

## **2. MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1 Setting und Beschreibung der MRSA-Ausgangssituation im Studienkrankenhaus**

Das Vivantes Klinikum im Friedrichshain ist ein Krankenhaus der höchsten Versorgungsstufe mit 700 Planbetten. Während des Studienzeitraumes wurden circa 23 000 Patienten jährlich stationär behandelt. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug im Studienzeitraum 8,3 Tage. Es verfügt über eine operative, eine konservative und eine neonatologische Intensivstation sowie eine Intermediate Care Unit mit angeschlossener Stroke Unit. Das Klinikum verfügt über vier chirurgische Kliniken (Allgemein-, Unfall-, Gefäß- und Neurochirurgie), vier medizinische Kliniken (Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Angiologie), eine Klinik für Pädiatrie, eine Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, eine Klinik für Urologie und eine Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. Insgesamt existieren 23 periphere Stationen. Das Klinikum ist überregionales Zentrum für Hyperbare Oxygenierung und innerhalb des Klinik Konzerns Vivantes ist es Zentrum für Gefäßmedizin.

Die mikrobiologische Diagnostik wird seit 1993 hausintern durchgeführt. 1993 wurde erstmals bei einem Patienten des Klinikums MRSA nachgewiesen. Zwischen 1993 und 1998 war das MRSA-Niveau mit durchschnittlich 0,19 MRSA-Patienten pro 1 000 Aufnahmen (entsprechend 3-4 MRSA-Patienten pro Jahr) sehr gering. Im Jahr 1999 stieg die Inzidenzrate auf 1,6 MRSA-Patienten pro 1 000 Aufnahmen an, entsprechend einer Absolutzahl von 37 MRSA-Patienten. Dieser Anstieg betraf nahezu alle Fachabteilungen und beruhte auf der Vermehrung von Einzelereignissen. Epidemische Ausbrüche mit mehr als drei MRSA-Patienten mit zeitlichem und räumlichem Zusammenhang kamen nicht vor. Die Durchführung von Kontaktisolierungs- und Dekolonisationsmaßnahmen bei MRSA-Patienten und die mikrobiologische Untersuchung von Kontaktpersonen führten zu keiner Reduktion der MRSA-Häufigkeit. Im Jahre 2000 betrug die Inzidenzrate 3,4 MRSA-Patienten pro 1 000 Aufnahmen und erreichte im 1. Quartal 2001 einen Wert von 4,1. Dies bedeutet, dass die Häufigkeit von MRSA-Patienten innerhalb von drei Jahren um das 21,6 fache angestiegen ist.

Der Anstieg der MRSA-Inzidenz war nicht auf Veränderungen in der mikrobiologischen Diagnostik oder des Antibiotikaeinsatzes zurückzuführen.

Aufgrund der steigenden MRSA-Inzidenz wurde von den klinisch tätigen Ärzten eine Intervention gefordert. Im Auftrag der Ärztlichen Direktion wurde eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe bestehend aus Ärzten verschiedener Kliniken, einer Ärztin für Mikrobiologie, einer Hygieneärztin, Pflegekräften und einer Apothekerin, gebildet. Die Arbeitsgruppe sollte die MRSA-Situation

analysieren und Präventionsmaßnahmen erarbeiten. Als Intervention wurde ein krankenhausesweites Screening von MRSA-Risikopatienten bei stationärer Aufnahme vorgeschlagen, dessen Durchführung von den Gremien der Ärzteschaft und der Pflegekräfte und von der Krankenhausverwaltung beschlossen wurde. Am 1. April 2001 wurde mit dem selektiven Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme begonnen. Die vorliegende Arbeit hat diese Intervention wissenschaftlich begleitet.

## **2.2 Aufbau der Studie**

Als Studiendesign wurde eine Kohortenstudie mit der Zielgröße nosokomiale MRSA-Infektion gewählt. Die Infektionsraten in der Screeningkohorte (Patienten nach Einführung des krankenhausesweiten Screenings) wurden mit den Infektionsraten in der Kontrollkohorte (Patienten vor Einführung des Screenings) verglichen.

Alle Patienten, bei denen MRSA während des stationären Aufenthaltes zwischen dem 01.09.1999 und dem 31.03.2001 (Kontrollperiode, Dauer 19 Monate) sowie zwischen dem 01.05.2001 und dem 30.11.2002 (Screeningperiode, Dauer 19 Monate) nachgewiesen wurde, sind in die Studie eingeschlossen worden. Patienten, bei denen MRSA im April 2001 festgestellt wurde (Übergangszeitraum zwischen beiden Studienperioden) wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Damit eine Fallzahlschätzung durchgeführt werden konnte, wurde zwischen dem 01.05.2001 und dem 31.12.2001 eine Vorstudie durchgeführt.

## **2.3 Durchführung des Screenings von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme**

Ab 01.04.2001 wurde krankenhausesweit bei stationärer Aufnahme ein Screening von MRSA-Risikogruppen durchgeführt.

Als MRSA-Risikogruppen wurden für das Studienkrankenhaus definiert:

### Risikogruppe 1:

1. Patienten mit bekanntem MRSA-Nachweis (aktuelle MRSA-Infektion oder -Kolonisation oder MRSA in der Anamnese, auch wenn saniert entlassen)

### Risikogruppe 2:

2. Patienten mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren:

- Patient wohnt in einem Alten- oder Pflegeheim
- Dialysepflichtigkeit und gleichzeitiges Vorhandensein von Haut- oder Weichteilinfektionen
- Patient hat eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG), einen transurethralen Harnkatheter oder einen sonstigen Dauerkatheter
- Vorliegen eines Dekubitalulkuses
- Patient ist älter als 65 Jahre und hat eine akute Sialadenitis oder eine diabetische Gangrän

### Risikogruppe 3:

Patienten, die direkt aus einem ausländischen Krankenhaus oder aus einem Krankenhaus mit bekanntem endemischem MRSA-Vorkommen übernommen werden.

