

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**SELEKTIVES MRSA-SCREENING BEI AUFNAHME AUF INTENSIVSTATIONEN:  
RISIKOFAKTOREN FÜR EINEN POSITIVEN MRSA-STATUS**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melanie Dierck  
aus Hamburg

Gutachter:           1.Prof. Dr. med. H. Rüden  
                          2. Prof. Dr. med. P. Gastmeier  
                          3. Prof. Dr. med. M. Dettenkofer

Datum der Promotion: 01.06.2008

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>10</b>
1.1 Einführung	10
1.2 <i>S.aureus</i>	11
1.2.1 Entdeckung der Bakterien	11
1.2.2 Staphylokokken	11
1.2.3 Trägerstatus, Übertragung und Infektion	11
1.2.4 Krankheitsbilder, Aufbau und extrazelluläre Produkte	12
1.2.5 Antibiotika-Empfindlichkeit und antibiotische Therapien	13
1.3 Methicillin-resistenter <i>S.aureus</i>	13
1.3.1 Entwicklung, Resistenzlage und antibiotische Therapie	13
1.3.2 Verbreitung und Bedeutung von MRSA	15
1.3.3 Diagnostik, Träger und Infizierte	16
1.3.4 Auswirkungen von MRSA auf Patienten, Personal und Behandlungskosten	17
1.3.5 Maßnahmen zur Kontrolle von MRSA	18
1.4 Ziel- und Fragestellungen	21
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Untersuchungszeitraum	22
2.2 <i>S.aureus</i> -Screening bei Aufnahme und Patientenauswahl	23
2.3 Beschreibung der Intensivstationen	24
2.4 Patientendaten	25
2.4.1 Datenerhebung	25
2.4.2 Aufnahmedaten und Erfassungsbogen	26
2.4.2.1 Beschreibung der erhobenen Parameter	26
2.5 Labormethoden	28
2.5.1 Identifikation von <i>S.aureus</i>	29

---

2.5.1.1	Verdünnungsausstriche auf Nährmedien	29
2.5.1.2	Latex-Agglutinationstest <i>Staphaurex Plus</i> ®	30
2.5.2	Differenzierung in MSSA und MRSA – Bestimmung der Oxacillin-Resistenz und genotypische Diagnostik	30
2.5.2.1	Latex-Agglutinationstest <i>MRSA-Screen</i> ™	30
2.5.2.2	<i>mecA</i> -Gen-Bestimmung mittels PCR	31
2.6	Studiendesign	32
2.6.1	Fall-Kontroll-Studie	32
2.6.2	Gruppen-Zuordnungen der Fall-Kontroll-Studie	32
2.6.2.1	<i>S.aureus</i> in der Gruppe aller Patienten	32
2.6.2.2	MRSA in der Gruppe der Patienten mit <i>S.aureus</i>	33
2.6.2.3	MRSA in der Gruppe aller Patienten	34
2.7	Statistische Methoden	34
2.7.1	Verwendete Software	34
2.7.2	Beschreibende Statistik für die Grundgesamtheit	34
2.7.3	Uni- und multivariate Analysen	35
2.7.3.1	Univariate Analyse	35
2.7.3.2	Multivariate Analyse	35
2.7.4	Sensitivitätsanalyse	36
2.7.5	Literaturrecherche und Bewertung von MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich der Praxisrelevanz	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37</b>
3.1	Beschreibende Statistik	37
3.1.1	Eingeschlossene Patienten	37
3.1.2	Nachweis von <i>S.aureus</i> und MRSA	38
3.1.3	Vergleich der Daten aus Phase I und Phase II	38
3.1.4	Variablenausprägung in der Studienpopulation	39
3.2	Uni- und multivariate Analysen	42
3.2.1	<i>S.aureus</i> in der Gruppe aller Patienten	42
3.2.1.1	Univariate Analyse	42
3.2.1.2	Multivariate Analyse	45

---

3.2.2	MRSA in der Gruppe der Patienten mit <i>S.aureus</i>	45
3.2.2.1	Univariate Analyse	45
3.2.2.2	Multivariate Analyse	48
3.2.3	MRSA in der Gruppe aller Patienten	50
3.2.3.1	Univariate Analyse	50
3.2.3.2	Multivariate Analyse	53
3.2.3.3	Sensitivitätsanalyse	55
3.2.4	Literaturrecherche und Bewertung von MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich der Praxisrelevanz	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
4.1	Ziel der Arbeit	62
4.2	Methodenkritik	63
4.2.1	Auswahl der Variablen	63
4.2.2	Patientenauswahl und Durchführung des Screenings	64
4.2.2.1	Einschlusskriterien <i>Aufenthalt &gt; 48 Stunden</i> und <i>Screening innerhalb 24 Stunden</i>	64
4.2.2.2	Abstrichort	65
4.2.3	Untersuchungszeitraum und Studiendesign	66
4.2.4	Stationsverteilung der <i>S.aureus</i> - und MRSA-Träger	66
4.2.5	Vergleich der Datenerhebungsphasen	66
4.3.	Interpretation der Ergebnisse	69
4.3.1	Vergleich der bei Aufnahme <i>S.aureus</i> -positiven und -negativen Patienten	69
4.3.2	Unterscheiden sich MRSA- und MSSA-positive Patienten bei Aufnahme auf eine Intensivstation?	69
4.3.3	Vergleich der bei Aufnahme MRSA-positiven und -negativen Patienten	70
4.3.4	Sensitivitätsanalyse	72
4.4	Schlussfolgerung	72
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>

---

<b>7 Anhang</b>	<b>89</b>
Erfassungsbogen	90
Diagnosegruppen und Diagnosen	92
Aufnahme-SAPS II (ohne Glasgow Coma Scale)	94
Erläuterungen für die Erhebung des SAPS II	95
Erklärung	96
Lebenslauf	97
Danksagung	98

---

## Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASA	American society of anesthesiologists
AUC	Area under the curve
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
<i>E.coli</i>	Escherichia coli
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ITS	Intensivstation
KNS	Koagulase-negativer <i>Staphylococcus</i>
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NAW	Notarzwagen
NHANES	National health and nutrition examination survey
NI	Nosokomiale Infektion
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PCR	Polymerase chain reaction
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PVL	Panton-Valentin-Leukozidin
RKI	Robert Koch-Institut
ROC	Receiver operating characteristic
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAPS II	Simplified acute physiology score
SIR	Spread of nosocomial infections and resistant pathogen
VISA	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>
VRSA	Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
WPA	Working party
ZVK	Zentraler Venenkatheter

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.1:</b> Mehrfach-Resistenzen von MRSA-Keimisolaten aus Krankenhausinfektionen (Deutschland 1994 bis 2006)	14
<b>Tabelle 2.1:</b> Beteiligte Intensivstationen	24
<b>Tabelle 3.1:</b> Phase I: neu aufgenommene Patienten ohne Liegedauerbeschränkung / Patienten mit Aufenthaltsdauer > 48 h / Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24 h	37
<b>Tabelle 3.2:</b> Phase I: Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden	38
<b>Tabelle 3.3:</b> Vergleich der Aufnahmezahlen der 5 Intensivstationen in Phase I und II	39
<b>Tabelle 3.4:</b> Phase I und II: Vergleich der in die Studie eingeschlossenen MRSA Fälle	39
<b>Tabelle 3.5a:</b> Beschreibende Statistik der 875 Patienten aus Phase I und II: kontinuierliche Variablen	40
<b>Tabelle 3.5b:</b> Beschreibende Statistik der 875 Patienten aus Phase I und II: binäre Variablen	41
<b>Tabelle 3.6:</b> Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening und Aufenthaltsdauer > 48 h (n = 875), stratifiziert nach <i>S.aureus</i> -Nachweis bei Aufnahme	42
<b>Tabelle 3.7:</b> Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening, Aufenthaltsdauer > 48h und <i>S.aureus</i> -Nachweis bei Aufnahme (n = 276), stratifiziert nach MRSA-Nachweis bei Aufnahme	46
<b>Tabelle 3.8:</b> Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) in der Grundgesamtheit der Patienten mit <i>S.aureus</i> -Nachweis bei Aufnahme (n = 276)	49
<b>Tabelle 3.9:</b> Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening und Aufenthaltsdauer > 48 h (n = 875), stratifiziert nach MRSA-Nachweis bei Aufnahme	50
<b>Tabelle 3.10:</b> Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für alle Patienten nach dem Outcome MRSA bei Aufnahme	54

---

<b>Tabelle 3.11:</b> Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Variable Alter > 60 Jahre mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n=27) in der Grundgesamtheit der 875 Patienten	55
<b>Tabelle 3.12:</b> Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das multivariate logistische Regressionsmodell mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) in der Grundgesamtheit der 875 Patienten (Tabelle 3.10)	56
<b>Tabelle 3.13:</b> Studien-Übersicht: Identifizierung von Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA während eines Klinikaufenthaltes	57
<b>Tabelle 3.14:</b> Übersicht in Studien ermittelter Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme; Einstufung der Praxisrelevanz	58
<b>Tabelle 3.15:</b> Studien-Übersicht: Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme auf spezielle Stationen / in Kliniken allgemein	59
<b>Tabelle 3.16:</b> Übersicht in Studien untersuchter Variablen, die nicht als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme ermittelt wurden; Einstufung der Praxisrelevanz	59
<b>Tabelle 3.17:</b> Risikofaktoren für selektives Screening aus den aktuellen Empfehlungen des RKI; Einschätzung der Praxisrelevanz	61

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> zeitlicher Ablauf der Datenerhebung	22
<b>Abbildung 2:</b> Algorithmus Patientenaufnahme ITS bis Einschluss in Studienpopulation	24
<b>Abbildung 3:</b> Beschreibung des Verfahrens zur <i>S.aureus</i> - und MRSA-Diagnostik	28
<b>Abbildung 4:</b> Vorgehen bei unklaren Reaktionen in der <i>S.aureus</i> - und MRSA-Diagnostik	29
<b>Abbildung 5:</b> Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome <i>S.aureus</i> bei Aufnahme	33
<b>Abbildung 6:</b> Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome MRSA bei Patienten mit <i>S.aureus</i> bei Aufnahme	33
<b>Abbildung 7:</b> Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome MRSA bei Aufnahme	34
<b>Abbildung 8:</b> ROC-Kurve für das logistische Regressionsmodell (Tabelle 3.8); AUC = 0,867	49
<b>Abbildung 9:</b> ROC-Kurve für das logistische Regressionsmodell (Tabelle 3.10); AUC = 0,811	54

---

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einführung

Seitdem Antibiotika für die Therapie bakterieller Infektionen eingesetzt werden, reagieren Bakterien mit der Entwicklung von Resistenzmechanismen. Über 60 Jahre nach Beginn der antibiotischen Therapie mit Penicillin besteht weiterhin ein Wettlauf zwischen bakteriellen Resistenzentwicklungen und der Entwicklung neuer, auch gegen resistente Bakterien wirksamer Antibiotika. Antibiotika-Resistenzen treten bei nahezu allen humanpathogenen Erregern auf, so bei *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* (Aminopenicillin-, Aminoglykosid-, Vancomycin-Resistenz), *Escherichia coli* (Aminopenicillin-, Cephalosporin-, Fluorchinolon-, Aminoglykosid-Resistenz), *Streptococcus pneumoniae* (Penicillin-, Erythromycin-Resistenz) und *Staphylococcus aureus* (Methicillin-, Vancomycin-Resistenz)<sup>1-4</sup>. Gründe für Resistenzentwicklungen und -ausbreitungen werden u.a. in unangemessenen antibiotischen Therapien oder zu niedriger Dosierung, aber auch in mangelnder Umsetzung von Hygiene-Empfehlungen gesehen<sup>5</sup>. Auf Intensivstationen kumulieren verschiedenste humanpathogene Erreger: der Selektionsdruck für multiresistente Bakterien ist besonders hoch, da häufig sowohl ambulant erworbene als auch im Verlauf des stationären Aufenthalts entstandene, sogenannte nosokomiale Infektionen (NI) antibiotisch behandelt werden müssen. So werden auf Intensivstationen erworbene Infektionen deutlich häufiger durch antibiotikaresistente Bakterien verursacht als ambulant erworbene<sup>6</sup>.

Die EPIC-Studie konnte für 17 Länder Westeuropas eine Prävalenz von 21 % für NI auf Intensivstationen zeigen, wobei deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Ländern bestehen<sup>7</sup>. Entsprechend den die Entstehung von NI begünstigenden Risikofaktoren wie Harnwegskatheter, maschinelle Beatmung und zentrale Gefäßzugänge treten auf Intensivstationen vor allem ZVK-assoziierte Sepsis, beatmungsassoziierte Pneumonien und Harnwegsinfektionen auf<sup>8</sup>. Besondere Bedeutung als Erreger von NI haben grampositive Kokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), erlangt und der mittlerweile wichtigste antibiotikaresistente Erreger Krankenhaus-assoziiierter Infektionen ist weltweit Methicillin-resistenter *S.aureus* (MRSA)<sup>7,9,10</sup>.

---

## 1.2 *S.aureus*

### 1.2.1 Entdeckung der Bakterien

Bakterien (griechisch: βακτήριον – Stäbchen) leben nachweisbar seit circa drei Milliarden Jahren auf der Erde. Erstmals beschrieben 1683 durch A. van Leeuwenhoek entdeckte R. Koch das Bakterium *Staphylococcus* 1878 in Eiter aus infizierten Wunden. Das Anzüchten einer Staphylokokken-Kultur gelang L. Pasteur 1880 und 1884 unterschied F.J. Rosenbach *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus albus* durch unterschiedliche Pigmentierungen. Bei vielen, lange bekannten Krankheiten waren bereits Mikroorganismen nachgewiesen worden, dass Bakterien für das Verursachen der jeweiligen Krankheiten verantwortlich sind, wurde jedoch erst nach Formulierung der Koch-Henleschen Postulate 1890 erkannt<sup>11-13</sup>.

### 1.2.2 Staphylokokken

Staphylokokken (griechisch: σταφυλή - Weintraube; κοκκος - Korn, Kern) gehören zur Familie der Mikrokokken. Sie sind kugelförmige, überwiegend in Haufen oder Trauben angeordnete grampositive Bakterien. Etwa die Hälfte der bisher bekannten Staphylokokken-Spezies sind humanpathogen. Die für die Humanmedizin wichtigste Spezies mit der stärksten Pathopotenz ist *S.aureus*<sup>14</sup>. *S.aureus* ist sehr widerstandsfähig, übersteht die Magen-Darm-Passage aufgrund erhöhter pH-Toleranz und Temperaturen von 60° C länger als 30 Minuten unversehrt. Dass *S.aureus* neben *Escherichia coli* (*E.coli*) zu den häufigsten Erregern bakterieller Infektionen des Menschen gehört, liegt mit am geringen Anspruch des Erregers an die für seine Vermehrung erforderlichen Bedingungen: *S.aureus* ist ein fakultativer Anaerobier und wächst leicht bei 30-37°C auf gewöhnlichen Nährmedien<sup>13</sup>.

### 1.2.3 Trägerstatus, Übertragung und Infektion

Als fakultativ pathogener Keim gehört *S.aureus* bei Teilen der Bevölkerung zur Standortflora auf Haut und Schleimhäuten: als sogenannte *S.aureus*-Träger finden sich bei ca. 20 % der Bevölkerung ständig und bei ca. 60 % zeitweise *S.aureus* im Bereich der Nasenvorhöfe<sup>15</sup>. Bei Typ-I-Diabetikern<sup>16,17</sup>, i.v.-Drogenabhängigen<sup>18</sup>, Dialysepatienten<sup>19,20</sup> und HIV-positiven Patienten<sup>21</sup> bestehen besonders hohe Kolonisationsraten. Üblicher Nachweisort für Abstriche sind die Nasenvorhöfe, Rachen, Leiste und Perinealbereich, dagegen wird *S.aureus* bei Krankenhauspersonal vor allem im Nasenvorhof, an Händen und im Perinealbereich gefunden<sup>22</sup>. Die interindividuelle *S.aureus*- Übertragung von Patient zu Patient erfolgt häufig durch

Kontaktinfektionen mit den Händen von ärztlichem und Pflegepersonal als Vektor. Träger oder Infizierte können *S.aureus* zudem durch ihre eigenen Hände übertragen, wenn der Keim von besiedelten Stellen, meist den Nasenvorhöfen, abgegriffen wird<sup>23</sup>. Ebenso ist die Übertragung durch Tröpfcheninfektion möglich. Ein weiterer, ebenfalls häufiger Mechanismus ist die endogene, von der eigenen Haut oder den Schleimhäuten ausgehende Infektion eines Patienten. *S.aureus*-Träger haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer endogenen *S.aureus*-Infektion zu erkranken<sup>24-26</sup>.

#### 1.2.4 Krankheitsbilder, Aufbau und extrazelluläre Produkte

Durch *S.aureus* verursachte Infektionen sind lokal entzündliche Prozesse (sowohl oberflächlich-eitrig als auch tief-invasiv), Abszesse, Furunkel und Karbunkel, Hordeolum, eitrige Parotitis, Impetigo contagiosa, Mastitis puerperalis, tiefe Wundinfektion, Osteomyelitis, abszedierende Infektionen innerer Organe, Empyem, Sepsis, reine Toxikose, Septikopyämie, Endokarditis, Meningitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, Lungenabszess, Mitbeteiligung bei Mischinfekten der oberen Atemwege wie z.B. Otitis Media und Sinusitis, Lebensmittelvergiftung, Toxic-Shock-Syndrom (TSS), Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS, Dermatitis exfoliativa), Pemphigus neonatorum, Impetigo bullosa und staphylogene Nahrungsmittelvergiftung<sup>13</sup>. Ein Grund für die unterschiedlichen klinischen Manifestationen ist die Produktion und Abgabe verschiedener Enzyme und Toxine durch *S.aureus*: 97 % der *S.aureus*-Isolate bilden Koagulase. Durch zellwandgebundene Koagulase (clumping factor) entstehen die *S.aureus*-typischen Abszesse. Freie Koagulase katalysiert Vorgänge zur Plasmagerinnung. 95 % der Isolate bilden zellwandständiges Protein A, das durch Bindung an Immunglobulin G Opsonierung und Phagozytose blockiert. Die Staphylokinase ermöglicht eine Vergrößerung von Abszessen durch Lyse der Abszesskapseln. DNase, Lipasen und Hyaluronidase dienen der Ausbreitung von *S.aureus* im Gewebe. Die membranschädigenden  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Hämolysine zerstören vor allem Erythrozyten,  $\alpha$ -Hämolysin zerstört zudem Phagozyten. Die von 5 % der *S.aureus*-Stämme gebildeten Exfoliatine A, B und C katalysieren die Auflockerung der Desmosomen mit folgender Ablösung des Stratum corneum vom Stratum granulosum (Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom). Die Leukozidine Luk D/E, Luk Ev/Dv und Luk F/S (Panton-Valentin-Leukozidin, PVL) lassen Makrophagen und Phagozyten degranulieren. Zusätzlich bilden einige Stämme Superantigene: Enterotoxine werden von circa 50 % der Stämme produziert (beschrieben wurden bisher Typ SEA, -B, -C1 bis -3 und -D bis -Q) und verursachen staphylogene Nahrungsmittelvergiftungen. Das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (= TSST-1) wird von circa

---

1 % der Stämme gebildet<sup>13</sup>. Eine überstandene *S.aureus*-Infektion hinterlässt aufgrund der *S.aureus*-typischen Blockade von Opsonierung, spezifischen Antikörpern und Phagozytose, keine Immunität.

