

## 4.4. DISKUSSION

### 4.1 Kritische Betrachtung der Studienmethodik

#### 4.1.1 Methodische Besonderheiten der Studie

Dies ist die erste kontrollierte Studie, die gezeigt hat, dass nosokomiale MRSA-Infektionen verhindert werden können, wenn ein krankenhausesweites selektives Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme durchgeführt wird. In dieser Studie wurden zum Vergleich der nosokomialen MRSA-Infektionen nicht ausschließlich die relativen Häufigkeiten der nosokomialen MRSA-Infektionen verwendet. Aufgrund der aktiven Suche nach MRSA-Patienten durch das Screening würde die Verwendung dieser Häufigkeiten zum systematischen Unterschätzen führen. Stattdessen wurde die Häufigkeit der beobachteten nosokomialen MRSA-Infektionen in der Studienkohorte mit der Häufigkeit verglichen, die auf der Grundlage der Kontrollkohorte zu erwarten war. Bei diesem Vergleich wurden statistisch signifikant weniger nosokomiale MRSA-Infektionen tatsächlich beobachtet, als nach den Häufigkeiten in der Kontrollkohorte zu erwarten waren. Somit wurde erstmals der wissenschaftliche Beweis erbracht, dass das von vielen Institutionen und Fachgesellschaften empfohlene Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme tatsächlich in der Lage ist, nosokomiale MRSA-Infektionen zu verhindern.

Girou et al. [76] konnten während eines vierjährigen selektiven Screenings auf einer medizinischen Intensivstation eine statistisch signifikante Abnahme der auf der Intensivstation erworbenen MRSA-Infektionen verzeichnen. Es wurde jedoch kein Vergleich der Infektionsraten mit einer Kontrollgruppe ohne Screening durchgeführt. In der Arbeit von Girou et al. [76] wurden lediglich die Infektionsraten des vierten Studienjahres mit denen des ersten Studienjahres als Referenzwert verglichen. Daher ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt.

Papia et al. [60] ermittelten während einer einjährigen Phase eines krankenhausesweiten selektiven Screenings eine relative Häufigkeit nosokomial erworbener MRSA-Fälle von 47 % (30 von 64 MRSA-Fällen). Beim Vergleich mit einer relativen Häufigkeit von 76 % vor Durchführung des Screenings (38 von 50 MRSA-Fällen) wurde eine statistisch signifikante Reduktion der nosokomial erworbenen Fälle nach Einführung des Screenings festgestellt. Die Aussagekraft auch dieser Studie ist aus zwei Gründen eingeschränkt. Erstens ist nicht angegeben, welche Definitionen für nosokomial erworbene Fälle verwendet wurden. Wenn als Zielgröße keine klinischen Infektionszeichen im Sinne der CDC-Kriterien verwendet wurden, kann die Reduktion allein darauf

zurückzuführen sein, dass durch das Screening asymptotische Träger bei Aufnahme entdeckt werden, die in Abwesenheit des Screenings erst im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes diagnostiziert und dann als nosokomial erworben eingestuft würden. Die zweite Einschränkung basiert auf der Verwendung der relativen Häufigkeit als Vergleichsparameter.

Eine mögliche Limitation der vorliegenden Studie ist der Vergleich mit einer retrospektiven Kontrollgruppe und die retrospektive Datenerhebung in dieser Gruppe. Aufgrund der stark divergierenden MRSA-Epidemiologie in einzelnen Staaten, Regionen und Krankenhäusern [4,93,94] erscheint es schwierig, ein Krankenhaus mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv und vergleichbarer MRSA-Epidemiologie zu finden. Ein prospektiver Vergleich der nosokomialen MRSA-Infektionsraten mit einem anderen Krankenhaus ohne Durchführung von Screening erscheint daher schwer realisierbar. Auch erscheint es als ethisch bedenklich, die nosokomialen MRSA-Infektionsraten prospektiv mit den Raten eines anderen Krankenhauses zu vergleichen, in dem keine Anstrengungen unternommen werden, die Häufigkeit nosokomialer MRSA-Infektionen zu senken. Dies sollte insbesondere vor dem Hintergrund der erhöhten Letalität bei MRSA-Sepsis [34,35] gesehen werden. Das Problem bei dem Vergleich mit historischen Kontrollen besteht darin, dass nicht garantiert werden kann, dass in beiden Kohorten vergleichbare Bedingungen vorlagen. Aus diesem Grunde wurden zahlreiche Faktoren beider Kohorten untersucht (Aufnahmen, Liegedauer, Mortalität, Letalität, Patient-to-nurse-ratio, Geschlechterverteilung, durchgeführte operative Prozeduren, ASA-Score, Beatmungstage, Einsatz von zentralen und peripheren Venenkathetern, Einsatz von transurethralen Kathetern, Verbrauch von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten Generation) und die beiden Kohorten auf Vergleichbarkeit hinsichtlich dieser Faktoren überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Kohorten hinsichtlich dieser untersuchten Faktoren vergleichbar waren. Das Problem der nicht vergleichbaren Bedingungen der Studienpopulationen ergäbe sich eher bei dem prospektiven Vergleich der Infektionsraten eines anderen Krankenhauses.

Erst mit der Bekanntmachung des Infektionsschutzgesetzes am 20. Juli 2000 sind Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren gesetzlich verpflichtet, nosokomiale Infektionen und das Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen fortlaufend in einer gesonderten Niederschrift aufzuzeichnen und zu bewerten. Eine prospektive Erhebung der nosokomialen MRSA-Infektionen hat in der Kontrollperiode in dem Studienkrankenhaus daher noch nicht stattgefunden, zu mal zu diesem Zeitpunkt noch nicht abzusehen war, dass die MRSA-Prävalenz in dem Studienkrankenhaus kontinuierlich ansteigt und eine krankenhaushausweite Intervention in Form des Screenings erfolgen muss. Es war auch zu diesem Zeitpunkt

nicht abzusehen, dass diesbezüglich eine wissenschaftliche Arbeit erstellt wird. Aus diesen Gründen mussten die Daten der Kontrollkohorte retrospektiv erhoben werden. Es wurden sämtliche zur Verfügung stehenden Daten bei der Auswertung für die Studie berücksichtigt, um trotzdem eine hohe Datenqualität zu erhalten. Dies beinhaltete auch, dass beispielsweise archivierte Positive von bildgebenden Untersuchungsverfahren hinsichtlich von Studienfragestellungen nachbefundet wurden.

Da in der Kontrollperiode die Daten nicht prospektiv erhoben wurden und in der Screeningperiode das Durchführen der Studie bekannt war, ist das Vorliegen des Hawthorne-Effektes [95] nicht auszuschließen.

Eine Randomisierung von Patienten ist bei einem krankenhausweiten Screening nicht möglich. Daher stellt eine Kohortenstudie mit der stationären Krankenhausaufnahme als Exposition und der nosokomialen MRSA-Infektion als Zielgröße das für die vorliegende Fragestellung geeignetste Studiendesign dar. Eine Randomisierung wäre nur auf Stationsebene möglich, dann würde es sich aber bei der Untersuchung nicht mehr um ein krankenhausweites Screening handeln können.

In der vorliegenden Arbeit wurden außer der Einführung des Screeningprogrammes keine weiteren Maßnahmen zur Verhinderung der MRSA-Transmission zwischen Kontrollperiode und Screeningperiode neu eingeführt oder verändert. Daher sind die beobachteten Effekte in dieser Studie auf das Screening und die präventive Kontaktisolierung von MRSA-Risikopatienten bei stationärer Aufnahme zurückzuführen. Es kann erstmals festgestellt werden, dass durch das selektive Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme mit präventiver Kontaktisolierung bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes eine Reduktion der Häufigkeit nosokomialen MRSA-Infektionen zu erreichen ist.

Eine Limitation der Kostenanalyse besteht darin, dass es sich nicht um eine echte Fall-Kontroll-Studie handelt (es wurden DRGs als Kontrollen verwendet). Somit ist nicht sicher auszuschließen, dass andere Faktoren als das Vorhandensein einer nosokomialen MRSA-Infektion zu der Verlängerung der Krankenhausverweildauer der Patienten geführt haben. Bei der Planung der Kostenanalyse wurde für zehn per Zufall ausgewählte Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion versucht, über das Krankenhausinformationssystem vergleichbare Kontrollpatienten ohne nosokomiale MRSA-Infektion zu akquirieren. Dabei sollten neben der identischen Haupt-

diagnose vergleichbare Nebendiagnosen bestehen, vergleichbare Prozeduren durchgeführt worden sein sowie eine Altersdivergenz von weniger als +/- 5 Jahren bestehen. Es gelang nur in einem der zehn Fälle, einen Kontrollpatienten mit Erfüllung der Kriterien zu ermitteln. Da somit die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie nicht möglich war, wurden die Diagnosis Related Groups als Kontrollen verwendet. Der Vergleich mit der Literatur über gute Fall-Kontroll-Studien zeigte, dass nosokomiale MRSA-Infektionen mit einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer assoziiert sind, deren Dauer unserem ermittelten durchschnittlichen Zeitraum von 18,1 Tagen über der OGVD entspricht [36,40,96]. Daher ist es legitim, die für diesen Zeitraum entstandenen finanziellen Verluste zu ermitteln und diese auf das Vorhandensein einer nosokomialen MRSA-Infektion zurückzuführen.