Die Definitionen der Risikogruppen basieren auf der Auswertung der Risikofaktoren von insgesamt 150 MRSA-Patienten, die vor der Einführung des Screenings behandelt wurden, sowie auf den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes zur Prävention und Kontrolle von MRSA in Krankenhäusern [49]. Das Screening wurde nicht bei einer intrahospitalen Verlegung durchgeführt. Zur Erkennung bekannter MRSA-Patienten bei Wiederaufnahme wurde eine spezifische Markierung im Krankenhausinformationssystem eingeführt. Die Indikation zur Durchführung des Screenings wurde entweder von dem Pflegepersonal oder den behandelnden Ärzten gestellt. Bei den identifizierten Risikopatienten wurden dann zur stationären Aufnahme Abstriche von der Nase, vom Rachen und -falls vorhanden- von Wunden, Kathetereintrittsstellen oder sonstigen klinisch auffälligen Stellen entnommen und eine präventive Kontaktisolierung bis zum Abschluss von MRSA durchgeführt, beziehungsweise bei MRSA-Nachweis anschließend fortgeführt.

## **2.4 Durchführung der Kontaktisolierung**

Die Kontaktisolierung beinhaltete eine Unterbringung in einem Einzelzimmer (gegebenenfalls durch Sperrung des zweiten Bettes eines Doppelzimmers). Dieses Zimmer wurde von außen mit dem Hinweis „Bitte vor dem Betreten beim Pflegepersonal melden“ gekennzeichnet. Von den 328 im Studienkrankenhaus als Patientenzimmer genutzten Räumen waren 82 Räume Einzelzimmer und 170 Räume Doppelzimmer. Von den 82 Einzelzimmern standen zwei Isolierzimmer mit Schleuse zur Verfügung (ein Zimmer auf der operativen Intensivstation und ein Zimmer in der gastroenterologischen Abteilung). Eine Kohortenisolierung von zwei MRSA-Patienten auf

derselben Station war bei fehlenden Einzelzimmerkapazitäten möglich. Jeweils vor dem Betreten und nach dem Verlassen des Isolierzimmers mussten Personal und Besucher eine hygienische Händedesinfektion mit circa 3 ml DGHM-gelisteter alkoholischer Händedesinfektionslösung (Sterillium®, Bode Chemie, Hamburg, Deutschland) bei 30 Sekunden Einwirkzeit durchführen [87] und während des Aufenthaltes im Isolierzimmer Einmalschutzhandschuhe (Sempermed®, Semperit Technische Produkte GmbH, Wien, Österreich), Haarschutz (Sentinex OP-Hauben®, Rauscher, Wien, Österreich), Mundschutz (Surgical face mask green®, Johnson + Johnson Medical, Norderstedt, Deutschland) und Schutzkittel tragen. Täglich wurde eine Flächen-Wischdesinfektion sowie bei erfolgreicher Dekolonisation, Entlassung, Verlegung oder Tod des Patienten eine abschließende Scheuer-Wisch-Desinfektion durch einen ausgebildeten Desinfektor durchgeführt. Aufgrund der eingeschränkten sozialen Interaktionsmöglichkeiten durch die Kontaktisolierung wurden bei MRSA-Patienten erhöhte Scorewerte in der Erfassung von Angst und Depression nachgewiesen [88]. Um den Aufenthalt trotz Kontaktisolierung so angenehm wie möglich zu gestalten, wurden auf Wunsch des Patienten kostenlos das Audiovisionssystem und die Telefonanlage mit der Möglichkeit zum Durchrufen freigeschaltet. Patienten konnten uneingeschränkt Besucher empfangen, wenn diese auch die oben beschriebenen Hygienemaßnahmen bei Betreten des Zimmers durchführten. Der hausinterne psychologische Dienst wurde über das Screening und die mit der Kontaktisolierung assoziierten Probleme unterrichtet und konnte bei Bedarf seitens der Patienten durch die Pflegekräfte angefordert werden.

Eine Kontaktisolierung wurde bei allen Patienten mit MRSA-Nachweis während des stationären Aufenthaltes in der Kontroll- und der Screeningperiode sowie präventiv bei allen potentiellen MRSA-Trägern der Risikogruppen in der Screeningperiode bei stationärer Aufnahme bis zum MRSA-Ausschluss durchgeführt.

Die Kontaktisolierung wurde aufgehoben, wenn nach mindestens fünftägiger Dekolonisationsbehandlung und Beendigung einer gegebenenfalls durchgeführten systemischen Antibiotikabehandlung in allen entnommenen Abstrichen kein MRSA mehr nachweisbar war. Die Kontrollabstriche wurden frühestens 24 Stunden nach Beendigung der Antibiotika- und Dekolonisationstherapie an drei aufeinander folgenden Tagen entnommen. Sie mussten jeweils Abstriche von der Nase, vom Rachen, von Wunden, von Kathetereintrittsstellen oder sonstigen Stellen, an denen MRSA initial nachgewiesen wurde, beinhalten.