### 1.2.5 Antibiotika-Empfindlichkeit und antibiotische Therapie

*S.aureus* ist primär empfindlich für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, außerdem für Makrolide, Fosfo- und Clindamycin, die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin, Rifampicin und Fusidinsäure. Angriffsort der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind sogenannte Penicillin-bindende Proteine (PBPs), Enzyme der bakteriellen Zellmembran, die Synthese-Schritte für das Peptidoglykan-Gerüst (Murein) der Zellhülle katalysieren. Binden  $\beta$ -Lactam-Antibiotika an die PBPs der Zellmembran von *S.aureus*-Stämmen, sind die Antibiotika-Moleküle in die Zellmembran eingebaut, die Synthese der Zellwand ist gestört und das Bakterium geht zugrunde<sup>27-29</sup>. Der therapeutische Einsatz von Penicillin in der Humanmedizin begann 1940. Der dadurch ausgeübte Selektionsdruck führte bald zur Entstehung Penicillin-resistenter *S.aureus*-Stämme: deren *blaZ*-Gen-kodiertes Enzym  $\beta$ -Lactamase (Synonym: Penicillinase), macht  $\beta$ -Lactam-Antibiotika durch Hydrolyse des  $\beta$ -Lactamringes unwirksam<sup>14</sup>. 1944 wurde von den ersten  $\beta$ -Lactamase-bildenden Stämmen berichtet, und zehn Jahre nach der klinischen Einführung des Penicillins waren bereits ca. 60% aller gefundenen *S.aureus*-Stämme Penicillin-resistent. Heute bilden sogar 80-90% der in Krankenhäusern isolierten Stämme Penicillinasen<sup>30,31</sup>. Zu Beginn der 1960er Jahre wurden Penicillinase-feste Penicilline entwickelt, sogenannte Staphylokokken-Penicilline. Bei diesen Isoxazolyl-Penicillinen ist der  $\beta$ -Lactamring durch sterische Konformationsänderung vor der  $\beta$ -Lactamase geschützt und die Bindung des Antibiotikums an die PBPs ist möglich. In Deutschland kamen zunächst die Substanzen Oxacillin und Dicloxacillin, 1970 dann Flucloxacillin auf den Markt. In den USA wurden Methicillin und Nafcillin eingeführt<sup>32</sup>.

## 1.3 Methicillin-resistenter *S.aureus* (MRSA)

### 1.3.1 Entwicklung, Resistenzlage und antibiotische Therapie von MRSA

Unter dem neuen Selektionsdruck durch die Isoxazolyl-Penicilline entwickelten sich in kurzer Zeit *S.aureus*-Stämme mit Resistenzen gegen die neuen Substanzen: der erste Methicillin-resistente Stamm wurde 1961 in Großbritannien beschrieben<sup>33,34</sup>. Seitdem wird zwischen Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) *S.aureus*-Stämmen

unterschieden. Während der Mechanismus der Penicillin-Resistenz bei MSSA auf der Synthese eines Enzyms beruht, kodiert das *mecA*-Gen der MRSA-Stämme die Synthese eines modifizierten PBP<sup>35,36</sup>. Das veränderte PBP, PBP2a, hat eine deutlich geringere Affinität zu  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Isoxazolyl-Penicillinen, so dass diese nicht an die PBP2a der MRSA binden und nicht antibakteriell wirken können. Die meisten MRSA-Stämme sind zusätzlich auch gegen Staphylokokken-wirksame Antibiotika anderer Substanzklassen resistent. Durch diese Mehrfachresistenzen werden die Therapiemöglichkeiten von MRSA-Infektionen wesentlich eingeschränkt (Tabelle 1.1). Die klonale Entstehung mehrfachresistenter MRSA-Stämme erfolgt unter dem Antibiotikatherapie-bedingten Selektionsdruck in Kliniken, verursacht durch häufige, teilweise auch ineffiziente Gabe von Antibiotika. Ihre Verbreitung wird begünstigt durch mangelhafte und inkonsequent umgesetzte Hygieneregimes, Zunahme intensivmedizinischer Maßnahmen und von MRSA-Besiedlungen bei Patienten sowie mangelnde Informationsweitergabe bei Verlegung MRSA-kolonisierter oder -infizierter Patienten<sup>38</sup>.

**Tabelle 1.1:** Mehrfach-Resistenzen von MRSA-Isolaten aus Krankenhausinfektionen (Deutschland 1994 bis 2006)

Antibiotikum	1994 (n = 1238)	2000 (n = 3091)	2003 (n = 2234)	2004 (n = 3071)	2006 (n = 2196)
Ciprofloxacin	80 %	95,3 %	96,4 %	93,8 %	93,8 %
Erythromycin	94 %	72,8 %	71,2 %	71,7 %	72,5 %
Clindamycin	85 %	64,3 %	67,8 %	66,4 %	65,4 %
Gentamicin	94 %	41,3 %	23,5 %	16,9 %	13,3 %
Oxytetracyclin	75 %	9,3 %	5,4 %	6,2 %	7,4 %
Trimethoprim	68 %	9,7 %	3,4 %	3,6 %	3,1 %
Rifampicin	23 %	4,1 %	2,6 %	2,0 %	2,5 %
Fusidinsäure	13 %	3,4 %	3,3 %	4,6 %	6,4 %
Mupirocin	-	2,6 %	1,3 %	2,9 %	2,6 %
Quinupristin/Dalfopristin	-	0,8 %	-	-	-
Vancomycin	-	-	-	-	-
Teicoplanin	-	-	0,2 %	0,1 %	-
Linezolid	n.t.	-	-	-	0,04 %

- : keine resistenten Isolate

n.t. : keine Testung der Isolate auf diese Substanz

Nach: RKI, Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken<sup>37,49</sup>

---

Über viele Jahre konnten MRSA-Infektionen erfolgreich mit den als Reserve-Antibiotika zur Verfügung stehenden Glykopeptiden Vancomycin und Teicoplanin therapiert werden. 1996 wurden jedoch in Japan erstmals *S.aureus*-Isolate mit reduzierter Sensibilität auf Vancomycin gefunden (Vancomycin-intermediär-sensibler *S.aureus* / VISA), später dann auch in den USA, Frankreich, Korea, Schottland und Deutschland<sup>4,39-41</sup>. Die bisher weltweit ersten Fälle eines Vancomycin-resistenten *S.aureus* (VRSA) wurden 2002 und 2004 in den USA diagnostiziert<sup>42,43</sup>. Zwar stehen aktuell mit Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin neue Reserveantibiotika zur Verfügung, da aber bereits gegen Linezolid resistente MRSA-Isolate gefunden werden (Tabelle 1.1), ist es nur eine Frage der Zeit sein, bis sich auch vermehrt gegen diese Antibiotika resistente *S.aureus*-Stämme entwickeln und verbreiten werden<sup>44,45</sup>.

In Deutschland wurden bisher keine MRSA mit Resistenz gegen das Reserveantibiotikum Vancomycin isoliert, ein MRSA-Isolat mit Linezolid-Resistenz wurde allerdings erstmals 2006 in einem hessischen Krankenhaus gefunden<sup>37</sup>.

Die Standardmedikation für MRSA-Infektionen besteht derzeit aus einer Kombination von Vancomycin mit anderen Staphylokokken-wirksamen Antibiotika, beispielsweise Rifampicin. Als Alternative ist eine Einfachtherapie mit Linezolid, Tigecyclin oder Daptomycin möglich.

### 1.3.2 Verbreitung und Bedeutung von MRSA

Die Verbreitung der Methicillin-Resistenz zeigt einen ähnlichen Ablauf wie die der Penicillin-Resistenz, war bisher aber langsamer. MRSA werden mittlerweile weltweit gefunden und verursachen in steigendem Ausmaß Infektionen<sup>30,46-48</sup>. Auch in Deutschland steigt der Anteil von MRSA an *S.aureus*-Infektionen kontinuierlich an: in der Diagnostik von *S.aureus*-Isolaten (vorwiegend aus Krankenhäusern der Maximalversorgung) ist seit 1990 ein besorgniserregender Anstieg von 1,7 % (1990) auf 22,6 % (2004) zu verzeichnen<sup>1,37,48,49</sup>. MRSA-Prävalenzen zeigen national und international eine große Varianz. In Europa besteht ein starkes Nord-Süd-Gefälle mit den niedrigsten MRSA-Prävalenzen in den Niederlanden (< 0,5 %) und Skandinavien (1 %) und den höchsten in Südeuropa (30-80 %)<sup>1,50,51</sup>. In Deutschland sind zudem große Unterschiede sowohl zwischen verschiedenen Kliniken als auch innerhalb verschiedener Abteilungen einer Klinik zu beobachten: besonders betroffen sind Intensivstationen<sup>52,53</sup>.

Aktuell gehören MRSA weltweit zu den wichtigsten resistenten Erregern nosokomialer Infektionen<sup>7,10</sup>. Die in betroffenen Ländern bekannten MRSA-Stämme sind aus epidemisch hoch erfolgreichen MSSA-Stämmen hervorgegangen<sup>54</sup>. Unter den verschiedenen MRSA-Stämme setzen sich wiederum sogenannte epidemisch-virulente MRSA (EMRSA) besser durch.

---

So werden weltweit seit den späten 1970ern in Krankenhäusern, dort vor allem auf Intensivstationen, MRSA-Ausbrüche beobachtet, die auf einzelne MRSA-Stämme zurück zu führen sind<sup>38,55,56</sup>. Bei diesen Ausbrüchen handelt es sich per Definition um Häufungen von MRSA-Infektionen und Kolonisationen, die das endemische Niveau übersteigen und einen epidemischen Zusammenhang haben<sup>57,58</sup>. Auf den ersten epidemisch virulenten MRSA-Stamm, später bezeichnet als EMRSA-1, wurde man 1983 in Südostengland aufmerksam<sup>59,60</sup>. EMRSA-1 konnte rückwirkend für mehrere große Ausbrüche in Krankenhäusern verantwortlich gemacht werden und breitete sich zudem weiter auf verschiedene Kliniken aus<sup>61</sup>. Für die weitreichende Verbreitung und Dominanz einzelner MRSA-Stämme spricht die Beobachtung, dass EMRSA-15, der seit Jahren am häufigsten in Großbritannien isolierte Stamm und der mittlerweile in Deutschland führende Barnim-Epidemiestamm ST22 (ST = Sequenz-Typ) denselben evolutionären Ursprung haben<sup>62</sup>. In Deutschland werden neben dem Barnim-Epidemiestamm (39 %) aktuell ebenfalls häufig der Rhein-Hessen-Epidemiestamm ST5 (33 %), der Berliner Epidemiestamm ST45 (9 %) und der Süddeutsche Epidemiestamm ST228 (6 %) isoliert<sup>37</sup>. Das Erregerreservoir innerhalb medizinischer Einrichtungen bilden stationäre MRSA-positive Patienten. Patienten, die bei Entlassung weiterhin MRSA-positiv sind, halten ein außerklinisches Erregerreservoir aufrecht<sup>63</sup>. Wurden MRSA zunächst nur in großen Kliniken und dort überwiegend auf Intensivstationen isoliert, erfolgte und erfolgt die Verbreitung einzelner Stämme durch Verlegung, Entlassung und Wiederaufnahmen von MRSA-kolonisierten oder -infizierten Patienten innerhalb von Kliniken, überregional und international zwischen Krankenhäusern, Rehabilitations-Kliniken und auch Pflege-Einrichtungen. Mittlerweile werden in großen Kliniken betroffener Länder deutlich mehr Patienten registriert, die bereits bei Aufnahme MRSA-positiv sind<sup>64,65</sup>.

### 1.3.3 Diagnostik, Träger und Infizierte

Für die Feststellung der Methicillin-Resistenz werden phänotypische und genotypische Nachweismethoden unterschieden. Die phänotypische MRSA-Diagnostik ist oft schwierig, da die Resistenzausprägung untersuchter Proben stark von Faktoren wie Größe des Inokulums, Inkubationszeit, Temperatur und pH beeinflusst wird und dadurch in äußerst heterogenen Formen vorliegen kann. Referenzmethode in der MRSA-Diagnostik ist daher der Nachweis des für die Methicillin-Resistenz verantwortlichen *mecA*-Gens, in der Regel mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)<sup>66</sup>. Wie MSSA besiedeln auch MRSA Haut und Schleimhäute von Menschen. Üblicher Nachweisort für Abstriche sind auch zur MRSA-Diagnostik die

---

Nasenvorhöfe. Eine Besiedlung oder direkte Infektion mit MRSA findet meistens in Krankenhäusern und Pflege-Einrichtungen statt. Die Keim-Übertragung (Transmission) geschieht in der Regel durch Vektoren, die Kontakt mit MRSA-positiven Patienten haben: die Hände von ärztlichem und pflegendem Personal<sup>55</sup>. Da MRSA auch einige Zeit auf Gegenständen überleben, können sie auch durch ein Abgreifen, beispielsweise von Bett und Möbeln des Patienten-Umfeldes, an die Hände gelangen<sup>67</sup>.

Unterschieden werden asymptomatisch kolonisierte MRSA-Träger und MRSA-infizierte Patienten. Damit MRSA gegen die Standortflora Betroffener bestehen können und sich gegebenenfalls eine Infektion bzw. endogene Infektion entwickelt, müssen bestimmte Faktoren vorliegen: die Standortflora muss durch einen antibiotischen Wirkstoff, gegen den der MRSA-Stamm resistent ist, dezimiert sein, die körpereigenen Abwehrmechanismen müssen geschwächt und / oder es müssen Hautläsionen vorhanden sein. Besonders gefährdet für die Entwicklung einer endogenen MRSA-Infektion sind daher intensivmedizinische Patienten sowie Patienten mit Operationswunden, ulzerösen Hautdefekten und intravenösen Kathetern<sup>68</sup>. In der Regel geht eine nasale Besiedlung mit MRSA außerhalb von Kliniken und ohne antibiotischen Selektionsdruck nach einiger Zeit verloren<sup>69</sup>, kann jedoch auch über viele Monate bestehen bleiben<sup>63,70</sup>. Asymptomatische MRSA-Träger werden auch unter medizinischem Personal gefunden: die Trägerrate für MRSA bei Krankenhaus-Ärzten und -Pflegepersonal lag in Studien um 6 %, sie kann allerdings je nach Institution, Station und Situation (endemisches Niveau, Ausbruch) deutlich höher liegen, wobei auch der Anteil, den diese Personen-Gruppe an der Verbreitung von MRSA hat, unterschiedlich ist<sup>71,72</sup>.

#### 1.3.4 Auswirkungen von MRSA auf Patienten, Personal und Behandlungskosten

NI mit MRSA zeigen eine höhere Mortalitätsrate als MSSA-Infektionen<sup>73-76</sup>. Vergleiche sind jedoch schwierig, da Patienten mit MRSA-Infektionen noch anderen, die Mortalitätsrate ungünstig beeinflussenden Faktoren ausgesetzt sind: verlängerte Liegedauer mit intensiverer antibiotische Therapie, verzögert einsetzende adäquate Therapie, dadurch steigende Gefahr, im Verlauf an weiteren Komplikationen zu erkranken (Circulus vitiosus). Auch der Status des asymptomatischen MRSA-Trägers bedeutet eine Belastung für Betroffene, da zur Vermeidung von MRSA-Transmissionen auch MRSA-kolonisierte Patienten isoliert werden sollten<sup>77,78</sup>. Wie auch andere nosokomiale Infektionen verursachen MRSA-Infektionen zudem aufgrund verlängerter Liegedauer und zusätzlich erforderlicher Therapien zusätzliche Kosten für die behandelnden Einrichtungen<sup>79</sup>.

---

### 1.3.5 Maßnahmen zur Kontrolle von MRSA – Kosteneffektivität und aktuelle Surveillance-Empfehlungen

Nach §23, Absatz 1 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) besteht für Krankenhäuser die Verpflichtung zur Erfassung und Bewertung von Erregern mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen. Studien zeigen, dass 38 % bis 77 % aller MRSA-Träger unerkannt bleiben, wenn die MRSA-Diagnostik nur aus klinischen Proben, d.h. Abstrichen im Rahmen von symptomatischen Infektionen erfolgt<sup>80-82</sup>. Um jedoch Infektionen mit MRSA vorzubeugen und der Gefahr von Ausbreitung und weiteren Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken ist das zuverlässige Erkennen asymptomatischer MRSA-Träger sinnvoll und erforderlich<sup>83,84</sup>. Nach der aktuellen Empfehlung des Robert Koch-Instituts (RKI) sind folgende Maßnahmen entscheidend für eine erfolgreiche Kontrolle der bestehenden MRSA-Situation:

frühzeitige Erkennung von MRSA-Trägern und Zuordnung von MRSA-Stämmen, (Einzel- oder Kohorten-) Isolierung von MRSA-Trägern, umfassende Information und Schulung des medizinischen Personals, striktes Einhalten allgemeiner Hygienemaßnahmen (v.a. der Händedesinfektion) und Eradikation nasaler Besiedelung<sup>77,78</sup>. Eine sehr effektive und wichtige Maßnahme zur Kontrolle und Vermeidung bakterieller Infektionen auf Intensivstationen ist die Händedesinfektion. Ob durch sie Infektionen verhindert werden, ist abhängig von der Compliance des medizinischen Personals (Personal als Vektor). Die Compliance wiederum ist abhängig von der Aufklärung über die Wichtigkeit bzw. Folgen der Händedesinfektion, aber auch von der Arbeitsbelastung. Einen weiteren Einfluss haben zudem Notfallsituationen, die akutes und sofortiges Handeln ohne Rücksicht auf umfassende hygienische Vorbereitungen erfordern – diese kommen am häufigsten auf ITS vor.

Um nahezu jeden MRSA-Träger zu entdecken und eine weitere Verbreitung von MRSA durch das Verhindern von Transmissionen zu unterbinden, wäre in Kliniken und Pflegeheimen ein generelles Aufnahme- und Verlaufs-Screening und außer der Isolierung bekannter MRSA-Träger auch eine Isolierung aller Patienten bis zum Screening-Ergebnis erforderlich. Dieses Vorgehen ist jedoch finanziell, personell und räumlich nicht umsetzbar. Zu groß wäre die Zahl überflüssiger Screening-Maßnahmen und präventiver Isolierungen tatsächlich MRSA-negativer Patienten. Statt dessen ist ein selektives MRSA-Screening wünschenswert, für dessen Erfolg jedoch eine zuverlässige Einteilung der Patienten in Risikogruppen für einen positiven MRSA-Status erforderlich ist.

---

In Kliniken der Niederlande wird zur MRSA-Kontrolle die sogenannte search, isolate and destroy-Strategie angewendet. Die nationalen Richtlinien der Niederlande beschreiben vier umfangreiche Risiko-Kategorien:

- Kategorie 4 beinhaltet Patienten ohne erhöhtes Risiko MRSA-Träger zu sein,
- Kategorie 3 umfasst Patienten mit leicht erhöhtem Risiko MRSA-Träger zu sein,
- zu Kategorie 2 gehören Patienten mit einem hohen Risiko MRSA-Träger zu sein,
- zu Kategorie 1 gehören Patienten mit bekanntem MRSA-Status.

