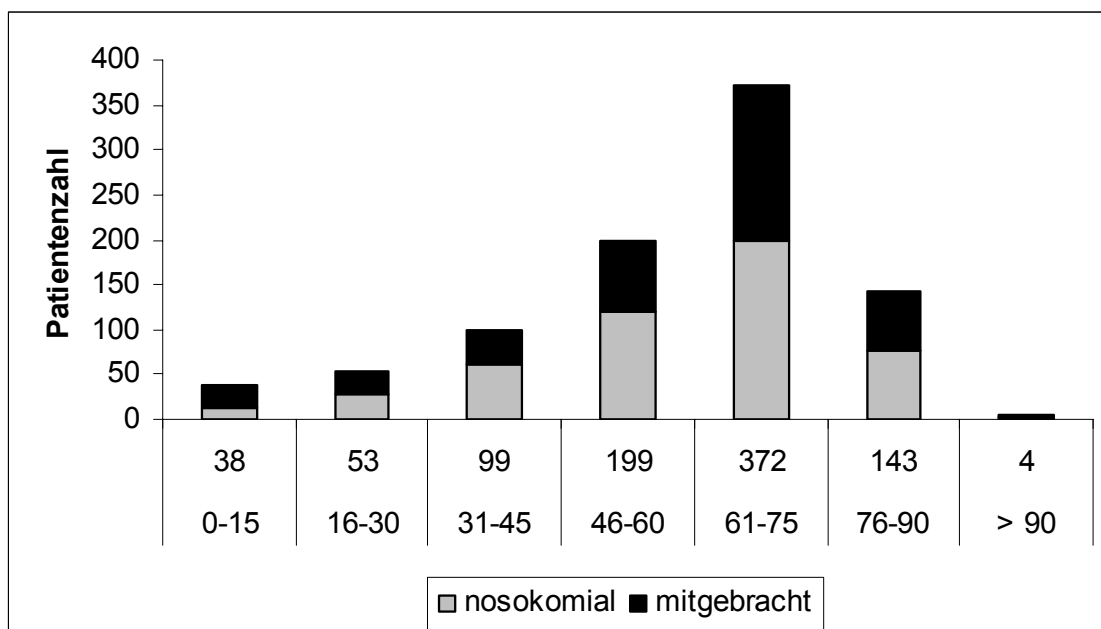


Abbildung 9: Altersklassen des MRSA-Kollektivs mit Differenzierung nosokomial / nicht nosokomial

In der Altersstrukturgliederung zeigte sich, dass der größte Teil der MRSA-Patienten (41,0%) der Altersklasse der 61- bis 75-jährigen zuzuordnen war. 62,8% aller Patienten entfielen dabei auf die 2 Altersklassen der 46- bis 75-jährigen. Unter den 38 Patienten der 0-15-jährigen befanden sich 16 neonatologische (max. 1 Jahr alt) Patienten. Während 57,2% aller MRSA-Patienten dem Kollektiv der über 60-jährigen zuzuordnen waren, lag dieser Wert beim allgemeinen Patientenkollektiv des untersuchten Klinikums mit 30,5% deutlich niedriger.

Den prozentualen Anteil der MRSA-Patienten am Gesamtkollektiv der stationär behandelten Patienten des Studienkrankenhauses – aufgeführt nach Altersklassen – zeigt Abbildung 10. Hier zeigte sich ein durchgehender Anstieg der MRSA-Häufigkeit mit zunehmendem Alter.

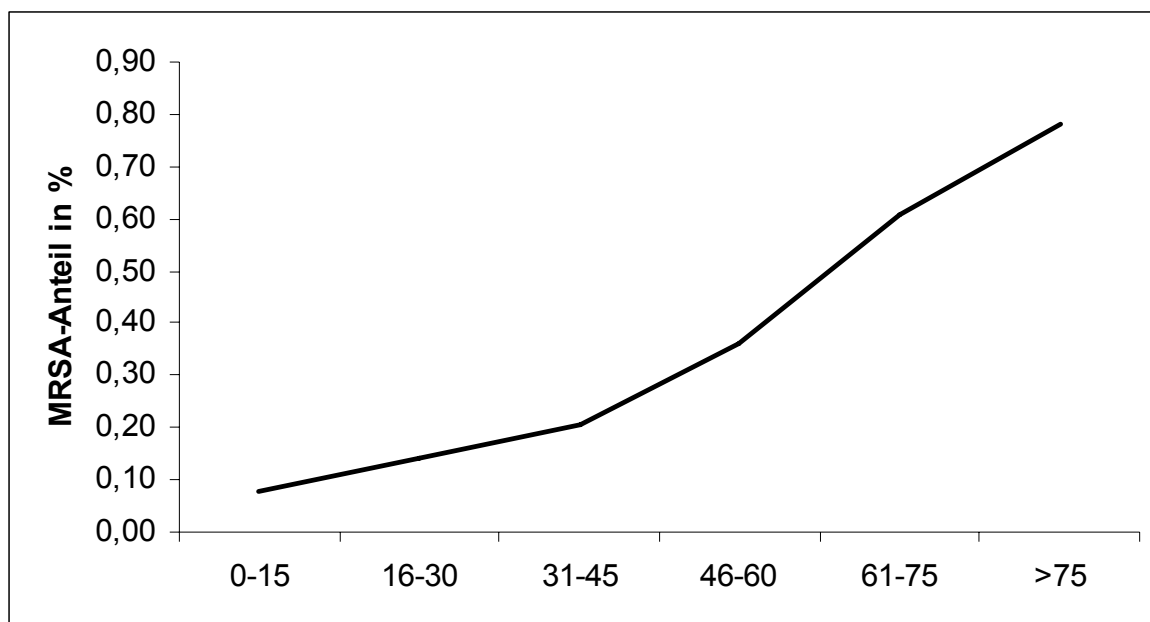


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der MRSA-Patienten unter allen stationär behandelten Patienten einer Altersklasse

Bei der Frage nach der Häufigkeit der Infektion zeigten sich die höchsten Prozentränge in der Gruppe der 46- bis 60-jährigen (42,2%). Die übrigen Altersgruppen waren zu 28,9% (0-15 Jahre) bis 41,5% (16-30 Jahre) infiziert. Eine statistische Signifikanz zeigte sich für keine Altersklasse.

Bezüglich des Erwerbs von MRSA hatten die Altersgruppen der 46- bis 60-jährigen (60,8%) sowie der 31- bis 45-jährigen (60,6%) diesen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am häufigsten nosokomial erworben. Die übrigen Altersgruppen hatten den Erreger zu 31,3% (0-15 Jahre) bis 53,8% (76-90 Jahre) nosokomial erworben.

Stellte man einzelne Altersklassen den übrigen gegenüber, so zeigte sich nur eine statistische Signifikanz bei der Altersgruppe der 0-15-jährigen (12 von 38), die MRSA weniger häufig nosokomial erworben hatten als die übrigen Patienten (487 von 870; $p=0,003$). Annähernd signifikant war der vermehrte nosokomiale Erwerb von MRSA bei den 46-60-jährigen (121 von 199) gegenüber den übrigen Altersgruppen (378 von 709; $p=0,06$).

3.5. Mortalität

Von den 908 MRSA-Patienten sind im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes 145 (16,0%) verstorben.

Die Gesamtmortalität der Patienten des Studienkrankenhauses lag von 1999 bis 2004 bei einem Durchschnittswert von 3,5% zwischen 2,3 und 4,5%. MRSA-Patienten hatten somit eine signifikant erhöhte Mortalität gegenüber Nicht-MRSA-Patienten ($p<0,01$).

Die Anzahl der Verstorbenen auf den Intensiv-Stationen (26,5%) war signifikant höher als auf den Normalstationen (7,8%) ($p<0,01$).

Von den männlichen Patienten verstarben 89 von 587 (15,2%), bei den Frauen 56 von 321 (17,4%; $p=0,37$).

Patienten, die den MRSA nosokomial erworben hatten, zeigten eine signifikant höhere Mortalität gegenüber den Patienten, die den Erreger nicht nosokomial erworbenen hatten (22,4% gegenüber 8,1% bei $p<0,01$).

Während von den kolonisierten 14,5% verstarben, waren dies bei den infizierten Patienten 18,2% ($p=0,15$).

In der Altersverteilung zeigte sich, dass von den bis einschließlich 45-jährigen 5,8%, bei den über 45-jährigen 18,7% im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes verstorben waren. Dieser Unterschied war mit einem $p < 0,01$ signifikant.

Tabelle 8: Mortalität verschiedener Subgruppen. Pat.=Patienten. ITS=Intensivstationen.

Subgruppe	Mortalität in %	p-Wert *
Infizierte Pat.	18,2	0,15
Kolonisierte Pat.	14,5	
Nosokomial	22,4	<0,01
Mitgebracht	8,1	
ITS	26,5	<0,01
Nicht-ITS	7,8	
≤ 45 Jahre	5,8	<0,01
> 45 Jahre	18,7	
männlich	15,2	0,37
weiblich	17,4	

*Chi-Quadrat-Test

3.6. MRSA-Vorkommen in verschiedenen Fachabteilungen

3.6.1. MRSA-Vorkommen operativer und nicht-operativer Stationen

Es entfielen 50,2% (456) der MRSA-Fälle auf die nicht-operativen Fächer. Von den insgesamt 297.611 Patienten, die von 1999 bis 2004 stationär im Studienkrankenhaus behandelt wurden, lagen 55,1% auf operativen Stationen. MRSA-Patienten kamen damit signifikant häufiger auf nicht-operativen Stationen vor (0,28% aller chirurgischen und 0,34% aller nicht-chirurgischen Patienten waren MRSA-positiv; $p=0,01$). Die Verteilung ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl aller Patienten (MRSA und Nicht-MRSA) und Patiententage des untersuchten Klinikums 1999-2004, unterteilt nach operativ und nicht-operativ.

	Operative Fächer	Nicht-operative Fächer	Gesamt
Patientenfälle n	164.000	133.611	297.611
Patiententage	1.144.055	1.140.789	2.284.844

Der Anteil an MRSA-Nachweisen auf operativen und nicht-operativen Stationen, gerechnet auf 100 Patienten bzw. 1000 Patiententage, wird in Tabelle 10 gezeigt.

Tabelle 10: Anteil der medizinischen Fachgebiete an MRSA-Fällen pro 100 Patienten bzw. pro 1000 Patiententagen.

	Operative Fächer	Nicht-operative Fächer	Gesamt
MRSA-Fälle n	452	456	908
MRSA-Fälle pro 100 Patienten	0,28	0,34	0,31
MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage	0,40	0,40	0,40

Der zeitliche Verlauf der Anzahl von MRSA-Fällen in operativen und nicht-operativen Abteilungen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Im Verlauf der Trendlinien zeigt sich ein nahezu paralleler Verlauf.

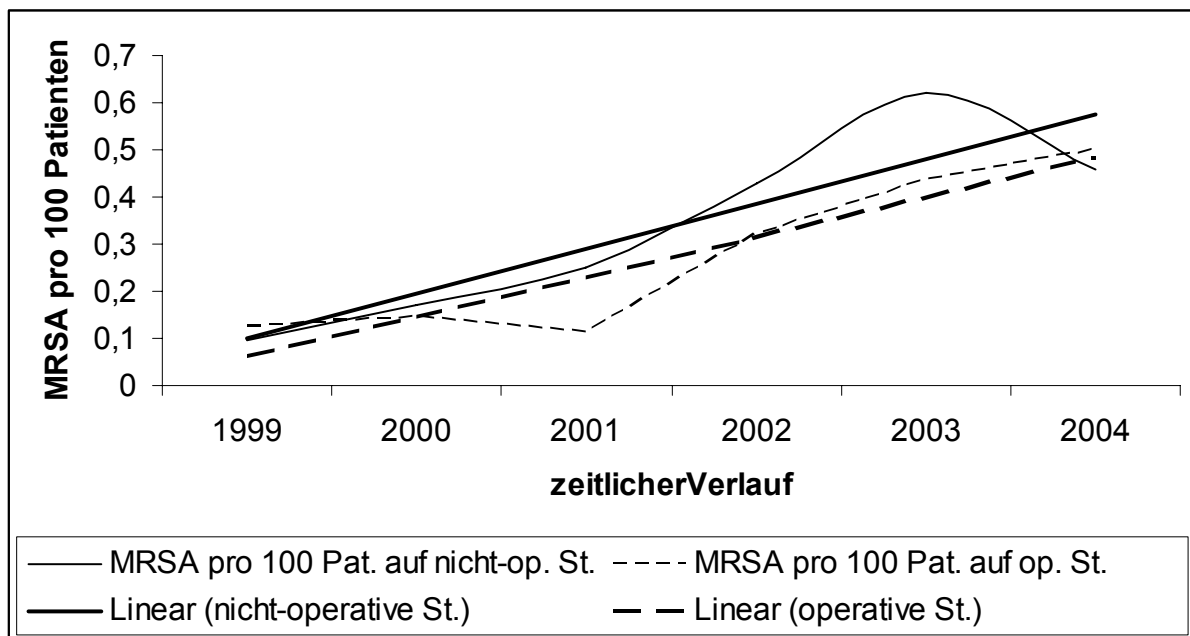


Abbildung 11: MRSA-Fälle pro Patienten im zeitlichen Verlauf, unterteilt in Nachweise auf chirurgischen und nicht-chirurgischen Stationen.

Die Verteilung der infizierten bzw. kolonisierten MRSA-Patienten auf die operativen und nicht-operativen Fächer zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,43$).

Auf operativen Stationen wurden die MRSA häufiger nosokomial erworben, während sie auf den nicht-operativen Stationen nur leicht vermehrt nosokomial erworben als mitgebracht wurden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: p-Werte und prozentuale Verteilung von nosokomialem / mitgebrachtem MRSA bzw. mit MRSA infiziert / kolonisiert auf operativen und nicht-operativen Stationen. Prozentangaben in []. St.=Stationen.

Merkmals	operative St.	nicht-operative St.	p-Wert*
nosokomial	263 [58,2]	236 [51,8]	0,05
mitgebracht	189 [41,8]	220 [48,2]	
infiziert	184 [40,7]	174 [38,2]	0,43
kolonisiert	268 [59,3]	282 [61,8]	

*Chi-Quadrat-Test

3.6.2. MRSA-Vorkommen internistischer Stationen

Von den 452 MRSA-Nachweisen auf konservativen Stationen wurden 406 (89,8%) auf internistischen Stationen geführt.

Von den 133.611 Patienten nicht-operativer Stationen zwischen 1999 und 2004 (siehe Tabelle 9), lagen 65.570 (49,1%) auf internistischen Fachstationen. Dies entspricht einem Anteil von 22,0% aller stationär aufgenommenen Patienten in diesem Zeitraum.

Der MRSA-Nachweis wurde somit signifikant häufiger auf internistischen gegenüber den nicht-internistischen Stationen geführt ($p=0,01$). Insgesamt waren 0,62% aller internistischen Patienten MRSA-positiv.

Zusammen kommen Patienten internistischer Stationen auf 578.171 Patiententage. Es errechnen sich daraus 0,62 MRSA-Fälle pro 100 Patienten und 0,71 MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage.

3.7. Intensiv- zu Nicht-Intensivstationen & MRSA-Anteil

Von den 908 MRSA-Fällen wurden 396 (43,6%) auf Intensivstationen nachgewiesen. 250 MRSA-Fälle davon waren nosokomial erworben, 147 mitgebracht.

Am gesamten Patientenkollektiv hatten intensivpflichtige Patienten einen Anteil von 11,4%. MRSA-Nachweise erfolgten somit signifikant häufiger auf Intensivstationen ($p<0,01$).

Für die MRSA-Patienten zeigte sich von den absoluten Zahlen ein leicht steilerer Anstieg bei der Anzahl an MRSA-Nachweisen auf Nicht-Intensivstationen.

Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen den Anstieg an MRSA-Patienten pro 100 Patienten auf Intensiv- und Nicht-Intensivstationen.

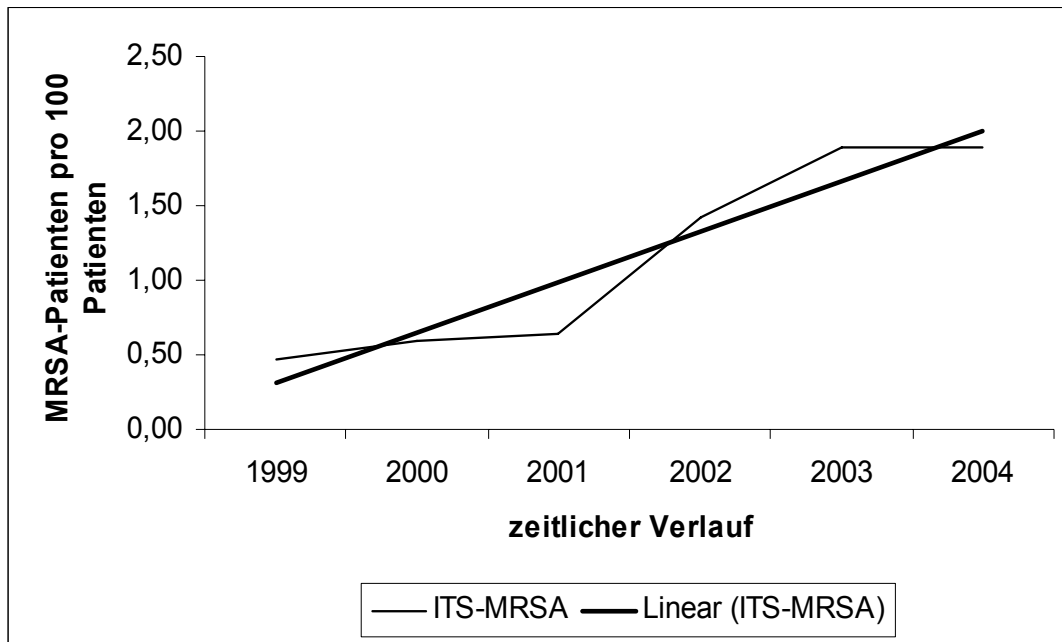


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle auf Intensivstationen pro 100 Patienten 1999-2004. ITS=Intensivstation.

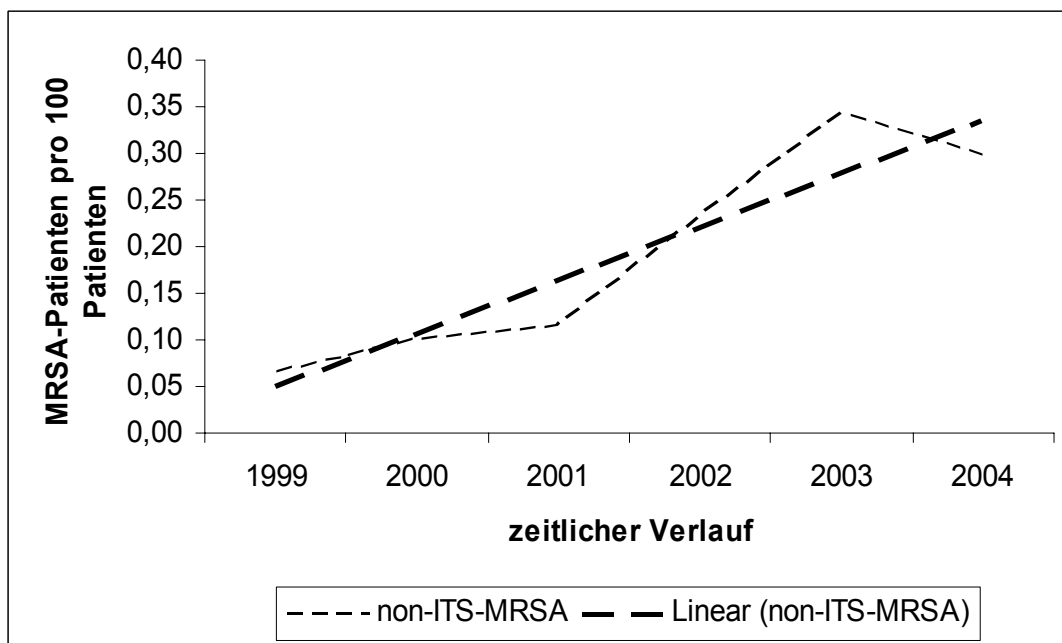


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der MRSA-Fälle auf Nicht-Intensivstationen pro 100 Patienten 1999-2004. ITS=Intensivstation.

Über den untersuchten Zeitraum 1999-2004 ergaben sich für die ITS-Stationen durchschnittlich 1,16 MRSA-Patienten pro 100 Patienten, davon 0,73 nosokomial erworbene und 0,43 mitgebrachte MRSA-Stämme pro 100 Patienten.

Auf den Nicht-ITS-Stationen kam es zu 512 MRSA-Fällen (250 nosokomial und 262 mitgebracht). Dies entsprach durchschnittlich 0,19 MRSA-Patienten pro 100 Patienten, 0,09 nosokomial und 0,10 mitgebracht.