Bei Verbleiben in stationärer Behandlung wurden wöchentlich Kontrollabstriche von der Nase, vom Rachen sowie sonstigen Prädilektionsstellen entnommen und bei MRSA-Nachweis die Kontaktisolierung und Dekolonisationsmaßnahmen erneut eingeleitet.

## 2.5 Dekolonisationsmaßnahmen und antibiotische Behandlung

Bei allen MRSA-Patienten wurde täglich mit undecylamidopropyltrimoniummethosulfat- und phenoxyethanolhaltiger antiseptischer Seife (Stellisept Scrub®, Bode-Chemie, Hamburg, Deutschland) eine Ganzkörperwäsche (inklusive Haarwäsche) durchgeführt. Bei nasaler MRSA-Kolonisation wurden dreimal täglich 10 mg Mupirocin Nasensalbe (Turixin®, GlaxoSmithKline, München, Deutschland) topisch appliziert. Zur Behandlung MRSA-kolonisierter oder -infizierter Wunden wurde Polyvidon-Iod (Betaisodona® Lösung, Mundipharma, Limburg [Lahn], Deutschland) verwendet. Bei klinischen Infektionszeichen und MRSA als verursachendem Erreger wurde eine resistenzgerechte systemische Antibiotikatherapie appliziert. Die Indikation hierzu wurde von dem behandelnden Arzt gestellt.

## 2.6 Mikrobiologische Diagnostik

Abstriche von Risikopatienten erfolgten mittels sterilisierten Abstrichtupfern, die Amies Transportmedium enthielten (Transsystem®, Copan, Bovezzo, Italien). Diese wurden auf CNA-Blut-Agar (Colistin Nalidixinsäure) und ORSAB® (oxacilline resistance screening agar base, Oxoid, Wesel, Deutschland) ausgestrichen, Abstriche von Nase und Rachen zusätzlich auf Columbia Blut Agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) und bei 37° für 24-48 Stunden inkubiert. Die Platten wurden jeweils nach 24 und 48 Stunden auf das Vorhandensein von Kolonien mit typischem Aussehen von *Staphylococcus aureus* untersucht. *Staphylococcus aureus* wurde mittels kommerziellen *Staphylococcus aureus*-Identifikations-Kits (Staphylase®, Oxoid, Wesel, Deutschland) oder dem Plasmakoagulase-Test nachgewiesen. Das veränderte Penicillin-Bindeprotein PBP2a wurde mittels monoklonaler Antikörper (MRSA Screen latex agglutination test®, Denka Seiken Co. Ltd., Tokyo, Japan) nachgewiesen. Das Resistenzverhalten wurde durch Agardilutionstechnik (entsprechend DIN 58940) bestimmt.

Für die Routinediagnostik klinischer Proben von Nichtrisikopatienten wurde zum Anzüchten von *Staphylococcus aureus* Columbia Blut Agar und Chapman Agar (Bio Mérieux, Nürtingen, Deutschland) verwendet. Kolonien mit typischem Aussehen einer *Staphylococcus aureus*-Kolonie wurden mittels Staphylase®, Plasmakoagulase und MRSA Screen latex agglutination test® auf das Vorhandensein von MRSA untersucht.

In der Kontrollperiode wurde MRSA durch den Oxacillin E-Test (MIC  $\geq$  4 mg/l) bestätigt.

Jeweils ein Isolat von den meisten Patienten in beiden Studienperioden wurde auf das Vorhandensein des *mecA*-Genes und von Epidemiestämmen (REP-PCR Methode mit ERIC2 und

ERIC1R Primern) im Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen untersucht. Für Epidemiestämme wurde die von Enrigh et al. [89] vorgeschlagene Nomenklatur verwendet.

## **2.7 Datenerhebung**

Die Datenerhebung von MRSA-Patienten erfolgte in der Screeningperiode prospektiv zum Zeitpunkt des MRSA-Nachweises und wurde zum Entlassungszeitpunkt komplettiert. Die Daten der MRSA-Patienten in der Kontrollperiode wurden anhand der Krankenblätter, des Krankenhausinformationssystems, der Labordaten und des radiologischen Archivs erhoben.

Ein Follow-up fand nicht statt, die Beobachtung endete mit der Entlassung oder dem Tod des Patienten. Erhobene Daten enthielten Angaben über Zeitpunkt und Lokalisation des MRSA-Nachweises, Einteilung in MRSA-Infektion oder MRSA-Kolonisation sowie demographische Daten (Alter, Geschlecht, Behandlung nach Fachrichtung).

## **2.8 Qualitätssicherung der Datenerhebung**

Zur Ermittlung des Beobachtungsfehlers wurden die Daten jedes zehnten MRSA-Patienten (chronologische Reihenfolge) in beiden Studienperioden von einem zweiten Untersucher unabhängig erneut erhoben und von einem Dritten auf Konvergenz mit den Daten des Erstuntersuchers überprüft.

## **2.9 Definitionen**

Alle Patienten mit MRSA-Nachweis wurden im ersten Schritt in „Risikopatienten“ und „Nicht-Risikopatienten“ stratifiziert. Die Einteilung in Risikopatienten und Nicht-Risikopatienten in beiden Studienperioden war für die weitere statistische Analyse erforderlich.