Nach Zuordnung aufgenommener Patienten zu den vier Risiko-Kategorien werden Patienten der Risiko- Kategorien 1 und 2 isoliert (Kategorie 2 prophylaktisch). Ein MRSA-Aufnahme-Screening wird bei Patienten der Kategorien 2 und 3 durchgeführt<sup>85</sup>. Durch dieses einheitliche Vorgehen konnte die MRSA-Inzidenz bereits über 10 Jahre erfolgreich unter 1% gehalten werden<sup>86</sup>. Vriens et al. verglichen die entstehenden Kosten mit den ohne search, isolate and destroy-Vorgehen zu erwartenden Kosten. Für das niederländische MRSA-Setting errechneten sie einen deutlichen Kostenvorteil der durchgeführten Präventionsmaßnahmen<sup>87</sup>.

Für Deutschland und andere Länder mit MRSA-Vorkommen auf höherem und endemischem Niveau ist ein solches Vorgehen vor allem durch die isolate-Komponente deutlich aufwändiger (zeitlich, räumlich und finanziell). Ein generelles MRSA-Screening ist in Deutschland aus finanziellen Gründen nur temporär und / oder für bestimmte Situationen und Stationen (Ausbruchssituation bzw. hohes endemisches Niveau) finanzierbar und sinnvoll.

So ist nach Kola et al. ein generelles Aufnahme-Screening für Intensivstationen kosteneffektiv, auf denen eine hohe MRSA-Inzidenz (> 2 %) und ein hoher Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen (> 0,3 %) besteht<sup>88</sup>. Für die Anwendung eines selektiven Screenings von MRSA-Risikopatienten bei Klinik-Aufnahme konnten Wernitz et al. eine Kosteneffektivität und Senkung der MRSA-Infektionen um 48 % ermitteln<sup>89,90</sup>.

In den aktuellen britischen Richtlinien zur Kontrolle und Prävention von MRSA in medizinischen Einrichtungen wird ein Aufnahme-Screening für Patienten mit hohem MRSA-Risiko empfohlen.

Ein hohes Risiko MRSA-positiv zu sein wird für folgende Patienten benannt<sup>91</sup>:

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese,
- Patienten, die häufig stationär in medizinischen Einrichtungen sind,
- Patienten, die direkt aus anderen Kliniken verlegt werden, kürzlich stationär in ausländischen Kliniken waren oder in britischen Kliniken, die eine bekannte oder

---

wahrscheinlich hohe MRSA-Prävalenz haben,

- Patienten, die in Pflegeheimen mit bekannter oder wahrscheinlich hoher Prävalenz von MRSA-Trägern leben.

In den deutschen, seit 1999 gültigen und 2004 ergänzten Richtlinien des RKI wird ebenfalls kein generelles, sondern ein selektives Aufnahme-Screening empfohlen. Folgende Risikofaktoren sind aufgeführt <sup>77,78</sup>:

- Kontaktpatienten von MRSA-Trägern (Zimmernachbarn),
- (Wiederaufnahme von) Patienten mit MRSA-Anamnese,
- Aufnahme und Verlegung aus Regionen / Einrichtungen mit bekannt endemischem oder vermutetem MRSA-Vorkommen (z.B. Pflegeheim, Dialyseeinrichtung, Brandverletzentzentrum) oder aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz,
- Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit,
- Patienten mit liegenden Kathetern (z.B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde),
- dialysepflichtige Patienten,
- Patienten mit Hautläsionen (chronische Wunden, Brandverletzungen).

Für ein selektives Aufnahme-Screening ist die Benennung von MRSA-Risikofaktoren erforderlich. Zahlreiche Studien haben bereits zur Identifikation von Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status und die Erarbeitung von Screening-Empfehlungen beigetragen. Dabei sind Vergleiche nur eingeschränkt möglich, da sehr unterschiedliche Studienpopulationen auf ihren MRSA-Status bzw. den Erwerb von MRSA untersucht wurden: Patienten bei Aufnahme in eine Klinik <sup>92,93</sup>, bei Aufnahme auf spezielle Stationen wie Intensivstationen <sup>81,94-96</sup> und dermatologische Station <sup>97</sup>, während des stationären Aufenthaltes auf unterschiedlichen Stationen <sup>55,75,76,9-101</sup> und im Pflegeheim <sup>64</sup>.

## 1.4 Ziel- und Fragestellungen

Trotz existierender Surveillance-Empfehlungen und einzelner Kontroll-Erfolge zeigen die aktuellen deutschlandweit erhobenen Zahlen weiterhin einen Anstieg der MRSA-Prävalenzen und eine zunehmende Verbreitung<sup>1,49</sup>.

Ein generelles MRSA-Aufnahme-Screening hat die höchste Sensitivität, verursacht jedoch aufgrund geringer Spezifität hohe Kosten. Daher würde ein selektives Screening mit ähnlich hoher Sensitivität bei hoher Spezifität deutliche finanzielle Einsparungen bedeuten. Um jedoch Patienten anhand von Risikofaktoren einem selektiven MRSA-Screening zuführen zu können, sollten die für eine Patienten-Einteilung abzufragenden Parameter im Klinik-Alltag schnell, unkompliziert und zuverlässig zu erheben sein (Praxisrelevanz und positive Beeinflussung der Compliance des abstreichenden Pflegepersonals). Dies gilt für alle Stationen und medizinischen Einrichtungen, insbesondere aber für Intensivstationen.

In dieser Arbeit wurde daher Folgendes untersucht:

1. Auswertung von Patientendaten zur Ermittlung von Risikofaktoren, anhand derer neu auf einer Intensivstation aufgenommene Patienten zuverlässig einer MRSA-Risikogruppe zugeordnet werden können.
2. Prüfung, wie viele der zur Studienpopulation gehörenden MRSA-Patienten anhand der ermittelten Risikofaktoren identifiziert werden.

Die erhobenen Daten wurden zur Erlangung dieser Zielstellungen auf folgende Fragen hin untersucht:

1. Können Risikofaktoren für Patienten benannt werden, bei Aufnahme auf eine Intensivstation MRSA-positiv zu sein?
2. Können Risikofaktoren für Patienten benannt werden, bei Aufnahme auf eine Intensivstation *S.aureus*-positiv (d.h. MSSA- oder MRSA-positiv) zu sein?
3. Zeigen sich bei vergleichender Analyse der Gruppen der MRSA-Patienten und der *S.aureus*-Patienten Unterschiede oder Entsprechungen in Hinblick auf mögliche MRSA-Risikofaktoren und *S.aureus*-Risikofaktoren?
4. Welche Sensitivität wird in der Studienpopulation erreicht, wenn die ermittelten MRSA-Risikofaktoren für ein MRSA-Screening herangezogen werden?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Untersuchungszeitraum

Über einen Zeitraum von 32 Monaten wurde auf fünf Intensivstationen eines Berliner Universitätsklinikums bei jedem neu aufgenommenen Patienten ein Nasenabstrich zur *S.aureus*-Identifikation mit Weiterdifferenzierung in MSSA und MRSA durchgeführt (generelles *S.aureus*-Aufnahme-Screening). Die Probenentnahme für das Screening erfolgte in zwei Phasen: Phase I erstreckte sich von Februar 2000 bis Juli 2001 (18 Monate), Phase II von Mai 2002 bis Juni 2003 (14 Monate). In der ersten Phase erfolgten die Probenentnahmen und Datenerfassung im Rahmen einer umfangreichen Verlaufsstudie zur Bestimmung der transmissions-assoziierten nosokomialen Infektionen („Infektionsepidemiologisches Netzwerk - SIR 3-Studie“ / prospektive Kohortenstudie / SIR 3 = Spread of nosocomial Infections and Resistant Pathogens)<sup>102</sup>. Nach Sichtung und Auswertung der in Phase I erhobenen Daten wurde das generelle *S.aureus*-Screening nach einer Pause von 12 Monaten auf allen beteiligten Stationen fortgesetzt (Phase II). (Abbildung 1).

Die gesamte SIR3-Studie mit Unterstudien wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

**Datenerhebung für SIR3 /  
zusätzliche Fragestellung  
“selektives MRSA-Screening  
auf Intensivstationen?”**

**Datensichtung SIR3**

**Fortsetzung der  
Datenerhebung für zusätzliche  
Fragestellung “selektives  
MRSA-Screening auf  
Intensivstationen?”  
(nur MRSA-positve Patienten)**

#### **Phase I**

5 teilnehmende Intensivstationen  
Beobachtungsdauer: 18 Monate

#### **Phase II**

5 teilnehmende Intensivstationen  
Beobachtungsdauer: 14 Monate

**Februar 2000 - Juli 2001**

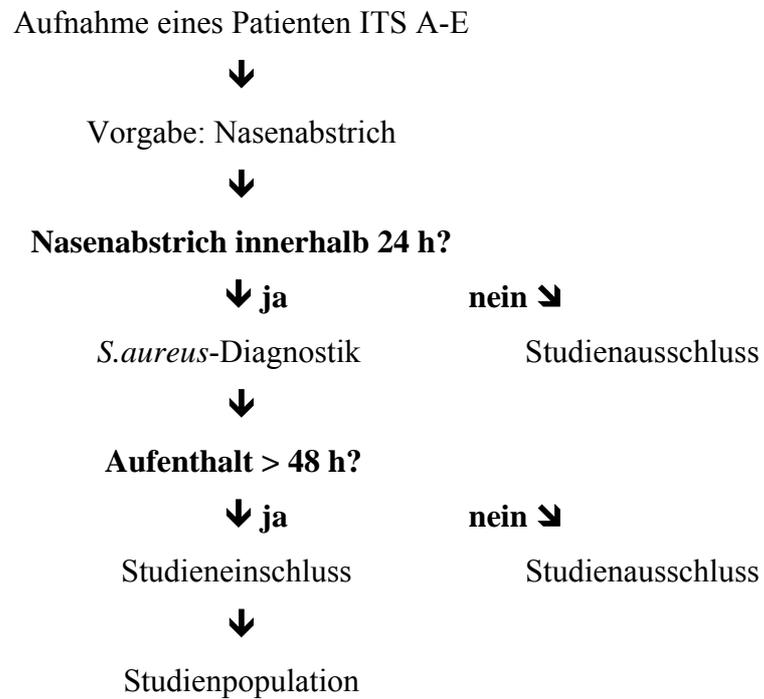
**August 2001 - April 2002**

**Mai 2002 - Juni 2003**

**Abbildung 1:** zeitlicher Ablauf der Datenerhebung

## 2.2 *S.aureus*-Screening bei Aufnahme und Patientenauswahl

Während der SIR3-Studie bestand für die beteiligten Intensivstationen die Vorgabe durch das Hygiene-Institut des Universitätsklinikums, bei jedem neu aufgenommenen Patienten zeitnah zur tatsächlichen Verlegung auf die ITS, spätestens jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden, einen Nasenabstrich zur *S.aureus*-Diagnostik abzunehmen. Die Durchführung der Nasen-Abstriche bei Aufnahme wurde von den jeweils für den Patienten zuständigen Pflegern / Schwestern der Stationen übernommen. Von der Datenerhebung für die Studie wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen nicht innerhalb 24 Stunden ein Nasenabstrich durchgeführt wurde und / oder deren Aufenthaltsdauer auf der jeweiligen ITS weniger als 48 Stunden betrug (Abbildung 2). Grund für diese Einschränkung sind folgende Hypothesen: In dieser Arbeit sollte der MRSA-Trägerstatus von Patienten bei deren Aufnahme auf die ITS erhoben werden. Ein aus einem später als in den ersten 24 Stunden durchgeführten Nasenabstrich ermittelter MRSA-Trägerstatus könnte dagegen bereits Ausdruck einer auf der ITS erfolgten MRSA-Transmission sein. Der MRSA-Status eines Patienten bei Aufnahme hängt zwar von der bisherigen Krankengeschichte ab, langliegende Patienten sind jedoch häufiger bereits bei Aufnahme MRSA-positiv als kurzliegende<sup>103</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, eine nosokomiale Infektion zu entwickeln ist bei einem Aufenthalt unter 48 Stunden gering, da die Patienten nur kurz dem Risiko einer Infektion ausgesetzt sind. Bei einer neu erworbenen Infektion und demzufolge verschlechtertem Allgemeinzustand würde sich der Aufenthalt auf über 48 Stunden verlängern. Patienten, die maximal 48 Stunden auf einer ITS liegen, sogenannte Kurzlieger, nehmen weniger am Geschehen auf den Stationen teil als Langlieger. Kurzlieger sind weniger schwer krank und benötigen weniger intensive Pflege. Bei ihnen sind weniger invasive Maßnahmen für Therapie und Überwachung der Vitalparameter erforderlich. Sie haben demzufolge weniger intensiven Kontakt mit dem Pflegepersonal. Dadurch kommen sie kaum in Notfall-Situationen, in denen Kontakt mit dem medizinischen Stationspersonal stattfinden kann ohne vorherige die Keim-Transmission verhindernde Hygienemaßnahmen (hygienische Händedesinfektion) mit der möglichen Folge einer MRSA-Kolonisation oder -Infektion.



**Abbildung 2:** Algorithmus Patientenaufnahme ITS bis Einschluss in Studienpopulation

### 2.3 Beschreibung der Intensivstationen

Auf folgenden Intensivstationen A bis E wurden Abstriche entnommen (Tabelle 2.1):

**Tabelle 2.1:** beteiligte Intensivstationen

ITS	Fachrichtung	Bettenzahl
A	internistische Intensivstation	24 Betten
B	interdisziplinäre Intensivstation	11 Betten
C	interdisziplinäre Intensivstation	14 Betten
D	chirurgische Intensivstation	10 Betten
E	neurochirurgische Intensivstation	12 Betten

ITS = Intensivstation

---

Station A ist eine medizinische ITS unter internistischer Leitung, auf der hauptsächlich kardiologische und nephrologische Patienten behandelt werden. Die Patienten sind überwiegend in Einbettzimmern, teilweise auch in Zweibettzimmern untergebracht.

Auf Station B, einer interdisziplinären ITS unter anästhesistischer Leitung, werden hauptsächlich kardiochirurgische und sehr viele kurz liegende, Patienten behandelt, die ausschließlich in Zweibettzimmern untergebracht sind <sup>102</sup>.

Station C, eine interdisziplinäre ITS, wird ebenfalls anästhesistisch geleitet. Es werden viele Patienten mit septischem Multiorganversagen von chirurgischen Kliniken (Allgemein-, Transplantations-, Unfall- Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie) verlegt. Zudem werden Patienten mit ARDS bei Multiorganversagen aus Krankenhäusern des gesamten Bundesgebiets zugewiesen, da die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) angewendet werden kann. Die Patienten sind ausschließlich in Zweibettzimmern untergebracht.

Station D ist eine chirurgische ITS unter chirurgischer Leitung, auf der hauptsächlich bauch- und unfallchirurgische Patienten behandelt werden. Zwar ist der Anteil an Kurzliegern ähnlich wie auf den Stationen A, C und E, jedoch gibt es auf dieser Station im Vergleich aller fünf Stationen die meisten Patienten mit einer 48 Stunden nur knapp überschreitenden Liegedauer. Die Unterbringung erfolgt ausschließlich in Zweibettzimmern.

Auf Station E, einer neurochirurgischen ITS unter anästhesistischer und neurochirurgischer Leitung, werden viele in ihrer bisherigen Anamnese nicht stationär aufgenommene Patienten aufgrund akuter intrakranieller Ereignisse wie Polytrauma, Subarachnoidalblutung oder Hirntumor behandelt. Die Patienten sind ausschließlich in Einbettzimmern untergebracht.

Die Strukturen aller beteiligten Stationen blieben vom Beginn der Datenerhebung (Phase I) über das screeningfreie Intervall hinweg (August 2001 bis Mai 2002) bis zum Ende der Datenerhebung (Phase II) unverändert.

## 2.4 Patientendaten

### 2.4.1 Datenerhebung

Die erforderlichen Daten wurden den Aufzeichnungen der Krankenakten entnommen, einschließlich dort erfasster Vorbefunde, Arztbriefe, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle und Laborbefunde. Die Stammdaten der Patienten wurden anonymisiert. In Phase I wurden die Patientendaten mit einem für die SIR3-Studie entwickelten Datenerfassungsprogramm zur

---

bettseitigen patientenbasierten Surveillance auf Intensivstationen (SIRget) erfasst. Für die spezielle Fragestellung dieser Arbeit wurde aus dem Datenerfassungsprogramm SIRget ein Erfassungsbogen mit den relevanten Parametern extrahiert. In Phase II wurden nur Daten von Patienten mit MRSA-positivem Aufnahme-Screening erfasst, sofern diese den Erfassungskriterien der SIR-3-Studie entsprachen. Die Daten aller in Phase II aufgenommenen Patienten wurden retrospektiv erhoben.

## 2.4.2 Aufnahmedaten und Erfassungsbogen

Für jeden Fall-Patienten wurde ein Erfassungsbogen angelegt (Anhang 1). Neben den Stammdaten wurden umfangreiche Aufnahmedaten registriert, von denen als Arbeitshypothese angenommen wurde, dass sie für einen positiven MRSA-Befund verantwortliche Einflussfaktoren sein könnten. Da die Anamnese-Erhebung auf ITS im klinischen Alltag oft erschwert ist, wurden nur Daten erfragt, deren Erhebung innerhalb der ersten 24 Stunden unter den auf ITS allgemein üblichen Aufnahmebedingungen realistisch erschien. So wurden Diagnosen insgesamt 13 Diagnosegruppen zugeordnet. Die Anamnese-Erhebung auf ITS kann erschwert sein durch Aufnahme eines Patienten unter Notfall-Bedingungen, fehlende Ansprechbarkeit oder eingeschränkten Bewusstseinszustand des Patienten, wenn keine Angehörigen zur Anamnese-Erhebung zur Verfügung stehen oder Informationen über den Patienten nur aus Verlegungsunterlagen oder mündlich durch den einliefernden Notarzt und das Notarzt- oder Rettungswagen-Personal zu erhalten sind. Zusätzlich sind Anamnese-Daten aus Krankenakten vorangegangener Klinik-Aufenthalte nur bei Aufenthalten in derselben Klinik erhältlich, dies in der Regel jedoch nicht in den ersten 24 Stunden.

### 2.4.2.1 Beschreibung der erhobenen Parameter

**Patienten-Nummer:** studieninterne, individuelle Patientennummer.

**Geburtsdatum:** Tag, Monat, Jahr.

**Alter:** Angabe in Jahren.

**Geschlecht:** männlich / weiblich.

**Aufnahme Krankenhaus:** Datum, an dem die Aufnahme in das Krankenhaus erfolgte.

**Aufnahme ITS:** Datum, an dem die Aufnahme auf die den Nasenabstrich durchführende ITS erfolgte.

**Entlassungsdatum:** Entlassungsdatum von der ITS, auf der die Abstrich-Entnahme erfolgte. Erforderlich zur Feststellung, ob die Aufenthaltsdauer > 48 Stunden betrug.

---

**ITS:** ITS, auf der die Abstrich-Entnahme erfolgte, verschlüsselt als ITS A bis E (siehe 2.3).

**Ort direkt vor Aufnahme:** letzter Ort, an dem sich der Patient direkt vor Aufnahme auf die ITS zur Diagnostik, Erstversorgung oder Operation befand: OP, Röntgen, 1.Hilfe.

**Aufnahme / Verlegung von:** gibt den letzten Aufenthaltsort des Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation an. Zur Auswahl stehen: zu Hause, Pflegeheim und Klinik. Trifft Klinik zu, wird genauer angegeben: aus einer anderen Klinik, innerhalb dieser Klinik, von peripherer Station dieser Klinik oder von einer anderen ITS dieser Klinik.