Eine mögliche Einschränkung der Kostenanalyse besteht durch die Verwendung der Pflegesätze als Surrogatparameter für die für das Krankenhaus entstandenen Kosten. Bei der Verwendung dieses Surrogats wird es sich am ehesten um eine Unterschätzung der tatsächlich entstandenen Kosten handeln, da die MRSA-spezifischen Kosten (beispielsweise die im Vergleich zu der Therapie von MSSA-Infektionen erheblich höheren Antibiotikakosten) noch nicht inkludiert sind. Die Ermittlung der tatsächlich entstandenen Kosten ist nur mit einer EDV-basierten prospektiven Kostenträgerrechnung möglich, die mit einem erheblichen Aufwand verbunden ist. Hier stellt sich die Frage der Notwendigkeit. In der publizierten Literatur über Kosten bei nosokomialen MRSA-Infektionen stellt die Verwendung von Surrogatparametern ein übliches Verfahren dar [36-39].

#### 4.1.2 Einfluss des Confoundings auf das Studienergebnis

Risikofaktoren für die Entstehung einer endogenen nosokomialen Infektion bei einer bestehenden MRSA-Kolonisation sind unter anderem das Vorhandensein von intravaskulären und transurethralen Kathetern (Device-assoziierte Infektionen) [97,98]. Da durch das Screening vor allem die häufig Device-assoziierten nosokomialen MRSA-Septikämien und MRSA-Harnwegsinfektionen reduziert wurden, ist die Betrachtung der Häufigkeit der Anlage von invasiven Kathetern als Einflussgröße auf die Zielgröße nosokomiale MRSA-Infektion von großer Bedeutung. Im Studienkrankenhaus werden die sogenannten Device-Anwendungstage nicht prospektiv erhoben. Über die Anzahl der bei der Materialbeschaffung angeforderten Katheter kann auf die Häufigkeit der Patienten mit Katheter zurückgeschlossen werden. In der Screeningperiode kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion der angeforderten peripheren Venenkatheter. Daher ist nicht auszuschließen, dass dies einen Einfluss auf Reduktion der nosokomialen MRSA-Septikämien

hatte. Bezogen auf die angeforderten Venenverweilkatheter konnte jedoch auch eine Reduktion der Septikämien von 0,14 pro 1 000 angeforderten Venenverweilkatheter in der Kontrollperiode auf einen Wert von 0,08 in der Screeningperiode erreicht werden. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant ( $p=0,16$ ). Da die Reduktion der nosokomialen MRSA-Septikämien auch nach Berücksichtigung des verminderten Einsatzes von Venenkathetern tendenziell noch nachweisbar ist, kann der verminderte Einsatz dieser Katheter nicht alleinige Erklärung für die Reduktion der Septikämien sein. Daher ist die Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen auf das Screeningprogramm zurückzuführen.

Auch die Zahl der angeforderten transurethralen Harnkatheter ist in der Screeningperiode signifikant gesunken. In Analogie zu den Überlegungen bei den MRSA-Septikämien zeigt sich auch hier eine Reduktion der Harnwegsinfektionsrate pro 1 000 angeforderter Harnkatheter. Die Rate ist von 0,38 Infektionen in der Kontrollperiode auf 0,08 in der Screeningperiode statistisch signifikant gesunken ( $p<0,001$ ).

Für die Diagnose einer nosokomialen MRSA-Infektion ist die Durchführung mikrobiologischer Diagnostik mit dem MRSA-Nachweis eine notwendige Bedingung. Es musste daher geprüft werden, ob die Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionsraten nach Einführung des Screenings auf eine Reduktion der Frequenz mikrobiologischer Diagnostik zurückzuführen ist. In der Screeningperiode wurde signifikant weniger Diagnostik von Atemwegssekreten, Blutkulturen und Urinproben durchgeführt. In Analogie zu den Überlegungen für die MRSA-Sepsis und den MRSA-Harnwegsinfektionen konnte auch hier jeweils eine tendenzielle Reduktion der Infektionsraten bezogen auf die durchgeführte Diagnostik gezeigt werden. Die nosokomialen MRSA-Harnwegsinfektionen sind von 0,72 pro 1 000 Urinproben auf 0,35 gesunken ( $p=0,14$ ). Bei den Atemwegsinfektionen kam es in der Screeningperiode zu einer Reduktion ausgehend von 3,9 nosokomialen MRSA-Atemwegsinfektionen pro 1 000 Atemwegssekretproben auf einen Wert von 2,3 ( $p=0,12$ ). Die nosokomialen MRSA-Septikämien sind von 1,4 pro 1 000 Blutkulturen auf 0,87 in der Screeningperiode gesunken ( $p=0,11$ ).

Risikofaktoren für eine nosokomiale MRSA-Infektion sind unter anderem die vorherige Applikation von Fluorchinolonen und Cephalosporinen [99-101]. Ein verminderter Einsatz dieser Antibiotika kann daher zu einer Verringerung der nosokomialen MRSA-Infektionen führen. Zwar ist in der Screeningperiode ein verringerter Verbrauch des Ceftriaxons gegenüber der Kontrollperiode zu verzeichnen gewesen, der Verbrauch des Ciprofloxacins als einzigem in dem Studienkrankenhaus verwendeten Vertreter dieser Substanzklasse ist aber gestiegen. Daher kann nicht von einem Einfluss auf die Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen durch einen geringeren Antibiotikaverbrauch ausgegangen werden.

#### 4.1.3 Betrachtung der Studienpopulationen

In der Screeningperiode wurden bei gleicher Länge der Studienperioden 1,7 fach mehr MRSA-Patienten als in der Kontrollperiode beobachtet (205 versus 119 Patienten). Dies ist einerseits wahrscheinlich auf die aktive Suche nach MRSA-Patienten bei stationärer Aufnahme durch das Screening mit der Entdeckung von mehr Risikopatienten zurückzuführen. Dafür spricht, dass die relative Häufigkeit der Risikopatienten in der Screeningperiode signifikant angestiegen ist. Es muss aber andererseits auch berücksichtigt werden, dass innerhalb des Studienzeitraumes die MRSA-Prävalenz in Deutschland weiter angestiegen ist [9-12] und auch dadurch die erhöhte Häufigkeit aller MRSA-Patienten erklärt werden kann. Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass die monatlich Inzidenz von MRSA-Patienten bereits seit dem Beginn der Kontrollperiode kontinuierlich (Abbildung 2, siehe S. 51) angestiegen ist. Wenn das Screening ursächlich für die Erhöhung der MRSA-Häufigkeit verantwortlich wäre, würde man einen sprunghaften Anstieg direkt nach Einführung des Screenings mit Parallelverschiebung der Kurve aller MRSA-Patienten nach oben erwarten. Dies war jedoch nicht der Fall (Abbildung 2, siehe S. 51). Die Erhöhung der Häufigkeit der beobachteten MRSA-Patienten ließe sich auf eine vermehrte MRSA-Übertragung in anderen Krankenhäusern und außerhalb medizinischer Einrichtungen mit anschließender Aufnahme in das Studienkrankenhaus erklären. Diese These wird durch die Tatsache gestützt, dass die Inzidenzrate von Risikopatienten mit einem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Jahren vor Aufnahme in das Studienkrankenhaus ausgehend von 1,1 Patienten pro 1 000 Aufnahmen in der Kontrollperiode auf einen Wert von 2,3 in der Screeningperiode statistisch signifikant angestiegen ist. Die relative Häufigkeit aller MRSA-Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Jahren ist dabei gleich geblieben.

Durch das Entdecken von mehr Risikopatienten durch das Screening lässt sich auch die Reduktion der Mortalität von Patienten mit MRSA-Kolonisation erklären. Das Entdecken von mehr Risikopatienten führt zu einer konsekutiven Reduktion der relativen Häufigkeit verstorbener Patienten mit MRSA-Kolonisation.

Die im Vergleich zum gesamten Krankenhauspatientenkollektiv (2,7 % in der Kontrollperiode, 2,5 % in der Screeningperiode) höhere Mortalität bei MRSA-Patienten (26,1 % in der Kontrollperiode, 16,6 % in der Screeningperiode) ist mit dem höheren Durchschnittsalter der MRSA-Patienten und den damit assoziierten Grunderkrankungen erklärbar. Eine weitere Erklärung ist die hohe Letalität bei MRSA-Sepsis [34,35].