Intensivpflichtige Patienten erwarben signifikant häufiger MRSA nosokomial als nicht-intensivpflichtige Patienten ($p < 0,01$).

Tabelle 12: Häufigkeit der MRSA-Fälle 1999-2004; absolut, pro 100 Patienten und pro *S. aureus*-Fall 2000-2004. S. a. = *Staphylococcus aureus*.

	ITS			Nicht-ITS		
	ITS, Gesamt	ITS, nosokomial	ITS, nicht-nosokomial	Nicht-ITS, gesamt	Nicht-ITS, nosokomial	Nicht-ITS, nicht-nosokomial
Absolut, '99-'04	396	249	147	512	250	262
Pro 100 Pat., '99-'04	1,16	0,73	0,43	0,19	0,09	0,10
Pro S.a.-Fall, '00-'04	0,14	0,09	0,05	0,08	0,04	0,04

Tabelle 12 zeigt die durchschnittlichen Häufigkeiten an MRSA-Fällen absolut und MRSA-Fällen pro 100 Patienten für die Jahre 1999-2004. Außerdem zeigt Tabelle 12 die MRSA-Fälle von 2000-2004 pro *S. aureus*-Nachweis.

Der Vergleich zwischen MRSA und *S. aureus* bezieht sich nur auf die Jahre 2000 und 2004, da die Daten zum *S. aureus* im Jahre 1999 retrospektiv nicht zu erheben waren.

Der durchschnittliche Anteil Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Isolate lag auf den Intensivstationen bei 14,0%, auf den Nicht-Intensivstationen bei 8,3%.

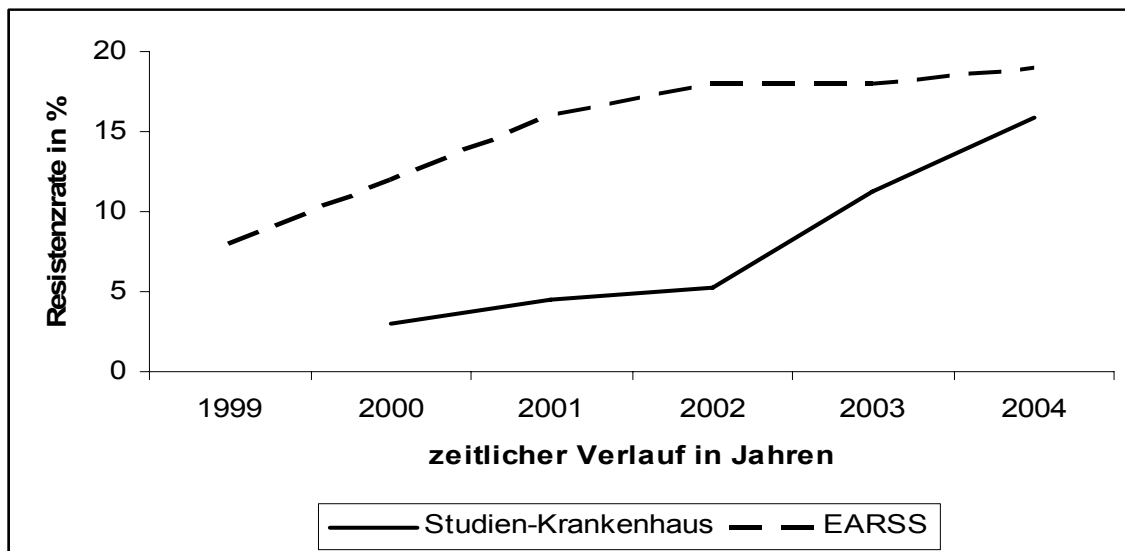


Abbildung 14: Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Isolate 2000-2004 im Vergleich zu den EARSS-Daten.

Abbildung 14 zeigt die Entwicklung des Anteils der Methicillin-resistenten *S. aureus*-Isolate für den Zeitraum 1999 bis 2004 im Vergleich zu den EARSS-Daten des Jahresreports 2004.

3.8. MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate

Zwei wichtige epidemiologische Kenngrößen des MRSA sind die MRSA-Tage-Prävalenz, definiert über die Anzahl stationärer MRSA-Patiententage pro 100 Patiententagen, sowie die MRSA-Rate, definiert über die Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle pro 1000 stationärer MRSA-Patiententage.

Die MRSA-Rate stieg von 1999 bis 2004 von 16,91 auf 29,62. Dies entspricht einer Zunahme um 75,2%.

Der höchste Wert an nosokomialen MRSA-Fällen lag mit 161 im Jahr 2003, ebenso der höchste Wert von MRSA-Patiententagen mit 6.394.

Die MRSA-Tage-Prävalenz nahm zwischen 1999 und 2004 um 105,8% zu.

Die einzelnen Werte sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: MRSA-Tage, Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle, Gesamtpatiententage sowie errechnete MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate

Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004
MRSA-Tage	1951	2119	2201	3815	6394	4017
Nosokomiale MRSA-Fälle	33	46	47	93	161	119
Patiententage	377.690	379.397	380.709	386.858	384.119	376.071
MRSA-Tage-Prävalenz *	0,52	0,56	0,58	0,99	1,66	1,07
MRSA-Rate **	16,91	21,71	21,35	24,38	25,18	29,62

* MRSA-Tage-Prävalenz: Anzahl stationärer MRSA-Patiententage / 100 Patiententage

** MRSA-Rate: Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle / 1000 stationäre MRSA-Patiententage

3.9. Einfluss auf die Liegedauer

Für 882 der 908 MRSA-Patienten konnte während der Beobachtungsphase die Liegedauer angegeben werden. Die 882 Patienten hatten gemeinsam eine Liegedauer von 33.380 Tagen. Dies entsprach einer durchschnittlichen Liegedauer von 37,8 Tagen. Der Median lag bei 25 Tagen, die Streubreite zwischen 1 und 346 Tagen. Für das gesamte Patientenkollektiv des Studienkrankenhauses lag die durchschnittliche Liegedauer der Jahre 1999-2004 bei 7,5 Tagen.

Der Mittelwert der Liegedauer der Patienten mit nosokomial erworbenem MRSA lag bei 52,3 Tagen, nicht-nosokomial bei 20,4 Tagen ($p < 0,01$), bei den MRSA-kolonisierten bei 34,7 Tagen gegenüber 42,7 bei den MRSA-infizierten Patienten ($p < 0,01$).

Patienten mit MRSA-Erstnachweis auf einer Intensivstation hatten durchschnittlich eine Liegedauer von 42,5 Tagen, solche mit Erstnachweis auf einer Nicht-Intensivstation von 34,3 Tagen ($p < 0,01$).

Die durchschnittliche Liegedauer bei beiden Geschlechtern war annähernd gleich (weiblich: 37,3 Tage; männlich: 38,1 Tage; $p = 0,78$).

3.10. Teildatenauswertung für den Zeitraum 1999-2001

Die Auswertung der nun folgenden Kapitel bezieht sich auf Daten der Jahre 1999-2001, die zur genaueren Evaluation gewonnen wurden. Insgesamt wurden hier 216 MRSA-Patienten erfasst. Nähere Angaben zu diesen Patienten sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Merkmale der MRSA-Patienten 1999-2001

Merkmal	MRSA-Patienten n (%)
männlich	131 (60,6)
nosokomial	126 (58,3)
infiziert	114 (52,8)
verstorben	34 (15,7)

Über den dreijährigen Zeitraum von 1999 bis 2001 wurden 5.398 einzelne Abstriche bei 1.659 Abstrichserien erfasst und gingen in die Auswertung ein.

Dies entspricht im Schnitt pro Patient 25,0 einzelnen Abstriche bzw. 7,7 Abstrichserien.

Die Streubreite der Abstriche pro Patient lag zwischen 1 und 199, die der Abstrichserien zwischen 1 und 56. Das Durchschnittsalter lag bei 56,7 Jahren.

3.11. Erstnachweisorte

Es wurden 249 MRSA-positive Abstrichorte bei 216 Erstnachweisen ausgewertet. 16 Patienten hatten zwei, zwei Patienten hatten drei, drei Patienten hatten vier und ein Patient hatte fünf Erstnachweisorte.

Solche Fälle konnten dann auftreten, wenn z. B. im Rahmen eines Routinescreenings bzw. eines Screenings bei Kontaktpatienten mehr als ein Abstrichort MRSA-positiv war. Der häufigste Erstnachweis war die Wunde (42,6%), es folgten tiefe Atemwege / Tracheostoma (24,1%) und der Rachen (14,4%).

Im Vergleich zu den übrigen Erstnachweisorten war der MRSA vor allem beim Erstnachweis im Blut (zu 93,3%; $p=0,01$), im Urin (zu 72,7%; $p=0,21$) und in den tiefen Atemwegen / Tracheostoma (zu 65,4%; $p=0,07$) häufiger nosokomial erworben worden.

Die absoluten Zahlen aller möglichen Erstnachweisorte sind mit der Unterteilung nosokomial / mitgebracht in Abbildung 15 dargestellt.

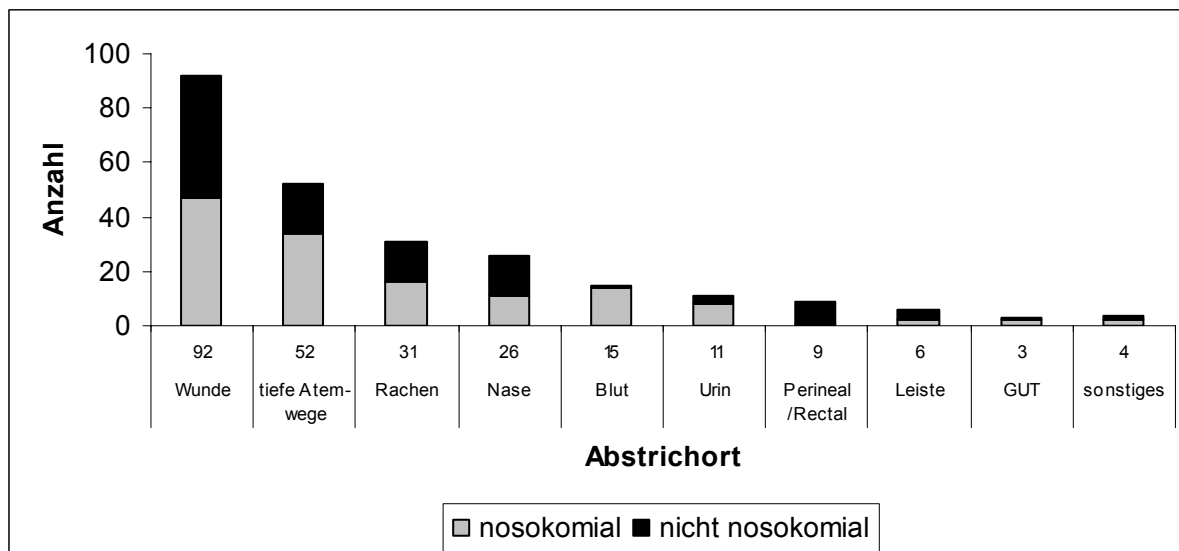


Abbildung 15: MRSA-Erstnachweisorte nach nosokomial / nicht nosokomial, Mehrfachnennungen möglich. GUT: Genitourethraltrakt.

Unter den Erstnachweisorten waren die tiefen Atemwege / Tracheostoma 36 mal, der Rachen 24 mal und die Nase 18 mal kolonisiert. Im Rahmen einer Infektion wurde ein MRSA 67 mal in Wunden, 16 mal in den tiefen Atemwege / Tracheostoma, 15 mal über Blut und 8 mal im Urin nachgewiesen.

Im Vergleich zu den anderen Erstnachweisorten trat ein Erstnachweis in der Wunde vor allem im Rahmen von MRSA-Infektionen auf (51,5% aller Erstnachweise bei MRSA-infizierten Patienten, $p < 0,01$), Rachen und tiefe Atemwege / Tracheostoma im Rahmen von MRSA-Kolonisationen (20,2 bzw. 30,3% aller Erstnachweise bei MRSA-kolonisierten Patienten, $p < 0,01$). Auch der Abstrichort Nase war als Erstnachweisort gegenüber den übrigen Abstrichorten häufiger kolonisiert ($p = 0,02$).

In den Fällen, in denen die Nase als infiziert bezeichnet worden ist, lag zumeist eine MRSA-Infektion an einem anderen Abstrichort vor.

Die absoluten Zahlen aller möglichen Erstnachweisorte mit der Unterteilung kolonisiert / infiziert sind in Abbildung 16 dargestellt.

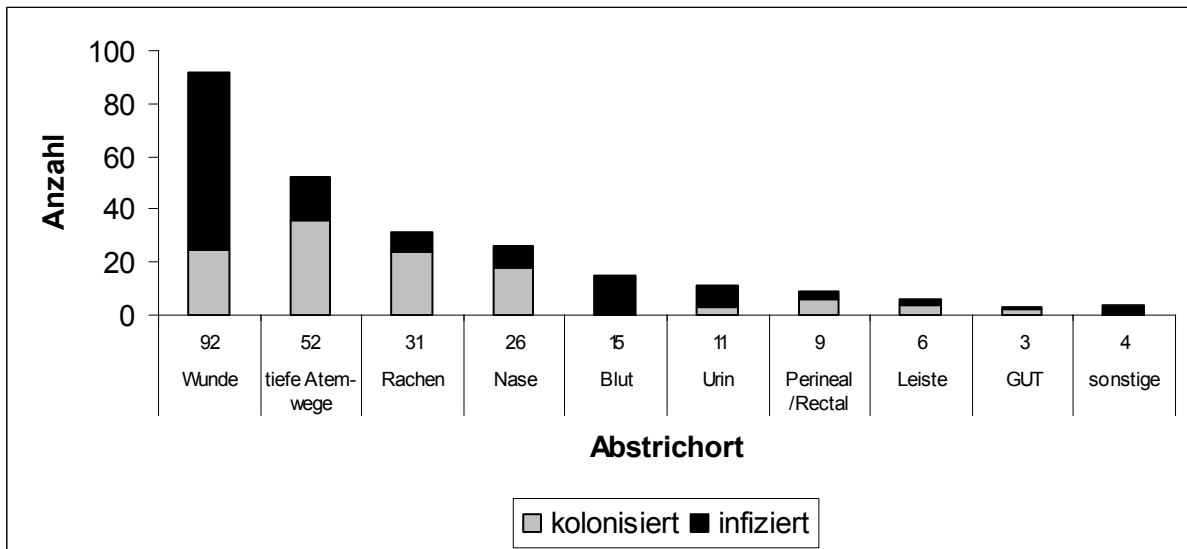


Abbildung 16: MRSA-Erstnachweisorte nach infiziert / kolonisiert, Mehrfachnennung möglich. GUT=Geniutouretaltrakt.

Der Mittelwert für die Anzahl der Tage, die zwischen stationärer Aufnahme und MRSA-Erstnachweis vergingen, lag bei 14,3 Tagen.

3.12. MRSA-negativ entlassene Patienten

Ein Patient wurde dann als MRSA-negativ entlassen, wenn er während seines stationären Aufenthaltes nach dem letzten positiven MRSA-Abstrich drei negative Abstrichserien in Folge an drei verschiedenen Tagen aufweisen konnte.

Insgesamt wurden 24 (11,1%) der 216 erfassten Patienten als MRSA-negativ entlassen. Werden die 34 im Verlauf verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt, kommt man auf 13,2%.

Im Laufe der ambulanten Weiterbetreuung der Patienten wurden weitere 12 Patienten MRSA-negativ.

Von den 24 stationär MRSA-negativ entlassenen Patienten waren 13 (54,2%) primär MRSA-infiziert, 14 (58,3%) hatten den Erreger nosokomial erworben. Im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede ($p=0,97$ bzw. $p=0,68$). Somit hatte weder die Art der Besiedlung (kolonisiert / infiziert) noch die Art des Erwerbs von MRSA (nosokomial / mitgebracht) einen Einfluss darauf, ob Patienten MRSA-positiv oder –negativ entlassen wurden.

16 (66,7%, $p=0,74$) der negativ entlassenen Patienten waren männlich.

Während die 158 nicht verstorbenen MRSA-Patienten, die MRSA-positiv entlassen worden waren, durchschnittlich 28,2 Tage mit MRSA besiedelt waren, waren dies bei

den MRSA-negativ entlassenen Patienten 41,8 Tage (bei einer Streubreite von 10 bis 110 Tagen, Median bei 38 Tagen). Die durchschnittliche Liegedauer eines MRSA-negativ entlassenen Patienten war mit 74,7 Tagen ebenfalls länger als die der übrigen MRSA-Patienten (45,8 Tage in den Jahren 1999-2001).

Somit hatten MRSA-negativ entlassene Patienten sowohl eine signifikant verlängerte Liegedauer ($p=0,082$) als auch eine signifikant verlängerte Besiedlungsdauer ($p=0,0219$).

3.13. Der MRSA-Nachweis: verschiedene Abstrichkombinationen

Untersucht wurden die vier gängigsten Abstrichorte – Nase, Rachen, Leiste, Perineum / Rectum – auf deren Sensitivität als MRSA-Nachweisort bei Screeninguntersuchungen. Von den insgesamt 1.659 erfassten Abstrichserien wurden die ausgewählt, bei denen die vier genannten Orte gleichzeitig untersucht worden waren und wenigstens einer der Orte einen MRSA-positiven Nachweis lieferte. Dieses traf auf 373 Abstrichserien zu.

Auf Grund der Vorgaben für die Auswahl kam es bei der Kombination von allen vier Orten zu einer Nachweiswahrscheinlichkeit von 100%. Wurde nur ein einzelner Abstrichort berücksichtigt, hatte der Nasenabstrich mit einer Nachweiswahrscheinlichkeit von 67,0% (250 von 373 Serien) die höchste Nachweishäufigkeit. Den niedrigsten Wert belegte der perineal / rectale Abstrichort mit 27,6% (99 von 373 Serien). Die Kombination aus den Abstrichlokalisationen von Nase und Rachen ergab eine Sensitivität von 88,2%.

Bei der Kombination von drei Abstrichorten waren die Ergebnisse der Nachweiswahrscheinlichkeit bei Nase / Rachen / Leiste und Nase / Rachen / perineal-rectal nahezu identisch (96,0%). Die entsprechenden Ergebnisse gibt Abbildung 17 wieder.

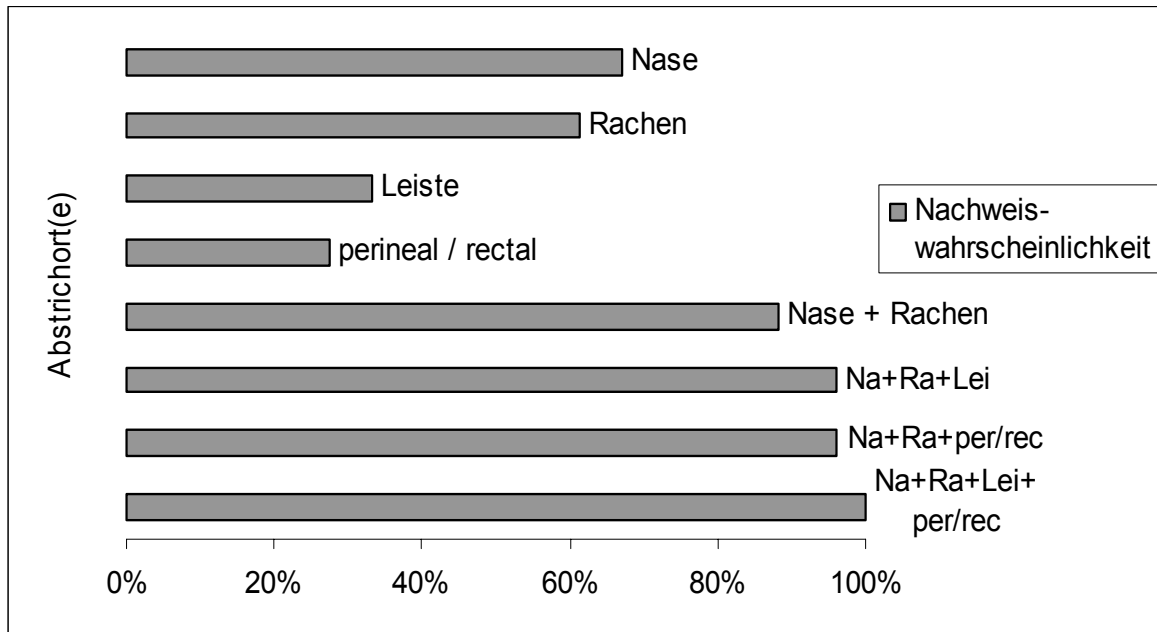


Abbildung 17: Kombinationen von Abstrichorten und deren Nachweiswahrscheinlichkeit eines MRSA-Trägerstatus. Na: Nase, Ra: Rachen, Lei: Leiste, per/rec: perineal/rectal.