**Grund- und Aufnahmediagnosen:** Diagnosen, die in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS als Hauptdiagnosen gestellt wurden sowie Diagnosen, die in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS als Grunderkrankungen bekannt waren. In Anlehnung an die im Zusammenhang mit dem APACHE III-Score publizierten Diagnosen und -Gruppen von Knaus et al. wurden die Diagnosen 13 Diagnose-Gruppen zugeordnet (Anhang 2) <sup>104</sup>.

**Intubiert bei Aufnahme:** Angabe, ob der Patient in intubiertem Zustand aufgenommen wurde (ja / nein).

**Infektion bei Aufnahme:** Angabe, ob bei Aufnahme eine Infektion bestand (ja / nein).

**Aufnahme-SAPS II:** SAPS II = Simplified Acute Physiology Score. Der Aufnahme-SAPS II dient als prognostischer Score zur Beurteilung der Krankheitsschwere erwachsener Patienten bei Aufnahme auf eine ITS. Eine im SAPS II errechnete Mortalität X gibt an, dass statistisch gesehen X von 100 Patienten eines Patientenkollektivs sterben werden. Der SAPS II macht keine Aussage darüber, welche individuellen Patienten zu den Sterbenden bzw. den Überlebenden gehören werden. In Hinblick auf das Mortalitäts-Outcome der Gruppe der neu auf die ITS aufgenommenen Patienten hat der SAPS II als prognostischer Score eine große Verlässlichkeit. Die Erhebung des Scores erfolgt nach Ablauf der ersten 24 Stunden des Patienten-Aufenthaltes auf der ITS, da der definitionsgemäße Erfassungszeitraum für den Aufnahme-SAPS II die ersten 24 Stunden nach Aufnahme sind. Jeder Parameter muss ausgefüllt werden. Nicht vorhandene bzw. nicht abgenommene Werte müssen als Normalwerte eingegeben werden.

Der SAPS II wurde 1993 aus dem SAPS I entwickelt. Er beinhaltet 17 (ohne Glasgow Coma Scale 16) Variablen: 12 physiologische Parameter, das Alter, die Art der Aufnahme und 3 Variablen, die bestehende Grundkrankheiten erfassen (Anhang 2-4) <sup>105</sup>. Auf Intensivstationen wird der SAPS II häufig ohne Glasgow Coma Scale erhoben, da der Bewusstseinszustand bei sedierten Patienten nicht sicher bestimmt werden kann. Für seine Bestimmung wird keine Hauptdiagnose benötigt. Bei der Erhebung des Aufnahme-SAPS II werden den erhobenen

Werten und Diagnosen jeweils festgelegte Punkte zugeordnet und addiert (für die 12 physiologischen Parameter sind bei Mehrfachbestimmungen jeweils die schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 h nach Einweisung maßgeblich). Die Gesamtsumme des SAPS II (maximal 122 Punkte) wird mit einem speziellen Algorithmus in die Krankenhaus-Mortalität umgerechnet.

## 2.5 Labormethoden

Für den Nasenabstrich wurden mit steriler Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) angefeuchtete sterile Abstrichtupfer verwendet. Jeder Nasenabstrich wurde auf *S.aureus* getestet. Wurde *S.aureus* nachgewiesen, erfolgte die Testung der auf dem *mecA*-Gen beruhenden Oxacillin-Resistenz. Ergab die phänotypische Bestimmung einen positiven Befund, erfolgte die Bestätigung mit dem Nachweis des *mecA*-Gens über die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain-Reaction = PCR) (Abbildungen 3 und 4).

Untersuchungstag	Verarbeitung der Probe
1. Tag	Tupfer in TS-Bouillon über 24 h bei 36±1°C bebrütet
2. Tag	Verdünnungsausstriche auf Blut-, Mannit- und ORSAB-Agar über 24 h bei 36±1°C bebrütet
3. Tag	<p>Agglutinationstest zur Speziesidentifizierung von <i>S.aureus</i> (Staphaurex Plus®, Firma Murex)</p> <p style="text-align: center;">↓ wenn <i>S.aureus</i> phänotypisch nachgewiesen</p> <p>Agglutinationstest zur Testung auf Oxacillin-Resistenz (MRSA-Screen®, Firma Oxoid)</p> <p style="text-align: center;">↓ wenn MRSA phänotypisch nachgewiesen</p> <p>PCR zur <i>mecA</i>-Gen-Bestimmung</p>

TS = Trypton-Soja; ORSAB = Oxacillinresistenz-Screening-Agar-Basis; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

**Abbildung 3:** Beschreibung des Verfahrens zur *S.aureus*- und MRSA-Diagnostik

Unklare Reaktionen bei	Zusätzliche Untersuchungen
Verdünnungsausstrich auf Blut-, Mannit-Kochsalz- und ORSAB®-Agar (Firma Oxoid) ohne Reinkultur	2. Verdünnungsausstrich mit Ziel Subkultur auf Blut-Agar über 24 h bei 36±1°C
Agglutinationstest (Staphaurex Plus®, Firma Murex) ohne eindeutiges Testergebnis	2. Agglutinationstest (Slidex®, Firma bioMérieux) <u>Positive Reaktion:</u> <i>S.aureus</i> bestätigt <u>Negative Reaktion:</u> kein <i>S.aureus</i>
2. Agglutinationstest (Slidex®, Firma bioMérieux) ohne eindeutiges Testergebnis	Röhrchenkoagulase-Test (Plasma de lapin, Firma bioMérieux) <u>Positive Reaktion:</u> <i>S.aureus</i> bestätigt <u>Negative Reaktion:</u> kein <i>S.aureus</i>
Agglutinationstest (MRSA-Screen™, Firma Denka Seiken) ohne eindeutiges Testergebnis	BBL® Crystal MRSA ID System™ (Firma Becton Dickinson) <u>Positive Reaktion:</u> MRSA bestätigt <u>Negative Reaktion:</u> kein MRSA

ORSAB = Oxacillinresistenz-Screening-Agar-Basis; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

#### Abbildung 4: Vorgehen bei unklaren Reaktionen in der *S.aureus*- und MRSA-Diagnostik

### 2.5.1 Identifikation von *S.aureus*

#### 2.5.1.1 Verdünnungsausstriche auf Nährmedien

Zunächst wurden die Nasenabstriche in TS-Bouillon (TS = Trypton-Soja) angereichert und über 24 Stunden bei 36±1°C inkubiert. Von jedem angereicherten Abstrich wurde anschließend ein Verdünnungsausstrich auf 3 verschiedenen Nährmedien (Blut-Agar, Mannit-Kochsalz-Agar, ORSAB®-Agar (Fa. Oxoid, ORSAB = Oxacillinresistenz-Screening-Agar-Basis) angefertigt. Nach erneuter Inkubation über 24 Stunden bei 36±1°C erfolgte die Blick-Diagnostik Staphylokokken-verdächtiger einzelner Keimkolonien auf den drei Nährmedien: neben dem typischen gelben Aussehen der Kolonien auf Blut-Agar weist ein Farbumschlag des Mannit-Kochsalz-Agars von rosa zu gelb auf einen *S.aureus* hin, ein Keimwachstum auf der ORSAB®-Platte zeigt an, dass bei den gewachsenen Keimen eine Oxacillin-Resistenz vorliegt. Für alle weiteren Testungen wurden *S.aureus*-verdächtige Keimkolonien der Blutagar-Platte verwendet.

---

### 2.5.1.2 Latex-Agglutinationstest *Staphaurex Plus*®

Zur phänotypischen Bestätigung wurden Staphylokokken-verdächtige Kolonien mit dem Latex-Agglutinationstest *Staphaurex Plus*® (Firma Murex) nach Herstellerangaben untersucht. *Staphaurex Plus*® ist ein Schnelltest für die Identifizierung von *S.aureus*. Er basiert auf Reaktionen einer Testlösung mit dem für *S.aureus* charakteristischen clumping factor (= zellwandgebundene Koagulase), dem zellwandständigen Protein A, sowie den Zelloberflächenantigenen. Zeigte der Latex-Agglutinationstest *Staphaurex Plus*® kein eindeutig negatives oder positives Ergebnis, wurde ein zweiter Agglutinationstest (*Slidex*®, Firma bioMérieux) nach Herstellerangaben durchgeführt. Ergab auch der zweite Agglutinationstest kein eindeutig negatives oder positives Ergebnis, wurde der Plasmakoagulase-Test durchgeführt, mit dem die für *S.aureus* typische freie Koagulase nachgewiesen wird. Die Testlösung besteht aus Kaninchen-Citrat-Plasma (*Plasma de lapin*®, Firma bioMérieux). Zum Ausschluss von falsch positiven und falsch-negativen Ergebnissen werden bei diesem Test parallel eine Positivkontrolle (*S.aureus*, Laborstamm DSMZ 799) und eine Negativkontrolle (*S.epidermidis*, Laborstamm DSMZ 1798) mitgetestet.

### 2.5.2 Differenzierung in MSSA und MRSA – Bestimmung der Oxacillin-Resistenz und genotypische Diagnostik

Alle phänotypisch bestätigten *S.aureus*-Isolate wurden zur Differenzierung in Methicillin-sensible und Methicillin-resistente *S.aureus* auf das Vorliegen einer Oxacillin-Resistenz untersucht. Ein erster Verdacht auf einen MRSA bestand bereits, wenn auf der ORSAB-Platte ein Keimisolat gewachsen war. Zur phänotypischen MRSA-Bestätigung wurde ein weiterer Latex-Agglutinationstest zum Nachweis der PBP2'-Expression eines MRSA durchgeführt. Bei positivem Ergebnis erfolgte zusätzlich eine PCR zum Nachweis des *mecA*-Gens und somit zur genotypischen Bestätigung von MRSA. Für alle phänotypisch diagnostizierten *S.aureus* Keim-Isolate (MSSA und MRSA) erfolgte zur genotypischen Bestätigung der *S.aureus*-Diagnose eine PCR zum Nachweis des *femB*-Gens und des *fibrec*-Gens.

#### 2.5.2.1 Latex-Agglutinationstest *MRSA-Screen*™

Der Latex-Agglutinationstest *MRSA-Screen*™ (Firma Denka Seiken) wurde nach Herstellerangaben durchgeführt. Als Testprinzip verwendet dieser Schnelltest weiße Latexpartikel, die mit monoklonalen Antikörpern gegen das Protein PBP2' beladen sind.

---

Er basiert auf Reaktion der monoklonalen Antikörper mit dem für MRSA charakteristischen penicillin-bindenden Protein (PBP2') unter Bildung sichtbarer Agglutinate. Zum Ausschluss von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen wurden bei diesem Test parallel eine Positivkontrolle (MRSA, Laborstamm ATCC 43300) und eine Negativkontrolle (*S.aureus*, Laborstamm DSMZ 799) mitgetestet.

Bei nicht eindeutig negativem oder positivem Ergebnis im Latex-Agglutinationstest wurde der MRSA-Bestätigungstest *BBL Crystal MRSA-ID-System*™ (Firma Becton Dickinson) nach Herstellerangaben durchgeführt<sup>106</sup>. Bestandteile dieses Tests sind ein Fluoreszenz-Indikator, eine gelösten Sauerstoff enthaltende „MRSA ID-Bouillon“ und Oxacillin. In Gegenwart von Sauerstoff werden Emissionen des Fluoreszenz-Indikators gelöscht, so dass eine Fluoreszenz nicht nachweisbar ist (kein MRSA-Nachweis). Sind jedoch zusätzlich in Oxacillin wachsende und somit aktiv atmende Mikroorganismen anwesend, verbrauchen diese den Sauerstoff der Test-Bouillon. Dadurch bleiben die Emissionen des Fluoreszenz-Indikators bestehen, und die Fluoreszenz kann mit einer UV-Lichtquelle nachgewiesen werden.

### **2.5.2.2 *mecA*-Gen-Bestimmung mittels PCR**

MRSA-verdächtige Kolonien wurden mittels PCR auf das Vorhandensein des *mecA*-Gens (533 bp) untersucht. Die hierfür erforderliche DNA-Isolierung aus den Keimisolaten erfolgte mit dem Test-Kit *Easy-DNA*™ (Firma Invitrogen) nach Herstellerangaben. Der PCR-Ansatz wurde mit dem *DyNAzyme*™ DNA-Polymerase-Kit (Firma Finnzymes) durchgeführt. Es wurden die Primer *mecA1* (5'-AAA ATC gAT ggT AAA ggT Tgg C) und *mecA2* (5'-AgT TCT gCA gTACCg gAT TTg C) (Firma TIB-Molbiol) eingesetzt. Die Dokumentation wurde mit dem System *Gel Doc 2000* (Firma Biorad) durchgeführt. Der PCR-Marker Hyperladder IV (Firma Bioline) diente als Größenstandard. Als Positivkontrolle (MRSA) wurden der Laborstamm ATCC 43300 und als Negativkontrolle (MSSA) der Laborstamm DSMZ 799 mitgetestet.

---

## 2.6 Studiendesign

### 2.6.1 Fall-Kontroll-Studie

Für diese Arbeit wurde das Design einer Risikofaktoren-Analyse per Fall-Kontroll-Studie gewählt. Hiermit kann untersucht werden, ob ein bestimmter Risikofaktor in zwei Gruppen (Gruppe der Fälle und Gruppe der Kontrollen) unterschiedlich verteilt ist. Es handelt sich dabei um die retrospektive Untersuchung einer Stichprobe, die aus Fällen besteht (beispielsweise MRSA-positive Patienten), und einer Stichprobe, die aus Kontrollen besteht (beispielsweise MRSA-negative Patienten). Für beide Gruppen wird ermittelt, ob in der Vergangenheit eine Exposition gegenüber potentiellen Risikofaktoren vorlag. Findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, kann davon ausgegangen werden, dass eine Korrelation zwischen Risikofaktor und Erkrankung (oder bestimmtem Merkmal) der Fall-Patienten vorliegt. Keinesfalls kann auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung geschlossen werden<sup>107</sup>.

### 2.6.2 Gruppen-Zuordnungen der Fall-Kontroll-Studie

Zur Analyse möglicher Risikofaktoren für den Status, bei Aufnahme MRSA- oder *S.aureus*-positiv zu sein und zur Analyse der Fragen, ob sich *S.aureus*-positive Patienten von *S.aureus*-negativen Patienten unterscheiden und ob sich MRSA-positive Patienten von MRSA-negativen oder *S.aureus*-positiven Patienten unterscheiden, wurden innerhalb der Studienpopulation folgende Fall-Kontroll-Gruppen betrachtet:

Für die Grundgesamtheit aller neu auf eine der fünf Intensivstationen aufgenommenen Patienten wurden zwei verschiedene Fall-Kontroll-Zuordnungen vorgenommen

1. MRSA-positive Patienten zu MRSA-negativen Patienten
2. *S.aureus*-positive Patienten zu *S.aureus*-negativen Patienten

Für die Grundgesamtheit aller bei Aufnahme *S.aureus*-positiven Patienten wurde eine weitere Fall-Kontroll-Zuordnung vorgenommen

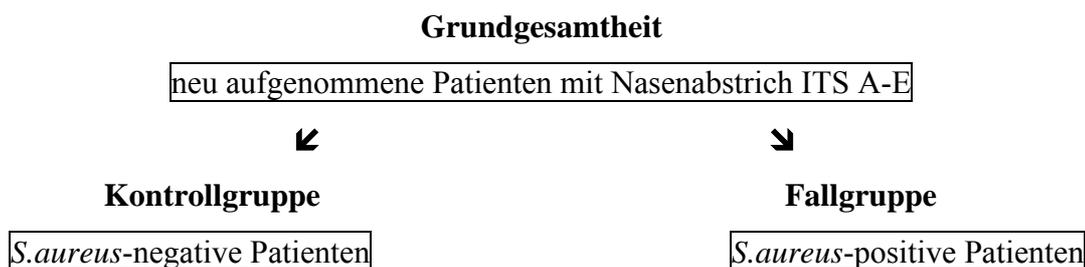
3. MRSA-positive Patienten in der Gruppe der *S.aureus*-positiven Patienten zu MSSA-positiven Patienten in der Gruppe der *S.aureus*-positiven Patienten.

#### 2.6.2.1 *S.aureus* in der Gruppe aller Patienten

Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen *S.aureus* nachgewiesen wurde, wurden der Fallgruppe

*S.aureus*-positiv zugeordnet. Durch diese Definition schließt die Fallgruppe auch Patienten ein, in deren Aufnahme-Nasenabstrich MRSA nachgewiesen wurde.

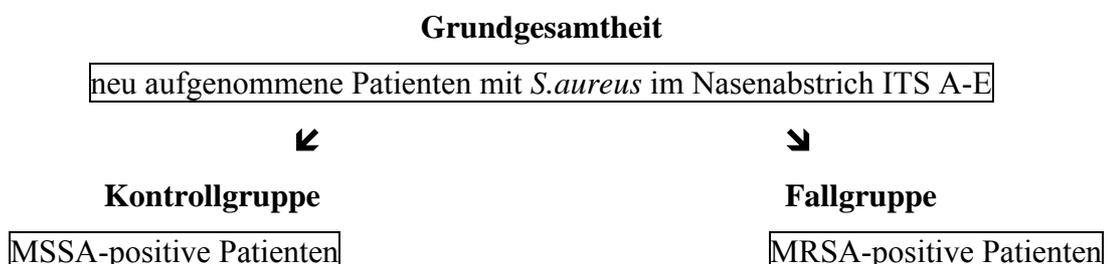
Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen kein *S.aureus* nachgewiesen wurde, wurden der Kontrollgruppe *S.aureus*-negativ zugeordnet (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome *S.aureus* bei Aufnahme

### 2.6.2.2 MRSA in der Gruppe der Patienten mit *S. aureus*

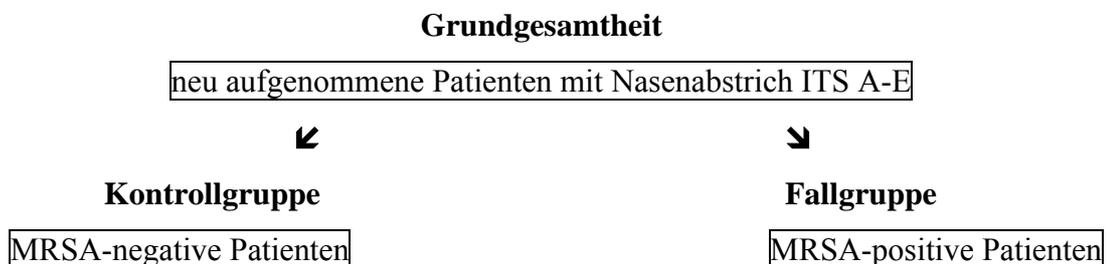
Die Grundgesamtheit der Patienten wurde reduziert auf alle bei Aufnahme *S.aureus*-positiven Patienten. Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen MRSA nachgewiesen wurde, wurden der Fallgruppe MRSA-positiv zugeordnet. Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen MSSA nachgewiesen wurde, wurden der Kontrollgruppe *S.aureus*-positiv zugeordnet (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome MRSA bei Patienten mit *S.aureus* bei Aufnahme

### 2.6.2.3 MRSA in der Gruppe aller Patienten

Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen MRSA nachgewiesen wurde, wurden der Fallgruppe MRSA-positiv zugeordnet (Outcome MRSA). Patienten, die länger als 48 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen lagen, einen Aufnahme-Nasenabstrich erhielten und bei denen kein MRSA nachgewiesen wurde, wurden der Kontrollgruppe MRSA-negativ zugeordnet. Durch diese Definition schließt die Kontrollgruppe auch Patienten ein, in deren Aufnahme-Nasenabstrich MSSA nachgewiesen wurde (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Gruppenzuordnung Fall-Kontrollstudie nach Outcome MRSA bei Aufnahme

## 2.7 Statistische Methoden

### 2.7.1 Verwendete Software

Alle Analysen wurden mit den Statistikprogrammen SPSS 12.0G für Windows und EpiInfo 6.01 durchgeführt.