Für die im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv des Studienkrankenhauses längere Verweildauer von MRSA-Patienten gibt es drei Gründe. Erstens haben MRSA-Patienten häufiger Grunderkrankungen, die einer längeren Krankenhausbehandlung per se bedürfen. Zweitens führt das Auftreten einer nosokomialen MRSA-Infektion zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer durch die hierfür notwendige Behandlung [36,40,96]. Drittens kann auch eine MRSA-Kolonisation zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer führen, wenn die Dekolonisationstherapie konsequent durchgeführt wird. Hierfür ist eine mindestens zehntägige Behandlung erforderlich. Die zehn Tage setzen sich zusammen aus fünf Tagen für die eigentliche Dekolonisationstherapie durch Waschung mit antiseptischer Seife und intranasaler Mupirocinapplikation, sowie weiteren fünf Tagen für die erforderlichen mikrobiologischen Nachkontrollen (ein Tag freies Intervall zwischen letzter Mupirocinapplikation und Entnahme der Abstriche, drei Tage für die Entnahme der Kontrollabstriche und mindestens ein weiterer Tag, bis der mikrobiologische Befund der zuletzt entnommenen Abstriche vorliegt). Bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 8,3 Tagen in dem Studienkrankenhaus führt somit auch die MRSA-Kolonisation zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer, wenn die Dekolonisationsmaßnahmen konsequent durchgeführt werden.

## **4.2 Wertung der Studienergebnisse**

### 4.2.1 Prävention von nosokomialen MRSA-Infektionen

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch Screening und präventive Kontaktisolierung von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme nosokomiale MRSA-Infektionen verhindert werden können. Die in dieser Arbeit demonstrierte Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen ist besonders bedeutsam vor dem Hintergrund, dass die Häufigkeit aller MRSA-Patienten in der Screeningperiode weiter angestiegen ist. Dieser Anstieg kann einerseits an der aktiven Suche nach MRSA-Patienten durch das Screening liegen. Andererseits muss bei der Interpretation mitberücksichtigt werden, dass während der Screeningperiode die MRSA-Prävalenz in Deutschland weiter angestiegen ist [9-12]. Vor dem Hintergrund dieser Tatsache müsste bereits ein Stagnieren der nosokomialen MRSA-Infektionsraten als Erfolg gewertet werden. Der weitere Anstieg der Häufigkeit aller MRSA-Patienten zeigt auch, dass dieser Parameter nicht für die Erfolgskontrolle des Screenings verwendet werden sollte, da eventuell falsche Schlüsse über die Effektivität des Screenings gezogen werden können.

Für die durch diese vorliegende Arbeit nachgewiesene Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen durch das Screeningprogramm gibt es drei mögliche Mechanismen:

Erstens: Durch die frühestmögliche Detektion asymptomatischer MRSA-Träger wird die intrahospitale MRSA-Transmission reduziert.

Jernigan et al. [47] konnten auf einer neonatologischen Intensivstation zeigen, dass die MRSA-Transmission ausgehend von einem mit MRSA besiedeltem oder infiziertem Patienten durch die Durchführung einer Kontaktisolierung um den Faktor 15,6 von 0,140 auf 0,009 Transmissionen pro Tag statistisch signifikant gesenkt werden konnte. Wird die MRSA-Transmission durch eine Kontaktisolierung eingeschränkt, so sinkt konsekutiv auch die Häufigkeit der Patienten mit einer exogenen nosokomialen MRSA-Infektion. Additiv zur früheren Erkennung der MRSA-Patienten während des stationären Aufenthaltes bewirkt das Screening das Erkennen von MRSA-Patienten, die in Abwesenheit des Screening während des stationären Aufenthaltes nicht erkannt worden wären [54,61]. Das führt zu einer weiteren Reduktion der Transmission.

Zweitens: Durch die frühestmögliche topische antibiotische Behandlung asymptomatischer MRSA-Träger und die Vermeidung invasiver Prozeduren werden endogene nosokomiale MRSA-Infektionen verhindert.

Die nasale MRSA-Kolonisation erhöht die Wahrscheinlichkeit einer endogenen nosokomialen MRSA-Infektion [102]. Durch das Screening bei stationärer Aufnahme werden nasale MRSA-Träger frühestmöglich erkannt und es wird eine Eradizierung mittels intranasaler Mupirocinapplikation durchgeführt, wodurch im Umkehrschluss die Wahrscheinlichkeit einer endogenen MRSA-Infektion sinkt. Harbarth et al. konnten in einer randomisierten klinisch kontrollierten Studie [103] eine tendenziell geringere Infektionsrate bei initial asymptomatischen MRSA-Trägern mit Mupirocinapplikation im Vergleich zur Placebogruppe feststellen, jedoch erreichte dies bei zu geringer Fallzahl keine statistische Signifikanz.

Für diese These spricht die Tatsache, dass vor allem bei den Risikopatienten eine Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen erreicht wurde. Berechnet man die standardisierten Infektionsraten getrennt für Risikopatienten und Nichtrisikopatienten, so ergibt sich für die Nichtrisikopatienten einen Wert von 0,66, für die Risikopatienten eine SIR mit einem Wert von 0,18. Bei den Risikopatienten handelt es sich meistens um endogene MRSA-Infektionen, da MRSA ja bei 97,4 % der Risikopatienten in der Screeningperiode bei stationärer Aufnahme nachweisbar war

(bei 111 der 114 Risikopatienten konnte MRSA durch das Screening bei stationärer Aufnahme nachgewiesen werden).

Drittens: Durch das Screeningprogramm wird möglicherweise eine Steigerung der Compliance für Basishygienemaßnahmen induziert.

MRSA und andere Erreger werden in medizinischen Einrichtungen hauptsächlich über die Hände des Personals übertragen [45]. Die hygienische Händedesinfektion ist ein sicheres Verfahren, um die Weiterverbreitung von Erregern über die Hände des Personals zu verringern. Trotzdem ist die Compliance für die Durchführung der Händedesinfektion mit 17-75 % gering [104]. Die Compliance zur Durchführung der Händedesinfektion ist dabei beim Pflegepersonal größer als beim ärztlichen Personal [104]. Pittet et al. [105] konnten durch eine Erhöhung der Compliance für die Händedesinfektion neben weiteren Interventionsmaßnahmen in einer Kohortenstudie eine statistisch signifikante Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen erreichen.

Möglich ist, dass die Durchführung des Screenings ein gestiegenes Bewusstsein für den Hospitalismuskeim MRSA und auch eine allgemeine Steigerung des Hygienebewusstseins mit erhöhter Compliance für die Durchführung von Basis-Hygienemaßnahmen induziert hat. Wenn dem so ist, müssten auch die nosokomialen Infektionen durch andere Erreger, die durch die Kontaktisolierung von MRSA-Trägern nicht beeinflusst werden können, gesunken sein. In einer weiteren Studie sollte die Frage geklärt werden, ob ein Screening von MRSA-Risikopatienten neben der Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionen auch eine Reduktion von nosokomialen Infektionen durch andere Erreger (vor allem der nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes zu erfassenden Erreger) bewirkt.

In den Niederlanden, in denen konsequent das Screening von Risikopatienten mit präventiver Kontaktisolierung praktiziert wird, liegt seit Jahren mit weniger als 1 % (gemessen an allen *S. aureus*-Isolaten) eine sehr niedrige MRSA-Prävalenz vor [4,12,13]. In Dänemark war bis in die siebziger Jahre ein Anstieg der MRSA-Proportionen zu verzeichnen, bis auch dort landesweit ein Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme eingeführt wurde. Die Häufigkeit von MRSA ist nach dieser Intervention wieder gesunken [106]. Mittlerweile beträgt auch dort der MRSA-Anteil an allen *S. aureus*-Isolaten weniger als 1 % [4,12,13]. Andererseits zeichnen sich diese Länder auch durch einen geringeren Antibiotikaverbrauch aus. Daraus resultiert ein geringerer Selektionsdruck für resistente Erreger und konsekutiv eine geringere Weiterverbreitungswahrscheinlichkeit. Daher stellt sich die Frage, worauf die niedrige MRSA-Prävalenz in diesen

Ländern zurückzuführen ist. 50-65 % aller *Staphylococcus epidermidis*-Isolate sind in den Niederlanden Methicillin-resistent. Gegen diese werden aufgrund der geringen bis fehlenden Pathogenität keine Präventionsmaßnahmen durchgeführt [48]. Wäre der restriktive Antibiotikaeinsatz für die geringe MRSA-Prävalenz in den Niederlanden verantwortlich, so müsste auch die Prävalenz von Methicillin-resistenten *Staphylococcus epidermidis* niedrig sein. Da dies nicht zutrifft, ist die niedrige MRSA-Prävalenz in den Niederlanden auf das konsequente Screening und die konsequente Durchführung der Dekolonisationsmaßnahmen zurückzuführen („search-and-destroy“-Strategie).