Um einen Bias weitestgehend auszuschließen, der auftreten könnte, wenn wenige Patienten einen großen Anteil der Abstrichserien stellen, wurde die gleiche Berechnung mit maximal einer Abstrichserie pro Patient durchgeführt. Dies traf auf 116 Abstrichserien zu. Wie es Abbildung 18 zu entnehmen ist, kam es hier im Endergebnis und vor allem in den entscheidenden Abstrichkombinationen nur zu diskreten Abweichungen.

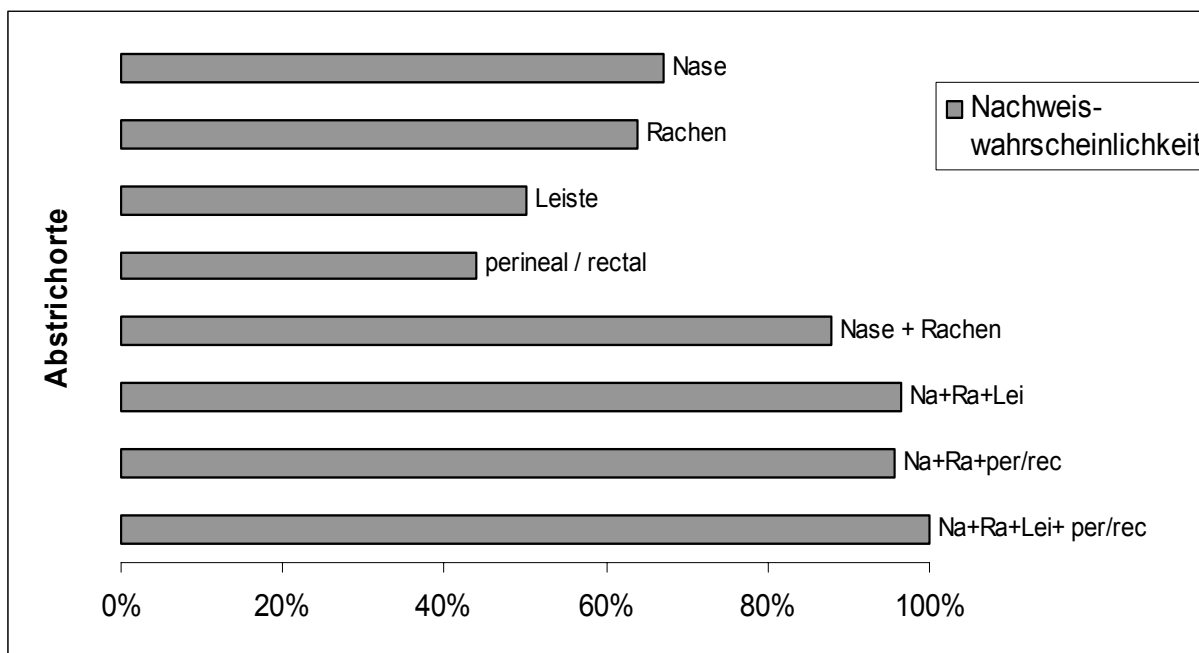


Abbildung 18: Kombinationen von Abstrichorten und deren Nachweiswahrscheinlichkeit eines MRSA-Trägerstatus bei Berücksichtigung von maximal einer Abstrichserie pro Patient. Na: Nase, Ra: Rachen, Lei: Leiste, per/rec: perineal/rectal.

3.14. Molekularbiologische Typisierung

3.14.1. Epidemiestämme

Von den 216 MRSA-Isolaten wurden 213 typisiert. 90 (42,2%) Isolate gehörten zum ST22, 34 (16,0%) zum ST45, 21 (9,9%) zum ST228 und 68 (31,9%) waren keinem der drei genannten Epidemiestämme zuzuordnen.

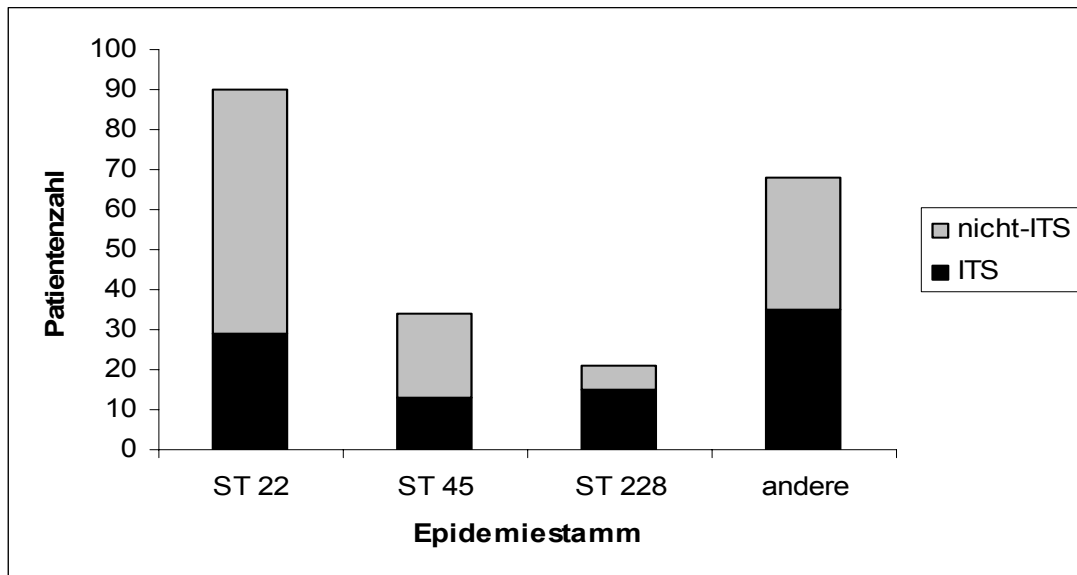


Abbildung 19: Anzahl der Epidemiestämme, verteilt auf ITS und Normalstationen.

Insgesamt wurden 92 MRSA-Isolate auf Intensivstationen nachgewiesen.

Der Anteil der auf den Intensivstationen nachgewiesenen Stämme ist Abbildung 19 zu entnehmen. Einen signifikant erhöhten Anteil an auf Intensivstationen nachgewiesenen MRSA gab es beim ST 228 (71,4%; $p=0,01$). Für den ST 22 war der Anteil auf Intensivstationen signifikant niedriger als bei den anderen Stämmen (32,2%; $p<0,01$).

Der prozentuale Anteil der nosokomialen MRSA-Stämme sowie der Infektionen ist in Tabelle 15 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich keine.

Tabelle 15: Absolute und relative Patientenzahl mit nosokomialem MRSA-Erwerb bzw. MRSA-Infektion der einzelnen Epidemiestämme .

	ST22 (n=90)		ST45 (n=34)		ST228 (n=21)		Unbekannt (n=68)	
	Gesamt-zahl	%	Gesamt-Zahl	%	Gesamt-zahl	%	Gesamt-zahl	%
Nosokomial	53	58,9	19	55,9	15	71,4	36	52,9
Infektion	51	56,7	23	67,6	8	38,1	32	47,1

Nosokomial = Nosokomial erworben, unbekannt = keiner der angegebenen Epidemiestämme

In der Abbildung 20 ist der zeitliche Verlauf der unterschiedlichen Genotypen dargestellt. Den vom Trend her auffälligsten Anstieg zeigte ST 22.

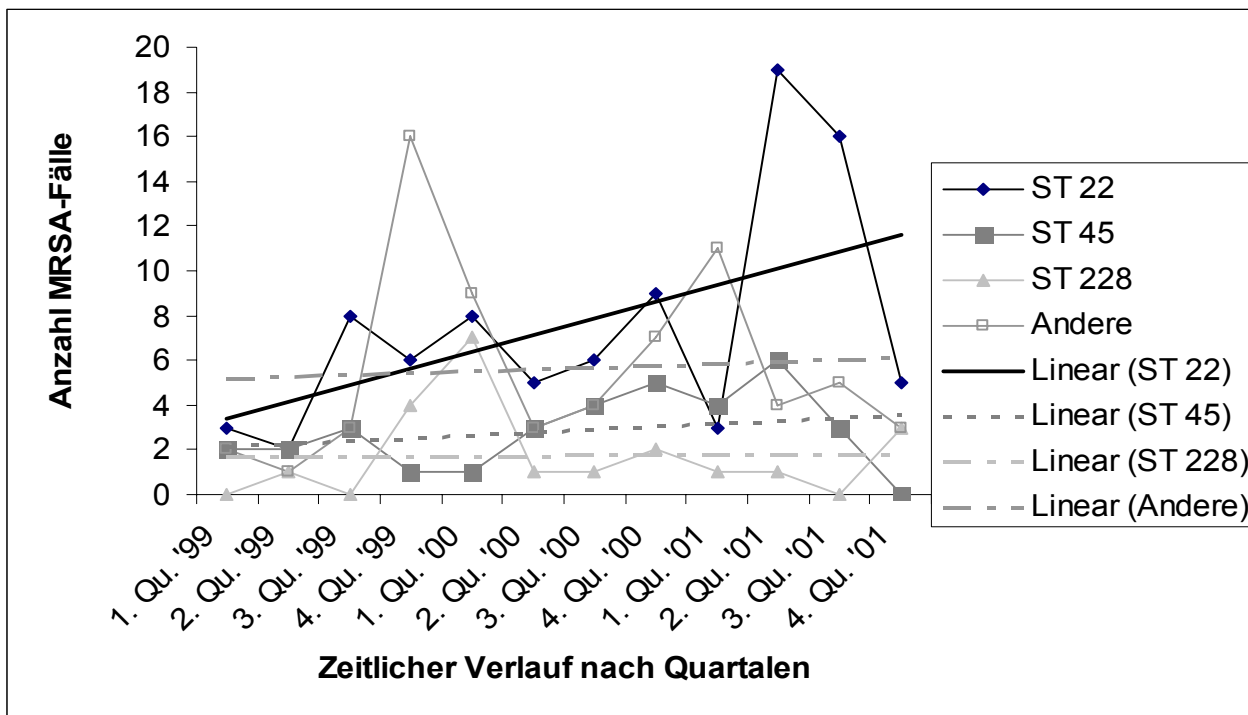


Abbildung 20: Quartalsweiser zeitlicher Verlauf der unterschiedlichen Genotypen. Qu.=Quartal

Von den 213 Patienten, bei denen MRSA-Isolate typisiert wurde, verstarben 33 (15,5%). Die höchste Mortalität wurde bei Patienten mit Isolaten beobachtet, die keinem der drei Haupt-Epidemiestämme zuzuordnen waren (22,1%), beim ST228 lag die Mortalität am niedrigsten mit 9,5% (2 Verstorbene), ST 45 (5 Verstorbene bzw. 14,7%) und ST 22 (11 Verstorbene bzw. 12,2%) lagen dazwischen.

Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.14.2. Cluster

67 (31,5%) bei MRSA-Patienten gewonnene Isolate traten im Rahmen von 23 3-Monats-Clustern auf. Innerhalb von 21 2-Monats-Clustern waren es 58 (27,2%), und innerhalb von 19 1-Monats-Clustern 50 (23,5%) Isolate.

In den meisten Fällen setzte sich ein Cluster aus zwei Isolaten zusammen. Die Verteilung der Anzahl an MRSA-Isolaten in Abhängigkeit von der jeweiligen Clusterdefinition ist Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Verteilung der MRSA-Isolate-Anzahl pro Cluster, differenziert nach 3-, 2- und 1-Monatsclustern

	6 Isolate	5 Isolate	4 Isolate	3 Isolate	2 Isolate
3-Monats-Cluster	1	1	2	8	12
2-Monats-Cluster	1	1	1	7	11
1-Monats-Cluster	0	2	0	6	11

Abbildung 21 zeigt die Verteilung der im Rahmen von 3-Monats-Clustern auftretenden MRSA-Isolate unter den vorbeschriebenen Epidemiestämmen mit besonderer Berücksichtigung der Nachweise auf Intensivstationen.

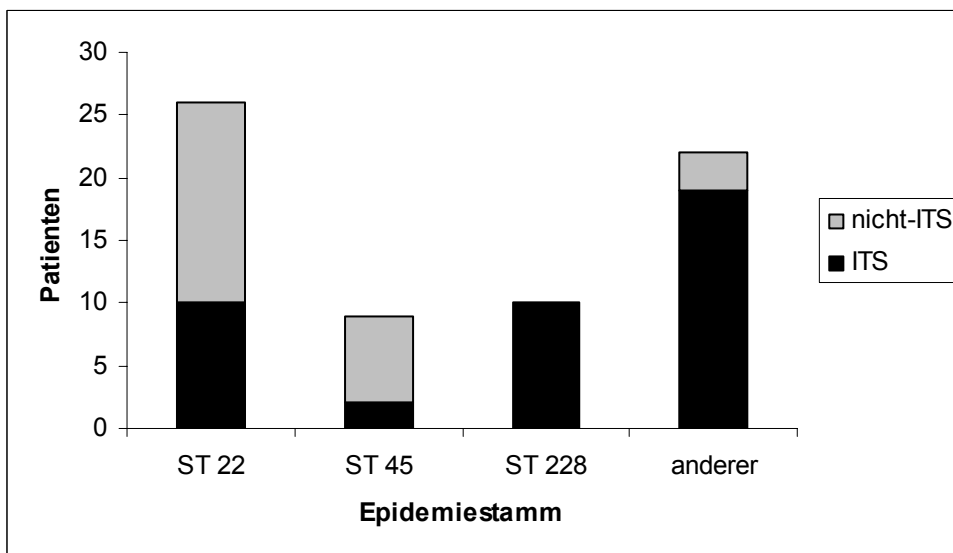


Abbildung 21: Absolute Anzahl der Epidemiestammisolate bei 3-Monats-Clustern

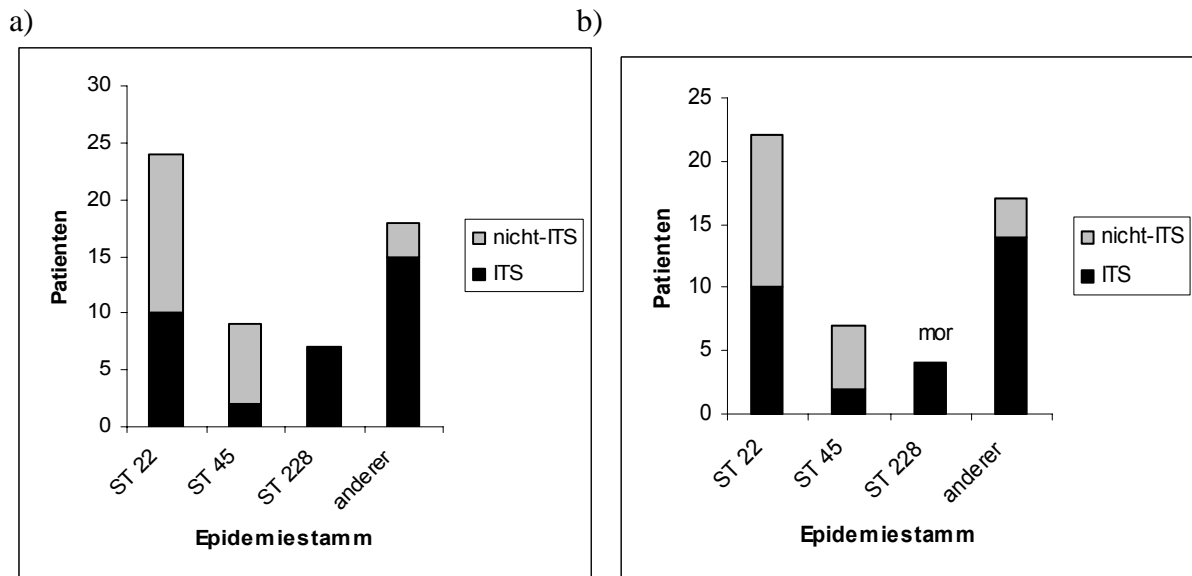


Abbildung 22: Vorkommen der Epidemiestämme bei a) 2-Monats-Clustern b) 1-Monats-Clustern
 Berücksichtigte man nur die 2- bzw. 1-Monats-Cluster wie in Abbildung 22, so reduzierte sich die Zahl der entdeckten MRSA-Isolate innerhalb einer Clustergruppe um neun (13,4%) bzw. um weitere acht Isolate (kumulativ 25,4%) gegenüber der Anzahl der 3-Monats-Cluster.

Unter den 3-Monats-Clustern waren 38,8% (26) der Isolate dem ST 22 zuzuordnen. Von diesen traten 12 (38,5%) auf Intensivstationen auf. Die Isolate des ST 228 waren zu 100% (10) den Intensivstationen zuzuordnen.

Wie Abbildung 23 zu entnehmen ist, traten von den 21 dem ST 228 zuzuordnenden Isolaten 10 (47,6%) als 3-Monats-Cluster auf, beim ST 22 waren dies 26 von 90 (28,9%), beim ST 45 9 von 34 (26,5%) und bei den anderen Epidemiestämmen 22 von 68 (34,5%). Es zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz.

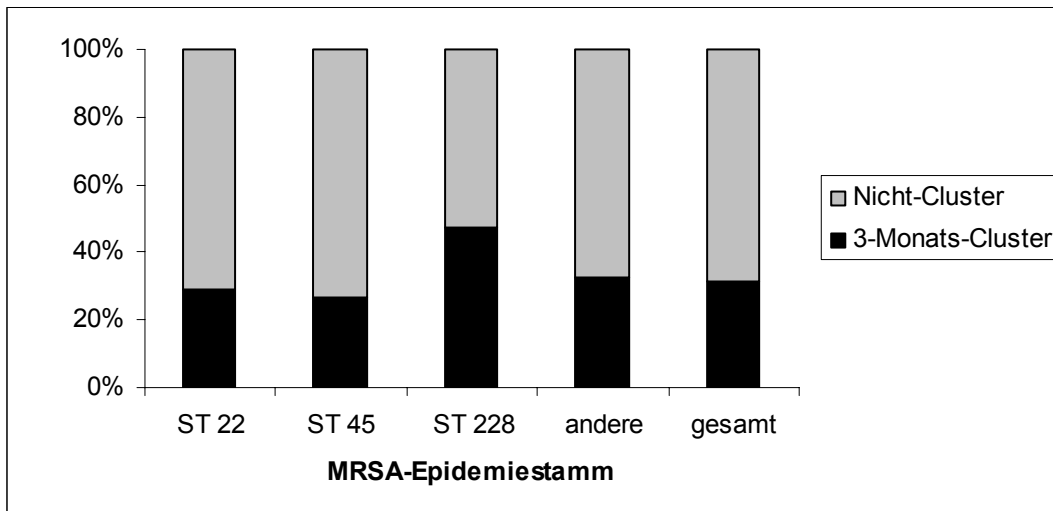


Abbildung 23: Prozentualer Anteil der typisierten MRSA-Isolate in 3-Monats-Cluster am jeweiligen Epidemiestamm

Die Mortalität lag bei Patienten, die den MRSA im Rahmen eines 3-Monats-Clusters erworben hatten, bei 23,9% (16 von 67). Für die übrigen Patienten, bei denen der MRSA typisiert wurde, lag der Wert bei 11,6% (17 von 146). Damit verstarben die Patienten, die ihren MRSA im Rahmen eines 3-Monats-Clusters erworben hatten, signifikant häufiger ($p=0,02$).

3.14.3. Ausbruchssituationen

26 (12,2%) der 213 typisierten MRSA-Befunde wurden im Rahmen von sieben Ausbrüchen erhoben. Als Ausbruch definiert war das Auftreten von drei oder mehr nosokomialen MRSA-Isolaten in drei Monaten, wobei der zuerst nachgewiesene MRSA-Stamm auch mitgebracht sein durfte.

14 Isolate entfielen auf den ST 22, 12 auf andere nicht näher klassifizierte Stämme. ST 45 und ST 228 waren in Ausbruchssituationen nicht vertreten.

Insgesamt traten 15 der 26 Isolate (57,7%) auf Intensivstationen auf, nähere Angaben siehe Tabelle 17. Im Vergleich mit MRSA-Nachweisen, die nicht im Zusammenhang von Ausbrüchen erbracht wurden (72 auf ITS zu 115 auf Nicht-ITS), ergab sich keine statistische Signifikanz ($p=0,06$).

Tabelle 17: Vorkommen von Epidemiestämmen bei Ausbrüchen unter Berücksichtigung der einbezogenen MRSA-Isolate; Anteil der auf Intensivstationen nachgewiesenen Isolate in Klammern

	Ausbrüche	Isolate (davon ITS)
ST 22	4	14* (6)
ST 45	0	0
ST 228	0	0
andere	3	12** (9)

* drei Ausbrüche mit je drei und ein Ausbruch mit fünf MRSA-Isolaten

** zwei Ausbrüche mit je drei und ein Ausbruch mit sechs MRSA-Isolaten

Im Rahmen von Ausbruchssituationen zeigten sich 16 (61,5%) der 26 Erstnachweise bei infizierten Patienten. Gegenüber den 98 von 187 Erstnachweisen (52,4%; $p=0,38$) bei infizierten Patienten außerhalb von Ausbruchssituationen ergab sich keine statistische Abhängigkeit.