### 2.7.2 Beschreibende Statistik für die Grundgesamtheit

Zunächst erfolgte die beschreibende Statistik aller erhobener Parameter in der Grundgesamtheit aller Patienten. Für die beschreibende Statistik wurden folgende Kenngrößen berechnet<sup>107</sup>:

1. für binäre Variablen: Anzahl und der prozentualer Anteil an der Grundgesamtheit
2. für alle kontinuierlichen Variablen: Mittelwert und Standardabweichung, sowie Median und Spannweite (range, d.h. Minimum bis Maximum).

Für den Vergleich der Daten aus Phase I und Phase II wurden die Aufnahmezahlen der Intensivstationen pro Phase und innerhalb der Phasen pro Monat berechnet und miteinander

---

verglichen. Ebenso wurden die Zahlen der in Phase I und II in die Studienpopulation eingeschlossenen MRSA-Fälle für beide Phasen pro Monat berechnet.

### 2.7.3 Uni- und multivariate Analysen

Für jede der drei Fall-Kontroll-Gruppenzuordnungen (Outcome-Variablen)

1. MRSA-positiv bei Aufnahme in der Gruppe aller Patienten
2. *S.aureus*-positiv bei Aufnahme in der Gruppe aller Patienten
3. MRSA-positiv bei Aufnahme in der Gruppe der Patienten mit *S.aureus* bei Aufnahme

wurde sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse durchgeführt.

#### 2.7.3.1 Univariate Analyse

Für alle binären Variablen (Variablen mit zwei Ausprägungen) wurde in der univariaten Analyse das Odds-Ratio (OR, Chancen-Verhältnis) mit dem 95% Konfidenzintervall (CI 95 für OR) berechnet und zusätzlich der p-Wert des Exakten Tests nach Fisher angegeben.

Für alle kontinuierlichen Variablen wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Bei Vorliegen der Normalverteilung erfolgte die Überprüfung der Signifikanz von Unterschieden zwischen Fällen und Kontrollen mit dem t-Test, bei Nichtvorliegen der Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U Test<sup>107</sup>. Angegeben wurden der Median und die Spannweite (Range).

#### 2.7.3.2 Multivariate Analyse

Um die in den univariaten Analysen errechneten Risikofaktoren auf ihre Unabhängigkeit zu überprüfen, wurde eine logistische Regression mit schrittweise ablaufender Variablen-Selektion durchgeführt. In der logistischen Regressionsanalyse wurden alle Variablen berücksichtigt, die in den univariaten Analysen einen p-Wert  $< 0,3$  zeigten. Das Signifikanz-Niveau für die Aufnahme einer Variable in das logistische Regressions-Modell wurde auf  $p = 0,01$ , das Signifikanz-Niveau für die Entfernung einer Variable aus dem Modell wurde auf  $p = 0,05$  gesetzt. Um die Güte der errechneten Vorhersage für die finalen Modelle zu messen, wurden außerdem durch Auftragen von Spezifität- und Sensitivität-Wertepaaren die ROC-Kurven (ROC = receiver operating characteristics) erstellt und jeweils die Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) berechnet.

---

#### 2.7.4 Sensitivitätsanalyse

Für die MRSA-positiven Patienten in der Gruppe aller Patienten wurden die Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse zusätzlich auf ihre Sensitivität und Spezifität hin untersucht. Ziel dieser Analyse war es, eine möglichst hohe Sensitivität bei ebenfalls akzeptierbarer Spezifität auszuwählen. Zum Vergleich des Ergebnisses wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse mit dem Parameter Alter durchgeführt.

#### 2.7.5 Literaturrecherche und Bewertung von MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich der Praxisrelevanz

Es erfolgte eine Literaturrecherche

1. zu untersuchten potentiellen und ermittelten Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Klinik- oder ITS-Aufnahme und
2. zu ermittelten Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA während eines Klinikaufenthaltes.

Für die Recherche wurde über die Pubmed-Datenbank mit einer Limitierung auf die Jahre 1996-2006 gesucht. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Artikel beschränkt. Artikel aus dem Bereich der Zahn- und Veterinärmedizin wurden ausgeschlossen. Folgende Stichworte wurden kombiniert: *S.aureus*, MRSA, admission, screening, risk factor, carriage. Die Literaturverzeichnisse recherchierter Artikel zum Thema wurden zudem auf weiterführende Literatur überprüft. Die ermittelten Artikel wurden auf ihre Relevanz bezüglich der oben genannten Themen geprüft.

Weiterhin erfolgte eine Bewertung von MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich der Praxisrelevanz (zügige, zuverlässige Erhebbarkeit innerhalb von 24 Stunden):

1. der in den aktuellen Empfehlungen des RKI genannten Risikofaktoren für ein selektives MRSA-Screening und
2. der in den recherchierten Studien ermittelten Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibende Statistik

#### 3.1.1 Eingeschlossene Patienten

In Phase I wurden insgesamt 7.269 Patienten auf den fünf Intensivstationen aufgenommen. Bedingt durch das Einschlusskriterium Aufenthaltsdauer > 48 Stunden wurden von der Grundgesamtheit der neu aufgenommenen Patienten ohne Liegedauerbeschränkung 25,8 % (1.876 Patienten) in die Analyse einbezogen. Im Stationsvergleich erfüllten auf ITS A, C, D und E 28 % bis 37 % der Patienten das Einschlusskriterium, auf der Station B waren es 9%. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der ausgeschlossenen Patienten beträgt 1,3 Tage. Bei 858 (45,7 %) der 1.876 Patienten mit einer Aufenthaltsdauer > 48 Stunden war das zweite Einschlusskriterium Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden erfüllt. Auf den einzelnen Stationen erhielten 13,5 % bis 66,3 % der 1.876 Patienten einen Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden: der Anteil der Patienten mit Nasenabstrich liegt auf ITS A, C und E über 40 % (46 % bis 66 %) und auf ITS B und D unter 20 % (14 % und 18 %) (Tabelle 3.1).

**Tabelle 3.1:** Phase I: neu aufgenommene Patienten ohne Liegedauerbeschränkung / Patienten mit Aufenthaltsdauer > 48 h / Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24 h

ITS	Neu aufgenommene Patienten ohne Liegedauerbeschränkung	Patienten mit Aufenthaltsdauer > 48 h (% von Patienten ohne Liegedauerbeschränkung)	Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24 h (% von Patienten mit Aufenthaltsdauer > 48 h)
A	1984	630 (31,8)	292 (46,4)
B	1845	171 (9,2)	23 (13,5)
C	966	356 (36,9)	207 (58,2)
D	1048	292 (27,9)	53 (18,2)
E	1426	427 (29,9)	283 (66,3)
alle	7269	1876 (25,8)	858 (45,7)

### 3.1.2 Nachweis von *S.aureus* und MRSA

Bei 259 Patienten (30,2 %) der 858 Patienten mit Nasenabstrich in Phase I wurde *S. aureus* nachgewiesen. Davon handelte es sich bei 249 dieser Patienten um MSSA und bei 10 (3,9 %) um MRSA (Tabelle 3.2). In den 14 Monaten von Phase II wurden 17 MRSA-positive Patienten in die Analyse eingeschlossen (Tabelle 3.4).

**Tabelle 3.2:** Phase I: Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden

ITS	Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24h	Patienten mit <i>S.aureus</i> -Nachweis (% von Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24h)	Patienten mit MRSA-Nachweis (% von Patienten mit Nasenabstrich innerhalb 24h)
A	292 (46,4)	95 (32,5)	5 (1,7)
B	23 (13,5)	4 (17,4)	0 (0)
C	207 (58,2)	46 (22,2)	4 (1,9)
D	53 (18,2)	8 (15,1)	0 (0)
E	283 (66,3)	106 (37,5)	1 (0,4)
alle	858 (45,7)	259 (30,2)	10 (1,7)

### 3.1.3 Vergleich der Daten aus Phase I und Phase II

Die Zahl der neu aufgenommenen Patienten ohne Liegedauerbeschränkung lag in den 18 Monaten der ersten Datenerhebungs-Phase bei 7.269 und in den 14 Monaten der zweiten Phase bei 5.991. Umgerechnet auf eine Angabe pro Monat ergeben sich für die fünf Intensivstationen zusammengefasst in Phase I 404 und in Phase II 428 Patienten pro Monat, entsprechend einer Steigerungsrate der Aufnahmezahlen um 6 %. Der Stationsvergleich zeigt für ITS A, C, D und E eine Steigerungsrate zwischen 7 und 10 %, auf Station B wurden dagegen 4 % weniger Patienten pro Monat aufgenommen (Tabelle 3.3).

**Tabelle 3.3:** Vergleich der Aufnahmezahlen von ITS A-E in Phase I und II

Station	Patienten* / Phase		Patienten* / Monat	
	Phase I	Phase II	Phase I	Phase II (+/- x %)
A	1984	1701	110	122 (+ 10,0 %)
B	1845	1384	103	99 (- 3,9 %)
C	966	832	54	59 (+ 9,3 %)
D	1048	887	58	63 (+ 6,9 %)
E	1426	1187	79	85 (+ 7,6 %)
alle	7269	5991	404	428 (+ 5,9 %)

\* neu aufgenommene Patienten ohne Liegedauerbeschränkung

Die Zahlen der in Phase I und II in die Studienpopulation eingeschlossenen MRSA-Fälle (Tabelle 3.4) zeigen im Vergleich sowohl pro gesamte Phase als auch pro Monat eine Zunahme der MRSA-Fälle: auf den fünf Intensivstationen wurden in Phase I 0,56 Fälle pro Monat in die Studienpopulation eingeschlossen, in Phase II verdoppelte sich die Zahl auf 1,21 Fälle pro Monat. Der Stationsvergleich zeigt für ITS A eine gleichbleibende Fallzahl und für die anderen vier Stationen eine Steigerung der Fallzahlen (Tabelle 3.4).

**Tabelle 3.4:** Vergleich der in die Studie eingeschlossenen MRSA Fälle in Phase I und II

Station	MRSA-Fälle* / Phase		MRSA-Fälle* / Monat	
	Phase I	Phase II	Phase I	Phase II
A	5	4	0,28	0,29
B	0	2	0	0,14
C	4	6	0,22	0,43
D	0	3	0	0,21
E	1	2	0,06	0,14
alle	10	17	0,56	1,21

\* in die Studienpopulation eingeschlossene MRSA Fälle; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

### 3.1.4 Variablenausprägung in der Studienpopulation

Insgesamt wurde eine Studienpopulation von 875 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Bei 276 (31,5 %) Patienten wurde im Aufnahme-Nasenabstrich *S.aureus* nachgewiesen. Die Weiterdifferenzierung der *S.aureus*-Isolate ergab bei 27 Patienten MRSA, bei den übrigen 249

Patienten handelte es sich um MSSA (Tabelle 3.5b). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 56 Jahren. Die mittlere Liegedauer betrug 15 Tage. 42 % der Patienten waren weiblich. Der Aufnahme-SAPS II (ohne Glasgow Coma Scale) lag im Median bei 37 von 137 maximal möglichen Punkten. 48 % waren bei Aufnahme intubiert, eine Infektion bei Aufnahme lag bei 22 % der Patienten vor. 0,2 % der Patienten kamen aus einem Pflegeheim, 30 % wurden direkt von zu Hause aufgenommen. Aus einer Klinik kamen 70 % der Patienten, und zwar 30 % aus anderen Kliniken und 40 % aus derselben Klinik. Von den hausintern auf eine ITS verlegten Patienten lagen 35 % vor der Verlegung auf einer peripheren Station und 5 % auf einer anderen ITS. 40 % der Patienten befanden sich direkt vor Aufnahme auf eine der fünf Intensivstationen im OP. Als häufigste Grund- oder Aufnahmeerkrankung hatten 46 % der Patienten kardiologische Erkrankungen, gefolgt von neurologischen Erkrankungen (33 %), pulmonalen (24 %), gastrointestinalen (19 %), metabolischen (17 %) und renalen Erkrankungen (15 %). Am seltensten wurde eine Sepsis diagnostiziert (3 %). (Tabellen 3.5a und 3.5b)

**Tabelle 3.5a:** Beschreibende Statistik der 875 Patienten aus Phase I und II: kontinuierliche Variablen

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert (+/- Standardabweichung)</b>	<b>Median (Minimum-Maximum)</b>
Alter (Jahre)*	56,4 (18,2)	60,0 (1 - 100)
Liegedauer (Tage)*	15,2 (15,9)	10 (2 - 184)
Aufnahme-SAPS II (ohne GCS)*	37 (19,2)	35 (0 - 92)

\* Variable nicht normalverteilt, im Kolmogorov-Smirnov-Test  $p < 0,05$ ; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score

**Tabelle 3.5b:** Beschreibende Statistik der 875 Patienten aus Phase I und II: binäre Variablen

<b>Variable</b>	<b>Anzahl (%)</b>
MRSA bei Aufnahme	27 (3,1)
<i>S.aureus</i> bei Aufnahme	276 (31,5)
Geschlecht (männlich)	504 (57,6)
Intubiert bei Aufnahme	420 (48,0)
Infektion bei Aufnahme	190 (21,7)
Ort direkt vor Aufnahme: OP	349 (39,9)
Ort direkt vor Aufnahme: Röntgen	3 (0,3)
Ort direkt vor Aufnahme: 1. Hilfe	108 (12,3)
Aufnahme von zu Hause	261 (29,8)
Aufnahme aus Pflegeheim	2 (0,2)
Aufnahme aus einer Klinik	610 (69,7)
Aufnahme aus anderer Klinik	256 (29,3)
Verlegung innerhalb Klinik	354 (40,5)
Verlegung innerhalb Klinik von peripherer Station	313 (35,8)
Verlegung innerhalb Klinik von anderer ITS	41 (4,7)
GD oder AD Kardiologische Erkrankungen	398 (45,5)
GD oder AD Pulmonale Erkrankungen	213 (24,3)
GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen	163 (18,6)
GD oder AD Neurologische Erkrankungen	288 (32,9)
GD oder AD Sepsis	23 (2,6)
GD oder AD Schädel-Hirn-Trauma	88 (10,1)
GD oder AD Polytrauma	79 (9,0)
GD oder AD Metabolische Erkrankungen	146 (16,7)
GD oder AD Gefäßchirurgie	47 (5,4)
GD oder AD Neurochirurgie	70 (8,0)
GD oder AD Renale Erkrankungen	127 (14,5)
GD oder AD Maligne Erkrankungen	57 (6,5)
GD oder AD Andere Erkrankungen	77 (8,8)

MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*; ITS = Intensivstation; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose

## 3.2 Uni- und multivariate Analysen

### 3.2.1 *S.aureus* in der Gruppe aller Patienten

#### 3.2.1.1 Univariate Analyse *S.aureus* in der Gruppe aller Patienten

Zunächst wurden die Patienten mit *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme (MRSA- oder MSSA-positive Patienten) gesondert betrachtet und in einer univariaten Analyse mit den Patienten ohne *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme verglichen. 30,2 % der in Phase I gescreenten Patienten waren *S.aureus*-positiv. Die Gruppe der *S.aureus*-positiven Patienten (n = 276) unterschied sich von der Gruppe der *S.aureus*-negativen Patienten (n = 599) in folgenden Variablen signifikant (Tabelle 3.6): Die Chance bei Aufnahme *S.aureus*-positiv zu sein war für männliche Patienten (OR 1,36; CI 95 1,02-1,82), Patienten, die von zu Hause aufgenommen wurden (OR 1,40; CI 95 1,03-1,91) und für Patienten mit einer neurologischen Erkrankung als Grund- oder Aufnahmediagnose (OR 1,40; CI 95: 1,04-1,88) signifikant erhöht. Dagegen war die Chance bei Aufnahme *S.aureus*-positiv zu sein signifikant niedriger für Patienten, die aus einer Klinik aufgenommen wurden (OR 0,70; CI 95 0,52 - 0,95).

**Tabelle 3.6:** Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening und Aufenthaltsdauer > 48 h (n = 875), stratifiziert nach *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme

Variable	<i>S.aureus</i> -negative Fälle° (n = 599)	<i>S.aureus</i> -positive Fälle° (n = 276)	p-Wert°	OR	CI 95 für OR
Alter (Jahre)*	60 (1-100)	60 (5-91)	0,084	-	-
Liegedauer (Tage)*	10 (2-184)	9 (2-79)	0,137	-	-
Aufnahme-SAPS II (ohne GCS)*	34 (0-92)	37 (0-92)	0,471	-	-
<b>Geschlecht (männlich)</b>	331 (55,3)	173 (62,7)	<b>0,040</b>	<b>1,36</b>	<b>1,02 - 1,82</b>
Intubiert bei Aufnahme	287 (47,9)	133 (48,2)	0,942	1,01	0,76 - 1,35

Fortsetzung Seite 43

Fortsetzung Tabelle 3.6

<b>Variable</b>	<b><i>S.aureus</i>- negative Fälle° (n = 599)</b>	<b><i>S.aureus</i>- positive Fälle° (n = 276)</b>	<b>p-Wert°</b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
Infektion bei Aufnahme	135 (22,5)	55 (19,9)	0,427	0,86	0,60 - 1,22
Ort direkt vor Aufnahme OP	245 (40,9)	104 (37,7)	0,374	0,87	0,65 - 1,17
Ort direkt vor Aufnahme Röntgen	2 (0,3)	1 (0,4)	1	1,08	0,10 -12,02
Ort direkt vor Aufnahme 1. Hilfe	68 (11,4)	40 (14,5)	0,223	1,32	0,87 - 2,01
<b>Aufnahme von zu Hause</b>	165 (27,5)	96 (34,8)	<b>0,032</b>	<b>1,40</b>	<b>1,03 - 1,91</b>
Aufnahme aus einem Pflegeheim	2 (0,3)	0 (0)	1	-	-
<b>Aufnahme aus einer Klinik</b>	432 (72,1)	178 (64,5)	<b>0,023</b>	<b>0,70</b>	<b>0,52 - 0,95</b>
Aufnahme aus anderer Klinik	182 (30,4)	74 (26,8)	0,300	0,84	0,61 - 1,15
Verlegung innerhalb Klinik	250 (41,7)	104 (37,7)	0,267	0,84	0,63 - 1,13
Verlegung innerhalb Klinik von peripherer Station	225 (37,6)	88 (31,9)	0,111	0,78	0,58 - 1,05
Verlegung innerhalb Klinik von anderer ITS	25 (4,2)	16 (5,8)	0,304	1,41	0,74 - 2,69
GD oder AD Kardiologische Erkrankungen	265 (44,2)	133 (48,2)	0,306	1,17	0,88 - 1,58
GD oder AD Pulmonale Erkrankungen	155 (25,9)	58 (21)	0,128	0,76	0,54 - 1,07

Fortsetzung Seite 44

Fortsetzung Tabelle 3.6

Variable	<i>S.aureus</i> - negative Fälle° (n = 599)	<i>S.aureus</i> - positive Fälle° (n = 276)	p-Wert°	OR	CI 95 für OR
GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen	118 (19,7)	45 (16,3)	0,262	0,79	0,54 - 1,16
<b>GD oder AD Neurologische Erkrankungen</b>	183 (30,6)	105 (38)	<b>0,030</b>	<b>1,40</b>	<b>1,04 - 1,88</b>
GD oder AD Sepsis	18 (3)	5 (1,8)	0,369	0,60	0,22 - 1,62
GD oder AD Schädel-Hirn-Trauma	54 (9)	34 (12,3)	0,147	1,42	0,90 - 2,24
GD oder AD Polytrauma	55 (9,2)	24 (8,7)	0,899	0,94	0,57 - 1,56
GD oder AD Metabolische Erkrankungen	92 (15,4)	54 (19,6)	0,143	1,34	0,93 - 1,94
GD oder AD Gefäßchirurgie	33 (5,5)	14 (5,1)	0,873	0,92	0,48 - 1,74
GD oder AD Neurochirurgie	46 (7,7)	24 (8,7)	0,594	1,15	0,68 - 1,92
GD oder AD Renale Erkrankungen	79 (13,2)	48 (17,4)	0,121	1,39	0,94 - 2,05
GD oder AD Maligne Erkrankungen	43 (7,2)	14 (5,1)	0,302	0,69	0,37 - 1,29
GD oder AD Andere** Erkrankungen	54 (9)	23 (8,3)	0,798	0,92	0,55 - 1,53

°Für kontinuierliche Variable sind die angegebenen Werte Median und (Minimum - Maximum), für quantitative Variable Anzahl und Prozent. Entsprechend sind die p-Werte des Mann-Whitney-U und des Fisher's Exakten-Tests angegeben; \* Variable nicht normalverteilt, Kolmogorov-Smirnov Test  $p < 0,05$ ; \*\* nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen wie Koagulopathie/Neutropenie/Thrombozytopenie, andere internistische Erkrankungen; OR = Odds-Ratio; CI 95 = 95 %-Konfidenz-Intervall; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose; MSSA = Methicillin-sensibler *S.aureus*, MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

### 3.2.1.2 Multivariate Analyse *S.aureus* in der Gruppe aller Patienten

Bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ergaben sich für das Outcome *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme in der Grundgesamtheit aller Patienten mit Nasenscreening und Aufenthaltsdauer > 48 h (n=875) keine signifikanten Parameter.