In der Screeningperiode sind zwar weniger postoperative Wundinfektionen beobachtet worden, als nach den Proportionen bei Risiko- und Nichtrisikopatienten in der Kontrollperiode erwartet wurden (statistisch nicht signifikant), jedoch ist die absolute Häufigkeit gegenüber der Kontrollperiode angestiegen (16 postoperative Wundinfektionen in der Screeningperiode versus 14 in der Kontrollperiode), und auch der relative Anteil an allen Infektionsarten ist gegenüber der Kontrollperiode gestiegen. Ein ASA Score  $\geq 3$  ist ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion [107]. In der Screeningperiode wurde 22,1 % aller operierten stationären Patienten (n=18 809; Tabelle 15, siehe S. 54) ein ASA Score  $\geq 3$  zugeordnet, in der Kontrollperiode 22,3 % (n=19 900, Tabelle 15, siehe S. 54). Dies bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den Patientenpopulationen bezüglich der Schwere der Grunderkrankungen als mögliche Erklärung für die vermehrten postoperativen Wundinfektionen in der Screeningperiode bestand.

Bei der Betrachtung der postoperativen MRSA-Wundinfektionsraten in der Screeningperiode muss auch berücksichtigt werden, dass in diesem Zeitraum mehr Operationen durchgeführt wurden. Aus diesem Grund sind die Infektionsraten auch nur marginal von 0,074 auf 0,080 pro 100 Operationen in der Screeningperiode angestiegen.

Mehr als ein Drittel der in der Screeningperiode beobachteten postoperativen Wundinfektionen wurden im Oktober 2002 beobachtet. In diesem Monat lag ein Cluster von nosokomialen MRSA-Infektionen vor (Abbildung 2, siehe S. 51). Dieses Cluster ist aus unserer Sicht auf ein Nachlassen der Compliance für die Durchführung des Screenings zurückzuführen (siehe auch Kapitel 4.2.3). Ein zeitlicher und räumlicher Kontakt im Operationstrakt von MRSA-Risikopatienten, bei denen das Screening unterlassen wurde, und Patienten, die eine postoperative Wundinfektion entwickelten, konnte retrospektiv nachgewiesen werden. Dies ist eine mögliche Erklärung für den Anstieg der postoperativen Wundinfektionen in der Screeningperiode.

Bei der doch relativ kleinen Fallzahl der postoperativen Wundinfektion kann der beobachtete Anstieg der absoluten und relativen Häufigkeit auch zufallsbedingt gewesen sein.

In der gesamten Studienpopulation sind 6 der 20 Patienten mit nosokomialer MRSA-Septikämie verstorben. Somit betrug die Letalität bei nosokomialen MRSA-Septikämie 30 %. Für die Studienperioden getrennt betrachtet waren dies 30,8 % in der Kontrollperiode und 28,5 % in der Screeningperiode. Whitby et al. [35] bezifferten in einer Metaanalyse die Mortalität bei MSSA-Septikämien mit 12 %, diejenige bei MRSA-Septikämien mit 29 %. Der Unterschied war in der zitierten Metaanalyse statistisch signifikant. Durch das Screening wurden innerhalb von 19 Monaten 13,1 nosokomiale MRSA-Septikämien verhindert (Tabelle 13, siehe S. 47). Bei einer Letalität von 30 % sind somit durch das Screening 3,9 Todesfälle innerhalb von 19 Monaten abgewehrt worden.

#### 4.2.2 Entstehung des hohen Anteils von Alten- und Pflegeheimpatienten

Von den 111 MRSA-Patienten, die durch das Screening bei stationärer Aufnahme detektiert wurden, waren 76 Patienten (68,5 %) Bewohner von Alten- und Pflegeheimen. Der Anteil von Alten- und Pflegeheimbewohnern von allen MRSA-Patienten betrug 39,0 % in der Screeningperiode (80 der 205 MRSA-Patienten) und 41,2 % in der Kontrollperiode (49 der 119 MRSA-Patienten).

Die in Deutschland durchgeführten Querschnittsstudien zur Prävalenz von MRSA in Alten- und Pflegeheimen [108-110] ergaben einen MRSA-Nachweis bei 1,2 % bis 3,1 % der Bewohner. Die ermittelte Prävalenz variierte in Abhängigkeit von der untersuchten Region. In Berlin wurde MRSA bei 2,9 % der Bewohner von zwölf untersuchten Heimen nachgewiesen. Im internationalen Vergleich ist die MRSA-Prävalenz somit sehr niedrig. Nur in den Niederlanden ist sie mit weniger als einem Prozentpunkt noch niedriger [111]. In den Ländern mit hohem MRSA-Anteil von allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten ist auch MRSA-Prävalenz in Alten- und Pflegeheimen hoch. In Japan beträgt diese 34 %, in den USA bis zu 53 % [112]. Angesichts der relativ niedrigen MRSA-Prävalenz in deutschen Alten- und Pflegeheimen ist der hohe Anteil von Bewohnern dieser Einrichtungen an den Screeningpatienten und allen MRSA-Patienten in unserem Patientenkollektiv erstaunlich. Es gibt zwei mögliche Erklärungen:

Erstens: In der Studie des Robert-Koch-Institutes zur MRSA-Prävalenz in Alten- und Pflegeheimen wurden nur zwölf von über 400 Berliner Alten- und Pflegeheimen untersucht. Diese zwölf

Heime wurden auf der Basis freiwilliger Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie untersucht. Angesichts der geringen Zahl untersuchter Heime muss die Repräsentativität dieser Studie hinterfragt werden. Bei der ermittelten Prävalenz in Berliner Alten- und Pflegeheimen von 2,9 % handelt es sich um den Mittelwert. Die Spannweite der ermittelten Werte betrug 0-11,5 % [110]. In einem Krankenhaus wäre eine hohe Prävalenz von Alten- und Pflegeheimpatienten mit MRSA-Nachweis durch eine räumliche Nähe zu einem Heim mit einer hohen MRSA-Prävalenz erklärbar.

Zweitens: In den nationalen und internationalen Studien wurden Bettlägerigkeit, hohes Alter, ausgedehnte Hautläsionen (offene Wunden, Dekubitalulcera, Ekzeme), Diabetes mellitus, periphere Durchblutungsstörungen, Multimorbidität, Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten, vorangegangene Antibiotikatherapie, hohe Pflegestufe und invasive Maßnahmen wie PEG-Sonden und Harnwegskatheter als Risikofaktoren für die MRSA-Besiedlung identifiziert [110,113,114]. Diese Faktoren sind auch bei den für das Studienkrankenhaus definierten MRSA-Risikogruppen berücksichtigt. Hervorzuheben sind die in den Studien als Risikofaktoren identifizierten Faktoren Multimorbidität und hohe Pflegestufe. Diese Faktoren sind möglicherweise auch mit einer häufigeren Hospitalisierung assoziiert. Dadurch ließe sich der hohe Anteil von Alten- und Pflegeheimbewohnern an allen MRSA-Patienten im Studienkrankenhaus erklären. In einer weiteren Studie sollte überprüft werden, ob bei MRSA-Patienten aus Alten- und Pflegeheimen mehr Krankenhausaufenthalte notwendig sind als bei MRSA-negativen Heimbewohnern.

#### 4.2.3 Betrachtung der Screeningcompliance

Que et al. ermittelten auf der Grundlage von stichprobenartigen stationären Visiten eine Compliance von 90 % für die Durchführung des Screenings bei Risikopatienten [69]. In der Studie von Papia et al. wurde diese mit 85 % beziffert [60].

In der vorliegenden Studie wurde eine Compliance für die Durchführung des Screenings bei bekannten MRSA-Patienten bei Wiederaufnahme von 66,1 % ermittelt. Dieser Wert erscheint somit zunächst vergleichsweise niedrig. Es muss aber berücksichtigt werden, dass diese Angabe zur Compliance sich nur auf die eine der insgesamt drei Risikogruppen bezieht. Die Compliance für das Screening bei den anderen Risikogruppen kann nicht exakt angegeben werden, da hierzu eine kontinuierliche Überwachung auf sämtlichen Stationen bei allen 36 969 stationären Aufnahmen notwendig gewesen wäre.

Die bekannten MRSA-Patienten wurden mit dem Sonderzeichen „#“ im Krankenhausinformationssystem markiert. Dieses wurde wiederholt von den Pflegekräften bei der erneuten Aufnahme von bekannten MRSA-Patienten übersehen. Das Vorhandensein von Dauerkathetern oder Wunden bei einem Patienten und anderen für das Screening definierten Risikofaktoren ist dagegen weniger leicht optisch übersehbar, so dass insgesamt von einer höheren Compliance als 66,1 % ausgegangen werden muss.