Patienten, bei denen MRSA im Rahmen eines Ausbruchs isoliert wurde, verstarben in 19,2% (5 von 26) der Fälle. Wurde der MRSA nicht während eines Ausbruchs nachgewiesen, verstarben 17,6% (28 von 187). Auch hier bestand keine statistische Signifikanz ($p = 0,57$).

3.15. Molekular- und Mikrobiologische Testverfahren im Vergleich

Von den zuständigen Laboren wurden bei MRSA-positiv getesteten Erregern 13 verschiedene mikro- und molekularbiologische Tests angewandt. Von diesen zeigten acht Verfahren - inkl. des PCR-Nachweises des *mecA*-Genes als Goldstandard der MRSA-definierenden Testverfahren - beim MRSA eine Sensitivität von 100%. Die einzelnen Tests wurden dabei zwischen 7 und 216 Mal eingesetzt. Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse der MRSA-identifizierenden, Abbildung 25 die Ergebnisse der *S. aureus*-identifizierenden Testverfahren. Die niedrigste Sensitivität von 75,8% zeigte sich beim PCR-Nachweis des *Fibrec*-Genes. Die Sensitivität der übrigen vier Tests lag zwischen 94,9% und 99,0%.

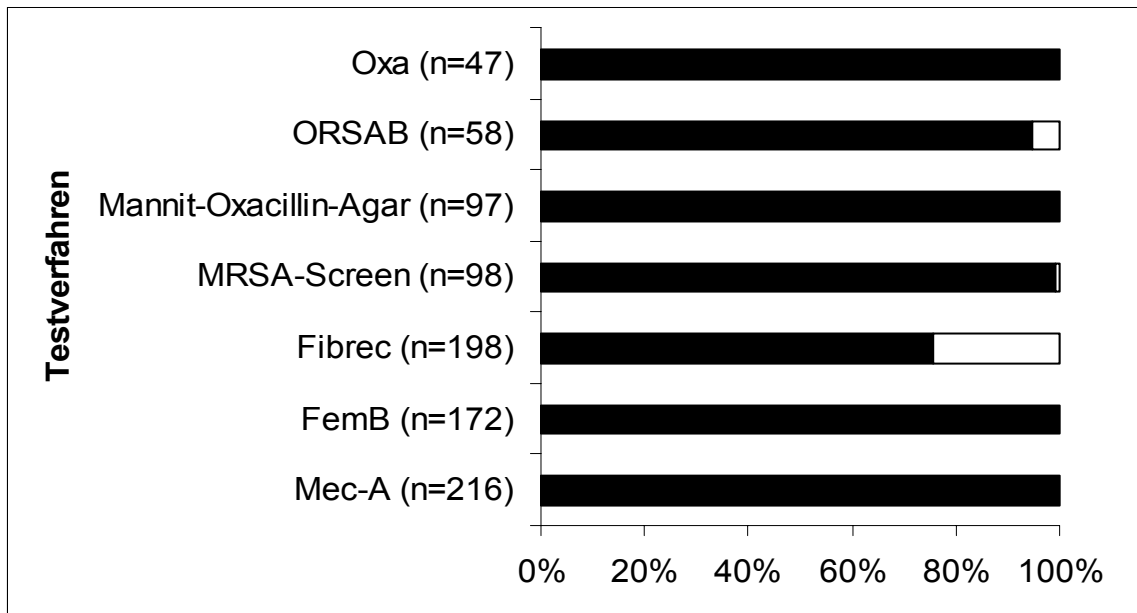


Abbildung 24: Sensitivität der einzelnen MRSA-identifizierenden Testverfahren in % mit n = Anzahl der Einsatzhäufigkeit als Test im Untersuchungszeitraum. Oxa: Agardilutionstest mit Oxacillin; ORSAB: MRSA-selektiver ORSAB-Agar; MRSA-Screen: Penicillinbindeprotein-Latexagglutinationstest; FemB, Fibrec und *mecA*: molekularbiologische Nachweise;

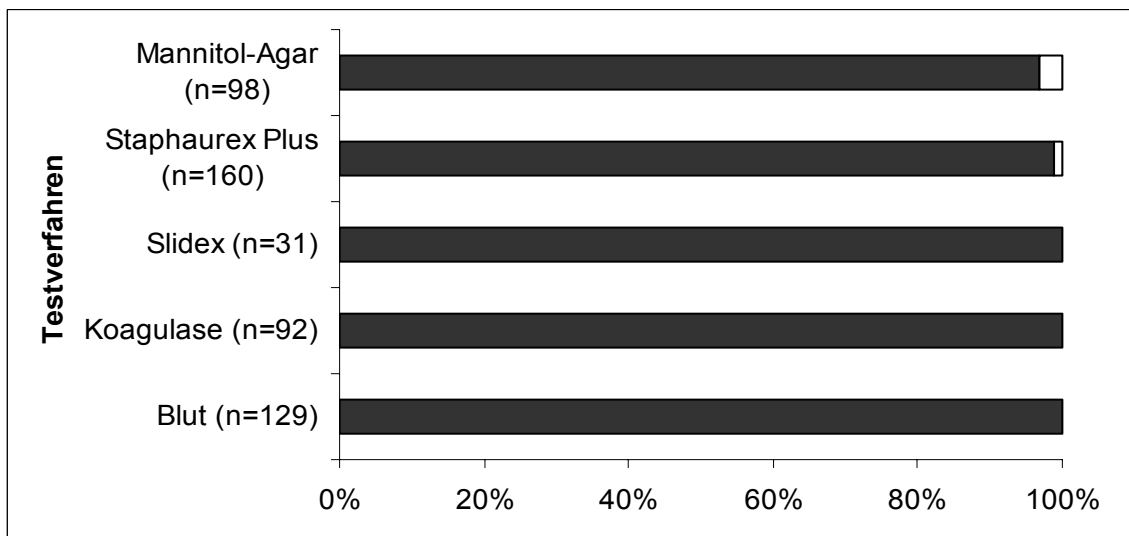


Abbildung 25: Sensitivität der einzelnen *Staphylococcus aureus*-identifizierenden Testverfahren in % mit n = Anzahl der Einsatzhäufigkeit des Tests

4. Diskussion

4.1. Einleitung

Nicht nur in Deutschland, sondern in fast allen Erdteilen werden Jahr für Jahr Daten über ansteigende Resistenzraten für MRSA veröffentlicht.

In Deutschland lag der MRSA-Anteil 2004 nach EARSS-Angaben bei 19%.

Europaweit lag die durchschnittliche Resistenzrate sogar bei 24%, wobei eine Zunahme von MRSA in allen Regionen Europas beobachtet werden konnte [58].

Nach wie vor spielt MRSA eine bedeutende Rolle als nosokomiale Krankheitserreger [131].

Sowohl dieser gewichtige Stellenwert als nosokomialer Erreger als auch der über Jahre zu beobachtende Anstieg der MRSA-Resistenzrate konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Zahlreiche mit MRSA im Zusammenhang stehende epidemiologische Kenngrößen wurden daher zum besseren Verständnis dieses Krankheitserregers untersucht.

4.2. Kolonisation / Infektion und nosokomial / nicht-nosokomial

4.2.1. Kolonisation / Infektion

In der Studie überwiegt der Anteil der mit MRSA kolonisierten Patienten (61,6%). Das Verhältnis zwischen mit MRSA infizierten und kolonisierten Patienten wurde in zahlreichen Studien untersucht. In größer angelegten Studien der zurückliegenden 10 Jahre lag die Zahl der infizierten Patienten stets unter 45%, was den Verhältnissen unserer Studienpopulation entspricht [89, 111, 122, 123, 129, 132].

Es wurde bereits beschrieben, dass man das Verhältnis zwischen Infektion und Kolonisation nicht generalisieren kann, da erhebliche Unterschiede von (geographischem) Ort und zu Ort, sogar von Station zu Station vorkommen [49].

Goetz et al. konnten zeigen, dass das Verhältnis Infektion / Kolonisation durch geeignete Hygienekontrollmaßnahmen gesenkt werden kann [133].

Es ist anzunehmen, dass außerdem Faktoren wie Virulenz des MRSA-Epidemiestammes und die Auswahl und Compliance bei der Einnahme von Antibiotika Einfluss auf dieses Verhältnis nehmen.

Eine hohe Rate an MRSA-infizierten Patienten ist sicherlich ein sehr wichtiger Parameter für den Stellenwert von MRSA in einem Krankenhaus, da gerade durch Infektionen Ressourcen verbraucht werden. Im Hinblick auf Kolonisation / Infektion in Abhängigkeit vom Alter des Patienten zeigten Richet et al., dass vor allem die älteren der MRSA-Patienten zu Infektionen mit MRSA neigen, 34% der MRSA-infizierten Patienten waren dort älter als 80 Jahre [134]. Angaben zur Altersverteilung in der Gesamtstudienpopulation wurden hier leider nicht gemacht. Morgan et al. konnten nachweisen, dass MRSA-Infektionen vor allem bei älteren Patienten auftreten und riet zum umsichtigen Umgang beim Einsatz invasiver Maßnahmen, die eine solche Infektion provozieren könnten [135].

Im Patientenkollektiv unserer Arbeit waren nur 7,0% der Patienten mit einer MRSA-Infektion älter als 80 Jahre, wobei der Anteil der über 80-jährigen signifikant höher in der MRSA-Patientengruppe als in der Nicht-MRSA-Gruppe war (7,7% bzw. 3,5%; $p < 0,01$).

Zwischen den einzelnen Altersgruppen unserer Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Infektion / Kolonisation.

Betrachtet man die Entwicklung von MRSA-Infektionen und -Kolonisationen über die Zeit, so zeigt sich ein deutlich steilerer Anstieg bei den kolonisierten Patienten. Die damit verbundene Abnahme des Anteiles an MRSA-Infektionen ist aus den oben genannten Gründen sicherlich wünschenswert. Zudem ist anzunehmen, dass dadurch die MRSA-Letalität sinken wird, da Patienten an der Infektion und nicht an der Kolonisation versterben. Eine zu vermutende Ursache liegt in den seit 2000 eingeführten MRSA-Nasenscreenings auf Intensivstationen, wodurch möglicherweise vermehrt klinisch inapparente kolonisierte MRSA-Träger entdeckt werden konnten. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen Wernitz et al., nachdem ein entsprechendes Screeningprogramm eingeführt worden war [136]. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch, dass sowohl in der Zeit vor der Einführung des Nasenscreenings auf Intensivstationen als auch in der Zeit danach ca. 15% aller MRSA-Erstnachweise über die Nase geführt wurden. Dies spricht eher gegen einen möglichen Einfluss des eingeführten Screeningprogrammes.

Eine weitere mögliche Begründung für die relative Zunahme von MRSA-Kolonisationen liegt in einer zu vermutenden gesteigerten Sensibilisierung der Krankenhausmitarbeiter bezüglich der MRSA-Problematik, wodurch vermehrt klinisch

unauffällige und sonst unerkant gebliebene MRSA-Kolonisationen aufgedeckt werden konnten.

Es gilt zu bedenken, dass ein großer Anteil an MRSA-kolonisierten Patienten eine hohe Bedeutung hinsichtlich eines großen MRSA-Reservoirs hat. Eine hohe Rate an MRSA-kolonisierten Patienten ist daher ein möglicher Indikator für den erhöhten Bedarf an vermehrten Kontrollmaßnahmen, zumal mit MRSA kolonisierte Patienten im Gegensatz zu den infizierten Patienten nicht mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik auffallen, sondern allenfalls durch den einen oder anderen vorliegenden Risikofaktor für den Erwerb von MRSA.

Auf keinen Fall darf das vermehrte Auftreten klinisch inapparenter MRSA-Kolonisationen zu einer Verharmlosung dieses Erregers führen.

4.2.2. Nosokomial / Nicht-nosokomial

Über den gesamten Zeitraum gesehen überwog in unserer Studienpopulation der Anteil der nosokomial erworbenen MRSA-Fälle. Auch dies entspricht dem Verhältnis vorangegangener Studien, in denen teilweise über 90%, meistens deutlich über 50% der Patienten den MRSA nosokomial erworben hatten [65, 124, 132, 135, 137].

Die herausragende Stellung von *S. aureus* und dabei auch MRSA als Erreger nosokomialer Infektionen war bereits in groß angelegten internationalen Studien belegt worden [11, 138].

Der Anteil nosokomial erworbener MRSA-Fälle ist ebenfalls ein wichtiges Maß für die Notwendigkeit weiterer Hygienemaßnahmen innerhalb eines Krankenhauses. Für das einzelne Krankenhaus ebenso wichtig ist die Frage, ob die eingeführten Maßnahmen einer Ausbreitung des MRSA im eigenen Haus entgegenwirken konnten.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich vom Trend her ein Abfall des relativen Anteiles nosokomial erworbener MRSA.

Daraus kann abgeleitet werden, dass eingeführte Surveillance- und Hygienemaßnahmen erfolgreich waren.

Die Reduzierung des Anteiles nosokomialer und somit potentiell vermeidbarer Besiedlungen muss sicherlich als eines der Hauptziele im Umgang mit MRSA – als einem der bedeutendsten nosokomialen Krankheitserreger - gesehen werden.

Ein entsprechender Verlauf des relativen Anteiles nosokomial erworbener MRSA-Fälle kann leicht auch in anderen Krankenhäusern erstellt werden und könnte so ein aufschlussreiches Feedback über die Entwicklung der MRSA-Problematik liefern.

4.3. Geschlecht

Fast zwei Drittel der MRSA-Patienten dieser Arbeit waren männlichen Geschlechts. Die allgemeine Klientel des Studienkrankenhauses bestand zu 48,0% aus männlichen Patienten.

Es zeigte sich, dass MRSA-Patienten signifikant häufiger männlichen Geschlechts waren. Dieses untermauert die Ergebnisse in der Vergangenheit durchgeführter Studien, die das männliche Geschlecht bereits als unabhängigen Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA hatten identifizieren können [107, 135]. O'Sullivan et al. ermittelten das männliche Geschlecht sogar als den bedeutendsten unabhängigen Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisation mit einer Odds ratio von 2,1.

Zahlreiche Studien zeigten, dass der größere Anteil der MRSA-Patienten männlich war. Einige zeigten dies ohne Daten zum Verhältnis männlich / weiblich bei Nicht-MRSA-Patienten zu nennen, andere konnten nachweisen, dass männliche Patienten im MRSA-Kollektiv signifikant häufiger vertreten sind. In bisherigen Studien mit mindestens 100 ausgewerteten MRSA-Patienten lag der Anteil männlicher MRSA-Patienten bei 55 bis 62% - in einer Studie bei ca. 70% [49, 111, 123, 132, 137, 139]. In der Arbeit von Jernigan et al. lag der Anteil männlicher MRSA-Patienten unseren Ergebnissen entsprechend signifikant höher als in der gesamten Studienpopulation. Die Autoren der übrigen Arbeiten nannten leider keine Vergleichszahlen der Studienpopulation.

Nur eine Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der MRSA-Besiedlung bei Männern im Vergleich MRSA-Patienten zu Nicht-MRSA-Patienten gibt [140].

Ein Grund, warum Männer leichter als Frauen mit MRSA besiedelt werden, wird von keinem der Autoren genannt, so dass das Geschlecht als Risikofaktor als epidemiologische Tatsache zu verstehen ist.

Aus den Daten unserer Arbeit geht jedoch zusätzlich hervor, dass eine weitere Begründung darin zu finden ist, dass mit MRSA besiedelte Männer auch signifikant häufiger auf Intensivstationen zu finden sind (ITS: 68,2%, non-ITS: 61,9%; $p=0,05$). Dieser Aspekt wurde von anderen Arbeiten bisher leider nicht untersucht, führt

jedoch zu der Schlussfolgerung, dass die Intensivstation womöglich auch in anderen Studienpopulationen als Confounder zu sehen ist.

Klinische Relevanz besteht auf jeden Fall dahingehend, als dass bei einem Patienten, der mit entsprechenden Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung in ein Krankenhaus aufgenommen wird und zusätzlich männlichen Geschlechts ist, die Entscheidung für oder gegen ein Screening zu Gunsten des Screenings beeinflusst werden sollte.

4.4. Altersklassen

Unsere Ergebnisse zeigen, dass MRSA-Patienten im Durchschnitt mehr als 15 Jahre älter waren als Patienten ohne MRSA-Nachweis.

Zahlreiche Studien konnten das Alter als einen Risikofaktor für den Erwerb einer Besiedlung mit MRSA ermitteln [38, 107, 135].

Verschiedene Studien konnten belegen, dass der Altersdurchschnitt einer MRSA-Patientengruppe - z. T. signifikant - über dem des restlichen Patientenkollektives lag [31, 101, 123, 135].

So konnten z. B. Jernigan et al. für alle aufgenommenen MRSA-Patienten eines Universitätsklinikums einen Altersdurchschnitt von 52 und für die Nicht-MRSA-Patienten von 42 Jahren errechnen.

Abbildung 10 zeigt, wie die MRSA-Belastung ebenso in unserer Studienpopulation mit steigendem Alter zunahm. So verzehnfachte sich der relative Anteil an MRSA-Patienten pro Altersklasse von der Gruppe der 0-15-jährigen bis zur Gruppe der über 75-jährigen.

Die mögliche Vermutung, dass ältere MRSA-Patienten häufiger auf Intensivstationen liegen und somit diese auch hier als Confounder wirken, kann dadurch widerlegt werden, dass in unserem Patientenkollektiv die MRSA-Patienten > 65 Jahre in 43,9% (168 von 383 Patienten) und die MRSA-Patienten ≤ 65 Jahren in 43,4% (228 von 525) intensivpflichtig waren (p laut Chi-Quadrat-Test=0,90).

Eine mögliche Begründung liegt somit auch in diesem Fall darin, dass ältere Menschen generell gesundheitlich stärker eingeschränkt sind. Außerdem ist anzunehmen, dass zahlreiche der älteren Patienten in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind, die wiederum einen Risikofaktor für die Besiedlung mit MRSA darstellen [38, 107].

Vor allem dem klinisch tätigen Arzt, der die Entscheidung über etwaige Routineabstriche bei einem Patienten fällt, sollte bewusst sein, dass ein höheres Patientenalter mit einem höheren Risiko einer MRSA-Besiedlung einhergeht.

4.5. Mortalität

Die Mortalität unserer Studienpopulation zeigte sich gegenüber den Nicht-MRSA-Patienten signifikant erhöht.

Viele andere Studien und Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass MRSA im Vergleich zu MSSA mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [32, 110, 141-145].

Weniger – und zumeist auch ältere - Studien zeigen, dass es keine Unterschiede in der Mortalität gäbe [101, 113, 139, 146, 147].

In unserer Arbeit zeigte sich bei den MRSA-Patienten eine Gesamtmortalität von 16,0%. Andere Arbeiten zeigten für ein derartig unselektiertes Patientenkollektiv eine höhere Mortalität bis zu 29,5% [113, 139]. Eine Arbeit von Coello et al. zeigte eine attributable Mortalität von 13% [137].

Es stellte sich die Frage nach Größen, die die Mortalität von MRSA-positiven Patienten beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikant erhöhte Mortalitätswerte bei intensivstationspflichtigen gegenüber nicht-intensivstationspflichtigen Patienten. Für intensivpflichtige Patienten konnte bereits eine andere Studie eine erhöhte Mortalität bei grenzwertiger Signifikanz ($p=0,07$) nachweisen [146]. Jedoch war die Fallzahl in dieser Arbeit mit 31 Patienten sehr niedrig. Zu begründen ist das vermehrte Vorkommen von MRSA-Fällen auf den Intensivstationen sicherlich damit, dass dieses Patientenkollektiv gesundheitlich stärker angegriffen ist.

Vergleichsdaten, die einen Vergleich mit der Mortalität der Nicht-MRSA-Patienten unseres Patientenkollektives erlauben würden, lagen leider nicht vor.

Patienten, die nosokomial mit MRSA besiedelt worden waren, zeigten gegenüber solchen Patienten, die den Erreger nicht-nosokomial erworben hatten, eine signifikant höhere Mortalität.

Hier konnte das Ergebnis einer Studie von Harbarth et al. mit einer Fallzahl von $n=38$ bestätigt werden, die für dieses Patientenkollektiv ebenfalls eine erhöhte Mortalität zeigen konnte [147].

Ursächlich für deren erhöhte Mortalität ist unter anderem sicherlich die Tatsache, dass auch nosokomial besiedelte Patienten gesundheitlich stärker angegriffen sind, was sich auch in deren längerer Liegedauer (s. Kapitel 3.9) zeigt.

Eine ebenfalls signifikant erhöhte Mortalität zeigten männliche gegenüber weiblichen Patienten, wobei eine walisische Studie zu dem gleichen Ergebnis kommt [135]. Auf Grund nicht vorliegender Daten war ein Vergleich mit Nicht-MRSA-Patienten, bei denen möglicherweise ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei den männlichen Patienten herausgekommen wäre, leider nicht möglich. Durch das nachgewiesene signifikant gehäufte Vorkommen der MRSA-besiedelten Männer auf Intensivstationen (s. Kap. 4.3), können die Intensivstationen bei dieser Fragestellung sicher als Confounder gewertet werden.