## 3.2.2 MRSA in der Gruppe der Patienten mit *S.aureus*

### 3.2.2.1 Univariate Analyse MRSA in der Gruppe der Patienten mit *S.aureus*

Für einen Vergleich der Patienten mit MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) und der Patienten mit MSSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 249) wurden nur die Patienten mit *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme berücksichtigt (n = 276). Beide Gruppen unterschieden sich in der univariaten Analyse in folgenden Variablen signifikant (Tabelle 3.7): Die bei Aufnahme MRSA-positiven Patienten (Median 63,7 Jahre) waren signifikant älter als die bei Aufnahme MSSA-positiven Patienten (Median 58,0 Jahre) ( $p < 0,01$ ). Niedriger war die Chance MRSA-positiv zu sein für Patienten, die von zu Hause aufgenommen wurden (OR 0,21; CI 95 0,06-0,72) und für Patienten mit einer neurologischen Erkrankung (OR 0,34; CI 95 0,12-0,92). Höher war die Chance MRSA-positiv zu sein bei Patienten mit einer Infektion bei Aufnahme (OR 2,67; CI 95 1,15 - 6,21), sowie bei Patienten mit einer kardiologischen Erkrankung (OR 2,81; CI 95 1,19-6,67), einer pulmonalen Erkrankung (OR 4,21; CI 95 1,85-9,57), einer gastrointestinalen Erkrankung (OR 4,35; CI 95 1,86-10,16), einer metabolischen Erkrankung (OR 3,94; CI 95 1,72-9,03), einer renalen Erkrankung (OR 3,94; CI 95 1,70-9,16) und bei Patienten mit einer anderen, nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörenden Erkrankung wie Koagulopathie/Neutropenie/Thrombozytopenie oder andere internistische Erkrankungen (OR 5,10; CI 95 1,88-13,84). Die bei Aufnahme MRSA-positiven Patienten zeigten einen Trend zu höheren, knapp nicht signifikanten Werten des Aufnahme-SAPS II (ohne GCS) (Median 42 Punkte) gegenüber den bei Aufnahme MSSA-positiven Patienten (Median 37 Punkte) ( $p = 0,051$ ). Eine ebenfalls in der Tendenz erhöhte, aber nicht signifikante Chance MRSA-positiv zu sein ergab sich bei Patienten mit einer Infektion bei Aufnahme (OR 2,18; CI 95 0,98-4,85), bei Patienten, die aus einer Klinik aufgenommen wurden (OR 2,62; CI 95 0,96-7,16) und bei Patienten, die innerhalb der Klinik verlegt wurden (OR 2,25; CI 95 1,01-5,01).

**Tabelle 3.7:** Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening, Aufenthaltsdauer > 48h und *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme (n = 276), stratifiziert nach MRSA-Nachweis bei Aufnahme

Variable	MSSA- positive Fälle (n = 249) <sup>°</sup>	MRSA- positive Fälle <sup>°</sup> (n = 27)	p-Wert <sup>°</sup>	OR	CI 95 für OR
<b>Alter (Jahre)*</b>	<sup>°</sup> 58,0 (5-92)	<sup>°</sup> 63,7 (30-89)	<b><sup>°</sup>0,008</b>		
Liegedauer (Tage)*	<sup>°</sup> 9,0 (2-79)	<sup>°</sup> 10,0 (3-38)	<sup>°</sup> 0,823		
<b>Aufnahme-SAPS II (ohne GCS)*</b>	<sup>°</sup> 37 (0-92)	<sup>°</sup> 42 (22-71)	<b><sup>°</sup>0,051</b>		
Geschlecht (männlich)	156 (62,7)	17 (63)	1,000	1,01	0,45 - 2,31
Intubiert bei Aufnahme	121 (48,6)	12 (44,4)	0,840	0,85	0,38 - 1,89
<b>Infektion bei Aufnahme</b>	45 (18,1)	10 (37)	<b>0,038</b>	<b>2,67</b>	<b>1,15 - 6,21</b>
Ort direkt vor Aufnahme OP	90 (36,1)	14 (51,9)	0,143	1,90	0,86 - 4,23
Ort direkt vor Aufnahme Röntgen	1 (0,4)	0 (0)	1,000		
Ort direkt vor Aufnahme 1. Hilfe	38 (15,3)	2 (7,4)	0,391	0,44	0,10 - 1,95
<b>Aufnahme von zu Hause</b>	93 (37,3)	3 (11,1)	<b>0,005</b>	<b>0,21</b>	<b>0,06 - 0,72</b>
Aufnahme aus Pflegeheim	0 (0)	0 (0)	1,000		
<b>Aufnahme aus einer Klinik</b>	156 (62,7)	22 (81,5)	<b>0,058</b>	<b>2,62</b>	<b>0,96 - 7,16</b>
Aufnahme aus anderer Klinik	67 (26,9)	7 (25,9)	1,000	0,95	0,39 - 2,35
<b>Verlegung innerhalb Klinik</b>	89 (35,7)	15 (55,6)	<b>0,059</b>	<b>2,25</b>	<b>1,01 - 5,01</b>

Fortsetzung Seite 47

Fortsetzung Tabelle 3.7

<b>Variable</b>	<b>MSSA- positive Fälle° (n = 249)</b>	<b>MRSA- positive Fälle° (n = 27)</b>	<b>p-Wert°</b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
Verlegung innerhalb Klinik von peripherer Station	75 (30,1)	13 (48,1)	0,080	2,15	0,97 - 4,80
Verlegung innerhalb Klinik von anderer ITS	14 (5,6)	2 (7,4)	0,661	1,34	0,29 - 6,25
<b>GD oder AD Kardiologische Erkrankungen</b>	114 (45,8)	19 (70,4)	<b>0,024</b>	<b>2,81</b>	<b>1,19 - 6,67</b>
<b>GD oder AD Pulmonale Erkrankungen</b>	45 (18,1)	13 (48,1)	<b>0,001</b>	<b>4,21</b>	<b>1,85 - 9,57</b>
<b>GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen</b>	34 (13,7)	11 (40,7)	<b>0,001</b>	<b>4,35</b>	<b>1,86 -10,16</b>
<b>GD oder AD Neurologische Erkrankungen</b>	100 (40,2)	5 (18,5)	<b>0,036</b>	<b>0,34</b>	<b>0,12 - 0,92</b>
GD oder AD Sepsis	4 (1,6)	1 (3,7)	0,405	2,36	0,25 -21,87
GD oder AD Schädel- Hirn-Trauma	33 (13,3)	1 (3,7)	0,220	0,25	0,03 - 1,92
GD oder AD Polytrauma	23 (9,2)	1 (3,7)	0,487	0,38	0,05 - 2,92
<b>GD oder AD Metabolische Erkrankungen</b>	42 (16,9)	12 (44,4)	<b>0,002</b>	<b>3,94</b>	<b>1,72 - 9,03</b>
GD oder AD Gefäßchirurgie	11 (4,4)	3 (11,1)	0,146	2,71	0,71 -10,37

Fortsetzung Seite 48

Fortsetzung Tabelle 3.7

<b>Variable</b>	<b>MSSA- positive Fälle° (n = 249)</b>	<b>MRSA- positive Fälle° (n = 27)</b>	<b>p-Wert°</b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
GD oder AD Neurochirurgie	20 (8)	4 (14,8)	0,271	1,99	0,63 - 6,33
<b>GD oder AD Renale Erkrankungen</b>	37 (14,9)	11 (40,7)	<b>0,002</b>	<b>3,94</b>	<b>1,70 - 9,16</b>
GD oder AD Maligne Erkrankungen	13 (5,2)	1 (3,7)	1,000	0,70	0,09 - 5,56

°Für kontinuierliche Variablen sind die angegebenen Werte Median und (Minimum - Maximum), für quantitative Variablen Anzahl und Prozent. Entsprechend sind die p-Werte des Mann-Whitney-U- und des Fisher's Exakten-Tests angegeben; \* Variable nicht normalverteilt, Kolmogorov-Smirnov Test  $p < 0,05$ ; \*\* nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen wie Koagulopathie/Neutropenie/Thrombozytopenie, andere internistische Erkrankungen; OR = Odds-Ratio; CI 95 = 95 %-Konfidenz-Intervall; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose; MSSA = Methicillin-sensibler *S.aureus*, MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

### 3.2.2.2 Multivariate Analyse MRSA in der Gruppe der Patienten mit *S.aureus*

Die multivariate logistische Regressionsanalyse für das Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme ( $n = 27$ ) in der Grundgesamtheit aller 276 Patienten mit *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme ergab folgende vier unabhängige Risikofaktoren: Grund- oder Aufnahmediagnosen Pulmonale Erkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, Metabolische Erkrankungen und Gefäßchirurgie (Tabelle 3.8): die Chance bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein ist für Patienten mit einer pulmonalen Erkrankung (OR 4,41; CI 95) 4,4-fach höher (siehe OR), für Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung 9,3-fach (OR 9,27; CI 95 2,20-13,65), für Patienten mit einer metabolischen Erkrankung 9,5-fach (OR 9,45; CI 95 2,25-12,38) und für Patienten mit einer gefäßchirurgischen Grund- oder Aufnahmediagnose 10,4-fach erhöht (OR 10,43; CI 95 1,89-13,24). Schützender Faktor ist dagegen die Aufnahme von zu Hause (OR 0,15; CI 95 0,04-0,63).

**Tabelle 3.8:** Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) in der Grundgesamtheit aller 276 Patienten mit *S.aureus*-Nachweis bei Aufnahme.

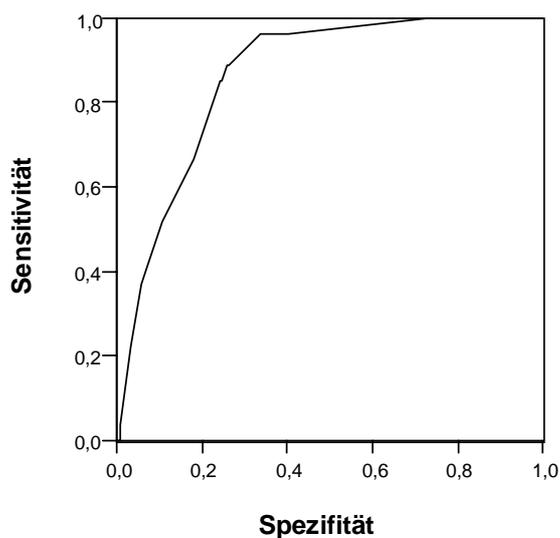
Variable	B	p-Wert	OR	CI 95 für OR
Aufnahme von zu Hause	-1,886	0,010	0,15	0,04 - 0,63
GD oder AD Pulmonale Erkrankungen	1,484	0,002	4,41	1,71 - 11,37
GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen	2,227	< 0,001	9,27	3,04 - 28,29
GD oder AD Metabolische Erkrankungen	2,246	< 0,001	9,45	3,12 - 28,61
GD oder AD Gefäßchirurgie	2,345	0,005	10,43	2,01 - 54,27
Konstante	-3,844	< 0,001	0,02	

Das logistische Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenselektion und einem Signifikanz-Niveau von  $p = 0,01$  für die Aufnahme einer Variable in das Modell und  $p = 0,05$  für die Entfernung einer Variablen aus dem Modell berücksichtigt alle Variablen mit einem p-Wert  $< 0,30$  in der univariaten Analyse.

B = Modellkoeffizient; OR = Odds ratio; CI 95 = 95%-Konfidenz-Intervall; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose

Mit den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten des logistischen Regressionsmodells wurde eine ROC-Kurve erstellt, deren Fläche unter der Kurve (= AUC) 0,867 beträgt (Abbildung 8).

**ROC-Kurve**



**Abbildung 8:** ROC-Kurve für das logistische Regressionsmodell (Tabelle 3.8). AUC = 0,867

### 3.2.3 MRSA in der Gruppe aller Patienten

#### 3.2.3.1 Univariate Analyse MRSA in der Gruppe aller Patienten

Zuletzt wurden die Patienten mit MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) mit den Patienten ohne MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 848) verglichen. In der univariaten Analyse unterschieden sich beide Gruppen bei folgenden Variablen signifikant (siehe Tabelle 3.9): die Patienten mit MRSA-Nachweis bei Aufnahme (Median 63,7 Jahre) waren signifikant älter als die Patienten ohne MRSA-Nachweis bei Aufnahme (Median 59,5 Jahre) (p = 0,03). Der Aufnahme-SAPS II (ohne Glasgow Coma Scale) war bei den MRSA-positiven Patienten signifikant höher (Median 42 Punkte) als bei den MRSA-negativen Patienten (Median 35) (p = 0,035). Die Chance MRSA-positiv zu sein war bei von zu Hause aufgenommenen Patienten signifikant niedriger (OR 0,29; CI 95 0,09-0,96). Signifikant höher war die Chance MRSA-positiv zu sein bei Patienten mit einer kardiologischen Erkrankung (OR 2,94; CI 95 1,27-6,79), einer pulmonalen Erkrankung (OR 3,01; CI 95 1,39-6,51), einer gastrointestinalen Erkrankung (OR 3,15; CI 95 1,43-6,92), einer metabolischen Erkrankung (OR 4,26; CI 95 1,95-9,31), einer renalen Erkrankung (OR 4,34; CI 95 1,96-9,58) und bei Patienten mit einer anderen, nicht zu den definierten Erkrankungsgruppen gehörenden Erkrankung (Koagulopathie / Neutropenie / Thrombozytopenie, andere Hämatologische Erkrankungen, andere internistische Erkrankungen) als Grund- oder Aufnahmediagnose (OR 3,89; CI 95 1,59-9,52). Eine in der Tendenz erhöhte, aber nicht signifikante Chance MRSA-positiv zu sein ergab sich bei Patienten mit einer Infektion bei Aufnahme (OR 2,18; CI 95 0,98-4,85).

**Tabelle 3.9:** Beschreibende Statistik aller Patienten mit Nasenscreening und Aufenthaltsdauer > 48 h (n=875), stratifiziert nach MRSA-Nachweis bei Aufnahme

Variable	MRSA-negative Fälle (n = 848) <sup>°</sup>	MRSA-positive Fälle <sup>°</sup> (n = 27)	p-Wert <sup>°</sup>	OR	CI 95 für OR
Alter (Jahre)*	<sup>°</sup> 59,5 (1-100)	<sup>°</sup> 63,7 (30-89)	<sup>°</sup> <b>0,030</b>	-	-
Liegedauer (Tage)*	<sup>°</sup> 10,0 (2-184)	<sup>°</sup> 10,0 (3-38)	<sup>°</sup> 0,855	-	-
Aufnahme-SAPS II (ohne GCS)*	<sup>°</sup> 35 (0-92)	<sup>°</sup> 42 (22-71)	<sup>°</sup> <b>0,035</b>	-	-

Fortsetzung Seite 51

Fortsetzung Tabelle 3.9

<b>Variable</b>	<b>MRSA- negative Fälle (n = 848)<sup>o</sup></b>	<b>MRSA- positive Fälle<sup>o</sup> (n = 27)</b>	<b>p-Wert<sup>o</sup></b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
Geschlecht (männlich)	487 (57,4)	17 (63)	0,693	1,26	0,57 - 2,79
Intubiert bei Aufnahme	408 (48,1)	12 (44,4)	0,845	0,86	0,40 - 1,87
<b>Infektion bei Aufnahme</b>	180 (21,2)	10 (37)	<b>0,059</b>	<b>2,18</b>	<b>0,98 - 4,85</b>
Ort direkt vor Aufnahme OP	335 (39,5)	14 (51,9)	0,232	1,65	0,77 - 3,55
Ort direkt vor Aufnahme Röntgen	3 (0,4)	0 (0)	1	-	-
Ort direkt vor Aufnahme 1. Hilfe	106 (12,5)	2 (7,4)	0,560	0,56	0,13 - 2,39
<b>Aufnahme von zu Hause</b>	258 (30,4)	3 (11,1)	<b>0,032</b>	<b>0,29</b>	<b>0,09 - 0,96</b>
Aufnahme aus Pflegeheim	2 (0,2)	0 (0)	1	-	-
Aufnahme aus einer Klinik	588 (69,3)	22 (81,5)	0,207	1,95	0,73 - 5,19
Aufnahme aus anderer Klinik	249 (29,4)	7 (25,9)	0,831	0,84	0,35 - 2,02
Verlegung innerhalb Klinik	339 (40)	15 (55,6)	0,114	1,88	0,87 - 4,06
Verlegung innerhalb Klinik von peripherer Station	300 (35,4)	13 (48,1)	0,220	1,70	0,79 - 3,66
Verlegung innerhalb Klinik von anderer ITS	39 (4,6)	2 (7,4)	0,364	1,66	0,38 - 7,26
<b>GD oder AD Kardiologische Erkrankungen</b>	379 (44,7)	19 (70,4)	<b>0,010</b>	<b>2,94</b>	<b>1,27 - 6,79</b>