Der Peak der nosokomialen MRSA-Infektionen im Oktober 2002 (Abbildung 2, siehe S. 51) ist möglicherweise auf eine nachlassende Screeningcompliance in diesem Zeitraum zurückzuführen. 28,6 % der Fälle, bei denen das Screening bei Wiederaufnahme unterlassen wurde, traten im September und Oktober 2002 auf. Diese These wird auch durch einen Fall gestützt, bei dem der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer nosokomialen MRSA-Infektion und der Unterlassung des Screenings mittels molekulargenetischer Untersuchungen exemplarisch gezeigt werden konnte: Der Patient mit der nosokomialen MRSA-Infektion lag temporär in einem Zweibettzimmer zusammen mit einem Risikopatienten, bei dem das Screening bei stationärer Aufnahme unterlassen und MRSA erst im weiteren stationären Verlauf nachgewiesen wurde. Der isolierte MRSA-Stamm des Risikopatienten und der Stamm des Patienten mit der postoperativen MRSA-Wundinfektion wurden mittels PFGE (Pulse Field Gel Elektrophorese) untersucht und deren klonale Identität festgestellt. Es muss daher von einer Transmission mit konsekutiver exogener nosokomialer MRSA-Infektion ausgegangen werden. Nach Unterrichtungen über die nachlassende Compliance in den Gremien der Pflegekräfte sowie in der Chefarztkonferenz und nach erneuter Schulung des Personals war ein Anstieg der Compliance und ein Abfall der nosokomialen MRSA-Infektionen in der an die Screeningperiode anschließende Follow-up-Periode zu verzeichnen (Abbildung 2, siehe S. 51, Follow-up). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zu einer kontinuierlichen Surveillance der durchgeführten Maßnahmen und zur regelmäßigen Schulung der Mitarbeiter. Die alleinige Durchführung von Schulungen ist zwar mit einem höheren Wissen um die Bedeutung von Infektionspräventionsmaßnahmen assoziiert, jedoch nicht mit einer höheren Compliance für diese Maßnahmen. Daher müssen zusätzlich weitere Maßnahmen durchgeführt werden [115]. Es wurden daher zusätzlich zu den Schulungen den jeweiligen Stationen die jeweiligen Complianceraten für das Screening bekannter MRSA-Patienten gemeldet. Hierbei wurde zeitnah der jeweiligen Stationsleitung und dem jeweiligen Klinikdirektor die Anzahl der Risikopatienten gemeldet, bei denen ein Screening von bekannten MRSA-Patienten bei Wiederaufnahme unterlassen wurde.

Probleme mit der Compliance ergeben sich insbesondere dann, wenn ein neues Infektionspräventionsprogramm in die Routine eingeführt werden soll. Die höchste Compliance kann durch „Participatory Decision Making“ erreicht werden. Bei dieser Strategie werden Entscheidungen nicht durch Vorgesetzte, sondern durch Konsens einer Gruppe von Untergeordneten getroffen [115]. Dieses Prinzip wurde in der vorliegenden Studie angewandt, da das Screeningprogramm durch eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe entwickelt und in die Routine eingeführt wurde, was sich als hilfreich für die Akzeptanz des Screenings erwiesen hat.

Auch das Vorhandensein einer Aufnahmestation erwies sich in der vorliegenden Studie hilfreich für die Compliance. Auf dieser Station wurde in 49,9 % der Fälle das Screening durchgeführt (269 der insgesamt 539 Patienten wurden auf dieser Station untersucht). Dies führte bei dem Pflegepersonal dieser Station zu einem routinierten Ablauf der Screeningmaßnahmen.

#### 4.2.4 Verringerung der Häufigkeit extern erworbener MRSA-Infektionen

Im Vergleich zu der Kontrollperiode ist in der Screeningperiode auch die Häufigkeit extern erworbener MRSA-Infektionen gesunken. Die Infektionen dieser Patienten wurden aus der Sicht des Studienkrankenhauses per definitionem extern erworben. Es handelt sich hierbei einerseits um MRSA-Infektionen, die außerhalb medizinischer Einrichtungen erworben wurden, und andererseits um nosokomiale MRSA-Infektionen in anderen Krankenhäusern. Da die Häufigkeit externer MRSA-Infektionen nicht direkte Fragestellung dieser vorliegenden Arbeit war, kann keine Aussage über Ursache der verringerten Häufigkeit extern erworbener MRSA-Infektionen in der Screeningperiode gemacht werden. Eine von vielen möglichen Erklärungen für die Reduktion der Häufigkeit extern erworbener MRSA-Infektionen in der Screeningperiode wäre, dass auch in anderen Krankenhäusern der Region die Maßnahmen zur Prävention der nosokomialen MRSA-Infektionen intensiviert wurden.

#### 4.2.5 MRSA-Persistenz außerhalb des Krankenhauses und Erklärungen für Rezidive

In Abhängigkeit von der Follow-up-Dauer der durchgeführten Studien und dem Vorliegen von Risikofaktoren bei in die Studien eingeschlossenen, nicht saniert entlassenen MRSA-Patienten konnte nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine Erregerpersistenz von einem bis zu 48 Monaten festgestellt werden [116-120]. In unserem Patientenkollektiv betrug der Maximalwert der beobachteten MRSA-Persistenz 841 Tage bei den MRSA-positiv entlassenen und innerhalb des

Studienzeitraumes wieder aufgenommenen MRSA-Patienten. Da aber kein Vergleich der jeweiligen Stämme bei Entlassung und bei Wiederaufnahme mittels Typisierung durchgeführt wurde, kann anhand unserer Daten nicht gesagt werden, ob es sich bei diesen Patienten tatsächlich um eine Erregerpersistenz oder um eine Neuinfektion handelt. Wegen der langen MRSA-Persistenz außerhalb von Krankenhäusern [116-120] und der steigenden Bedeutung von MRSA-Übertragungen außerhalb medizinischer Einrichtungen [49] sollte die Empfehlung zur schnellstmöglichen Entlassung von Patienten mit multiresistenten Erregern in den AWMF Leitlinien [50] überdacht werden, da eine erfolgreiche MRSA-Dekolonisation außerhalb von Krankenhäusern oftmals nicht erreicht wird.

Die in dieser Studie beobachtete hohe Rezidivquote von 50 % bei als MRSA-negativ entlassenen Patienten lässt sich durch Übertragungen von MRSA bei Aufenthalten in anderen Krankenhäusern, durch Übertragungen in anderen medizinischen Einrichtungen oder durch Übertragungen in der Gemeinschaft (z.B. familiäres Umfeld) erklären. Auch muss hinterfragt werden, ob die als MRSA-negativ definierten Patienten tatsächlich saniert waren. Eine mögliche Erklärung für persistierende Infektionen mit *Staphylococcus aureus* ist das Vorhandensein sogenannter Small-Colony Variants (SCV) [121]. Die SCV sind zur intrazellulären Persistenz befähigt und aus diesem Grunde nur schwer kultivierbar. Hinzu kommt eine 6- bis 9-fach längere Generationszeit [121]. Dies führt zu falsch negativen Untersuchungsergebnissen bei der konventionellen Anzucht im Vergleich zu molekularbiologischen Methoden [121]. Daher ist es möglich, dass MRSA bei als negativ entlassen definierten Patienten tatsächlich gar nicht eradiziert wurde. Die hohe Rezidivquote würde sich dann durch eine Persistenz des Erregers erklären.

#### 4.2.6 Wertung der mikrobiologischen Ergebnisse

Für das Screening von Risikopatienten bei stationärer Aufnahme empfiehlt das Robert-Koch-Institut [49] die Entnahme von Abstrichen des Vestibulums nasi und gegebenenfalls des Rachens, der Perinealregion und von Wunden. Während eines MRSA-Ausbruches in einem Krankenhaus in Madrid [82] konnte MRSA bei 78,5 % aller positiven MRSA-Screeningpatienten in der Nase nachgewiesen werden. Auf einer medizinischen Intensivstation in Paris ermittelte Girou [76] eine MRSA-Kolonisation der Nase bei 84 % der MRSA-positiven Screeningpatienten. In unserem Patientenkollektiv wären bei alleiniger Entnahme von Nasenabstrichen lediglich 52,3 % der MRSA-Patienten bei der stationären Aufnahme erkannt worden. In Kombination mit Rachenabstrichen erhöhte sich die Positivrate auf 66,7 % MRSA. Bei den übrigen 33,3 % wurde MRSA ausschließlich an Wunden, Kathetereintrittsstellen oder sonstigen Stellen (Vaginalsekret,

Bronchialsekret) nachgewiesen. Aus unserer Sicht erscheint es daher sinnvoll, das Screening nicht auf die Entnahme von Nasenabstrichen zu beschränken. Kunori und Mitarbeiter konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass mit alleiniger Entnahme von Nasenabstrichen lediglich eine Sensitivität von 64,2 % erreicht wird [122]. Erst mit der Entnahme von Abstrichen von Wunden -sofern vorhanden- wird eine Sensitivität von 100 % erreicht. Zu den Wunden werden auch die Kathetereintrittsstellen gezählt. Wenn keine Wunden vorhanden sind, wird durch die kombinierten Entnahmen von Nasen-, Rachen- und Perinealabstrichen eine Sensitivität von 98,3 % erreicht [122]. Diese Abstriche sollten daher routinemäßig bei allen Risikopatienten entnommen werden.