Als Risikopatienten wurden diejenigen Patienten klassifiziert, die aufgrund von Risikofaktoren den in Abschnitt 2.3 genannten Risikogruppen (siehe S. 15) zuzuordnen waren. Der Begriff Risikopatient wurde dabei sowohl für MRSA-Patienten der Kontrollperiode als auch der Screeningperiode angewendet, wobei nur in der Screeningperiode bei Risikopatienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine präventive Kontaktisolation durchgeführt und Abstriche für die mikrobiologische Diagnostik entnommen wurden. Der Zeitpunkt des MRSA-Nachweises wäh-

rend des stationären Aufenthaltes war für die Klassifizierung als Risikopatient nicht entscheidend.

Als Nichtrisikopatienten wurden MRSA-Patienten definiert, die nicht den Risikogruppen zuzuordnen waren.

Anschließend wurde eine Subklassifikation in nosokomiale MRSA-Infektion, extern erworbene MRSA-Infektion sowie MRSA-Kolonisation vorgenommen.

Eine nosokomiale MRSA-Infektion lag vor, wenn Patienten frühestens 48 Stunden nach stationärer Aufnahme klinische Infektionszeichen zeigten und MRSA als verursachender Erreger nachgewiesen wurde. Zur Diagnose und Einteilung in Infektionsarten wurden die CDC-Definitionen (Center for Disease Control, Atlanta, USA) für nosokomiale Infektionen [90,91] verwendet. Lag bei einem Patienten zeitgleich mehrere nosokomiale MRSA-Infektionsarten vor, so wurde diejenige mit der größten Invasivität in die statistische Auswertung eingeschlossen. Infektionen, die auf einen vorangegangenen Krankenhausaufenthalt im Klinikum im Friedrichshain zurückzuführen waren und erst bei erneuter stationärer Aufnahme evident wurden, wurden auch als nosokomiale Infektionen gewertet.

Eine extern erworbene MRSA-Infektion lag vor, wenn die Infektionszeichen bereits innerhalb der ersten 48 Stunden des Krankenhausaufenthaltes vorhanden waren und MRSA als verursachendes Pathogen isoliert wurde oder aber die MRSA-Infektion in einem anderen Krankenhaus erworben wurde. Zur Diagnose und Einteilung der extern erworbenen MRSA-Infektionen in Infektionsarten wurden die CDC-Definitionen für nosokomiale Infektionen verwendet [90,91].

Wurde bei einem Patienten ohne klinische Infektionszeichen MRSA nachgewiesen, so wurde dies als MRSA-Kolonisation gewertet. Eine Unterscheidung zwischen nosokomialer und ambulant erworbener Kolonisation wurde nicht vorgenommen.

Als MRSA-negativ entlassen galten Patienten, bei denen frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer mindestens fünftägigen Dekolonisationsbehandlung, beziehungsweise frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer systemischen Antibiotikatherapie Abstriche an drei aufeinander folgenden Tagen von der Nase, dem Rachen und sonstigen Stellen, an denen initial MRSA nachgewiesen wurde, entnommen wurden und bei denen kein MRSA mehr nachweisbar war.

Als MRSA-positiv entlassen wurden Patienten definiert, bei denen entweder in den Kontrollabstrichen MRSA nachgewiesen wurde oder aber die Entlassung vor Abschluss der mindestens fünftägigen Dekolonisationsbehandlung erfolgte.

Der MRSA-Status bei Entlassung wurde als nicht eindeutig definiert, wenn in den entnommenen Abstrichen MRSA nicht mehr nachweisbar war und die Kontrollabstriche nicht korrekt entnommen wurden. Dies war erstens der Fall, wenn nicht an allen drei aufeinanderfolgenden Tagen

Abstriche entnommen wurden. Zweitens wurden die Abstriche als nicht korrekt entnommen angesehen, wenn nicht jeweils die Nase, der Rachen sowie alle anderen Stellen untersucht wurden, bei denen MRSA vor Durchführung der Dekolonisationsbehandlung nachweisbar war.

## **2.10 Vergleich der nosokomialen MRSA-Infektionsraten**

Ein Vergleich der nosokomialen MRSA-Infektionsraten zwischen Kontroll- und Screeningperiode unter Verwendung der relativen Häufigkeit von allen MRSA-Patienten könnte zum systematischen Unterschätzen der Häufigkeit nosokomialer MRSA-Infektionen in der Screeningperiode führen. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass durch das Screening mehr MRSA-Risikopatienten detektiert werden, als dies ohne Screening der Fall sein würde. Dies würde dann zu einer Erhöhung der absoluten Häufigkeit aller MRSA-Patienten und einer konsekutiven Reduktion der relativen Häufigkeit von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion in der Screeningperiode führen. Daher konnten die relativen Häufigkeiten von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion nicht zum alleinigen Vergleich beider Kohorten verwendet werden.

Zum Vergleich der Anteile von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion in den Perioden mit und ohne Screening wurden daher auch „standardisierte Infektionsraten“ (SIR) verwendet [92]. Bei den standardisierten Infektionsraten werden die nosokomialen MRSA-Infektionen getrennt für Risikopatienten und Nichtrisikopatienten ausgewertet. Wenn das Screening keinen Einfluss auf die Häufigkeit nosokomialer MRSA-Infektionen hat, so würde man in der Screeningperiode die gleichen prozentualen Häufigkeiten (getrennt für Risikopatienten und Nichtrisikopatienten) wie in der Kontrollperiode erwarten. Die standardisierte Infektionsrate ist der Quotient aus den tatsächlich beobachteten und den erwarteten (auf der Grundlage der Proportionen in der Kontrollperiode berechneten) Häufigkeiten von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion. Bei einem Quotienten  $> 1,0$  liegt eine Erhöhung der Häufigkeit in der Screeningperiode vor, bei einem Quotienten  $< 1,0$  liegt eine Reduktion vor. Bei einer standardisierten Infektionsrate mit einem Wert von 1,0 besteht kein Unterschied zwischen erwarteter und beobachteter Anzahl der Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion.