Entsprechend unseren Ergebnissen wies auch eine US-amerikanische Studie eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten höheren Alters nach [148]. Leider fehlen in dieser Arbeit genau wie in der unsrigen entsprechende Vergleichsdaten, die eine Aussage erlauben würden, ob MRSA die Mortalität bei älteren Patienten zusätzlich zu der auf Grund vorangeschrittenen Alters ohnehin erhöhten Mortalität steigern lässt. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in unserem Patientenkollektiv bei infizierten gegenüber kolonisierten Patienten oder beim Vergleich der Erstabstrichlokalisationen.

Einige andere Studien haben ebenfalls Ergebnisse zur MRSA-Infektion gegenüber der Kolonisation mit MRSA erbracht. Im Vergleich zu Studien mit gemischtem (kolonisiert / infiziert) Patientenkollektiv zeigte sich die Mortalität in Studien mit ausschließlich MRSA infizierten Patienten deutlich höher, bei bis zu 53,7% [105, 134, 149]. Vergleichende aktuelle Studien konnten - entsprechend unseren Ergebnissen - keine signifikant erhöhte Mortalität bei mit MRSA infizierten Patienten nachweisen [65, 110]. Lediglich eine ältere Studie konnte eine erhöhte Mortalität bei mit MRSA-infizierten Patienten belegen [141].

Entsprechend den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien konnte auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass bestimmte Patientengruppen ein erhöhtes Risiko haben, an MRSA zu versterben.

Vor allem bei dieser Klientel – Männer, Ältere, ITS-Patienten und Patienten mit nosokomial erworbenem MRSA – sollte auf entsprechende Surveillance-Maßnahmen und Präventionsstrategien zur Eindämmung der MRSA-Besiedlung geachtet werden. Die in unserem Fall unter MRSA allgemein erhöhte Mortalität von durchschnittlich

16% gegenüber 3,5% beim allgemeinen Patientenkollektiv rechtfertigt, warum MRSA-Patienten erkannt werden und die ihnen zustehende Form der Therapie erhalten müssen sowie eine Reduktion an MRSA-Neubesiedlungen angestrebt werden sollte.

Es bleibt die Frage, ob der schlechte Zustand bestimmter Patientengruppen vermehrt mit einer MRSA-Besiedlung einhergeht und die Mortalität damit NICHT dem MRSA, sondern dem generell schlechten Zustand zuzuordnen ist oder aber ob der schlechte Zustand zu einer MRSA-Besiedlung führt und diese dann die Mortalität steigert.

4.6. MRSA-Vorkommen in verschiedenen Fachabteilungen

Beim Vergleich der Krankenhausabteilungen untereinander zeigte sich, dass MRSA-Fälle signifikant häufiger in nicht-operativen Abteilungen nachgewiesen wurden. Ebenso wurden MRSA-Fälle innerhalb der nicht-operativen Abteilungen signifikant häufiger auf internistischen Stationen nachgewiesen.

Auch andere Studien haben in der Vergangenheit die internistischen Stationen als die Stationen mit den häufigsten MRSA-Nachweisen aufdecken können [90, 105, 123]. Genauso aber zeigten andere Studien ein Überwiegen der MRSA-Fälle auf chirurgischen Stationen [50, 77, 150]. Problematisch war jedoch, dass es sich bei all diesen Zahlen um absolute Zahlen handelte, ohne die MRSA-Fälle in relativen Bezug zur Patientenfallzahl zu setzen. Die Arbeiten, die relative Werte angeben konnten, sahen vermehrt MRSA-Fälle auf chirurgischen oder allenfalls ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen internen und chirurgischen Stationen [151, 152]. Warum der MRSA-Nachweis in dem Studienkrankenhaus vor allem auf internistischen Stationen erfolgte, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Sicherlich gibt es zahlreiche zu vermutende MRSA-assoziierte Risikofaktoren, die vor allem auf das Patientenkollektiv internistischer Abteilungen zutreffen, z. B. Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit oder vorangeschrittenes Alter.

Das relative MRSA-Vorkommen auf den einzelnen Stationen wurde sowohl in MRSA-Fällen pro 100 Patienten als auch in MRSA-Fällen pro 1000 Patiententagen beschrieben. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist kaum möglich, da die meisten Studien nur absolute Werte bzw. die prozentuale Verteilung der MRSA-Fälle auf die einzelnen Disziplinen angeben.

Eine Studie aus Hongkong kam auf internistischen Stationen zu Werten zwischen 0,24 und 0,62 MRSA-Fällen pro 100 Patienten, auf chirurgischen Stationen zu 0,6 - 1,3 Fällen [151]. Hier zeigen sich also deutliche höhere Werte als im

Studienkrankenhaus. Obwohl es sich hierbei auch um ein Haus der Maximalversorgung gehandelt hat, ist der Vergleich mit einem Haus in Hongkong aus den Jahren 1988-1994 sicherlich nicht allzu aussagekräftig.

KISS-Daten aus dem Jahr 2004 zeigten bei Krankenhausaufnahme eine mittlere MRSA-Prävalenz von 0,35 für innere und von 0,40 für chirurgische Abteilungen. „Andere“ operative Abteilungen kamen auf eine Prävalenz von 0,17 und „andere“ konservative Abteilungen von 0,13. Angaben über die patientenzahlabhängige Gewichtung dieser Abteilungen untereinander wurden nicht gemacht, wobei die mittlere MRSA-Prävalenz bei Aufnahme bei 0,33 lag [153].

Da es sich bei unserer Studie um eine Inzidenzstudie handelt, ist ein Vergleich dieser Zahlen untereinander kaum möglich, da berücksichtigt werden muss, dass bei der KISS-MRSA-Prävalenz bei Aufnahme nosokomiale MRSA-Besiedlungen natürlich nicht erfasst worden sind.

Für den Vergleich mit anderen Studien entscheidend ist aber vor allem die Frage, ob MRSA ebenfalls ein größeres Problem auf nicht-operativen Stationen darstellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeit stellt sich bei den KISS-Daten MRSA dabei als ein größeres Problem in den operativen Abteilungen dar. Auf Grund fehlender Angaben zu Abläufen und Patientenklientel der einzelnen Abteilungen ist eine Erklärung jedoch nicht möglich. Ebenso erscheint der uns vorliegende einjährige Zeitraum als für einen Vergleich zu eng bemessen.

Angesichts der unterschiedlichen Aussagen der Arbeiten muss man MRSA auch weiterhin als einen fächerübergreifenden „Problemkeim“ ansehen, im Falle unseres Krankenhauses mit Schwerpunkt in den einzelnen internistischen Abteilungen. Entsprechend ist es sinnvoll, eine für jedes einzelne Krankenhaus getrennte Erfassung von MRSA-Fällen nach deren Herkunft durchzuführen, so dass Stationen bzw. Fachdisziplinen mit gehäuft auftretenden MRSA-Fällen mit entsprechend aggressiven Maßnahmen angegangen werden können. Eine weitere Auftrennung mit der Frage, ob der Erreger in den Abteilungen nosokomial erworben wurde, würde die Aussagekraft und die zu erwartende Effizienz zu treffender Maßnahmen noch weiter steigern.

4.7. Intensiv- zu Nicht-Intensivstationen & MRSA-Anteil

Über den sechsjährigen Untersuchungszeitraum nahm der Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Isolate fortlaufend zu. Dieses galt sowohl für die Normal- wie auch für die Intensivstationen.

Seit langer Zeit ist bekannt, dass auf Intensivstationen liegende Patienten deutlich höhere Raten nosokomialer Besiedlungen zeigen als die übrigen Patienten. Schwerwiegende Erkrankungen, starker Einsatz von Antibiotika, invasive Maßnahmen und ein langer Krankenhausaufenthalt sind Faktoren, die für den Patienten mit dem Aufenthalt auf einer Intensivstation assoziiert sind und das Risiko einer nosokomialen Infektion erhöhen.

Bei den hierfür verantwortlichen Erregern nosokomialer Besiedlungen nimmt *S. aureus* und hier auch ganz besonders MRSA eine führende Rolle ein.

So hatten mehrere Studien die Intensivstationen bereits als Risikofaktor für die Besiedlung mit MRSA ermittelt [9, 82, 108]. Weitere Studien zeigten das erhöhte Vorkommen von MRSA auf Intensivstationen gegenüber Normalstationen [11, 49, 60, 113, 137, 150, 154-156].

Für den Zeitraum 2000-2004 zeigte sich im Studienkrankenhaus auf den Intensivstationen bei den *S. aureus*-Stämmen ein Anteil von 14,0% Methicillin-resistenter Stämme. Auch dieser Wert lag deutlich über dem der Normalstationen (8,3%).

2004 hatte MRSA einen Anteil von 22,1% aller *S. aureus*-Isolate auf den Intensivstationen und 11,2% auf den Normalstationen (entsprechend einem Anteil von insgesamt 15,8%).

Verglichen mit anderen Daten aus dem Jahr 2004 lagen diese Werte deutlich unterhalb des Bundesdurchschnittes. Nach einer überregionalen multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aus 2005 lag der mittlere MRSA-Anteil an allen untersuchten *S. aureus* im Jahre 2004 bei 22,6% [61].

Im europäischen Ausland lag der MRSA-Anteil bei *S. aureus*-Infektionen bereits 1995 bei bis zu 80% [8]! Es gab jedoch auch größere Krankenhäuser mit niedrigeren Besiedlungsquoten um die 6% [156]. In Skandinavien lag die Resistenzrate sogar bei unter 1% [51].

Den direkten Vergleich der Resistenzraten des Studienkrankenhauses mit den von der EARSS gewonnen Resistenzraten Deutschlands zeigt Abbildung 14 [58].

Während sich die Resistenzrate bis 2001 noch deutlich unterhalb der durchschnittlichen Rate in Deutschland zeigte, glich sich diese seit 2002 deutlich an. Jedoch lag die Resistenzrate 2004 mit 15,8% noch deutlich unterhalb der 19,0% des

EARSS Jahresberichtes, wobei EARSS nur invasiv nachgewiesene Erreger berücksichtigte.

Eine europäische Studie, die außerhalb Deutschlands die MRSA-Besiedlung der intensivpflichtigen Patienten untersucht, konnte bereits für das Jahr 2000 zeigen, dass bis zu 31,5% der Patienten mit MRSA besiedelt waren [65]! Noch deutlicher zeigt sich der Anstieg des MRSA-Anteils in den USA anhand der Daten des „National Nosocomial Infections Surveillance Systems“, wo bis zum Jahr 2003 über 64% aller *S. aureus*-Isolate auf Intensivstationen methicillin-resistent waren [157]. Auf die weltweite MRSA-Problematik war bereits in der Einleitung eingegangen worden (s. Kap. 1.3.2).

Es ist anzunehmen, dass die im nationalen Vergleich eher niedrigen Resistenzraten des untersuchten Krankenhauses auf umfassende Hygiene- und Surveillancemaßnahmen zurückzuführen sind, deren Effizienz es aber im Rahmen dieser Arbeit nicht zu untersuchen galt.

Bei der Auswertung der Daten unabhängig der *S. aureus*-Zahlen war es wichtig, relative Zahlen, also MRSA-Fälle pro 100 Patienten oder aber MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage, zu nutzen und nicht absolute Zahlen, die keinen Bezug zu dem Anteil der Nicht-MRSA-Patienten genommen hätten.

Unter Berücksichtigung aller Stationen kam das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) im Rahmen der MRSA-KISS-Auswertung für 2004 auf einen Mittelwert von 0,63 MRSA-Fällen pro 1000 Patiententagen. Im untersuchten Krankenhaus lag dieser Wert 2004 bei annähernd identischen 0,64.

In der Arbeit konnte bei 1,16% aller Intensivpatienten MRSA nachgewiesen werden, was ca. sechs Mal häufiger gegenüber den 0,19% bei nicht intensivpflichtigen Patienten war.

Somit konnte auch diese Arbeit zeigen, dass MRSA deutlich häufiger auf Intensivstationen vorkommt. Begründet werden kann dies sicherlich durch die Gegebenheiten, die vornehmlich auf intensivpflichtige Patienten zutreffen, so z.B. erhöhter Antibiotikaverbrauch, längere Krankenhausverweildauer, Multimorbidität, Venen- und Urinkatheteranlagen u. a.

Der gepoolte Mittelwert beim NRZ liegt für den Zeitraum 01/2003 – 06/2005 bei 1,30 MRSA-Fällen pro 100 intensivpflichtige Patienten. Die Daten des NRZ umfassen die MRSA-Fälle von mehr als 100 deutschen Krankenhäusern [158].

Für den zu vergleichenden Zeitraum 01/2003 bis 12/2004 lag der Mittelwert unseres Krankenhauses bei 1,89 MRSA-Fällen pro 100 Patienten auf Intensivstationen.

Es ist anzunehmen, dass dieser im Vergleich höhere Wert unter anderem mit der Größe unseres Studienkrankenhauses zu erklären ist, was durch die MRSA-KISS-Daten des NRZ aus den Jahren 2004 und 2005 gestützt wird [153].

Während die Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle auf den Intensivstationen fast doppelt so hoch ausfiel wie die mitgebrachter MRSA-Fälle, war das Verhältnis auf den Nicht-Intensivstationen fast ausgeglichen.

Dieses Ergebnis unterstützt internationale Studien, die bereits in den letzten Jahren zeigen konnten, dass Patienten vor allem auf Intensivstationen – nosokomial - mit MRSA besiedelt werden [9, 113, 123, 155].

Die im Vergleich zu Normalstationen hohe Inzidenz von MRSA, und hier ganz besonders nosokomial erworbenen MRSA, auf Intensivstationen zeigt die Notwendigkeit der MRSA-eindämmenden Maßnahmen wie Surveillance und kritischen Antibiotikaeinsatz gerade auf Intensivstationen.

Bei der Betrachtung der Zahlen darf nicht vergessen werden, dass auf Intensivstationen generell mehr nach MRSA gesucht bzw. der Erreger dort eher vermutet wird.

Bekanntermaßen wird die begründete Furcht vor einer unkontrollierten Ausbreitung von MRSA dadurch unterstützt, dass die Anzahl an MRSA-Fällen in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten stets zunehmend war. Dieser Trend zeigte sich auch in dieser Arbeit. Auffallend war jedoch, dass die Anzahl der MRSA-Fälle auf den Nicht-Intensivstationen tendenziell stärker anstieg als auf den Intensivstationen. Dieses könnte mit einem wachsenden gestärkten Problembewusstsein für die Problematik von MRSA erklärt werden.

Auf keinen Fall dürfen die sogenannten Normalstationen bei der Bekämpfung von MRSA vernachlässigt werden. Obwohl das relative Vorkommen von MRSA auf den Intensivstationen deutlich höher ist, stellen die Nicht-Intensivstationen von den absoluten Zahlen her doch das Hauptreservoir für MRSA dar.

Außerdem ist die Zahl nicht erkannter MRSA-Fälle auf den Nicht-Intensivstationen auf Grund einer geringeren Zahl an MRSA-Screeninguntersuchungen, sei es auf Grund geringerer Erfahrung im Umgang mit MRSA oder auf Grund eines minderen Risikobewusstseins, höher als auf den Intensivstationen mit zum Teil streng

greifenden Surveillancemaßnahmen. Gastmeier spricht von 38 bis 77% unentdeckter MRSA-Träger [158].

Eine erfolgreiche Surveillance- und Hygienepolitik kann daher sicherlich nur greifen, wenn alle Stationen in diese mit eingebunden werden.

4.8. MRSA-Tage-Prävalenz und MRSA-Rate

Sowohl MRSA-Tage-Prävalenz als auch MRSA-Rate stiegen über den Zeitraum 1999 bis 2004 deutlich an. Somit zeigt sich auch in diesen Parametern die weiterhin wachsende Bedeutung von MRSA als relevanter nosokomialer Krankheitserreger. Der Wert der MRSA-Tage-Prävalenz eines Krankenhauses spiegelt den Kolonisationsdruck wider, der von den in dem betroffenen Haus vorkommenden MRSA-Erregern ausgeht. So steigt dieser Wert mit der Anzahl von MRSA-Patiententagen. Liegt in einem Krankenhaus eine hohe MRSA-Tage-Prävalenz vor, ist der Kolonisationsdruck entsprechend erhöht, und das Risiko für weitere nosokomiale Kolonisationen bzw. auch Infektionen mit MRSA bei anderen Patienten steigt.

Zieht man die MRSA-Rate hinzu, so kann eine Aussage darüber getroffen werden, wie hoch der Anteil der Patienten ist, der bezogen auf die MRSA-Patiententage nosokomial mit MRSA besiedelt wurde. Somit kann dieser Wert als Maßstab für den Erfolg entsprechender Hygiene- bzw. Surveillancemaßnahmen herangezogen werden. Liegt die Anzahl der MRSA-Patienten in einem Krankenhaus oberhalb der Norm, muss dieser Wert nicht auf mangelhaften Hygienemaßnahmen des entsprechenden Hauses begründet sein. Es ist durchaus denkbar, dass die MRSA-positiven Patienten von anderen Kliniken verlegt worden sind. Vor allem große Häuser, die häufig schwerkranke bzw. multimorbide Patienten versorgen und diese von kleinen Krankenhäusern übernehmen, zeigen hohe Werte an MRSA-Patiententagen. Entscheidend für die Beurteilung effektiver Hygienemaßnahmen ist daher die MRSA-Rate, also die Mitberücksichtigung der nosokomialen MRSA-Fälle. Eine hohe Zahl an mit MRSA besiedelten Patienten trifft noch keine adäquat objektive Aussage über die Effektivität hygienischer Maßnahmen. Jedoch würde eine hohe Zahl an MRSA-Patienten mit einem niedrigen Anteil an nosokomial besiedelten Patienten beispielsweise zu einer niedrigen MRSA-Rate führen und wäre als wichtiger Marker für eine effiziente Krankenhaushygiene zu werten.

Das Studienkrankenhaus zeigt von 1999 bis 2004 mit Werten von anfangs 16,91 bis schließlich 29,62 fast durchweg ansteigenden Werte.

In den vom NRZ erhobenen Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) ergaben sich für den Berechnungszeitraum 2004 und unter Berücksichtigung von 75 Krankenhäusern aus Deutschland bei der MRSA-Rate ein gepoolter arithmetischer Mittelwert von 21,73 und ein Median von 24,13 [153]. Somit liegt der Wert des Studienkrankenhauses aus dem Jahre 2004 (29,62) leicht oberhalb dieser Werte. Dieser Vergleich und auch der starke Anstieg der MRSA-Rate von 1999-2004 zeigen, dass MRSA im Studienkrankenhaus vor allem in seiner bedrohlichen Rolle als nosokomialer Krankheitserreger zu sehen ist.

Der generelle Anstieg von MRSA-Fallzahlen und somit auch MRSA-Patiententagen in den letzten Jahren ist allgemein bekannt und konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden [51, 131].

Bei der MRSA-Tage-Prävalenz zeigte das Studienkrankenhaus Werte von 0,52 bis maximal 1,66 im Jahre 2003. Die KISS-Daten zum Vergleich ergaben für den Berechnungszeitraum 2004 einen gepoolten Mittelwert von 1,17 und einen Median von 0,83 stationärer MRSA-Patiententage pro 100 Patiententage [153].

Dieser Vergleich und die deutlich ansteigenden Prävalenzwerte von 1999-2003 demonstrieren hierbei eindrucksvoll den anwachsenden Kolonisationsdruck von MRSA.

4.9. Einfluss auf die Liegedauer

Es zeigten sich in dieser Arbeit bei MRSA-Patienten deutlich längere Krankenhausverweildauern als bei Nicht-MRSA-Patienten (durchschnittlich 37,8 gegenüber 7,5 Tagen). Dieses Ergebnis bekräftigt die Aussagen anderer bereits veröffentlichter Arbeiten.

Diese konnten - wie auch die vorliegende Arbeit – die signifikant verlängerten Krankenhausverweildauern bei MRSA-Patienten im Vergleich zum Restkollektiv der Krankenhauspatienten aufzeigen [31, 65].

Andere Studien konnten zeigen, dass MRSA-infizierte Patienten – z. T. signifikant - längere Zeit im Krankenhaus verbrachten als MSSA-infizierte Patienten [33, 110, 139, 141].

Unseren Ergebnissen entsprechend konnte eine Studie von Theaker et al. den signifikant verlängerten Krankenhausaufenthalt von MRSA-infizierten gegenüber MRSA-kolonisierten Patienten nachweisen [65].

Man muss annehmen, dass die verlängerte Liegedauer bei MRSA-Patienten vor allem dadurch zu erklären ist, dass diese Patientengruppen gesundheitlich stärker beeinträchtigt waren.

Dies zu differenzieren war jedoch nicht Gegenstand der Arbeit.