Im Jahre 2001 betrug in dem vorliegenden Patientenkollektiv der MRSA-Anteil von allen *S. aureus*-Isolaten 13,0 %. Dieser Anteil war damit im Vergleich zum Bundesdurchschnitt von 20,7 % [11] relativ gering.

Die Häufigkeit von Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Nachweis (MSSA und MRSA) ist von 34,8 pro 1 000 Aufnahmen im Jahre 1999 auf 37,6 pro 1 000 Aufnahmen im Jahre 2002 angestiegen. Die Häufigkeit von MRSA-Patienten ist von 1,6 pro 1 000 Aufnahmen im Jahr 1999 auf 6,7 pro 1 000 Aufnahmen angestiegen. Die Differenz dieser Inzidenzraten ergibt die Häufigkeit des MSSA-Nachweises bei Patienten. Diese Häufigkeit ist demnach von 33,2 Patienten pro 1 000 Aufnahmen im Jahr 1999 auf 30,9 pro 1 000 Aufnahmen im Jahr 2002 gesunken. Dies bedeutet, dass Infektionen mit MSSA teilweise durch MRSA-Infektionen ersetzt wurden und die Gesamtinfektionsrate von *Staphylococcus aureus*-Infektionen nur teilweise angestiegen ist. Andere Autoren haben über eine gleichbleibende [123] oder über eine gestiegene [41-43,124,125] Gesamtinfektionsrate von *Staphylococcus aureus*-Infektionen bei Auftreten von MRSA-Infektionen berichtet.

### **4.3 Kritische Betrachtung des MRSA-Screenings**

Als Hauptargumente gegen die Durchführung von MRSA-Screening werden in der Literatur die für das Screening entstehenden Kosten, der Personal- und Materialaufwand, die mit der Kontaktisolierung einhergehenden psychischen Probleme und teilweise geringe bis nicht vorhandene Kontaktisolierungsmöglichkeiten angegeben [32,33,64]. Für den Patienten bedeutet die Kontaktisolierung eine eingeschränkte soziale Interaktion, so dass das MRSA-Screening mit einer präventiven Kontaktisolierung auch unter ethischen Aspekten betrachtet werden muss.

In den nachfolgenden Unterabschnitten werden die genannten Punkte näher beleuchtet und es werden Lösungsstrategien aufgezeigt.

#### 4.3.1 Personal-, Güter- und Ressourcenaufwand

Papia et al. [60] führten ein krankenhausesweites Screening bei Patienten mit MRSA in der Anamnese, bei Patienten, die in den letzten drei Monaten in einem Pflegeheim wohnten oder in einem Krankenhaus stationär behandelt wurden, und bei Patienten, die direkt von anderen medizinischen Versorgungseinrichtungen übernommen wurden, durch. 10 % aller stationären Aufnahmen erfüllten diese Screeningkriterien. Bei nur 1,3 % der untersuchten Patienten war MRSA nachweisbar. Girou et al. [76] führte das Screening auf einer medizinischen Intensivstation bei Patientenverlegungen aus anderen Abteilungen des Krankenhauses mit einer bekannten hohen MRSA-Rate, bei Patienten mit einem längeren Krankenhausaufenthalt in einer anderen Abteilung vor der Verlegung auf die Intensivstation, bei Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt in Risikobereichen in der Anamnese, bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen innerhalb der letzten fünf Jahre und bei Patienten mit MRSA in der Anamnese durch. Das Screening musste bei diesen Definitionen der Risikogruppen bei 44 % aller Aufnahmen auf die Intensivstation durchgeführt werden. Bei 8 % der untersuchten Patienten wurde MRSA nachgewiesen. Merrer et al. [77] untersuchten auf einer medizinischen Intensivstation die Screeningfrequenzen während zwei Studienperioden mit jeweils unterschiedlichen Screeningkriterien. In der ersten Periode wurde das Screening bei Verlegungen aus anderen Krankenhäusern, bei Verlegungen aus anderen Abteilungen und bei Verlegungen aus Pflegeheimen durchgeführt. 48,9 % der aufgenommenen Patienten erfüllten diese Kriterien und bei 15,4 % der untersuchten Patienten war MRSA bei der stationären Aufnahme nachweisbar. In der zweiten Studienperiode wurde das Screening zusätzlich bei Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren, bei Patienten mit einem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten, bei Patienten mit einer antibiotischen Behandlung in den letzten 3 Monaten und bei allen Patienten, bei denen das Vorhandensein oder der Ausschluss dieser Faktoren innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme nicht eruierbar war, durchgeführt. In dieser zweiten Studienperiode erfüllten 71,8 % aller Aufnahmen die Screeningkriterien und bei 4,9 % der untersuchten Patienten war MRSA nachweisbar.

Angesichts der hohen Screeningfrequenzen in den zitierten Arbeiten ist eine geringe Kapazität von Kontaktisolierungsmöglichkeiten ein bedeutender Einwand gegen die Durchführung eines MRSA-Screenings. Unsere Studie hat gezeigt, dass jedoch bei geeigneter Definition der Risikogruppen das MRSA-Screening mit relativ geringem Aufwand durchgeführt werden kann. Während der Screeningperiode erfüllten lediglich 1,5 % aller Aufnahmen die Kriterien der MRSA-Risikogruppen. Die Positivrate betrug dabei 20,6 %. Bei durchschnittlich 64,4 Aufnahmen pro Tag in dem Studienkrankenhaus wurde somit das Screening bei durchschnittlich 0,93 Patienten

pro Tag durchgeführt. Die durchschnittliche Bettenauslastung während der Screeningperiode betrug 79,2 %. Nur bei einem einzigen Fall innerhalb der 19-monatigen Screeningperiode war die Durchführung einer präventiven Kontaktisolierung aufgrund nicht verfügbarer Einzel- oder Zweibettzimmer nicht möglich. Die durchschnittliche Bettenauslastung von 79,2 % in dem Studienkrankenhaus ist vergleichbar mit der durchschnittlichen Bettenauslastung in Berliner Krankenhäusern (81,8 %) und den Krankenhäusern im gesamten Bundesgebiet (80,7 %) [126]. Die vorliegende Studie zeigt, dass bei geeigneter Definition der MRSA-Risikogruppen nur bei einem kleinen Teil der Krankenhauspopulation das MRSA-Screening durchgeführt werden muss und dass unter diesen Umständen keine Kapazitätsengpässe bei der Durchführung einer präventiven Kontaktisolierung entstehen. Um den Personalaufwand, den materiellen und den infrastrukturellen Aufwand für die Durchführung des Screeningprogrammes einerseits so gering wie möglich zu halten, andererseits aber auch genügend MRSA-Patienten bei stationärer Aufnahme zu detektieren, bedarf es einer sorgfältigen Definition der Risikogruppen für das Screening. Hierfür sollten die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes berücksichtigt und die Risikofaktoren des eigenen Patientenkollektives analysiert werden. Die Analyse der MRSA-Patienten in dem Studienkrankenhaus ergab, dass bei bestimmten MRSA-Patienten gleichzeitig mehrere Risikofaktoren vorlagen. Deshalb wurde für das Studienkrankenhaus die Risikogruppe 2 definiert. Bei dieser Risikogruppe mussten mindestens zwei Risikofaktoren vorliegen, damit das Screening bei stationärer Aufnahme durchgeführt wurde. Durch die Definition dieser Risikogruppe konnte die in dem Studienkrankenhaus beobachtete niedrige Screeningfrequenz und hohe Positivrate erreicht werden. Die Definition dieser Risikogruppe erwies sich allerdings als problematisch zur Erkennung von MRSA-Patienten mit einer arteriellen Verschlusskrankheit Grad IV nach Fontaine. In der Screeningperiode wurden insgesamt 18 Patienten mit einer MRSA-kolonisierten Gangrän behandelt, nur 10 von ihnen wurden durch das Screening bei stationärer Aufnahme entdeckt. Dies lag daran, dass neben der Gangrän, die nach der Studiendefinition diabetisch bedingt sein musste, ein Alter über 65 Jahren und noch ein weiterer Risikofaktor vorliegen mussten, damit das Screening durchgeführt wurde. Bei acht der zehn durch das Screening detektierten MRSA-Patienten mit Gangrän lag die Kombination des Risikofaktors „diabetische Gangrän und Alter größer 65“ zusammen mit einem weiteren Risikofaktor aus der Risikogruppe 2 vor, bei den übrigen zwei Patienten wurde das Screening nur durchgeführt, weil MRSA in der Anamnese der Patienten bekannt war (Risikogruppe 1). Bei den Patienten mit einer Gangrän, die die Screeningkriterien nicht erfüllten (acht Patienten), bestand in drei Fällen eine Diabetes mellitus unabhängige Gangrän, in den anderen fünf Fällen waren die Patienten jünger als 65 Jahre. Es wurden bislang keine Studien publiziert, die untersucht haben, mit welchen weiteren Faktoren MRSA bei

Gangränpatienten koassoziiert ist. Eine genaue Definition der Screeningkriterien für diese Patientengruppe ist daher schwer möglich. Es wäre sinnvoll, in einer Fall-Kontroll-Studie zu untersuchen, ob weitere Faktoren bei Gangränpatienten mit MRSA assoziiert sind. Ein generelles Screening von Gangränpatienten ist angesichts der großen Häufigkeit in einem angiologischen Kollektiv schwer realisierbar.