Die Häufigkeit von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion wurde auch anhand der Inzidenzraten (bezogen auf 1 000 stationäre Aufnahmen als unabhängige Variable) in den beiden Studienperioden verglichen. Ein Vergleich der jeweiligen Mittelwerte wird der Dynamik der Infektionsraten (ansteigende Infektionsraten in der Kontrollperiode, sinkende Infektionsraten nach Intervention in der Screeningperiode) jedoch nicht gerecht und ist somit nicht sinnvoll. Da-

her wurden die letzten drei Monate der Kontrollperiode (Maximalwert) als Referenzwert zum Vergleich mit dem Mittelwert in der Screeningperiode verwendet.

Die postoperativen MRSA-Wundinfektionen wurden auf die absolute Häufigkeit der während der jeweiligen Studienperiode durchgeführten Operationen bezogen. Aus diesem Verhältnis wurde die Infektionsrate pro 100 durchgeführte operative Prozeduren errechnet.

Die nosokomialen beatmungsassoziierten MRSA-Pneumonien wurden auf die absolute Häufigkeit der Beatmungstage aller stationären Patienten der jeweiligen Studienperiode bezogen. Daraus wurde die beatmungsassoziierte Infektionsrate pro 100 Beatmungstage errechnet.

Die Ermittlung der absoluten Häufigkeiten der Beatmungstage erfolgte mittels des Krankenhausinformationssystems Medicare.plus® (Micom, Ismaning, Deutschland), die Ermittlung der absoluten Häufigkeiten operativer Prozeduren mittels des Computerprogrammes Andoc® (Andoc Data System, Deutschland).

## **2.11 Confounder**

Als Confounder wurden der Antibiotikaverbrauch, der Verbrauch von venösen und zentralvenösen Gefäßkathetern, der Verbrauch transurethraler Harnkatheter sowie die Häufigkeit durchgeführter mikrobiologischer Diagnostik von Atemwegssekreten, Urinkulturen und Blutkulturen berücksichtigt. Es wurde überprüft, ob ein Unterschied in der Häufigkeit der untersuchten Katheter und der durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik in beiden Studienperioden bestand. Im Falle eines beobachteten Unterschiedes in der Häufigkeit wurden die Infektionsraten der mit den jeweiligen Katheterarten assoziierten Infektionen bzw. die Infektionsraten der durch die jeweilige mikrobiologische Diagnostik festgestellten Infektionen verglichen. Hierzu wurden die Infektionsraten pro 1 000 angeforderte Katheter und die Infektionsraten pro 1 000 eingesandte mikrobiologische Proben errechnet.

## **2.12 Ermittlung der Screeningkosten**

Für die Ermittlung der Screeningkosten wurden die Kosten für die Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik und die Kosten für die Durchführung der präventiven Kontaktisolierung bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes berücksichtigt.

Bei den Kosten für die mikrobiologische Diagnostik wurden die Laborsachkosten (Materialkosten für Abstriche, Materialkosten für die unter Abschnitt 2.6 (siehe S. 18) beschriebene mikrobiologische Diagnostik) sowie die Personalkosten für die Durchführung der Diagnostik ein-

geschlossen (Kosten für medizinisch-technische Assistenten und Kosten für einen Facharzt für Mikrobiologie entsprechend des für die Diagnostik notwendigen Zeitaufwandes).

Zur Kalkulation der Kosten für die präventive Kontaktisolierung wurden die Kosten für die medizinischen Verbrauchsgüter (Einmalhandschuhe, Mundschutz, Kittel, Haarschutz, Händedesinfektionsmittel, antiseptische Seife) und die zusätzlichen Personalkosten für die Durchführung der Kontaktisolierung (zusätzliche Zeit für die Ein- und Ausschleusung in das Isolierzimmer, Zeit für die Entnahme der Screeningabstriche) eingeschlossen. Bei den Personalkosten wurde bei einer im Studienkrankenhaus ermittelten Einschleusungsfrequenz von durchschnittlich 9,3mal pro Tag und Isolierzimmer pauschal eine halbe Stunde zusätzliche Arbeitszeit pro Tag veranschlagt. Dies geschah in Anlehnung an die Methodik bereits publizierter Studien über Kosten bei MRSA-Patienten [39,42,60]. Für die monetäre Bewertung dieser Dienstleistung wurden die Durchschnittskosten für eine examinierte Pflegekraft zugrunde gelegt. Die Kosten für die Durchführung der Kontaktisierungsmaßnahmen beziehen sich auf einen Zeitraum von durchschnittlich zwei Tagen (diagnostisches Intervall bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes). Ein großer Teil aller Risikopatienten wurde vor der Verlegung in eine Fachabteilung initial auf der Aufnahmestation behandelt. Die Kosten für die Durchführung der Kontaktisolierung wurden exemplarisch auf dieser Station ermittelt. Bei Vorliegen eines positiven MRSA-Befundes musste in den Zimmern der Risikopatienten nach Verlegung in eine Fachabteilung eine Abschlussdesinfektion durch einen ausgebildeten Desinfektor durchgeführt werden. Diese Kosten wurden bei Ermittlung der Kosten für die Kontaktisolierung von MRSA-positiven Risikopatienten berücksichtigt.