Umgekehrt jedoch ist ein längerer Krankenhausaufenthalt als ein Risikofaktor für die Besiedlung mit MRSA anzusehen [31, 38, 107, 108, 110].

Unstreitbar bleiben zudem die deutlich erhöhten Kosten, die einem Krankenhaus bei MRSA-Patienten allein schon im Zusammenhang mit der verlängerten Liegedauer entstehen und somit wiederum die Maßnahmen zur Eindämmung von MRSA rechtfertigen!

4.10. Erstnachweisorte

In unserer Arbeit wurde der MRSA-Erstnachweis am häufigsten über die Abstrichlokalisationen Wunde sowie tiefe Atemwege geführt.

Viele weltweit durchgeführte Studien der letzten Jahrzehnte, die ohne Differenzierung in kolonisierte bzw. infizierte Lokalisationen durchgeführt wurden, kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch hier waren die Wunde der häufigste und das Trachealsekret der zweithäufigste Nachweisort [50, 82, 102, 125, 129, 151]. Einige weitere Arbeiten nannten zudem Katheter(spitzen) und Harnwege als weitere maßgebliche Erstnachweisorte [106, 122, 150].

Bei der Unterteilung der Erstnachweisorte im Rahmen einer Kolonisation bzw. eines Infektes deckte sich unser Ergebnis ebenfalls weitestgehend mit bisherigen Studienergebnissen. So führte in unserer Arbeit - wie auch in zahlreichen anderen - bei den Infektionen die Wunde als Erstnachweisort [60, 82, 111, 113, 132, 137, 141]. Ebenfalls analog zu unseren Ergebnissen zeigte der Vergleich mit anderer Literatur oftmals die tiefen Atemwege als zweithäufigsten Erstnachweisort für eine MRSA-Infektion [82, 102, 111, 113, 132]. Auch häufig als Erstnachweisort einer MRSA-Infektion entdeckt wurden die Harnwege [122, 134, 137, 150]. Der in unserer Arbeit definierte Genitourethraltrakt war dagegen nur selten Erstnachweisort einer MRSA-Besiedlung.

In den meisten vergleichbaren Studien wurde hinsichtlich der Erstnachweisorte im Rahmen einer Kolonisation vor allem die Nase beschrieben [111, 113, 132, 137, 141]. In unserer Arbeit zeigten sich hier jedoch die tiefen Atemwege vor der Nase als Lokalisation führend. Da die Nase als bevorzugter Ort einer Kolonisation mit MRSA bekannt ist, könnte man schlussfolgern, dass in dem Studienkrankenhaus nicht

ausreichend Screenings auf MRSA durchgeführt worden sind. Zur Bestätigung dieser Vermutung fehlen jedoch Daten über die Abstriche MRSA-negativer Patienten.

In unserem Patientenkollektiv wurde das Nasenscreening auf Intensivstationen ab Februar 2000 eingeführt. Nun kann man die relative Anzahl an MRSA-Erstnachweisen über die Nase in der Zeit vor mit der Zeit nach Einführung des Screenings vergleichen. Hierbei zeigt sich, dass in den beiden Zeiträumen 14,8% bzw. 14,9% aller MRSA-Erstnachweise über die Nase geführt wurden.

Da uns keine Angaben über die Häufigkeit der durchgeführten Nasenscreenings vorliegen, kann dies allenfalls als Hinweis gesehen werden, dass das Screening nicht zu einem vermehrten Aufdecken von MRSA-Besiedlungen geführt hat. Eine auf die Effektivität von MRSA-Screenings ausgerichtete Arbeit von Wernitz et al. kam zu dem Schluss, dass das Screenen von Risikopatienten als effektive und kostengünstige Hygienemaßnahme die Ausbreitung von MRSA hemmen kann [134]. Als Konsequenz für den klinischen Alltag ergibt sich die gewichtige Bedeutung von Wundabstrichen sowie von Atemwegssekret zum Aufdecken einer möglichen MRSA-Infektion. Folglich ist das Einbinden dieser beiden Abstrichorte in ein MRSA-Screening sicherlich erforderlich.

Ähnlich wichtig ist das Erkennen einer MRSA-Kolonisation, da diese auch ohne bestehende Infektion im Rahmen einer Auto-Infektion zu einer Besiedlung von z. B. Wunden oder Atemwegen führen kann und somit einen Nachweis erlaubt. Besonders wichtig ist hier sicherlich der Nachweis in der Nase.

Weiteres Ergebnis unserer Arbeit war die Vorhersagekraft hinsichtlich der Frage nach Infektion / Kolonisation beim MRSA-Nachweis an einer bestimmten Lokalisation. Es zeigte sich hierbei, dass der Erstnachweis in einer Wunde signifikant häufiger mit einer MRSA-Infektion einhergeht.

Erstnachweise an Rachen, tiefen Atemwegen und Nase gingen signifikant häufiger mit Kolonisationen einher, so dass man schlussfolgern könnte, dass ein Nachweis an eben solch einer Stelle mit einer recht hohen Wahrscheinlichkeit mit einer MRSA-Kolonisation und nicht –Infektion einhergeht. Klinische Konsequenzen sollten sich jedoch keine daraus ergeben, zumal bei einer solchen Aussage das Zusammenspiel von Klinik des Patienten als auch zur Verfügung stehender Abstrichorte, vor allem beim Wundnachweis, eine sehr wichtige Rolle spielen.

Leider ist es ohne Aussagekraft, dass sich die Abstrichorte Blut, Urin und tiefe Atemwege in unserer Arbeit besonders häufig im Zusammenhang mit einer

nosokomialen Besiedlung zeigten, da diese Abstrichorte bei Aufnahme in der Regel nicht berücksichtigt werden.

Da es aber die nosokomialen Besiedlungen sind, die es im klinischen Alltag zu verhindern gilt, ist dieses Ergebnis ein weiterer Hinweis für den Nutzen der umsichtigen Testung auf MRSA im Lungensekret.

Angemerkt zur Auswertung sei noch, dass die Fallzahlen der Nachweisorde Leiste, GUT und perineal im Rahmen des Erstnachweises zu gering waren, um diese betreffende Aussagen tätigen zu können.

4.11. MRSA-negativ entlassene Patienten

Gut ein Achtel der das Krankenhaus lebend verlassenden Patienten wurden MRSA-negativ entlassen, nachdem sie zuvor MRSA-positiv getestet worden waren.

Vergleichbare Arbeiten zeigen Werte von ca. 20% [89, 135]. In einer Arbeit von Lugeon et al. wurden ca. 33% der Patienten MRSA-negativ entlassen, wobei dort der Status „MRSA-negativ“ über zwei negative Abstriche in Folge definiert wurde [124].

Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede bei der Betrachtung, ob die Patienten bei Aufnahme mit MRSA kolonisiert oder infiziert waren, noch, ob die Patienten den Erreger nosokomial erworben hatten.

Auch der Anteil männlicher Patienten wich nur diskret von dem des gesamten Patientenkollektivs ab. In einer Inzidenzstudie aus dem Jahr 2000 wurde ein überproportionaler Anteil der Frauen bei negativ entlassenen Patienten nachgewiesen, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied [135].

Die einzigen bemerkenswerten Merkmale negativ-entlassener MRSA-Patienten waren die signifikant längere Krankenhausliegedauer sowie die signifikant längere MRSA-Besiedlungsdauer im Vergleich zu MRSA-positiv entlassenen Patienten.

Bei MRSA-Patienten mit kurzer Liegedauer im Krankenhaus muss man davon ausgehen, dass die Zeit für die Eradikationsmaßnahmen selbst bzw. für die Erfolgskontrolle dieser Maßnahmen fehlt und diese grundsätzlich MRSA-positiv entlassen werden. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass über 20% (179 von 882) aller MRSA-Patienten eine Liegedauer von neun oder weniger Tagen hatten.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse ist sicherlich die verminderte Aussagekraft durch die niedrige Fallzahl MRSA-negativ entlassener Patienten zu berücksichtigen.

Dass lediglich etwa ein Achtel aller in diese Auswertung einschließbaren MRSA-Patienten als MRSA-negativ entlassen worden sind, lässt vermuten, dass die

Dekontaminationsmaßnahmen offenbar unzureichend wirken bzw. zu zurückhaltend eingesetzt wurden, wobei eine derartige Bewertung nicht Gegenstand dieser Arbeit war.

Das Ergebnis unterstreicht auch den Nutzen von Systemen, die dem betroffenen Krankenhaus die Wiederaufnahme eines solchen MRSA-Patienten anzeigen. Außerdem zeigt sich die Notwendigkeit, dass es einen hohen Bedarf gibt, die Instanzen, die im Nachhinein mit der Patientenbetreuung betreut werden – wie Arztpraxen oder Pflegeheime –, über den MRSA-Status und dessen Konsequenzen zu informieren.

4.12. Verschiedene Abstrichkombinationen

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, welche Abstrichorte sich zum Aufdecken einer MRSA-Besiedlung eignen und welche Kombinationen an Abstrichlokalisationen im Rahmen einer Abstrichserie sinnvoll sind.

Entscheidend für die Eindämmung von MRSA ist ein adäquates Screening auf MRSA-Kolonisation bei Patienten mit den entsprechenden Risikofaktoren für MRSA, die keine Zeichen einer Infektion vorweisen.

Ist man in der Lage, mit MRSA kolonisierte Patienten aufzudecken und entsprechende hygienische Maßnahmen einleiten zu können, so könnten sowohl die Auto-Infektion als auch die Besiedlung von Kontaktpatienten verhindert werden.

Entschied man sich beim Screening für einen einzelnen Abstrichort, so erlangte der nasale Abstrichort in unserer Auswertung die höchste Sensitivität (67,0%). Dieses deckt sich mit den Ergebnissen der meisten vergleichbaren Studien bzw. entsprechenden Empfehlungen, die für die nasale Abstrichlokalisation eine Nachweissensitivität bis zu 93% beschreiben [89, 102, 137].

Während sich in dieser Arbeit der perineal / rectale Abstrichort als der Ort mit der niedrigsten Sensitivität (27,6%) darstellte, konnten Shahin et al. die wichtige Stellung des perinealen Abstrichortes vor allem bei Kindern nachweisen [159].

Rimland et al. konnten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Sensitivität zwischen Nasen- und Perinealabstrich zeigen [103].

In der vorliegenden Arbeit ergab die Kombination aus Nasen- und Rachenabstrich eine deutliche Zunahme der Nachweissensitivität um gut 30,0% auf 88,2%. Es war also die Untersuchung mehrerer Abstrichorte notwendig, um nicht mehr als 10% der MRSA-Patienten zu übersehen.

Entgegen der positiven Einschätzung der Nase als Abstrichort konnte die Einführung des Nasenscreenings auf Intensivstationen in unserer Arbeit zu keinem Anstieg des relativen Anteils der Nase als MRSA-Erstnachweisort führen (s. Kap. 4.2.1). Dies mag als Hinweis zu werten sein, dass ein Screening auf Intensivstationen bei bereits zuvor bestehendem Problembewusstsein des medizinischen Personals für MRSA nur einen geringen Effekt haben könnte und eher auf Risikopatienten auf Normalstationen ausgeweitet werden sollte.

Eine optimale Screening-Methode würde alle mit MRSA besiedelten Patienten aufdecken und daher ein sofortiges Einleiten von Isolationsmaßnahmen mit entsprechender Eindämmung von MRSA ermöglichen. Eine solch optimale Screening-Methode hätte zudem keine falsch-negativen Ergebnisse, Sensitivität und negativ prädiktiver Wert lägen also bei 100%. Dabei ist klar, dass eine tatsächliche Umsetzung dieses Wunschscenarios definitiv nicht möglich sein wird.

Um aber diesem Ziel nahe zu kommen, sind zwei Dinge zu beachten: der Einsatz optimaler mikrobiologischer Testverfahren sowie die optimale Auswahl entsprechender Abstrichlokalisationen. Außerdem sind die wirtschaftlichen Möglichkeiten eines Krankenhauses zu berücksichtigen.

Anhand der Daten dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass ein Screening sowohl den nasalen als auch den Rachenabstrich enthalten sollte. Bei entsprechenden Möglichkeiten sollten zudem Perineal- oder auch Leistenabstrich ergänzt werden, unseres Erachtens vor allem im Rahmen von Ausbruchssituationen.

Zusätzlich sind die Prädilektionsstellen für eine Besiedlung mit MRSA zu berücksichtigen, also z.B. Wunden oder Eintrittsstellen von Kathetern etc.

Dies geht eindeutig aus den Ergebnissen von Kapitel 3.10 hervor, wo die Wunde als häufigster Erstnachweisort von MRSA in dieser Studienpopulation ermittelt wurde.

Ein derartiges Vorgehen deckt sich mit zahlreichen Empfehlungen [116, 156, 158, 160]. Weitere Empfehlungen messen der Rolle des Rachenabstriches eine geringere Gewichtung bei – wobei der Rachen jedoch als Reservoir zur Re-Kolonialisierung gesehen werden kann - , decken sich aber ansonsten mit den oben genannten [39, 137]. Das Perineum als Abstrichlokalisation wurde zudem als Ursprungsort für eine Weiterverbreitung des MRSA beschrieben [28, 137].

Abschließend lässt sich sagen, dass auf Grund dieser Möglichkeit, sowie der hervorgehobenen Rolle des Perinealabstriches bei Kindern, eine 3-fach

Abstrichkombination die Lokalisationen Nase, Rachen und Perineum umfassen sollte. Prädilektionsstellen sind gesondert zu berücksichtigen.

Zudem sollte bei der Möglichkeit zur Gewinnung entsprechenden Materials unter Hinweis auf Kapitel 4.5 zusätzlich Trachealsekret gewonnen werden.

Bei der Datenerhebung dieser Arbeit war eine Auswertung bei zahlreichen Abstrichserien nicht möglich, da diese nicht nach den Empfehlungen des Institutes für Hygiene durchgeführt worden waren. So wurde vom klinisch tätigen Personal oftmals auf einige Lokalisationen der empfohlenen Kombination aus Nasen-, Rachen, Leisten und Perinealabstrich verzichtet.

4.13. Molekularbiologische Typisierung

4.13.1. Epidemiestämme

Den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten MRSA-Epidemiestämmen ST 45, 228 und besonders 22 war bereits im Vorfeld eine besondere Ausbreitungstendenz zugesprochen worden [57, 161-163]. Die meisten untersuchten MRSA-Fälle waren dem ST 22 zuzuordnen. Somit ergab sich das gleiche Ergebnis wie bei anderen deutschen Studien, die den ST 22 als führend unter den MRSA-Epidemiestämmen sahen [57, 161, 163]. Diese Studien zeigten zudem – im Einklang mit unseren Ergebnissen - , wie sich der ST 22 in den letzten Jahren ausgebreitet und seine Vorreiterstellung in Teilen von Deutschland ausgebaut hat. Gerade diese Ausbreitung unterstreicht die epidemische Potenz, die von diesem Klon ausgeht. Internationale Arbeiten zeigen ein Ausbreiten des ST 22 europaweit [135, 162]. Auch den Stämmen ST 45 und ST 228 wurde in Deutschland jüngst eine hohe epidemische Ausbreitungstendenz attestiert [161]. Im Gegensatz zum ST 22 zeigen diese jedoch in unserer Arbeit ein gleich bleibendes Niveau.

Ein bereits beschriebenes Problem ist die interkontinentale Ausbreitung von Epidemiestämmen [72, 164]. Oft ist das Auftreten eines neuen Stammes mit einer aggressiven Ausbreitung, teilweise mit Verdrängung der bekannten regionalen Stämme verbunden und stellt die Krankenhäuser vor ein massives hygienisches Problem.

Beim Vergleich der Mortalität der einzelnen Stämme – Untersuchungen anderer Autoren liegen zu diesem Thema nicht vor - zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, wobei der ST 228 die niedrigste Mortalität aufweist.

Ebenso hebt sich der ST 228 dadurch von ST 22 und 45 ab, dass dieser Stamm die Patienten häufiger kolonisiert und auch häufiger nosokomial erworben wird als andere. Ein entsprechender Zusammenhang mit nosokomialen Besiedlungen war auch bereits vom RKI geäußert worden [57].

Signifikant erhöht war nur beim ST 228 der Anteil an den auf Intensivstationen nachgewiesenen MRSA-Fällen, wobei das RKI entsprechend über ein vermehrtes Vorkommen von ST 228 auf Intensivstationen berichtet hatte [77].

Für den ST 228 zeigt sich folglich die interessante Konstellation, dass er bei signifikant gehäufterem Auftreten auf Intensivstationen die im Vergleich niedrigste Mortalität, höchste Kolonisations- und höchste Rate nosokomialer Besiedlungen aufweist. Der ST 228 stellt sich somit als ein Epidemiestamm dar, der zwar klinisch eher unauffällig in Erscheinung tritt (geringe Mortalität, weniger Infektionen), der aber gleichzeitig zu einer problematischen Ausbreitung vor allem auf Intensivstationen neigt. Es ist daher zu befürchten, dass die relativ niedrige Fallzahl von 21 nachgewiesenen Epidemiestämmen durchaus Folge dessen sein kann, dass die vom ST 228 besiedelten Patienten seltener den Verdacht von MRSA-Besiedlungen beim medizinischen Personal erwecken.

Eine mögliche Begründung, warum die Mortalität der Stämme, die keinem der genannten ST-Stämme zuzuordnen waren, am höchsten war, mag darin liegen, dass es sich zum Teil um neuere und virulentere Stämme handeln könnte, die nicht zu den bekannten, „eingesessenen“ Epidemiestämmen gehörten. Jedoch war es im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, diese Theorie näher zu untersuchen.

Der Epidemiestamm ST 22 zeigt im Verlauf des untersuchten Zeitraumes (42,2% aller typisierten Stämme) im Vergleich mit den anderen Epidemiestämmen ein deutlich gehäufteres Auftreten. Während ST 22 allein für das Ansteigen von MRSA-Fällen im Zeitraum 1999-2001 verantwortlich zu sein scheint, tritt dieser Stamm gleichzeitig signifikant seltener auf Intensivstationen auf als die anderen Stämme. ST 22 kann anhand dieser Daten als der problematische Stamm für die Normalstationen eingestuft werden. Weitere Arbeiten sollten zu diesem Thema folgen, um diese Vermutung zu bestätigen.

4.13.2. Cluster

Untersucht wurde auch das Auftreten von MRSA im Rahmen von Clustern. Fast ein Drittel aller MRSA-Isolate trat im Rahmen eines 3-Monats-Cluster auf. In der Hälfte der Fälle waren mehr als zwei Isolate in einem Cluster zusammengefasst.

Errechnete man den Anteil im Rahmen von Clustern in dem 3-Monats-Zeitfenster, so wurden mit 67 MRSA-Fällen knapp 35% mehr Fälle erfasst als bei der Wahl eines 1-monatigen Zeitfensters. Um also epidemiologische Zusammenhänge zwischen den einzelnen Stämmen besser erfassen zu können, erscheint uns der „3-Monats-Cluster“ am aussagekräftigsten.

Auch Abb verwendete den 3-Monats-Cluster wie von uns definiert und kam zu einem ähnlichen Anteil an Clustern mit 23,4% [165]. Dort war jedoch ein einzelner Klon verantwortlich für alle im Rahmen von Clustern auftretenden MRSA-Fälle.

Gastmeier et al. lieferten 2002 Daten zum Vorkommen von MRSA in Clustern (Definitionen für 3-Monats-Cluster und Ausbruch den unsrigen entsprechend), hier basierend auf den Daten des KISS [166]. Eines der Hauptresultate dieser Untersuchungen war, dass 76,7% der aufgetretenen 219 MRSA-Fälle als Cluster oder als Ausbruch aufgetreten waren. Dies steht im starken Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeit mit 31,5% Cluster-Anteil.

Eine Erklärung für diese große Differenz ist, dass in unserer Arbeit zusätzlich zu den bei Gastmeier et al. untersuchten mit MRSA-infizierten Patienten auf Intensivstationen auch Patienten auf Normalstationen und mit MRSA-Kolonisation berücksichtigt wurden.

In unserer Arbeit hat der Anteil MRSA-infizierter Patienten auf Intensivstationen lediglich 10,6% (23 Fälle) der Gesamtzahl an MRSA-Fällen von 1999-2001 ausgemacht. Außerdem wurde eine molekularbiologische Differenzierung der einzelnen Epidemiestämme durchgeführt. Hätte man auf diese Unterscheidung verzichtet und würde beispielsweise ein ST 22 in einem Monat gleichzeitig mit einem ST 45 und einem ST 228 auftreten, so wären die Kriterien für einen Ausbruch erfüllt gewesen, obwohl die MRSA-Fälle epidemiologisch keinen Bezug zueinander haben und definitiv nicht im Rahmen eines Ausbruchs zu sehen gewesen wären. Es konnte daher mit dieser Arbeit unter Berücksichtigung aller aufgetretenen MRSA-Fälle und deren Epidemiestammdifferenzierung ein deutlich repräsentativeres Ergebnis geliefert werden.