Wenn eine präventive Kontaktisolierung aus Kapazitätsgründen nicht möglich ist, so besteht die Möglichkeit zur Verlegung der Risikopatienten in eine andere Abteilung mit freien Einzel- oder Doppelzimmern. Wenn auch dies nicht möglich ist, sollten die Abstriche für das Screening entnommen werden, auf die strikte Einhaltung der Hygienemaßnahmen bei der Pflege der MRSA-Risikopatienten geachtet werden und eine Einzelzimmerkontaktisolierung so bald wie möglich eingeleitet werden.

Eine Alternative zur präventiven Kontaktisolierung ist der gezielte Einsatz eines kommerziell erhältlichen PCR-Tests (Polymerase Kettenreaktion), mit der bereits nach 4-6 Stunden direkt aus klinischem Material ein MRSA-Ausschluss erfolgen kann. Nachteilig bei dem Einsatz der PCR zur MRSA-Diagnostik sind allerdings die relativ hohen Materialkosten, der hohe personelle Aufwand sowie bei manchen Tests eventuell falsch positive Befunde, wenn neben dem *mecA*-Gen und *Staphylococcus aureus*-Genen auch Gene von *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden und nicht differenziert wird, ob es sich um MRSA oder Methicillin-resistente *Staphylococcus epidermidis* handelt.

Bei einer Reduktion des personellen Aufwandes für die Durchführung der PCR und einer Reduktion der Materialkosten könnte die PCR zukünftig für die Routinediagnostik bei MRSA-Risikopatienten eingesetzt werden. Dann sollte in einer weiteren Studie untersucht werden, ob nicht angesichts des kurzen diagnostischen Intervalls von 4-6 Stunden generell auf eine präventive Kontaktisolierung von MRSA-Risikopatienten verzichtet werden kann.

Um die Häufigkeit der präventiven Kontaktisolierung von MRSA-Risikopatienten weiter zu reduzieren wäre es in Zukunft wünschenswert, wenn die entsprechende Diagnostik bei elektiven Aufnahmen bereits präklinisch in Kooperation mit den niedergelassenen Ärzten durchgeführt würde. Bei nicht-elektiven Aufnahmen könnte dann die PCR als Routinediagnostik eingesetzt werden.

Bei baulichen Veränderungen sollte in Zukunft die kontinuierlich steigende MRSA-Prävalenz berücksichtigt werden und Räumlichkeiten mit der Möglichkeit zur Durchführung einer Einzelzimmerkontaktisolierung in adäquater Anzahl geschaffen werden. Dies ist auch insofern sinn-

voll, da die geschaffene Infrastruktur auch für Patienten mit anderen Problemkeimen genutzt werden kann. Dies erscheint besonders wichtig im Kontext einer steigenden Prävalenz von ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase) -produzierenden Erregern [127].

Um die Dauer der Kontaktisolierung bei MRSA-Patienten zu minimieren, sollte auch der optimale Zeitpunkt zur Entnahme der Kontrollabstriche nach Durchführung der Dekolonisationsmaßnahmen wissenschaftlich ermittelt werden. Nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes [49] sind die Kontrollabstriche zur Erfolgskontrolle der Dekolonisationsmaßnahmen drei Tage nach Beendigung der Sanierungsmaßnahmen zu entnehmen. In dieser vorliegenden Studie wurden die Abstriche bewusst bereits 24 Stunden nach Beendigung der Therapie entnommen, um die Dauer der Kontaktisolierung um zwei Tage zu verkürzen. Es wurden bis jetzt keine Studien publiziert, in denen die Sensitivität der Kontrollabstriche direkt nach Beendigung der Dekolonisationsbehandlung mit der Sensitivität nach einem freien Intervall von drei Tagen verglichen wurde. Die Empfehlung des Robert-Koch-Institutes bezüglich des Zeitpunktes für die Entnahme der Kontrollabstriche basiert lediglich auf der theoretischen Überlegung, dass bei Entnahme der Kontrollabstriche ohne freies Intervall von drei Tagen durch eventuell noch vorhandene Antibiotikaspiegel das MRSA-Wachstum bei der Anzuchtung supprimiert wird und dass somit falsch negative Ergebnisse entstehen.

Ebenso sollte geprüft werden, ob für die Nachkontrollen nach Dekolonisationsbehandlung der Einsatz einer kommerziellen PCR gegenüber konventionellen Methoden Zeitvorteile bietet und ob durch die PCR eine höhere Sensitivität erreicht werden kann.

Vor allem vor dem Hintergrund der DRG-Vergütung sollten bezüglich der Ermittlung des optimalen Zeitpunktes für die Entnahme der Kontrollabstriche nach der Dekolonisationsbehandlung Anstrengungen unternommen werden, damit die Krankenhausverweildauer von MRSA-Patienten auf das für die Behandlung tatsächlich notwendige Maß beschränkt bleiben kann.

#### 4.3.2 Screeningkosten

Papia et al. [60] führten das MRSA-Screening bei 10 % aller Aufnahmen durch. Die Positivrate betrug bei den untersuchten Patienten nur 1,3 %. In diesem Setting wurden 1 332 kanad. \$ an Laborkosten ausgegeben, um einen positiven MRSA-Patienten zu detektieren. In der vorliegenden Studie wurden nur 236,41 € für die Detektion eines positiven MRSA-Patienten ausgegeben, da die Positivrate 20,6 % betrug und somit weniger Kosten für MRSA-negative Risikopatienten entstanden sind. In diesen Kosten waren neben den Laborkosten auch die Kosten für die zweitä-

gige präventive Kontaktisolierung bereits enthalten. Die Differenz zwischen der Höhe der Aufwendungen in dem Studienkrankenhaus und den publizierten Aufwendungen von Papia et al. [60] unterstreicht die Notwendigkeit, Risikogruppen anhand der Analyse der Patientenpopulation sorgfältig zu definieren, damit die Screeningkosten so gering wie möglich sind.

Die vorliegende Kostenanalyse hat gezeigt, dass die Screeningkosten geringer sind als die Kosten, die durch das Screening eingespart werden können. Die Sensitivitätsanalyse der Nettokosten hat gezeigt, dass der Break-even-Point bereits ab einer sehr geringen MRSA-Prävalenz erreicht wird (0,03 %). Daher ist das Screening für alle Krankenhäuser mit MRSA-Problem kostensparend, wenn die Screeningkriterien sorgfältig definiert werden. Auch andere Autoren haben Kosteneinsparungen durch das Screening festgestellt [39,42]. Dies liegt daran, dass die Screeningkosten viel geringer sind, als diejenigen Kosten, die für die Behandlung von nosokomialen MRSA-Infektionen entstehen würden, wenn das Screening nicht durchgeführt würde [39,42]. Kim et al. [96] ermittelten an einem kanadischen Krankenhaus in einer prospektiven computer-gestützten Kostenträgerstückrechnung Kosten von durchschnittlich 14 360 kanadischen Dollar (9 324,67 €<sup>1</sup>) für einen Patienten mit MRSA-Infektion. In diese Kostenrechnung wurden insgesamt 20 Patienten eingeschlossen (6 Patienten mit MRSA-Sepsis, 4 Patienten mit Pneumonie, 4 Patienten mit postoperativer Wundinfektion, 3 Patienten mit Osteomyelitis und 3 Patienten mit Haut- und Weichteilinfektion). 95 % der ermittelten Kosten waren auf die Verlängerung der Krankenhausverweildauer von 14 Tagen zurückzuführen, 4 % auf Antibiotikakosten und 1 % auf Laborkosten. Chaix et al. [39] ermittelten auf einer medizinischen Intensivstation Zusatzkosten in Höhe von 9275 \$ für einen Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion. Untersucht wurden 14 Patienten mit Sepsis, 11 Patienten mit Atemwegsinfektionen und zwei Patienten mit Harnwegsinfektion. Nosokomiale MRSA-Infektionen führten zu einer statistisch signifikant längeren Verweildauer auf der Intensivstation von durchschnittlich 4 Tagen. Abramson et al. [38] ermittelten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie Zusatzkosten für Patienten mit nosokomialen Septikämien durch Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) in Höhe von 9 661 \$ im Vergleich zu Patienten ohne nosokomiale Infektion. Bei MRSA-Septikämien betragen die Zusatzkosten 27 083 \$. Für tiefe postoperative Wundinfektionen ermittelten Engemann et al. [36] bei MRSA-Infektionen im Vergleich zu MSSA-Infektionen um den Faktor 1,19 höhere Zusatzkosten. Diese wurden in der Studie mit 13 901 \$ beziffert.