Obwohl Doppelzimmer als Einzelisolerzimmer für potentielle MRSA-Patienten verwendet wurden, musste während der Studienperiode kein Patient aus Kapazitätsgründen abgewiesen werden, weswegen diesbezüglich keine Verlustausfälle entstanden sind, die bei der Kostenanalyse hätten berücksichtigt werden müssen.

Die für das Screeningprogramm im gesamten Krankenhaus entstandenen Kosten wurden anhand der auf der Aufnahmestation ermittelten Kosten hochgerechnet.

Alle Kosten wurden auf der Kostenbasis des Krankenhauses berechnet.

## 2.13 Ermittlung der Kosten bei nosokomialen MRSA-Infektionen

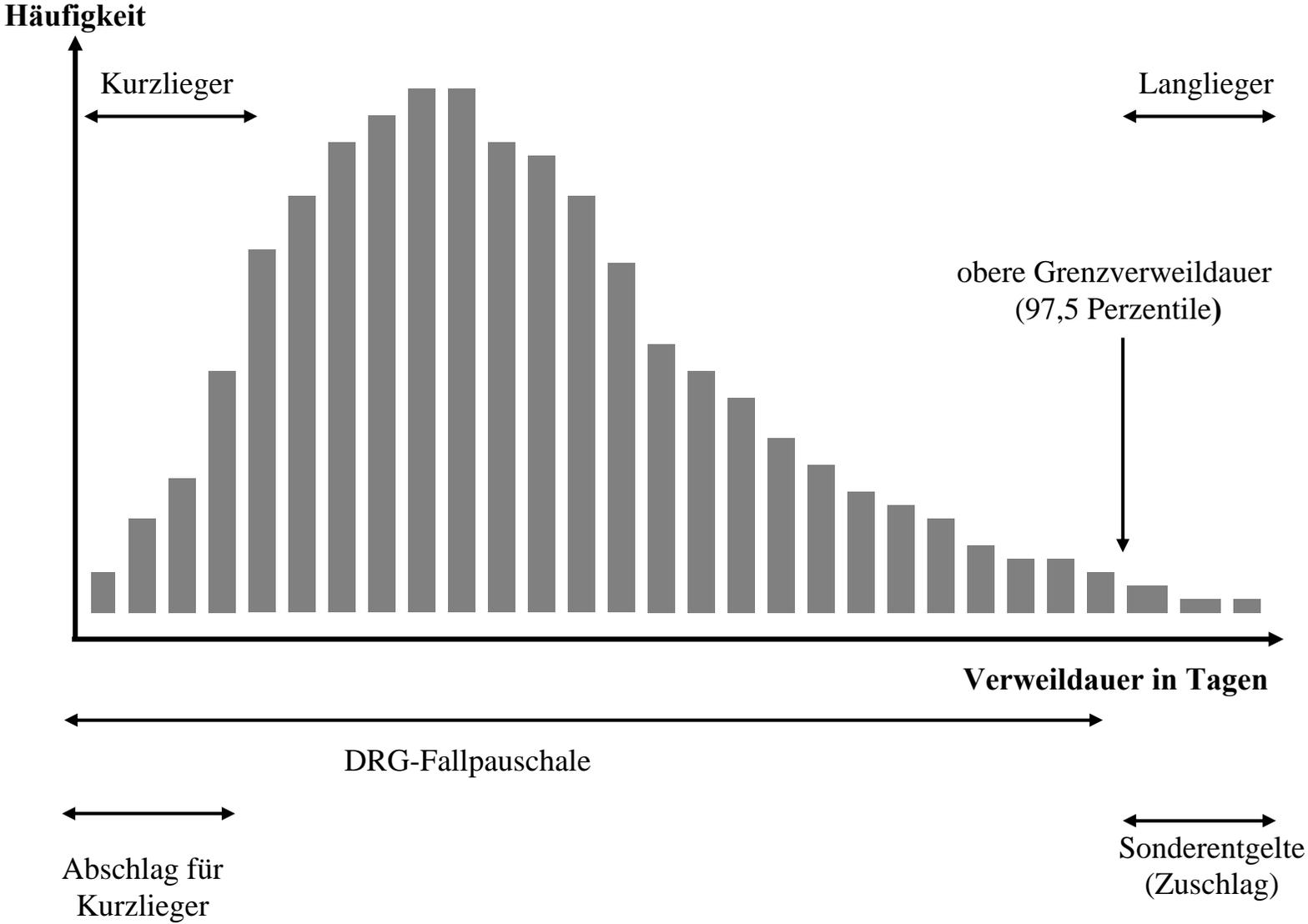
Für alle Patienten, die derselben Diagnosis Related Group (DRG) zuzuordnen sind, wird dem Leistungserbringer eine DRG-Fallpauschale erstattet, deren monetäre Größe nur durch das Relativgewicht der DRG und durch den für das Krankenhaus festgelegten Basisfallwert (nach Beendigung der Übergangsphase landeseinheitlicher Basisfallwert) determiniert wird. Die tatsächliche Liegedauer beeinflusst die Höhe der Vergütung nicht. Ziel ist es daher, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes auf das für die Behandlung absolut notwendige Maß zu beschränken. Das Auftreten einer nosokomialen MRSA-Infektion als Komplikation steht diesem Ziel entgegen.

Der Zeitpunkt, ab dem 97,5 % aller Patienten mit derselben zugeordneten DRG entlassen werden, wird obere Grenzverweildauer genannt (Abbildung 1, siehe S. 25).