Im Vergleich zu den anderen Epidemiestämmen trat der ST 228 häufiger im Rahmen von Clustern auf. Betrachtet man die Verteilung der Epidemiestämme auf Intensiv- und Normalstationen, so zeigt sich erneut die Präferenz des ST 228 für Intensivstationen, da 100% der im Rahmen von Clustern vorkommenden ST 228-Nachweise auf Intensivstationen erfolgten. Somit ist ST 228 in unserer Arbeit nicht

nur der Stamm, der häufiger auf Intensiv- als auf Normalstationen vorkommt, sondern auch der Stamm, der vermehrt im Rahmen von Clustern auftritt und dies dann ausschließlich auf Intensivstationen.

Gerade die Ausbreitung auf Intensivstationen und das Auftreten in Clustern stellen eine besondere Gefahr bei MRSA und für dessen weitere Ausbreitung dar. Dass der ST 228 einfacher übertragen wird, ließen bereits die Daten zum ST 228 aus Kapitel 4.13.1. annehmen.

Da dies bisher nicht in anderen Studien untersucht wurde, sollte es in der Zukunft Ziel sein, den Zusammenhang zwischen dem Auftreten in Clustern und einzelnen Epidemiestämmen genauer zu untersuchen. Sollte sich die Vermutung bestätigen, dass ST 228 besonders zu Clustern neigt, so könnte ein entsprechender Nachweis auf einer Intensivstation durch besonders aggressive hygienische Maßnahmen Schlimmeres verhindern helfen. Dass sich solche Maßnahmen zum Eindämmen von MRSA-Ausbrüchen durch einzelne Klone nach einer kostenintensiven initialen Phase im Verlauf als kosteneffektiv darstellen, konnte eine Arbeit von Bjorholt et al. belegen [167].

Auffällig bei den Clustern war zudem die deutlich erhöhte Mortalität von Patienten, die MRSA im Rahmen eines Clusters erworben hatten. Auch wenn dies auf den ersten Blick dazu verleiten mag, diese erhöhte Mortalität der Virulenz des Clusters zuzuschreiben, so wird die tatsächliche Begründung darin liegen, dass – wie bereits in Kapitel 3.5 erwähnt – die Mortalität der Patienten, die einen MRSA nosokomial erworben haben – und dies trifft auf die meisten Cluster-Patienten zu –, signifikant erhöht ist. Somit wäre die erhöhte Mortalität bei Cluster-Patienten eine logische Konsequenz.

Generell ist der Einsatz der MRSA-Epidemiestamm-Typisierung vor allem dann als sinnvoll und notwendig anzusehen, wenn das gehäufte Auftreten nosokomialer MRSA-Fälle in einer Klinik bzw. vor allem auch auf einer Station daraufhin untersucht werden sollen, ob eine zufällige Häufung oder ein epidemiologischer Zusammenhang im Sinne von MRSA-Ausbrüchen bzw. –clustern vorliegt.

4.13.3. Ausbruchssituationen

Gut 12% aller typisierten MRSA-Isolate traten im Rahmen von Ausbrüchen auf. Ausschließlich der ST 22 sowie die nicht-klassifizierbaren Stämme waren an diesen beteiligt. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei den nicht-

klassifizierten Stämmen möglicherweise um Stämme ohne epidemiologischen Zusammenhang handelt und es bei diesen zu einer zufälligen Häufung auf gleichen Stationen gekommen sein kann.

Vergleichbare Literatur, die ein vermehrtes Vorkommen bestimmter Epidemiestämme in Ausbruchssituationen beschreibt, liegt nicht vor.

Warum der zuvor beschriebene ST 228 vermehrt in Clustern (s. Kapitel 4.13.2) und ST 22 vermehrt in Ausbruchssituationen auftritt, bleibt unklar. Auch in diesem Zusammenhang wären daher weitere Untersuchungen wünschenswert, um die Bedeutung der einzelnen Epidemiestämme im Zusammenhang mit Ausbruchssituationen besser verstehen zu können.

Entsprechend den Ergebnissen unserer Arbeit zeigte sich im Rahmen von Ausbruchssituationen ein leichtes Übergewicht für die infizierten Patienten [60, 125, 146].

Wichtig zu erwähnen ist, dass die von uns zur Bestimmung der Stämme verwendete Zufalls-PCR-Methode nicht dem internationalen Goldstandard entspricht, wo zur Typisierung die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) verwandt wird. Jedoch wurden an dem betroffenen Hygieneinstitut in der Vergangenheit bisher alle Ergebnisse der PCR durch PFGE bestätigt. Man kann also von validen Ergebnissen ausgehen, wobei einige Autoren zu dem Schluss kommen, dass die PCR der PFGE im Rahmen der routinemäßigen MRSA-Epidemiestamm-Typisierung unterlegen ist [64, 164, 168]. In jedem Fall sind die auf einer PCR basierenden Verfahren in ihrer Durchführbarkeit schneller und auch einfacher.

4.14. Molekular- und Mikrobiologische Testverfahren im Vergleich

Die Sensitivitätstestung eines vermuteten pathogenen Erregers muss durchgeführt werden, wenn der bakteriostatische bzw. bakterizide Effekt eines Antibiotikums nicht sicher gewährleistet werden kann. In Bezug auf die vorliegende Arbeit bedingt erst der Nachweis der Resistenz eines *S. aureus* gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin das Vorliegen eines MRSA. Für das Erbringen dieses Nachweises stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, von denen einige populäre Verfahren durch diese Arbeit in ihrer Sensitivität verglichen wurden.

Insgesamt zeigten bis auf den Fibrec-Nachweis alle Testverfahren sehr gute Ergebnisse.

Der Fibrec-Nachweis mittels PCR ist zum Nachweis von MRSA sicherlich ungeeignet, was sich in der mit Abstand niedrigsten Sensitivität dieser Arbeit auch widerspiegelt. Zu begründen ist das schlechte Abschneiden dieses Verfahrens unter anderem damit, dass der Epidemiestamm ST 228 *nicht* Fibrec-sensibel ist. Aber selbst wenn man die 21 typisierten ST 228-Stämme unberücksichtigt lassen würde, läge die Sensitivität des Fibrec-Nachweises im Vergleich noch immer am niedrigsten. Bei den PCR-Testverfahren zeigte sich neben dem Nachweis des *mecA*-Genes als Goldstandard der Nachweis des *femB*-Genes – als für das Vorliegen von *S. aureus* spezifischen Nachweis - mit einer Sensitivität von 100%.

Der Nutzen des *femB*-Nachweises liegt dabei darin, dass *mecA* auch in Koagulase-negativen Staphylokokken nachgewiesen werden kann, der Nachweis auf *femB* bei diesen dann jedoch negativ ausfällt. Jonas et al. haben den Nutzen einer entsprechenden Duplex-PCR nachweisen können [169].

Die Agardilutionstests mit Oxacillin, Mannitol oder Mannit-Oxacillin ergaben zufriedenstellende Werte. Ähnlich gute Sensitivitätswerte zeigten sich in vielen anderen Arbeiten [170-173]. Auch das gute Abschneiden des ORSAB-Agars war bereits beschrieben worden [174]. Als Vorteil sind die einfache Handhabung, Kostengünstigkeit und Verfügbarkeit an vielen Standorten zu nennen.

Weitere Arbeiten (z. T. Meta-Analysen) sehen das Problem zu vieler falsch negativer Befunde [175, 176]. Problematisch bei Routinetestverfahren wie der Agardilution sind zudem die Abhängigkeit von Testkonditionen sowie das Vorliegen heterogener Resistenzen, die bei dieser Methode nicht erfasst werden können (daher die Wichtigkeit bestimmter Konditionen zur Steigerung der phänotypischen Resistenz-Expression).

Unter Bezug auf die Ergebnisse unserer Arbeit und auch die zahlreicher weiterer Literatur sollte ein Agardilutionstest jedoch auch weiter fester Bestandteil der MRSA-Diagnostik sein, die jedoch durch weitere Tests zu komplettieren ist.

In unserer Arbeit zeigten sich die Latexagglutinationstests Slidex und Staphaurex Plus zur Identifizierung eines *S. aureus* zuverlässig mit hervorragender Sensitivität. Diesen Testverfahren war bereits in den Vorjahren eine entsprechend zuverlässige und vor allem auch schnelle Anwendung zugeschrieben worden [170, 177-179]. In kritischen Fällen, wie z. B. dem Auftreten von atypischen Resistenzmustern, wurde die zusätzliche Durchführung eines Röhrenkoagulase-Tests empfohlen, was sich mit dem Vorgehen im Rahmen unserer Arbeit deckt und auch durch die in unserer

Arbeit bestehende 100%ige Sensitivität der Koagulase untermauert wird [178]. Ähnlich gute Bewertungen hatte das Testverfahren des MRSA-Screen erhalten, wobei die Werte für den MRSA-Screen in der Vorliteratur bei durchgehend > 97%, oftmals bei 100% lagen und damit – einhergehend mit ähnlichen hohen Werten bei der Spezifität - die Zuverlässigkeit dieses Testverfahrens aufzeigten [172, 173, 180]. Unsere Arbeit unterstützt diese Ergebnisse.

Auf Spezifitäten kann im Rahmen dieser Studie nicht eingegangen werden, da ausschließlich MRSA-positive Patienten berücksichtigt wurden.

Als Goldstandard ist jedoch – auch nach der Meinung anderer Autoren – weiterhin die PCR mit dem *mecA*-Nachweis zu sehen [24, 173, 180].

Mit dieser Arbeit konnte die Zuverlässigkeit aller gängigen Testverfahren bestätigt werden. Sehr wichtig für die Eindämmung von MRSA sind vor allem schnelle Testverfahren wie die Latexagglutinationstest bzw. der MRSA-Screen. Nur so können effektiv unnötige und teure Hygienemaßnahmen - sei es im Nachhinein bei besiedelten Kontaktpatienten oder prophylaktisch bei Risikopatienten – sowie der Einsatz von Reserveantibiotika wie Vancomycin verhindert werden.

Für den Routinealltag sollten die in der Arbeit beschriebenen Tests mit ihrer hohen Sensitivität ausreichend sein. Zur Sicherung der Diagnose eines MRSA ist dann aber im Bedarfsfall die PCR als Goldstandard zu fordern.

5. Zusammenfassung

An einem deutschen Universitätskrankenhaus mit ca. 1200 Betten wurden in den Jahren 1999 bis 2004 insgesamt 908 stationär behandelte Patienten als MRSA-positiv erkannt.

Folgende Daten zu den Patienten und Isolaten wurden gesammelt und ausgewertet: Geschlecht, Geburtsdatum, Besiedlungsstatus (kolonisiert / infiziert), Erwerb (nosokomial / mitgebracht), Besiedlungsorte, Nachweisstationen, Liegedauern, molekular- und mikrobiologischen Testverfahren zum MRSA-Nachweis und MRSA-Epidemiestammtypisierung.

Epidemiologische Kenngrößen wie MRSA-Rate und MRSA-Tage-Prävalenz demonstrierten durch ihren Anstieg um 75,2% bzw. 105,8% die weiterhin wachsende Bedeutung von MRSA als nosokomialer Krankheitserreger.

Während 0,28% der Patienten auf operativen Stationen MRSA-positiv waren, lag dieser Wert auf den nicht-operativen Stationen mit 0,34%, und hier vor allem auf den internistischen Stationen mit 0,62%, deutlich höher.

Wie bereits viele andere Untersuchungen zuvor, konnte auch diese Arbeit nachweisen, dass die Mortalität bei MRSA-Patienten signifikant erhöht ist, wobei 16,0% aller MRSA-Patienten gegenüber 3,5% aller Nicht-MRSA-Patienten verstarben.

Es zeigte sich bei den MRSA-Patienten ein Altersmittelwert von 58,6 gegenüber 43,4 Jahren beim gesamten Patientenkollektiv des Krankenhauses. Während 48,0% der Nicht-MRSA-Patienten männlichen Geschlechts waren, lag dieser Wert bei 64,6% bei den MRSA-Patienten.

Die relative Zunahme von MRSA-Kolonisationen (Anstieg von 33,3% auf 65,0%) gegenüber –Infektionen veranschaulicht die Zunahme des Anteils klinisch inapparent auftretender MRSA-Träger.

Der Anteil an MRSA-Fällen nahm auf Nicht-Intensivstationen stärker zu als auf Intensivstationen, wobei die Häufigkeit an MRSA auf Intensivstationen (14,0%) weiterhin deutlich gegenüber Nicht-Intensivstationen (8,3%) überwiegt.

Deutlich verlängerte Liegedauern bei MRSA-Patienten - durchschnittlich 37,8 Tage gegenüber 7,5 Tagen beim gesamten Patientenkollektiv - weisen auf deren Kostenintensität hin.

Zum einen unterstreichen diese Tatsachen die Notwendigkeit von Hygiene- und Surveillancemaßnahmen, zum anderen erlaubt die Kenntnis, dass bestimmte Patientengruppen (also vor allem ältere, männliche, intensivpflichtige und auf internistischen Stationen liegende Patienten) verstärkt MRSA-positiv sind einen gezielteren Einsatz dieser Maßnahmen.

Der Umstand, dass nur ca. ein Achtel aller MRSA-Patienten MRSA-negativ entlassen worden ist, zeigt den hohen Informationsbedarf der nachfolgend betreuenden Einrichtungen wie Arztpraxen und Pflegeheime.

Weiter zeigte sich, dass der relative Anteil nosokomial erworbener MRSA-Besiedlungen von über 70% auf unter 50% abnahm, was eines der Hauptziele der MRSA-Prävention ist.

Im Rahmen der durchgeführten molekularbiologischen Typisierung wurde der Epidemiestamm ST 22 mit 42,2% aller typisierten Stämme am häufigsten nachgewiesen, was dem Ergebnis anderer – zum Teil auch regionaler - Studien entspricht. Während ST 34 bei 16,0% und ST 228 bei 9,9% der typisierten MRSA-Isolate nachgewiesen wurde, konnten 31,9% keinem der genannten Epidemiestämme zugeordnet werden.

Insgesamt trat fast ein Drittel (31,5%) aller typisierten MRSA-Isolate im Rahmen von 3-Monats-Clustern auf. Das damit nachgewiesene gehäufte Auftreten vieler MRSA-Nachweise unterstreicht die Notwendigkeit des Einsatzes der Typisierungsverfahren, und dies nicht zuletzt, um vermutete epidemiologische Zusammenhänge nachweisen zu können.

Insgesamt zeigen die von uns gesammelten Daten die nach wie vor hohe Bedeutung von MRSA in seiner Rolle als nosokomialer Krankheitserreger und unterstreichen damit auch die bleibende Notwendigkeit weiterer und auch andauernder MRSA-Untersuchungen innerhalb der einzelnen Krankenhäuser, um diesem Erreger vor Ort mit adäquaten Maßnahmen begegnen zu können.

6. Literatur

1. Sykes, R., *Penicillin: from discovery to product*. Bull World Health Organ, 2001. **79**(8): p. 778-9.
2. Abraham, E., *Selective reminiscences of beta-lactam antibiotics: early research on penicillin and cephalosporins*. Bioessays, 1990. **12**(12): p. 601-6.
3. Nathwani, D. and M.J. Wood, *Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use*. Drugs, 1993. **45**(6): p. 866-94.
4. Rolinson, G.N., et al., *Bacteriological studies on a new penicillin-BRL.1241*. Lancet, 1960: p. 564-567.
5. Schmitt, W., *[Robert Koch; man and work (author's transl)]*. Zentralbl Chir, 1982. **107**(5-6): p. 251-9.
6. Geffers, C., et al., *Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen: Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) aus 274 Intensivstationen*. 2003.
7. Heuck, D., *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) - Auftreten, Verbreitung, Prävention*. RKI, 2003.
8. Spencer, R.C., *Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996. **15**(4): p. 281-5.
9. Vincent, J.L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study*. EPIC International Advisory Committee. Jama, 1995. **274**(8): p. 639-44.
10. Weber, D.J., R. Raasch, and W.A. Rutala, *Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens*. Chest, 1999. **115**(3 Suppl): p. 34S-41S.
11. Fagon, J.Y., J.M. Maillet, and A. Novara, *Hospital-acquired pneumonia: methicillin resistance and intensive care unit admission*. Am J Med, 1998. **104**(5A): p. 17S-23S.
12. Emori, T.G. and R.P. Gaynes, *An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory*. Clin Microbiol Rev, 1993. **6**(4): p. 428-42.
13. Kloos, W.E. and T.L. Bannermann, *Staphylococcus and Micrococcus*. p. 282-298.
14. Skinner, D. and C.S. Keefer, *Significance of Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med, 1941. **68**(5): p. 851-875.
15. Rammelkamp, C.H. and T. Maxon, *Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin*. Proc Soc Exp Biol And Med, 1942. **51**: p. 386-189.
16. Spink, W.W. and V. Ferris, *Quantitative Action of Penicillin Inhibitor From Penicillin-Resistant Strains of Staphylococci*. Science, 1945. **102**(2644): p. 221-223.
17. Wise, R.I., E.A. Ossman, and D.R. Littlefield, *Personal reflections on nosocomial staphylococcal infections and the development of hospital surveillance*. Rev Infect Dis, 1989. **11**(6): p. 1005-19.
18. van Belkum, A. and H. Verbrugh, *40 years of methicillin resistant Staphylococcus aureus*. Bmj, 2001. **323**(7314): p. 644-5.
19. Geipel, U. and M. Herrmann, *[Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Types of resistance and clinical consequences]*. Anaesthesist, 2005. **54**(2): p. 155-62.
20. Lowy, F.D., *Staphylococcus aureus infections*. N Engl J Med, 1998. **339**(8): p. 520-32.
21. Seifert, H., *Staphylococcus aureus*, in *Klinische Infektiologie*. 2000. p. 546-547.
22. Iandolo, J.J., *Genetic analysis of extracellular toxins of Staphylococcus aureus*. Annu Rev Microbiol, 1989. **43**: p. 375-402.
23. Rogolsky, M., *Nonenteric toxins of Staphylococcus aureus*. Microbiol Rev, 1979. **43**(3): p. 320-60.

24. RKI, *Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA*. 2003.
25. Marrack, P. and J. Kappler, *The staphylococcal enterotoxins and their relatives*. Science, 1990. **248**(4956): p. 705-11.
26. Kluytmans, J., A. van Belkum, and H. Verbrugh, *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(3): p. 505-20.
27. von Eiff, C., et al., *Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia*. Study Group. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 11-6.
28. Casewell, M.W. and R.L. Hill, *The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 1986. **18**(Suppl A): p. 1-12.
29. Sherertz, R.J., et al., *A cloud adult: the Staphylococcus aureus-virus interaction revisited*. Ann Intern Med, 1996. **124**(6): p. 539-47.
30. Laupland, K.B., et al., *Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections*. J Infect Dis, 2003. **187**(9): p. 1452-9.
31. Corea, E., T. de Silva, and J. Perera, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: prevalence, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka*. J Hosp Infect, 2003. **55**(2): p. 145-8.
32. Rubin, R.J., et al., *The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals*. Emerg Infect Dis, 1999. **5**(1): p. 9-17.
33. Cosgrove, S.E., et al., *The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005. **26**(2): p. 166-74.
34. Peters, G., et al., *Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 1999. **42**(954-958).
35. Ward, T.T., *Comparison of in vitro adherence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus to human nasal epithelial cells*. J Infect Dis, 1992. **166**(2): p. 400-4.
36. Reagan, D.R., et al., *Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment*. Ann Intern Med, 1991. **114**(2): p. 101-6.
37. Wüllenweber, J. and M. Herrmann, *[Methicillin-resistant Staphylococcus aureus--diagnosis and therapy]*. Hno, 2003. **51**(6): p. 451-5.
38. Safdar, N. and D.G. Maki, *The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus, enterococcus, gram-negative bacilli, Clostridium difficile, and Candida*. Ann Intern Med, 2002. **136**(11): p. 834-44.
39. Ayliffe, G.A.J., et al., *Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals*. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. J Hosp Infect, 1998. **39**(4): p. 253-90.
40. Jorgensen, J.H., *Mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus and methods for laboratory detection*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1991. **12**(1): p. 14-9.
41. CDC, *Laboratory Detection of Oxacillin/Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. 1999.
42. Jevons, M.P., *"Celbenin"-resistant Staphylococci*. Br Med J, 1961. **1**: p. 124-125.
43. Barber, M., *Methicillin-resistant staphylococci*. J Clin Pathol, 1961. **14**(385-393).