---

<sup>1</sup> 1 kanadischer Dollar = 1,54 € (Umrechnungskurs vom 16.10.2003)

Nosokomiale Septikämien verursachen von allen nosokomialen Infektionsarten die höchsten Zusatzkosten [40,128]. Am zweithöchsten sind die Zusatzkosten für MRSA-Infektionen [40,128]. Die geringsten Kosten entstehen mit 617 \$ bei nosokomialen Harnwegsinfektionen [128]. Die hohen Zusatzkosten für die nosokomialen MRSA-Infektionen sind von besonderer Aktualität, da die vorliegende Kostenanalyse gezeigt hat, dass unter DRG-Bedingungen nur 26,55 % der entstandenen Kosten durch Erlöse kompensiert werden. Im amerikanischen Medicare-System werden mit maximal 3 % noch weniger der für nosokomiale Infektionen entstandenen Kosten durch Erlöse kompensiert [40]. Die Aussagekraft der beiden Studien über die Kosteneffektivität von MRSA-Screening [39,42] ist allerdings eingeschränkt, da es sich bei den Kostenanalysen lediglich um mathematische Modelle mit einer theoretisch berechneten reduzierten MRSA-Transmissionsrate handelt. Die vorliegende Kostenanalyse ist die erste, die gezeigt hat, dass sich mit der Durchführung von Screening tatsächlich Kosten einsparen lassen. Aufgrund der hohen Zusatzkosten für nosokomiale MRSA-Infektionen und den im Vergleich hierzu geringen Screeningkosten ist es daher auch aus krankenhaushausökonomischer Sicht sinnvoll, ein Screening als Präventionsmaßnahme von nosokomialen MRSA-Infektionen einzuführen, vor allem im Kontext des DRG-Fallpauschalen-Vergütungssystems.

Angesichts knapper Ressourcen und steigendem Kostendruck im Gesundheitswesen sollten Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung nosokomialer MRSA-Infektionen auch unter makroökonomischen Gesichtspunkten betrachtet werden, denn MRSA verursacht hohe Kosten für eine Solidargemeinschaft [37,96,129]. In Deutschland muss mit jährlich 300-350 Mio. € an Kosten für MRSA gerechnet werden [129].

Die MRSA-Problematik wird zunehmend auch in den Laienmedien dargestellt und diskutiert. In Japan hat eine Hausfrau ein Buch über MRSA geschrieben, nachdem ihr Mann an einer nosokomialen MRSA-Infektion verstorben war. Dieses Buch wurde Bestseller und MRSA erreichte in der Bevölkerung den Bekanntheitsgrad von HIV [130]. Im Falle eines MRSA-Ausbruches in einem Krankenhaus in den Niederlanden wird täglich von Fernsehreportern in den Abendnachrichten über den aktuellen Stand berichtet [131]. Auch in Deutschland wurde MRSA in den Laienmedien wiederholt thematisiert. Diese Thematisierung in den Medien kann zu einem langfristigen Image-Schaden für Krankenhäuser und für das gesamte Gesundheitssystem führen und verursacht somit neben den monetär quantifizierbaren Kosten auch hohe intangible Kosten.

Dem steigenden Verlangen seitens der Patienten nach Auskunft über Qualität im Gesundheitswesen wird mit der Einführung eines für Krankenhäuser nach § 137 SGB5 verbindlich im Jahre

2005 erstmals für das Jahr 2004 durchzuführenden externen Qualitätsberichtes Rechnung getragen. Dieser externe Qualitätsbericht wird im Internet veröffentlicht und ist daher für jeden frei zugänglich. In Regionen mit geringer Krankenhausdichte ist die Wahl des Krankenhauses für einen elektiven Eingriff seitens des Patienten von untergeordneter Bedeutung. Anders ist dies in Ballungszentren mit einer hohen Krankenhausdichte. Dort können Qualitätsmerkmale bei der Wahl des Krankenhauses für einen elektiven Eingriff zukünftig eine entscheidende Rolle spielen. Nosokomiale Infektionen müssen unter dem Aspekt der Qualitätssicherung betrachtet werden, da sie für den Patienten mit einer Reihe von Unannehmlichkeiten verbunden sind. Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen ist relativ einfach zu ermitteln und kann daher leicht als Parameter zum Qualitätsvergleich herangezogen werden. Insbesondere bei operativen Eingriffen bieten sich die nosokomialen Infektionen (vor allem die Wundinfektionsraten) als Qualitätsmerkmal an. Nach der Einführung der G-DRGs agieren die Krankenhäuser unter verstärktem Wettbewerb. Ein Krankenhausträger sollte daher erwägen, ein Screening von Risikopatienten auch unter dem Aspekt der Qualitätssicherung einzuführen, um so im externen Vergleich eine geringe MRSA-Infektionsrate vorweisen zu können.

#### 4.3.3 Ethische Aspekte der Kontaktisolierung

Patienten, bei denen eine Kontaktpflegeisolierung durchgeführt wird, haben signifikant erhöhte Werte in Scores zur Erfassung von Depression und Angst [88]. Es wird häufiger über Nebenwirkungen oder Komplikationen berichtet [132]. Die Patienten beschwerten sich häufiger über die Behandlungsqualität [132] und die Betreuung wird weniger gut dokumentiert [132]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen der Kontaktisolierung stellt sich die Frage, ob eine präventive Kontaktisolierung beim MRSA-Screening ethisch gerechtfertigt ist. Diese Frage wurde auch bei der Studienplanung diskutiert, weswegen entschieden wurde, diesbezüglich die Ethikkommission zu befragen. Diese hatte keine Einwände gegen die Durchführung der Studie, weil auf der anderen Seite durch das Screening andere Patienten vor einer MRSA-Infektion geschützt werden.

Spätestens wenn bei Patienten MRSA nachgewiesen wird, muss eine Kontaktisolierung durchgeführt werden, um die intrahospitale MRSA-Transmissionsrate zu reduzieren [47]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei den 86 Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion die Kontaktisolierung an insgesamt 1136 Tagen durchgeführt oder durchschnittlich an 13,2 Tagen pro Patient. Durch das Screeningprogramm wurden innerhalb von 19 Monaten 35,2 nosokomiale MRSA-Infektionen verhindert. Somit hätte an 465 Tagen eine Kontaktisolierung bei Patienten mit nosokomialer MRSA-Infektion durchgeführt werden müssen, wenn die 35,2 nosokomialen

MRSA-Infektionen in Abwesenheit des Screenings nicht verhindert worden wären. Diese wiegen die Tage für die präventive Kontaktisolierung von Risikopatienten (856 Tage für MRSA-negative Risikopatienten) zum Teil summarisch auf. Bei der ethischen Betrachtung muss auch berücksichtigt werden, dass durch das Screening eine Senkung der Morbidität durch Verhinderung der nosokomialen Infektionen und eine Senkung der Mortalität durch Prävention von nosokomialen MRSA-Septikämien erreicht wurde, so dass die Durchführung der präventiven Kontaktisolierung ethisch gerechtfertigt erscheint.

Um den Krankenhausaufenthalt trotz der Kontaktisolierung für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten, wurde kostenlos das Audiovisionssystem und die Telefonanlage mit der Möglichkeit zum Durchrufen freigeschaltet. Die Patienten durften uneingeschränkt Besucher empfangen, wenn diese auch die entsprechenden Hygienemaßnahmen bei Betreten des Zimmers beachtet hatten. 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.

Auch unter dem Aspekt der eingeschränkten Interaktionsmöglichkeiten für den Patienten ist die Weiterentwicklung der Diagnostik zur Verkürzung des diagnostischen Intervalls von besonderer Bedeutung.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Screening von Patienten mit Risikofaktoren für die Besiedlung oder Infektion mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* bei stationärer Aufnahme mit Durchführung einer präventiven Kontaktisolierung kann in einem Krankenhaus der höchsten Versorgungsstufe mit endemischen MRSA-Vorkommen nosokomiale MRSA-Infektionen, vor allem MRSA-Septikämien und MRSA-Harnwegsinfektionen, verhindern. Bei geeigneter Definition der Risikogruppen ist das Screening mit geringem materiellem und personellem Aufwand realisierbar. Unter den Bedingungen eines DRG-Fallpauschalen-basierten Vergütungssystems wird das Screening bereits ab einer MRSA-Prävalenz bei stationärer Aufnahme von 0,03 % kostensparend und kann daher für alle Krankenhäuser mit MRSA-Problem als effektive kostensparende Maßnahme zur Prävention von nosokomialen MRSA-Infektionen empfohlen werden.