Fortsetzung Seite 52

Fortsetzung Tabelle 3.9

<b>Variable</b>	<b>MRSA- negative Fälle (n = 848)<sup>o</sup></b>	<b>MRSA- positive Fälle<sup>o</sup> (n = 27)</b>	<b>p-Wert<sup>o</sup></b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
<b>GD oder AD Pulmonale Erkrankungen</b>	200 (23,6)	13 (48,1)	<b>0,006</b>	<b>3,01</b>	<b>1,39 - 6,51</b>
<b>GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen</b>	152 (17,9)	11 (40,7)	<b>0,009</b>	<b>3,15</b>	<b>1,43 - 6,92</b>
GD oder AD Neurologische Erkrankungen	283 (33,4)	5 (18,5)	0,144	0,45	0,17 - 1,21
GD oder AD Sepsis	22 (2,6)	1 (3,7)	0,518	1,44	0,19 - 11,12
GD oder AD Schädel- Hirn-Trauma	87 (10,3)	1 (3,7)	0,509	0,34	0,05 - 2,51
GD oder AD Polytrauma	78 (9,2)	1 (3,7)	0,502	0,38	0,05 - 2,84
<b>GD oder AD Metabolische Erkrankungen</b>	134 (15,8)	12 (44,4)	<b>0,001</b>	<b>4,26</b>	<b>1,95 - 9,31</b>
GD oder AD Gefäßchirurgie	44 (5,2)	3 (11,1)	0,173	2,28	0,66 - 7,88
GD oder AD Neurochirurgie	66 (7,8)	4 (14,8)	0,265	2,06	0,69 - 6,14
<b>GD oder AD Renale Erkrankungen</b>	116 (13,7)	11 (40,7)	<b>0,001</b>	<b>4,34</b>	<b>1,96 - 9,58</b>

Fortsetzung Seite 53

Fortsetzung Tabelle 3.9

<b>Variable</b>	<b>MRSA- negative Fälle (n = 848)<sup>°</sup></b>	<b>MRSA- positive Fälle<sup>°</sup> (n = 27)</b>	<b>p-Wert<sup>°</sup></b>	<b>OR</b>	<b>CI 95 für OR</b>
GD oder AD Maligne Erkrankungen	56 (6,6)	1 (3,7)	1	0,54	0,07 - 4,08
<b>GD oder AD Andere** Erkrankungen</b>	70 (8,3)	7 (25,9)	<b>0,007</b>	<b>3,89</b>	<b>1,59 - 9,52</b>

<sup>°</sup>Für kontinuierliche Variablen sind die angegebenen Werte Median und (Minimum - Maximum), für quantitative Variablen Anzahl und Prozent. Entsprechend sind die p-Werte des Mann-Whitney-U- und des Fisher's Exakten-Tests angegeben; \* Variable nicht normalverteilt, Kolmogorov-Smirnov Test  $p < 0,05$ ; \*\* nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen wie Koagulopathie/Neutropenie/Thrombozytopenie, andere internistische Erkrankungen; OR = Odds-Ratio; CI 95 = 95 %-Konfidenz-Intervall; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose; MSSA = Methicillin-sensibler *S.aureus*, MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

### 3.2.3.2 Multivariate Analyse MRSA in der Gruppe aller Patienten

Die multivariate logistische Regressionsanalyse für das Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) in der Grundgesamtheit der 875 Patienten ergab folgende fünf unabhängige Risikofaktoren für Patienten bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein: Grund- oder Aufnahmediagnosen Gastrointestinale Erkrankungen, Metabolische Erkrankungen, Andere Erkrankungen, Neurochirurgie und Renale Erkrankungen (Tabelle 3.10): die Chance bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein ist für Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung (OR 5,48; CI 95 2,20-13,65), für Patienten mit einer metabolischen Erkrankung (OR 5,28; CI 95 2,25-12,38) und für Patienten mit einer anderen Erkrankung (OR 5,00; CI 95 1,89-13,24) 5,0- bis 5,5-fach erhöht (siehe OR). Eine 4,7-fach erhöhte Chance haben Patienten mit einer neurochirurgischen Diagnose (OR 4,72; CI 95 1,39-16,10) und eine 3,6-fach erhöhte Chance haben Patienten mit einer renalen Erkrankung (OR 3,58; CI 95 1,54-8,34).

**Tabelle 3.10:** Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für alle Patienten nach dem Outcome MRSA bei Aufnahme

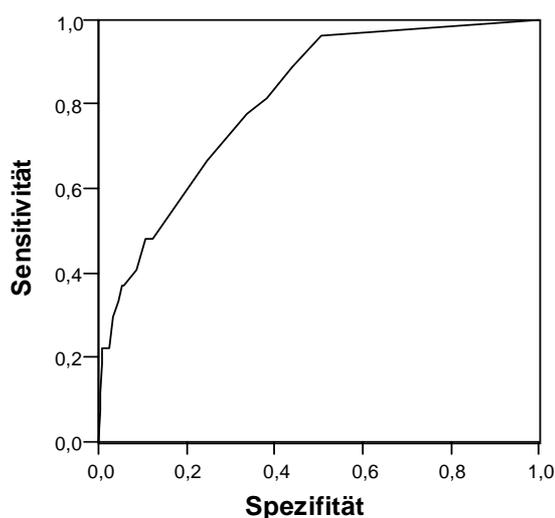
Variable	B	p-Wert	OR	CI 95 für Exp(B)
GD oder AD Gastrointestinale Erkrankungen	1,701	< 0,001	5,48	2,20 - 13,65
GD oder AD Metabolische Erkrankungen	1,663	< 0,001	5,28	2,25 - 12,38
GD oder AD Neurochirurgie	1,553	0,013	4,72	1,39 - 16,10
GD oder AD Renale Erkrankungen	1,276	0,003	3,58	1,54 - 8,34
GD oder AD Andere Erkrankungen	1,610	0,001	5,00	1,89 - 13,24
Konstante	-5,205	< 0,001	0,01	

Das logistische Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenselektion und einem Signifikanz-Niveau von  $p = 0,01$  für die Aufnahme einer Variable in das Modell und  $p = 0,05$  für die Entfernung einer Variablen aus dem Modell berücksichtigt alle Variablen mit einem p-Wert  $< 0,30$  in der univariaten Analyse.

B = Modellkoeffizient; OR = Odds ratio; CI 95 = 95%-Konfidenz-Intervall; GD = Grunddiagnose; AD = Aufnahmediagnose

Mit den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten des multivariaten logistischen Regressionsmodells wurde eine ROC-Kurve erstellt, deren Fläche unter der Kurve (= AUC) 0,811 beträgt (Abbildung 9).

**ROC-Kurve**



**Abbildung 9:** ROC-Kurve für das logistische Regressionsmodell (Tabelle 3.10). AUC = 0,811

### 3.2.3.3 Sensitivitätsanalyse

Zunächst wurde eine Sensitivitätsanalyse für ein selektives Screening ausschließlich nach der in der univariaten Analyse signifikanten Variable Alter vorgenommen. Bei einem selektiven Screening aller Patienten, die > 60 Jahre alt sind (entsprechend dem Median für die Variable Alter, siehe Kapitel 2.5a), hätten 436 Patienten (48,8 % der Studienpopulation) gescreent werden müssen. 22 (81,5%) der 27 Patienten mit MRSA-Nachweise bei Aufnahme waren älter als 60 Jahre. Es ergibt sich eine Sensitivität von 81,5 % und eine Spezifität von 51,2 % (Tabelle 3.11).

**Tabelle 3.11:** Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Variable Alter > 60 Jahre mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n=27) in der Grundgesamtheit der 875 Patienten.

Variable	Studien- population	MRSA bei Aufnahme	kein MRSA bei Aufnahme	MRSA (%)	Sensitivität (richtig positiv)	Spezifität (richtig negativ)
<b>Alter &gt; 60 Jahre (Median)</b>	<b>436</b>	<b>22</b>	<b>414</b>	<b>5,0</b>	<b>81,5</b>	<b>51,2</b>
alle Patienten	875	27	848	3,1	100,0	0,0

Für die Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse des multivariaten logistischen Regressionsmodells (Tabelle 3.10) mit den fünf Diagnosegruppen als unabhängige Risikofaktoren wurde vorgegeben, dass auf einen Patienten mindestens eine dieser fünf Diagnosegruppen zutrifft. Es zeigte sich, dass der p-Wert für die Wahrscheinlichkeit bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein  $\geq 0,019$  beträgt. Innerhalb der Studienpopulation traf bei 454 (51,9 %) Patienten mindestens eine dieser fünf Diagnosegruppen zu. Durch ein Aufnahme-Screening dieser 454 Patienten würden 26 (96,2 %) der insgesamt 27 MRSA-positiven Patienten bei Aufnahme identifiziert werden. Die Sensitivität liegt somit bei 96,2 %, die Spezifität bei 49,5 % (Tabelle 3.12).

**Tabelle 3.12:** Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das multivariate logistische Regressionsmodell mit dem Outcome MRSA-Nachweis bei Aufnahme (n = 27) in der Grundgesamtheit der 875 Patienten (Tabelle 3.10).

vorhergesagte Wahrscheinlichkeit im logistischen Regressionsmodell (Tabelle 3.10)	Studien- population	MRSA- positiv bei Aufnahme	MRSA- negativ bei Aufnahme	MRSA (%)	Sensitivität (richtig positiv)	Spezifität (richtig negativ)
≥ 0,3625	4	2	2	50,0	7,4	99,8
≥ 0,3503	7	3	4	42,9	11,1	99,5
≥ 0,3417	11	5	6	45,5	18,5	99,3
≥ 0,3290	13	6	7	46,2	22,2	99,2
≥ 0,1370	26	6	20	23,1	22,2	97,6
≥ 0,1308	34	8	26	23,5	29,6	96,9
≥ 0,1265	43	9	34	20,9	33,3	96,0
≥ 0,1244	44	9	35	20,5	33,3	95,9
≥ 0,1204	55	10	45	18,2	37,0	94,7
≥ 0,1148	59	10	49	16,9	37,0	94,2
≥ 0,0973	83	11	72	13,3	40,7	91,5
≥ 0,0940	104	13	91	12,5	48,1	89,3
≥ 0,0896	114	13	101	11,4	48,1	88,1
≥ 0,0850	116	13	103	11,2	48,1	87,9
≥ 0,0292	226	18	208	8,0	66,7	75,5
≥ 0,0281	308	21	287	6,8	77,8	66,2
≥ 0,0267	347	22	325	6,3	81,5	61,7
≥ 0,0253	397	24	373	6,0	88,9	56,0
≥ <b>0,0193</b>	<b>454</b>	<b>26</b>	<b>428</b>	<b>5,7</b>	<b>96,3</b>	<b>49,5</b>
≥ 0,0055	875	27	848	3,1	100,0	0,0

Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten sind absteigend geordnet und kumulativ zusammengefasst

### 3.2.4 Literaturrecherche und Bewertung von MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich der Praxisrelevanz

Die Literatursuche und Variablen-Beurteilung der Praxisrelevanz bezüglich der Fragestellungen ergab sieben Artikel über Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA während eines Klinikaufenthaltes (Tabelle 3.13) und acht Artikel über untersuchte (potentielle) und / oder ermittelte Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme auf spezielle Stationen und in Kliniken allgemein.

**Tabelle 3.13:** Studien-Übersicht: Identifizierung von Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA während eines Klinikaufenthaltes

Risikofaktor bzw. erhöhtes Risiko MRSA-positiv zu werden	Autoren	Untersuchte Population
Antibiotische Therapien (Fluorchinolone)	Weber et al. 2003 <sup>100</sup>	Patienten mit NI durch MRSA
Antibiotische Therapien (Fluorchinolone)	Dziekan et al. 2000 <sup>101</sup>	Klinik-Neuaufnahmen aus anderer Klinik oder Pflegeheim und stationäre Kontaktpatienten im Verlauf
Antibiotische Therapien (Penicilline)	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	ITS-Patienten im Verlauf
Antibiotische Therapien (Ampicillin, Ciprofloxacin)	Hori et al. 2002 <sup>97</sup>	Patienten $\geq$ 65 Jahre am 21. stationären Tagen
zunehmende Zahl der angewendeten Antibiotika	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	ITS-Patienten im Verlauf
zunehmende Krankheitsschwere (APACHE-II-Score)	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	ITS-Patienten im Verlauf
zunehmende Krankheitsschwere (APACHE-II-Score)	Ibelings et al. 1998 <sup>75</sup>	ITS-Patienten (EPIC-Studie, Punkt-Prävalenz)
zunehmende Liegedauer	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	ITS-Patienten im Verlauf
zunehmende Liegedauer	Ibelings et al. 1998 <sup>75</sup>	ITS-Patienten (EPIC-Studie, Punkt-Prävalenz)
Liegedauer > 48 Stunden	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	intensivmedizinische Patienten
traumatologische Patienten	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	intensivmedizinische Patienten
Anwendung invasiver Katheter	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	ITS-Patienten im Verlauf
relatives Personal-Defizit	Grundmann et al. 2002 <sup>108</sup>	intensivmedizinische Patienten
hohe Pflege-Intensität	Dziekan et al. 2000 <sup>101</sup>	Klinik-Neuaufnahmen aus anderer Klinik oder Pflegeheim und stationäre Kontaktpatienten

ITS = Intensivstation; NI = Nosokomiale Infektion; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Tabelle 3.14 und 3.15 geben eine Übersicht über in Studien ermittelte Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme in eine Klinik oder auf eine ITS und die Einstufung ihrer Praxisrelevanz.

**Tabelle 3.14:** Übersicht in Studien ermittelter Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme; Einstufung der Praxisrelevanz

Risikofaktor bzw. erhöhtes Risiko MRSA-positiv zu sein	Autoren	Praxisrelevanz*
Fluorochinolone, Cephalosporine oder Carbapeneme (letzte 6 Monate)	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Nein
Antibiotische Therapie (letzte 3 Monate)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Antibiotische Therapie (zeitnah vor Aufnahme)	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Nein
Antibiotika-Verschreibung (letzte 3 Monate)	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt (letzte 6 Monate)	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt (letzte 12 Monate)	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt (letztes Jahr)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt $\geq$ 5 Tage (letztes Jahr)	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt in der Anamnese	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt (letzte 6 Monate)	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Nein
Anamnestisch ITS-Aufenthalt	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	Nein
Anamnestisch ITS-Aufenthalt	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Nein
Station vor Verlegung auf ITS (endokrinologisch, traumatologisch, orthopädisch, neurologisch, rheumatologisch oder nephrologisch)	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	Ja
Verlegung innerhalb der Klinik	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
bereits stationärer Aufenthalt > 3 Wochen bei verlegten Patienten	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
bereits stationärer Aufenthalt >3 Tage bei verlegten Patienten	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	Ja
Dauer des stationären Aufenthaltes vor Verlegung auf ITS	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
anamnestisch OP	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Nein
i.v.-Therapie (letzte 12 Monate)	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Nein
APACHE-II-Score (zunehmend)	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
Wunden / Druck-Ulzera	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
offene Wunden / Druck-Ulzera bei Aufnahme von außerhalb	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
Harnwegskatheter	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Harnwegskatheter	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Ja
HIV-Infektion	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Alter > 60 Jahre	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
Alter > 75 Jahre	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
männliches Geschlecht	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Pflegeheim-Bewohner	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Ja
Pflegeheim-Bewohner	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Ja

\*bei Neuaufnahme auf ITS einfach und zuverlässig erhebbar; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation;

ITS = Intensivstation; OP = Operation; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; i.v. = intravenös

**Tabelle 3.15:** Studien-Übersicht: Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme auf spezielle Stationen / in Kliniken allgemein

Autoren	Fälle (MRSA-positive Patienten)	Untersuchte Population
Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	MRSA: n = 35; Screening: n = 239	Neuaufnahmen akut-geriatrischer Stationen
Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	MRSA: n = 355; Screening: n = 12072	Klinik-Neuaufnahmen
Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	MRSA: n = 53; Screening: n = 726	Klinik-Neuaufnahmen
Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	MRSA: n = 178; Screening: n = 1578	ITS-Neuaufnahmen
Jernigan et al. <sup>82</sup>	MRSA: n = 26; Screening: n = 974	Klinik-Neuaufnahmen
Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	MRSA: n = 96; Screening: n = 2189	ITS-Neuaufnahmen
Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	MRSA: n = 80; Screening: n = 1328	ITS-Neuaufnahmen
Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	MRSA: n = 118; <i>S.aureus</i> -Bakteriämie: n = 297	Patienten mit <i>S.aureus</i> -Bakteriämie bei Klinik-Aufnahme

*S.aureus* = Staphylococcus aureus; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*; ITS = Intensivstation

Eine Übersicht der in den genannten Studien untersuchten, jedoch nicht als MRSA-Risikofaktoren ermittelten Variablen und die Einschätzung hinsichtlich ihrer Praxisrelevanz gibt Tabelle 3.16.

**Tabelle 3.16:** Übersicht in Studien untersuchter Variablen, die nicht als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme ermittelt wurden; Einstufung der Praxisrelevanz

Potentieller Risikofaktor / untersuchte Variable	Autoren	Praxisrelevanz*
Antibiotische Therapie (letzte 15 d)	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Nein
Antibiotische Therapie (letzte 6, 12 Monate)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Antibiotika-Einnahme bei Aufnahme	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Nein
Bisherige antibiotische Therapie	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Nein
Klinik-Aufenthalt < 5 Tage (letztes Jahr)	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Nein
Ambulanter Klinik-Aufenthalt (letzte 3, 6, 12 Monate)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Verlegung	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
Verlegung aus anderer Klinik	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Verlegung aus anderer Klinik	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
OP (letztes Jahr)	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Nein
OP (letzte 6 Monate)	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Nein
ASA-Score	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
SAPS-II	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
McCabe-Score	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
APACHE-II-Score	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Ja

Fortsetzung Seite 60

Fortsetzung Tabelle 3.16:

Potentieller Risikofaktor / untersuchte Variable	Autoren	Praxisrelevanz*
Haut- / Weichteilgewebs-Infektion	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Ja
Inkarzeration (letzte 12 Monate)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Nein
Harnwegskatheter	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
Intubation bei Aufnahme	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Zentraler Venenkatheter	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Zentraler Venenkatheter, Harnwegskatheter, periphere Verweilkanüle, Magensonde, Intubation	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
Begleiterkrankungen (KHK, Solide Neoplasie eines Organs, Diabetes mellitus, Chronische Nierenerkrankung, Chronische Herzinsuffizienz, COPD, Periphere Gefäßerkrankungen, Demenz, Gastrointestinale Erkrankungen, Trauma)	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, terminales Nierenversagen)	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Ja
Grunderkrankungen (Alkoholismus, Krebs, terminale Niereninsuffizienz, Herzkreislaufkrankungen, Zirrhose, COPD, Diabetes mellitus)	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Ja
Immunsuppression	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
HIV-Infektion	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Nein
Alter	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
Alter	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Ja
Alter	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
Alter	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	Ja
Alter	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Ja
männliches Geschlecht	Eveillard et al. 2002 <sup>109</sup>	Ja
Geschlecht	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Ja
Geschlecht	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
Geschlecht	Lucet et al. 2003 <sup>95</sup>	Ja
Geschlecht	Marshall et al. 2003 <sup>94</sup>	Ja
Geschlecht	Rezende et al. 2002 <sup>110</sup>	Ja
Altersheim-Bewohner	Ho et al. 2003 <sup>98</sup>	Ja
Pflegeheim-Bewohner	Harbarth et al. 2006 <sup>92</sup>	Ja
Pflegeheim-Bewohner	Hidron et al. 2005 <sup>93</sup>	Ja
Aufnahme aus Rehabilitationseinrichtung	Jernigan et al. 2003 <sup>82</sup>	Ja

\*bei Neuaufnahme auf ITS einfach und zuverlässig erhebbar; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ASA = American Society of Anesthesiologists; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ITS = Intensivstation; OP = Operation; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; i.v. = intravenous; SAPS = Simplified Acute Physiology Score

In fünf Studien wurde die Variable Alter untersucht und in zwei Studien als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme (in eine Klinik / auf eine ITS) ermittelt.