Überschreitet die tatsächliche Liegedauer eines Patienten diese obere Grenzverweildauer (OGVD), so werden zwar ab diesem Zeitpunkt Mittel zusätzlich zu der DRG-Fallpauschale erwirtschaftet (sogenannte Sonderentgelte), diese sind jedoch geringer als die durchschnittlichen Einnahmen vor Überschreiten der OGVD.

Die Hauptdiagnose des Patienten führt über eine sogenannte „Major Diagnosis Category“ (MDC), bei der zunächst eine Zuordnung zu einem Organsystem durchgeführt wird, zu der Zuordnung zu einer Basis-DRG, die auch als Adjacement-DRG bezeichnet wird [86]. Hauptdiagnose ist diejenige Diagnose, die hauptsächlich für Veranlassung des stationären Krankenhausaufenthaltes verantwortlich ist [86]. Bei den Major Diagnosis Categories handelt es sich um Zuordnungen, die sich an den betroffenen Organsystemen orientieren. Es werden operative und konservative Adjacement-DRGs unterschieden. Die Kodierung von operativen Prozeduren führt zu der Zuordnung einer operativen DRG. Die Zuordnung zu der eigentlichen DRG erfolgt nach Berücksichtigung von kodierten Nebendiagnosen und Komplikationen. Nebendiagnosen sind Krankheiten, die gleichzeitig mit der Hauptdiagnose bestehen [86]. Komplikationen treten während des stationären Aufenthaltes auf [86]. Die DRG bestimmt das Relativgewicht, mit dem die für das Krankenhaus geltende Basisfallrate multipliziert werden muss, um die monetäre Höhe der DRG-Fallpauschale zu erhalten. Je höher das Relativgewicht ist, desto höher ist die Vergütung für einen Patienten und desto länger ist auch meistens der Zeitraum bis zum Erreichen der OGVD [86]. Bei einigen Basis-DRGs führt die Codierung von MRSA (ICD-10 Code U80.0 bzw. A49.0) als Komplikation zu einer Erhöhung des Relativgewichtes (höher vergütete DRG bei unveränderter Basis-DRG). Dann stehen den entstandenen Kosten für die nosokomiale MRSA-Infektion höhere Einnahmen aus einer höher vergüteten DRG gegenüber. Es gibt jedoch auch Basis-DRGs, bei denen keinerlei Nebendiagnosen oder Komplikationen zu einer Erhöhung

Abbildung 1. Schema über die Verweildauer und die Erlöse von Patienten einer DRG



in eine höher vergütete DRG führen. In diesen Fällen führt das Auftreten einer nosokomialen MRSA-Infektion zu einer signifikanten Unterfinanzierung der Krankenhausbehandlung. Dies gilt auch für Basis-DRGs, bei denen zwar prinzipiell eine Höhervergütung durch Kodierung von Nebendiagnosen und Komplikationen möglich ist, die Kodierung von MRSA oder *Staphylococcus aureus* jedoch nicht zu einer Höhervergütung führt.

Für die während der Studie beobachteten Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion wurden alle Haupt- und Nebendiagnosen nach ICD-10 (International Classification of Diseases der World Health Organization [WHO] ) kodiert (KODIP ICD®, SBG GbR, Berlin, Deutschland), eventuell durchgeführte operative Prozeduren nach OPS-301 (Operationen- und Prozedurenschlüssel des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information [DIMDI] ) verschlüsselt (KODIP OPS®, SBG GbR, Berlin, Deutschland) und diese Codes zusammen mit dem Geburtsdatum, der Beatmungszeit, der Krankenhausverweildauer und dem Geschlecht in DRG-Grouper-Software eingegeben (KODIP DATENERFASSUNG®, SBG GbR, Berlin, Deutschland), um so die DRG der Patienten und die dazugehörige obere Grenzverweildauer zu ermitteln. Es wurde dann überprüft, bei wie vielen Basis-DRGs die Codierung von MRSA zu einer Höhervergütung führte. In einem weiteren Schritt wurden die Zeiträume ermittelt, in denen Erlöse nur in Form der sogenannten Sonderentgelte erzielt werden (Differenz zwischen der tatsächlichen Krankenhausverweildauer und der oberen Grenzverweildauer). Zur Berechnung der monetären Höhe dieser Sonderentgelte wurde der in dem DRG-Pretest ermittelte bundesweite Basisfallwert von 2890 zugrunde gelegt. Für den Zeitraum nach Überschreiten der OGVD und der Entlassung wurden anschließend die für das Krankenhaus entstandenen Kosten ermittelt. Da in Deutschland eine Kostenträgerrechnung für Krankenhäuser gesetzlich nicht vorgeschrieben und der Aufwand für diese sehr groß ist, wird sie nur sehr selten durchgeführt. Daher wurden die mit den Krankenkassen verhandelten Basis- und die fachabteilungsspezifischen Pflegesätze von 2001 und 2002 als Surrogat-Parameter für die entstandenen Kosten verwendet. Bei der Berechnung der entstandenen Kosten wurden die Pflegesätze derjenigen Fachabteilung zugrunde gelegt, in deren Behandlung sich der Patient zum Zeitpunkt der nosokomialen MRSA-Infektion befand. Im letzten Schritt wurde aus den Kosten und den erzielten Erlösen (in Form von Sonderentgelten) die Kosten-Erlös-Differenz gebildet. Bei der Kosten-Erlös-Differenz handelt es sich um Verluste, die vom Krankenhausträger bei Überschreiten der OGVD voll getragen werden müssen. Da vor dem Überschreiten der OGVD den Kosten adäquate Erlöse aus den DRG-Pauschalen gegenüberstehen, wurde dieser Zeitraum nicht in die Kostenanalyse eingeschlossen.