44. Stewart, G.T. and R.J. Holt, *Evolution of natural resistance to the newer Penicillins*. Br Med J, 1963: p. 308-311.
45. Kayser, F.H., *Methicillin-resistant staphylococci 1965-75*. Lancet, 1975. **2**(7936): p. 650-3.
46. Giamarellou, H., M. Papapetropoulou, and G.K. Daikos, '*Methicillin resistant Staphylococcus aureus infections during 1978-79: clinical and bacteriologic observations*'. J Antimicrob Chemother, 1981. **7**(6): p. 649-55.
47. Turnidge, J.D. and J.M. Bell, *Methicillin-resistant Staphylococcal aureus evolution in Australia over 35 years*. Microb Drug Resist, 2000. **6**(3): p. 223-9.
48. Rountree, P.M. and M.A. Beard, *Hospital strains of Staphylococcus aureus, with particular reference to methicillin-resistant strains*. Med J Aust, 1968. **2**(26): p. 1163-8.
49. Cookson, B., *Aspects of the epidemiology of MRSA in Europe*. J Chemother, 1995. **7**(Suppl 3): p. 93-8.
50. Voss, A., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994. **13**(1): p. 50-5.
51. Tiemersma, E.W., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(9): p. 1627-34.
52. Diekema, D.J., et al., *Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(Suppl 2): p. S114-32.
53. de Neeling, A.J., et al., *Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995*. J Antimicrob Chemother, 1998. **41**(1): p. 93-101.
54. Verma, S., et al., *Growing problem of methicillin resistant staphylococci--Indian scenario*. Indian J Med Sci, 2000. **54**(12): p. 535-40.
55. Kayaba, H., et al., *The spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rural community: will it become a common microorganism colonizing among the general population?* Surg Today, 1997. **27**(3): p. 217-9.
56. Hsueh, P.R., et al., *Increasing prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan from 1986 to 2001*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(4): p. 1361-4.
57. RKI, *Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2003*. Epid Bull, 2004. **42**: p. 358-361.
58. EARSS, *EARSS Annual Report 2004*. 2005: p. 1-136.
59. Kresken, M., et al., *PEG-Resistenzstudie*. 2003.
60. Thompson, R.L., I. Cabezudo, and R.P. Wenzel, *Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med, 1982. **97**(3): p. 309-17.
61. Chemotherapie, P.-E.-G.f., *Staphylococcus aureus Oxacillin*. 2005, Arbeitsgemeinschaft "Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz".
62. Speller, D.C., et al., *Epidemic infection by a gentamicin-resistant Staphylococcus aureus in three hospitals*. Lancet, 1976. **1**(7957): p. 464-6.
63. Jones, R.N., et al., *The prevalence of staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins. A retrospective and prospective national surveillance trial of isolates from 40 medical centers*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1989. **12**(5): p. 385-94.
64. Schmitz, F.J., et al., *Typisierung Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Isolate mit Hilfe genotypischer Verfahren*. Hyg Med, 2000(6): p. 249-256.
65. Theaker, C., et al., *MRSA in the critically ill*. J Hosp Infect, 2001. **48**(2): p. 98-102.

66. Rubinovitch, B. and D. Pittet, *Screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the endemic hospital: what have we learned?* J Hosp Infect, 2001. **47**(1): p. 9-18.
67. Herr, C.E., et al., *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): p. 673-8.
68. Heudorf, U., V. Bremer, and D. Heuck, [*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in long-term care facilities for the aged in Frankfurt am Main, Germany, in 1999*]. Gesundheitswesen, 2001. **63**(7): p. 447-54.
69. Moroney, S.M., et al., *Staphylococcal cassette chromosome mec and Panton-Valentine leukocidin characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(3): p. 1019-21.
70. Chambers, H.F., *Coagulase-negative staphylococci resistant to beta-lactam antibiotics in vivo produce penicillin-binding protein 2a.* Antimicrob Agents Chemother, 1987. **31**(12): p. 1919-24.
71. Hiramatsu, K., et al., *The emergence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Trends Microbiol, 2001. **9**(10): p. 486-93.
72. de Sousa, M.A., et al., *Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone.* J Clin Microbiol, 1998. **36**(9): p. 2590-6.
73. Murchan, S., et al., *Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains.* J Clin Microbiol, 2003. **41**(4): p. 1574-85.
74. RidomGmbH, *Ridom SpaServer*. 2007.
75. Enright, M.C., et al., *The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA).* Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(11): p. 7687-92.
76. RKI, *International einheitliche Nomenklatur epidemischer MRSA neu eingeführt.* Epid Bull, 2002. **27**: p. 222-223.
77. RKI, *Staphylokokken-Infektionen in Deutschland im Jahre 2002.* Epid Bull, 2003. **35**: p. 277-280.
78. Witte, W., et al., *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in German hospitals develop narrower patterns of antimicrobial resistance.* Eurosurveillance, 2000. **5**(3): p. 31-34.
79. Kreiswirth, B., et al., *Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in Staphylococcus aureus.* Science, 1993. **259**(5092): p. 227-30.
80. Archer, G.L., et al., *Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance.* Antimicrob Agents Chemother, 1994. **38**(3): p. 447-54.
81. Maple, P.A., J.M. Hamilton-Miller, and W. Brumfitt, *World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Lancet, 1989. **1**(8637): p. 537-40.
82. Hanifah, Y.A., K. Hiramatsu, and T. Yokota, *Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with nosocomial infections in the University Hospital, Kuala Lumpur.* J Hosp Infect, 1992. **21**(1): p. 15-28.
83. Jones, R.N., D.E. Low, and M.A. Pfaller, *Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds.* Diagn Microbiol Infect Dis, 1999. **33**(2): p. 101-12.
84. Schmitz, F.J., J. Verhoef, and A.C. Fluit, *Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. Sentry Participants Group.* J Antimicrob Chemother, 1999. **43**(6): p. 783-92.

85. Diekema, D.J. and R.N. Jones, *Oxazolidinone antibiotics*. Lancet, 2001. **358**(9297): p. 1975-82.
86. Salzberger, B. and S. Heinzl, *Daptomycin*. Arzneimitteltherapie, 2007. **25**: p. 120-4.
87. Lode, H. and S. Heinzl, *Tigecyclin*. Arzneimitteltherapie, 2006. **24**: p. 338-41.
88. Hudson, I.R., *The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience*. J Hosp Infect, 1994. **27**(2): p. 81-98.
89. Harbarth, S., et al., *Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(6): p. 1412-6.
90. Peltroche-Llacsahuanga, H., G. Haase, and R. Lutticken, *[Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)--clinical implications]*. Chirurg, 1998. **69**(8): p. 801-5.
91. Kauffman, C.A., et al., *Attempts to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment*. Am J Med, 1993. **94**(4): p. 371-8.
92. Wise, R. and J. Johnson, *Mupirocin resistance*. Lancet, 1991. **338**(8766): p. 578.
93. Cookson, B.D., *The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice*. J Antimicrob Chemother, 1998. **41**(1): p. 11-8.
94. Bradley, S.F., et al., *Mupirocin resistance: clinical and molecular epidemiology*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1995. **16**(6): p. 354-8.
95. Hiramatsu, K., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother, 1997. **40**(1): p. 135-6.
96. Linares, J., *The VISA/GISA problem: therapeutic implications*. Clin Microbiol Infect, 2001. **7**(Suppl 4): p. 8-15.
97. Kim, M.N., et al., *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in Korea*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(10): p. 3879-81.
98. RKI, *Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen*. Epid Bull, 1998. **17**: p. 123.
99. CDC, *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002. **51**(26): p. 565-7.
100. Witte, W., *cMRSA: Heteroresistenzphänotyp erfordert besondere diagnostische Aufmerksamkeit*. Epid Bull, 2005. **50**: p. 466-467.
101. Pujol, M., et al., *Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains*. Am J Med, 1996. **100**(5): p. 509-16.
102. Sanford, M.D., et al., *Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(6): p. 1123-8.
103. Rimland, D. and B. Roberson, *Gastrointestinal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol, 1986. **24**(1): p. 137-8.
104. Sadoyama, G. and P.P. Gontijo Filho, *Risk factors for methicillin resistant and sensitive Staphylococcus aureus infection in a Brazilian university hospital*. Braz J Infect Dis, 2000. **4**(3): p. 135-43.
105. Madani, T.A., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in two tertiary-care centers in Jeddah, Saudi Arabia*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001. **22**(4): p. 211-6.
106. Cosserson-Zerbib, M., et al., *A control programme for MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) containment in a paediatric intensive care unit: evaluation and impact on infections caused by other micro-organisms*. J Hosp Infect, 1998. **40**(3): p. 225-35.

107. O'Sullivan, N.P. and C.T. Keane, *Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus among nursing home residents*. J Hosp Infect, 2000. **45**(3): p. 206-10.
108. Doebbeling, B.N., *The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonisation and infection*. J Chemother, 1995. **7**(Suppl 3): p. 99-103.
109. Borg, M.A., *Bed occupancy and overcrowding as determinant factors in the incidence of MRSA infections within general ward settings*. J Hosp Infect, 2003. **54**(4): p. 316-8.
110. Graffunder, E.M. and R.A. Venezia, *Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials*. J Antimicrob Chemother, 2002. **49**(6): p. 999-1005.
111. Warshawsky, B., et al., *Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: previous hospitalization is the major risk factor*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(11): p. 724-7.
112. Blok, H.E., et al., *Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) after discharge from hospital: follow-up for how long? A Dutch multi-centre study*. J Hosp Infect, 2001. **48**(4): p. 325-7.
113. Pujol, M., et al., *Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994. **13**(1): p. 96-102.
114. Guiguet, M., et al., *Effectiveness of simple measures to control an outbreak of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in an intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990. **11**(1): p. 23-6.
115. Mulligan, M.E., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management*. Am J Med, 1993. **94**(3): p. 313-28.
116. Fitzner, J., et al., *[Hygiene methods for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)]*. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(12): p. 368-71.
117. Frenay, H.M., et al., *Long-term carriage, and transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus after discharge from hospital*. J Hosp Infect, 1992. **22**(3): p. 207-15.
118. Hartstein, A.I. and M.E. Mulligan, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, M. CG, Editor. 1999: Philadelphia. p. 347-364.
119. MacKinnon, M.M. and K.D. Allen, *Long-term MRSA carriage in hospital patients*. J Hosp Infect, 2000. **46**(3): p. 216-21.
120. Baird, V.L. and R. Hawley, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): is there a need to change clinical practice?* Intensive Crit Care Nurs, 2000. **16**(6): p. 357-366.
121. Lacey, S., et al., *The usefulness of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus by healthcare workers*. J Hosp Infect, 2001. **48**(4): p. 308-11.
122. Pittet, D., et al., *Automatic alerts for methicillin-resistant Staphylococcus aureus surveillance and control: role of a hospital information system*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(8): p. 496-502.
123. Jernigan, J.A., et al., *Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a university hospital: one decade later*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1995. **16**(12): p. 686-96.
124. Lugeon, C., et al., *Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a low-incidence hospital over a 4-year period*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1995. **16**(5): p. 260-7.
125. Walsh, T.J., et al., *Prospective microbiologic surveillance in control of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Infect Control, 1987. **8**(1): p. 7-14.

126. Lucet, J.C., et al., *Successful long-term program for controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units*. Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1051-7.
127. Beaujean, D.J., et al., *Determining risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage after discharge from hospital*. J Hosp Infect, 1999. **42**(3): p. 213-8.
128. Eckmanns, T., et al., *One hour versus 24 h sampling intervals for the screening of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. J Hosp Infect, 2004. **57**(1): p. 93-4.
129. Chaberny, I.F., et al., *The burden of MRSA in four German university hospitals*. Int J Hyg Environ Health, 2005. **208**(6): p. 447-53.
130. Eckmanns, T., et al., *Einsatz eines weborientierten Erfassungs- und Informationssystems für hochresistente Erreger*. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie, 2001. **32**: p. 139-140.
131. Gould, I.M., *The clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect, 2005. **61**(4): p. 277-82.
132. Simor, A.E., et al., *The evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance*. Cmaj, 2001. **165**(1): p. 21-6.
133. Goetz, M.B., et al., *Management and epidemiologic analyses of an outbreak due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Am J Med, 1992. **92**(6): p. 607-14.
134. Richet, H., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus control in hospitals: the French experience*. Association des Pays de la Loire pour l'Eviction des Infections Nosocomiales. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(8): p. 509-11.
135. Morgan, M., et al., *The population impact of MRSA in a country: the national survey of MRSA in Wales, 1997*. 2000.
136. Wernitz, M.H., et al., *Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(6): p. 457-65.
137. Coello, R., et al., *Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an outbreak affecting 990 patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994. **13**(1): p. 74-81.
138. Jarvis, W.R. and W.J. Martone, *Predominant pathogens in hospital infections*. J Antimicrob Chemother, 1992. **29**(Suppl A): p. 19-24.
139. Crossley, K., et al., *An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus aureus resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies*. J Infect Dis, 1979. **139**(3): p. 273-9.
140. Lye, W.C., S.O. Leong, and E.J. Lee, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage and infections in CAPD*. Kidney Int, 1993. **43**(6): p. 1357-62.
141. Collopy, B.T., et al., *Comparison of the clinical significance of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus isolations*. Med J Aust, 1984. **140**(4): p. 211-4.
142. Gastmeier, P., et al., *Mortality risk factors with nosocomial Staphylococcus aureus infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS)*. Infection, 2005. **33**(2): p. 50-5.
143. Romero-Vivas, J., et al., *Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(6): p. 1417-23.
144. Cosgrove, S.E., et al., *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(1): p. 53-9.

145. Chang, F.Y., et al., *A Prospective Multicenter Study of Staphylococcus aureus Bacteremia: Incidence of Endocarditis, Risk Factors for Mortality, and Clinical Impact of Methicillin Resistance*. *Medicine (Baltimore)*, 2003. **82**(5): p. 322-32.
146. Peacock, J.E., Jr., F.J. Marsik, and R.P. Wenzel, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: introduction and spread within a hospital*. *Ann Intern Med*, 1980. **93**(4): p. 526-32.
147. Harbarth, S., et al., *Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med*, 1998. **158**(2): p. 182-9.
148. Locksley, R.M., et al., *Multiply antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection*. *Ann Intern Med*, 1982. **97**(3): p. 317-24.
149. Benner, E.J. and F.H. Kayser, *Growing clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 1968. **2**(7571): p. 741-4.
150. von Wulffen, H., *Zur MRSA-Epidemiologie in Hamburger Krankenhäusern*. *háb*, 2003. **09**: p. 370-373.
151. Folorunso, A.B., et al., *Living with methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a 7-year experience with endemic MRSA in a university hospital*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997. **18**(11): p. 765-7.
152. Gastmeier, P., et al., *[Surveillance of nosocomial infections in intensive care units. Current data and interpretations]*. *Wien Klin Wochenschr*, 2003. **115**(3-4): p. 99-103.
153. NRZ, *MRSA-KISS Berechnungszeitraum 2004*. 2005.
154. Simor, A.E., *Containing methicillin-resistant S aureus. Surveillance, control, and treatment methods*. *Postgrad Med*, 2001. **110**(4): p. 43-8; quiz 11.
155. Cooper, C. and M.A. Ochota, *Surveillance of hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in South Australia*. *Commun Dis Intell*, 2003. **27**(Suppl): p. S92-6.
156. Reybrouck, G. and A. Borremans, *Untersuchungen zur Verbreitung des Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in einem Universitätsklinikum mit Akutversorgung*. *Hyg Med*, 1995. **20**(9): p. 392-399.
157. Klevens, R.M., et al., *Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in US hospitals, 1992-2003*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42**(3): p. 389-91.
158. Gastmeier, P., *Zum Management des MRSA-Screenings*. *Epid Bull*, 2005. **42**: p. 385-391.
159. Shahin, R., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Center Study Group*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999. **153**(8): p. 864-8.
160. RKI, *Screening bei MRSA-Risikopatienten in einem Berliner Krankenhaus*. *Epid Bull*, 2003. **19**: p. 148-149.
161. RKI, *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) in deutschen Alten- und Pflegeheimen - zur Situation*. 2003: p. 145-149.
162. Perez-Roth, E., et al., *Tracking methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones during a 5-year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(10): p. 4649-56.
163. Witte, W., et al., *Characteristics of a new epidemic MRSA in Germany ancestral to United Kingdom EMRSA 15*. *Int J Med Microbiol*, 2001. **290**(8): p. 677-82.
164. da Silva Coimbra, M.V., et al., *Clonal spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large geographic area of the United States*. *J Hosp Infect*, 2003. **53**(2): p. 103-10.

165. Abb, J., *Frequency and diversity of molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates from patients of a South West German teaching hospital.* J Hosp Infect, 2004. **56**(3): p. 232-5.
166. Gastmeier, P., et al., *Occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in German intensive care units.* Infection, 2002. **30**(4): p. 198-202.
167. Bjorholt, I. and E. Haglind, *Cost-savings achieved by eradication of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus (EMRSA)-16 from a large teaching hospital.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**(9): p. 688-95.
168. Stranden, A., R. Frei, and A.F. Widmer, *Molecular typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: can PCR replace pulsed-field gel electrophoresis?* J Clin Microbiol, 2003. **41**(7): p. 3181-6.
169. Jonas, D., et al., *Rapid PCR-based identification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from screening swabs.* J Clin Microbiol, 2002. **40**(5): p. 1821-3.
170. Kampf, G., et al., *Comparison of screening methods to identify methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997. **16**(4): p. 301-7.
171. Kampf, G., et al., *Evaluation of mannitol salt agar for detection of oxacillin resistance in Staphylococcus aureus by disk diffusion and agar screening.* J Clin Microbiol, 1998. **36**(8): p. 2254-7.
172. Sakoulas, G., et al., *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Comparison of Susceptibility Testing Methods and Analysis of mecA-Positive Susceptible Strains.* J Clin Microbiol, 2001. **39**(11): p. 3946-51.
173. Smyth, R.W., et al., *Methods for identifying methicillin resistance in Staphylococcus aureus.* J Hosp Infect, 2001. **48**(2): p. 103-7.
174. Burdino, E., et al., *Evaluation of chromogenic medium (ORSAB) for routine identification of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA).* New Microbiol, 2005. **28**(1): p. 83-7.
175. Wakefield, D.S., et al., *Variation in methicillin-resistant Staphylococcus aureus occurrence by geographic location and hospital characteristics.* Infect Control, 1987. **8**(4): p. 151-7.
176. Idzik, D., et al., *[Evaluation of methicillin-resistance in Staphylococcus aureus by the agar disk diffusion method and PCR].* Med Dosw Mikrobiol, 2000. **52**(4): p. 327-32.
177. Jafri, A.K., B.S. Reisner, and G.L. Woods, *Evaluation of a latex agglutination assay for rapid detection of oxacillin resistant Staphylococcus aureus.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2000. **36**(1): p. 57-9.
178. Wichelhaus, T.A., et al., *Evaluation of modern agglutination tests for identification of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(10): p. 756-8.
179. Weist, K., et al., *Evaluation of six agglutination tests for Staphylococcus aureus identification depending upon local prevalence of methicillin-resistant S. aureus (MRSA).* J Med Microbiol, 2006. **55**(Pt 3): p. 283-90.
180. Swenson, J.M., et al., *Performance of Eight Methods, Including Two New Rapid Methods, for Detection of Oxacillin Resistance in a Challenge Set of Staphylococcus aureus Organisms.* J Clin Microbiol, 2001. **39**(10): p. 3785-8.

Lebenslauf

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

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Rüden danke ich ganz besonders für die Überlassung dieses interessanten und thematisch aktuellen Promotionsthemas und für die am Hygiene-Institut gewährten Arbeitsbedingungen

Herrn Dr. med. T. Eckmanns danke ich herzlichst für seine geduldige und konsequent engagierte Betreuung und Führung im Rahmen dieser Arbeit.

Herrn M. Fabricius danke ich für die freundliche und unentbehrliche Unterstützung bei der Erstellung und Weiterentwicklung von „MuVin“ sowie für seine Hilfsbereitschaft bei Problemen im Computerbereich.

Herrn U. Riniewitz danke ich vielmals für seine engagierte Hilfe in orthographischen Fragen.

Herrn P. Balmer danke ich für die gute Zusammenarbeit und den ausgiebigen beidseitigen Informationsaustausch.

Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeitern des Labors für die stets freundliche Unterstützung bei Problemen und Fragestellungen meinerseits bedanken.

Erklärung

Ich, Carsten Goll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „MRSA in einem Universitätsklinikum (1999-2004)“ selbst verfasst und keine anderen also die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, März 2008

Publikationsliste

Publikation:

„Different Trends of MRSA and VRE in a German Hospital, 1999-2005.“
Goll C, Balmer P, Schwab F, Rueden H, Eckmanns T
Infection. 2007 Aug;35(4):245-9.

Poster:

„MRSA und VRE in einem Universitätskrankenhaus: 1999-2001
- Unterschiedliche Entwicklung von MRSA und VRE in einem Krankenhaus“
Carsten Goll, Philipp Balmer, Tim Eckmanns, Henning Rüden
Institut für Hygiene und Umweltmedizin, UK Benjamin Franklin, FU Berlin
Zentralbereich Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, UK Charité, HU Berlin
7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, 27.02.-01.03.2003, Berlin

„Unterschiedliche Trends von MRSA und VRE in einem Universitätsklinikum (1999-2005)“
T Eckmanns, **C Goll**, P Balmer, H Rüden
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, 21.09.-23.09.2006, Greifswald