## **2.14 Ermittlung der Nettokosten**

Mit Hilfe der in Abschnitt 2.10 (siehe S. 21) beschriebenen standardisierten Infektionsrate (SIR) kann die Anzahl der durch das Screening verhinderten nosokomialen MRSA-Infektionen berechnet werden (Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Anzahl nosokomialer MRSA-Infektionen). Die Multiplikation dieser Differenz mit der durchschnittlichen Kosten-Erlös-Differenz bei einer nosokomialen MRSA-Infektion ergibt die Gesamtkosten, die unter DRG-Bedingungen durch das Screening eingespart werden können. Abzüglich der Gesamtscreeningkosten ergeben sich die durch das Screening eingesparten Nettokosten.

## **2.15 Kosten-Sensitivitätsanalyse**

In einer Sensitivitätsanalyse wurde berechnet, ab welcher MRSA-Prävalenz bei stationärer Aufnahme das Screening bei der im Klinikum im Friedrichshain durchgeführten Screeningfrequenz kosteneffektiv wird und bis zu welcher Screeningfrequenz bei der im Klinikum im Friedrichshain beobachteten MRSA-Prävalenz das Screening kosteneffektiv bleibt.

Die Break-even-points wurden in der Sensitivitätsanalyse auch für Screeningfrequenzen von 5 %, 10 %, 20 %, 50 % und 100 % aller stationären Aufnahmen bei einer MRSA-Prävalenz zwischen 0 und 2,5 % errechnet. Da die tatsächliche MRSA-Prävalenz in der Population bei stationärer Aufnahme unbekannt ist (zu deren Ermittlung hätten Abstriche bei sämtlichen stationären Aufnahmen entnommen werden müssen), wurde für die Sensitivitätsanalyse angenommen, dass die durch das selektive Screening im Studienkrankenhaus ermittelte MRSA-Prävalenz bei stationärer Aufnahme der tatsächlichen MRSA-Prävalenz in der Population entspricht und dass somit bei einer höheren Screeningfrequenz als bei der im Studienkrankenhaus durchgeführten lediglich die Häufigkeit MRSA-negativer Patienten steigt und die Positivrate sinkt.

## **2.16 Statistische Auswertung**

Die computergestützte Auswertung der Daten erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 8.0 für Windows© (SPSS Inc., Chicago, USA) und EpiInfo Version 6.04 (Center for Disease Control, Atlanta, USA).

Als Nullhypothese wurde formuliert, dass durch ein krankenhausesweites selektives Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme und präventiver Pflegeisolation keine nosokomialen

MRSA-Infektionen in einem Krankenhaus höchster Versorgungsstufe mit endemischem MRSA-Vorkommen verhindert werden können.

Zum Vergleich des Antibiotikaverbrauches, der mikrobiologischen Diagnostik und des Verbrauches von intravasalen und transurethralen Kathetern wurde der zweiseitige  $\chi^2$ -Test angewandt, zum Vergleich sonstiger Anteile der zweiseitige Fisher's exact test. Statistische Signifikanz der Unterschiede wurde bei einem p-Wert  $<0,05$  angenommen.

Für die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalles der standardisierten Infektionsraten (SIR) wurde eine Poisson-Verteilung angenommen. Enthielt das 95%-Konfidenzintervall der SIR nicht den Wert 1,0, so wurde der Unterschied als statistisch signifikant erachtet.

Mittelwerte wurden mit der Standardabweichung angegeben, Medianwerte mit den Minimal- und Maximalwerten. Mittelwerte zweier kontinuierlicher Variablen wurden mit dem zweiseitigen Student's t-Test für unabhängige Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Zur Fallzahlschätzung für das Zeigen einer statistisch signifikanten Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen wurde zwischen dem 01.05.2001 und dem 31.12.2001 (die ersten 8 Monate der Screeningperiode) eine Vorstudie durchgeführt. Da unter Verwendung der standardisierten Infektionsraten eine Fallzahlschätzung nicht möglich ist, wurde eine Fallzahlschätzung anhand der Inzidenzraten der nosokomialen MRSA-Infektionen durchgeführt. Die Vorstudie hat gezeigt, dass im Vergleich zu dem Maximalwert der Häufigkeit nosokomialer MRSA-Infektionen während der letzten drei Monate in der Kontrollperiode (Referenzwert) nach Einführung des Screeningprogrammes während des Vorstudienzeitraums eine Halbierung der Inzidenzraten von Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion erreicht werden konnte. Basierend auf diesen Daten wurden nach insgesamt 35 000 Aufnahmen 36 Patienten mit einer nosokomialen MRSA-Infektion (entsprechend einer Inzidenzrate von 1,03 [95%-CI 0,72-1,42]) erwartet. Die Studie wurde in der Screeningperiode nach Erreichen dieser Fallzahl beendet und die Dauer der Kontrollperiode entsprechend adjustiert.

## **2.17 Zustimmung der Ethikkommission**

Die Ethikkommission der Charité am Campus Charité Mitte hat nach Durchführung der Vorstudie keinen Verstoß gegen die Deklaration von Helsinki oder nationales Recht festgestellt und die Zustimmung zur Durchführung der Hauptstudie ohne Auflagen erteilt.