Die Variable Geschlecht wurde in sieben Studien untersucht und in einer Studie als Risikofaktor ermittelt. Auch verschiedene Variablen zum Herkunftsort bei Verlegung oder Aufnahme wurden

in sieben Studien untersucht. Zwei Studien konnten die Variable Aufnahme aus einem Pflegeheim, eine Studie konnte Stationen unterschiedlicher Fachrichtungen und eine Studie konnte Verlegungen innerhalb der Klinik als Risikofaktor ermitteln. Die Variable Infektionen bei Aufnahme wurde in einer Studie untersucht, jedoch nicht als Risikofaktor ermittelt. In drei Studien wurden verschiedene Variablen zu Begleiterkrankungen / Diagnosen untersucht, jedoch konnten keine Variablen als Risikofaktor ermittelt werden. Die Variable Intubation bei Aufnahme wurde in einer Studie untersucht, jedoch ebenfalls nicht als Risikofaktor ermittelt. Fünf Studien untersuchten verschiedene Scores (McCabe-Score, APACHE II-Score, ASA-Score, SAPSII). Eine Studie ermittelte, dass das Risiko bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein mit zunehmendem APACHE-II-Score steigt.

Die Ergebnisse der Bewertungen der in den aktuellen Empfehlungen des RKI zum MRSA-Screening bei Neuaufnahme aufgeführten MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Praxisrelevanz sind in Tabelle 3.17 dargestellt.

**Tabelle 3.17:** Risikofaktoren für selektives Screening aus den aktuellen Empfehlungen des RKI; Einschätzung der Praxisrelevanz

<b>Risikofaktor</b>	<b>Praxisrelevanz: bei Neuaufnahme auf ITS einfach und zuverlässig erhebbar?</b>
Kontaktpatient von MRSA-Träger	Nein
Wiederaufnahme von Patienten mit MRSA-Anamnese	Nein (nur bei EDV-basiertem Informationssystem mit automatischer MRSA-Warnung / vorangegangene Aufenthalte in derselben Klinik)
<b>Aufnahme und Verlegung aus Einrichtungen mit bekannt endemischem oder vermutetem MRSA-Vorkommen (z.B. Pflegeheim, Dialyseeinrichtung, Brandverletztzentrum) oder aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz.</b>	<b>Ja</b>
<b>chronische Pflegebedürftigkeit</b>	<b>Ja</b>
<b>liegende Katheter</b>	<b>Ja</b>

EDV = Elektronische Datenverarbeitung; ITS = Intensivstation; MRSA = Methicillin-resistenter *S.aureus*

**fett:** positiv beurteilte Praxisrelevanz / ernstsprechende Risikofaktoren

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Ziel der Arbeit

Wie in vielen anderen Ländern mit hoher MRSA-Rate existieren mittlerweile auch in Deutschland Surveillance-Empfehlungen zur Kontrolle von MRSA<sup>77,78, 85, 91, 110, 112</sup>. Dennoch bedeuten MRSA für medizinische Einrichtungen und Patienten in Deutschland auch weiterhin eine ernsthafte Bedrohung: obwohl einzelne Erfolge in der MRSA-Kontrolle erzielt werden, zeigen aktuelle, deutschlandweit erhobene Daten einen weiteren Anstieg der MRSA-Prävalenzen und eine zunehmende Verbreitung<sup>1,49</sup>. Weltweit besteht Konsens darüber, dass eine erfolgreiche Bekämpfungsstrategie die Identifizierung möglichst aller MRSA-Träger erfordert. Auch besteht Einigkeit darüber, dass ein generelles Patienten-Screening bei Aufnahme in Kliniken, Pflegeheimen oder Intensivstationen nicht finanzierbar und nicht erforderlich, sondern ein Screening nur für bestimmte Stationen, Einrichtungen und Situationen sinnvoll und kosteneffektiv ist. Das stattdessen empfohlene selektive Screening ist jedoch anfällig für Fehler. Die Durchführung von selektiven oder generellen MRSA-Screenings in der Stationsroutine muss häufig aus Kostengründen vom betreuenden Pflegepersonal übernommen werden. Schon bei einem generellen Screening mit der eindeutigen Vorgabe, dass jeder Patient bei Aufnahme gescreent werden muss, kann die Umsetzung ungenügend sein. Ob ein generelles Screening erfolgreich durchgeführt wird, hängt vor allem von der Compliance des in der Regel stark arbeitsbelasteten medizinischen Personals ab, das die Abstriche durchführt<sup>113</sup>. Dagegen wird die Screening-Compliance des medizinischen Personals bei einem selektiven Screening (Screening nach Risikofaktoren) zusätzlich dadurch beeinflusst, dass die Zuordnung von Patienten und Risikofaktoren weitere Zeit und Konzentration erfordert. So kann es passieren, dass MRSA-Abstriche trotz bestehender Indikation nicht durchgeführt werden und MRSA-Träger unerkannt bleiben. Um Patienten anhand von Risikofaktoren einem selektiven MRSA-Screening zuführen zu können, sollten daher die für eine Patienten-Zuordnung abzufragenden Parameter im Klinik-Alltag praxisrelevant sein und daher schnell, unkompliziert und zuverlässig zu erheben sein. Dies gilt für alle Stationen und medizinischen Einrichtungen, insbesondere aber für Intensivstationen. In Ergänzung zu den in den aktuellen Empfehlungen aufgeführten Risikofaktoren könnten weitere, diese Anforderungen erfüllende Risikofaktoren dazu beitragen, die Rate der durch ein selektives Screening identifizierten MRSA-Träger zu erhöhen.

---

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aus einer Studienpopulation neu auf ITS aufgenommenen Patienten MRSA-Risikofaktoren zu ermitteln, die im Klinikalltag auf ITS innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme zuverlässig und zügig zu erheben sind. Die in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren wurden zudem auf ihre Sensitivität geprüft. In einer Literaturrecherche gefundene MRSA-Risikofaktoren wurden unter dem Aspekt der Praxisrelevanz bewertet.

## 4.2 Methodenkritik

### 4.2.1 Auswahl der Variablen

Auf der Basis eines Experten-Konsensus wurden für den Patienten-Erfassungsbogen nur patientenbezogene Variablen berücksichtigt, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf eine ITS unkompliziert und zuverlässig erhebbar sind. Beispielsweise werden die in den aktuellen Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zum MRSA-Screening neu aufgenommenen Patienten aufgeführten Risikofaktoren *Kontaktpatienten von MRSA-Trägern* und *Wiederaufnahme von Patienten mit MRSA-Anamnese* nicht diesen Anforderungen gerecht (Tabelle 4.1) <sup>77,78</sup>. Daten aus früheren Klinik-Aufenthalten über den MRSA-Status eines Patienten oder dessen Kontakt zu MRSA-Trägern stehen nur für Aufenthalte in derselben Klinik, nicht aber unbedingt für Aufenthalte in anderen Kliniken zu Verfügung. In Berlin existiert aus datenschutzrechtlichen Gründen keine Klinik-übergreifende Liste der MRSA-positiven Patienten und MRSA-Kontaktpersonen. Ebenso stehen auch Informationen über die in mehreren Studien als MRSA-Risikofaktoren ermittelten antibiotischen Therapien <sup>92,93,97,98,101,110</sup> oder Klinikaufenthalte in der Vorgeschichte <sup>64,92,93,95,97,109,110</sup> in der Regel nicht zuverlässig oder vollständig zur Verfügung (Tabelle 3.15).

Neben einigen bereits in Studien untersuchten und / oder als Risikofaktor ermittelten bzw. in den aktuellen RKI-Empfehlungen als MRSA-Risikofaktoren aufgeführten Variablen wurden in den Erfassungsbogen dieser Arbeit als potentielle Risikofaktoren zusätzlich der Ort direkt vor Aufnahme (Erste Hilfe, OP, Röntgen) sowie 13 verschiedene Grund- und Aufnahmediagnosen in Form von Diagnosegruppen aufgenommen (Kapitel 2.4.2, Anhang 1).

---

## 4.2.2 Patientenauswahl und Durchführung des Screenings

### 4.2.2.1 Einschlusskriterien Aufenthalt > 48 Stunden und Screening innerhalb 24 Stunden

Von den in der ersten Phase der Datenerhebung insgesamt auf den beteiligten Stationen aufgenommenen Patienten konnten durch die Anwendung des Einschlusskriteriums Aufenthalt > 48 Stunden 25,8 % in die Studienpopulation eingeschlossen werden (Tabelle 3.1). Der Stationsvergleich zeigt mit 27,9 bis 36,9 % ähnliche Zahlen für ITS A, C, D und E. Deutlich weniger Patienten (9,2 %) wurden dagegen auf ITS B, einer interdisziplinären ITS unter anästhesistischer Leitung, eingeschlossen. Dieser Unterschied war gemäß der Stationsprofile zu erwarten, da nur auf Station B sehr viele kurz liegende, hauptsächlich kardiochirurgische Patienten aufgenommen werden. Das Einschlusskriterium Aufenthalt > 48 Stunden wurde angewendet, da der MRSA-Status eines Patienten bei Aufnahme zwar von seiner bisherigen Krankengeschichte abhängt, langliegende Patienten jedoch häufiger bereits bei Aufnahme MRSA-positiv sind als Kurzlieger<sup>103</sup>. Zudem war für die Datenerhebung im Rahmen der SIR3-Studie bedeutend, dass das MRSA-Übertragungsrisiko im stationären Verlauf unterschiedlich hoch und abhängig von Liegedauer und Erkrankungsschwere ist. So haben kurzliegende Patienten gegenüber schwerstkranken, langliegenden Patienten vergleichsweise wenig Anteil am Geschehen auf ITS. Sie benötigen weniger und seltener intensive und invasive ärztliche und pflegerische Maßnahmen (z.B. Versorgung mit Kathetern, maschinelle Beatmung bzw. Manipulation derselben im Rahmen von Pflege, Diagnostik und Therapie). Für kurzliegende Patienten besteht daher nur eine geringe Gefährdung, während des Aufenthaltes auf einer ITS mit MRSA kolonisiert oder infiziert zu werden oder als Spender bei der Verbreitung von MRSA zu fungieren.<sup>75,98,101</sup>

Eine ähnliche Vorgehensweise mit Ausschluss neu aufgenommener Patienten mit einem Aufenthalt < 24 bzw. 48 Stunden wurde auch in anderen Studien zur Ermittlung von MRSA-Risikofaktoren gewählt<sup>92,97,98</sup>. Andere Studien zu diesem Thema wendeten dagegen kein die Aufenthaltsdauer betreffendes Ausschlusskriterium an<sup>93,109</sup>.

Durch Anwendung des Einschlusskriteriums Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme reduzierte sich die Studienpopulation um weitere 54,3 % der Patienten mit Aufenthalt > 48 Stunden. Der Stationsvergleich zeigt inhomogene Zahlen (Tabelle 3.2): auffallend wenig Nasenabstriche erfolgten auf ITS B, der interdisziplinären ITS unter anästhesistischer Leitung

---

mit überwiegend kurzliegenden Patienten (13,5 %) und auf ITS D, der chirurgischen ITS unter chirurgischer Leitung (18,2 %), während auf den drei anderen Stationen 46,4 % bis 66,3 % der Patienten gescreent wurden. Die Gründe, warum nicht jeder Patient gemäß Vorgabe ein Screening erhielt beziehungsweise nicht von jedem dieser Patienten ein Screening-Ergebnis zur Verfügung steht, konnten nicht nachverfolgt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass die Durchführung eines generellen Screenings im Stationsalltag der fünf Stationen nicht umgesetzt wurde, da die Bedeutung und vielfältigen Konsequenzen der MRSA-Problematik trotz laufender Informationen durch das betreuende Hygiene-Institut noch nicht ernst genug genommen wurden. Dass auf ITS B und D besonders niedrige Abstrichraten bestanden, liegt möglicherweise daran, dass es auf beiden Stationen besonders viele Patienten mit kurzer Liegedauer gibt (Kapitel 2.3). Bei fehlendem Bewusstsein des medizinischen Personals für die Wichtigkeit einer zeitnah zur Aufnahme erfolgenden Entdeckung von MRSA-Trägern könnte die durch eine hohe Patientenfluktuation verursachte verhältnismäßige Unruhe auf den Stationen für ein besonders häufiges bewusstes Unterlassen oder Vergessen der Abstrichentnahme ursächlich sein. Es existiert jedoch kein Hinweis, dass es sich bei den gescreenten Patienten um eine Selektion einer bestimmten Patientengruppe handelt. Daher können die Ergebnisse der Studie als repräsentativ für die Patienten mit einer Liegedauer > 48 Stunden angesehen werden.

Unter Fortführung der Schulungen zum Thema MRSA verbesserte sich die Compliance des Pflegepersonals seit Beendigung der Datenerhebung deutlich, so dass die Abstrichrate der aufgenommenen Patienten mittlerweile für alle fünf Intensivstationen bei über 90 % liegt (persönliche Kommunikation mit dem betreuenden Hygiene-Institut der Charité Berlin).

#### **4.2.2.2 Abstrichort**

In dieser Studie wurden die Abstriche des generellen MRSA-Screenings aus Gründen der Kosteneffizienz ausschließlich aus dem Nasenvorhof abgenommen. Die Nasenvorhöfe sind frei zugänglich. Ein Abstreichen von Wunden oder dem Perineum bedeutet jedoch durch den erforderlichen Verbandswechsel bzw. das Entkleiden des Patienten für das durchführende Personal einen deutlich größeren Arbeits- und Zeitaufwand. Auch aus diesen Gründen wurde auf eine Erweiterung des Abstrichortes verzichtet, um die Compliance des Pflegepersonals nicht zusätzlich negativ zu beeinflussen. Kunori et al. und Lucet et al. ermittelten allerdings in zwei 2002 und 2003 veröffentlichten Studien zum Vergleich der Sensitivität verschiedener Abstrichorte und ihrer Kombinationen die besten Ergebnisse für eine Kombination von Nase und Hautläsion oder Wunde (Sensitivität 100 % bzw. 92 %). Alleinige Abstriche aus dem

Nasenvorhof konnten in diesen Studien nur eine Sensitivität von knapp 65 % bzw. 78 % erreichen<sup>95,114</sup>. Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit aktuellen Empfehlungen des RKI zum MRSA-Screening von 1999 benennen als Abstrichort die Nase und gegebenenfalls den Rachen, sowie das Perineum und Wunden. Die sich auf diese Empfehlungen beziehenden Ergänzungen von 2004 empfehlen unter Berücksichtigung der oben genannten Studienergebnisse den Abstrich von Nase / Rachen und, falls vorhanden, Wunden, was mittlerweile auf allen Intensivstationen der Studie umgesetzt wird<sup>77,78</sup>.

#### 4.2.3 Untersuchungszeitraum und Studiendesign

Die im Rahmen der SIR-3-Studie durchgeführte 18-monatige Datenerhebung (Phase I) wurde für die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung um eine zweite Phase über 14 Monate ergänzt (Phase II). Aufgrund der zu erfüllenden Einschlusskriterien und einer MRSA-Inzidenz auf niedrigem endemischen Niveau ohne Ausbrüche war die Fallzahl für die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung zum Ende der ersten Erhebungsphase mit 10 Patienten niedrig. In Phase II wurden weitere 17 MRSA-positive Patienten in die Studie eingeschlossen. Anders als in Phase I wurden hier ausschließlich MRSA-positive, die Einschlusskriterien erfüllende Patienten in die Studienpopulation aufgenommen, da die Zahl der Kontrollen innerhalb der Studienpopulation mit 848 Patienten bereits in Phase I sehr groß war (Tabelle 3.2). Insgesamt wurden dadurch 27 bei Aufnahme auf eine ITS MRSA-positive Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen. Die fünf Intensivstationen wiesen vom Beginn der ersten Phase bis zum Ende der zweiten Phase ein gleichbleibendes Profil auf. Somit ist ein Vorgehen mit Durchführung der Datenerhebung in zwei Phasen und Nicht-Erheben von weiteren Kontroll-Patienten in Phase II zur Erhöhung der Fall-Zahlen vertretbar. Die Auswertung als Kohortenstudie ist dadurch nicht möglich, die Bedingungen für eine Risikofaktorenanalyse per Fall-Kontroll-Studie sind jedoch erfüllt.

#### 4.2.4 Stationsverteilung der *S.aureus*- und MRSA-Träger

Die Zahlen der in Phase I diagnostizierten *S.aureus*-Träger zeigen für die beteiligten Stationen eine durchschnittliche *S.aureus*-Prävalenz von 30,2 %. Ähnliche *S.aureus*- Prävalenzen wurden in zwei 1997 und 2003 veröffentlichten Studien ermittelt: Porter et al. (England) fanden bei 25 % und Corbella et al. (Spanien) bei 22 % der untersuchten Patienten bei Aufnahme auf ITS *S.aureus* in den Nasenvorhöfen<sup>115,116</sup>. Im Stationsvergleich fanden sich auf ITS B, C und D mit

---

15 % bis 22 % niedrigere *S.aureus*-Raten während auf den zwei anderen Stationen Raten von 32,5 % (ITS A) und 37,5 % (ITS E) gefunden wurden.

Auch die MRSA-positiven Patienten waren in Phase I inhomogen auf die Stationen verteilt, wobei auf ITS B und D keine MRSA-positiven Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen wurden (Tabelle 3.2). Aufgrund der geringen Gesamt-Fallzahl von MRSA-Patienten könnte es sich hierbei um eine natürliche Schwankung der Verteilung handeln. Die Unterschiede können jedoch auch durch ein unterschiedlich häufiges Vorkommen bestimmter Diagnosen auf verschiedenen Intensivstationen entstanden sein. Allerdings lässt das Profil von ITS B (viele kardiologische Patienten) aufgrund zu vermutender stationärer Voraufenthalte in der Anamnese kardiologischer Patienten keine auffallend niedrigen MRSA-Fallzahlen vermuten. Das Profil von ITS C (viele aus anderen Abteilungen im Rahmen eines septischen Multiorganversagens und bei ARDS und Multiorganversagen zur Therapie mit ECMO bundesweit aus Kliniken verlegte Patienten) lässt sogar vergleichsweise höhere MRSA-Zahlen erwarten.

Dagegen haben beispielsweise unfall- oder neurochirurgische Patienten mit Poly- und / oder Schädelhirntrauma eine geringe Wahrscheinlichkeit, bei Aufnahme MRSA-positiv zu sein, weil es sich bei ihnen oft um junge, bis zum Unfallereignis gesunde Personen handelt. Diese Begründung würde gemäß der fünf Stationsprofile eher niedrige Fallzahlen auf ITS D (chirurgische Intensivstation unter chirurgischer Leitung, bauch- und unfallchirurgische Patienten) und ITS E (neurochirurgische Intensivstation unter anästhesistischer und neurochirurgischer Leitung, viele Patienten mit Polytrauma) erwarten lassen und entspricht dem tatsächlichen Verhältnis (Tabelle 3.2).

Der Stationsvergleich zeigt zudem, dass auf ITS B durch das Kriterium Aufenthalt > 48 Stunden besonders viele Patienten von der Studienpopulation ausgeschlossen wurden.

Durch Anwendung des Kriteriums Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden erfolgte ein weiterer Ausschluss von Patienten. Dies lässt viele MRSA-Fälle auf Stationen mit einer hohen und wenige auf Stationen mit einer niedrigen Nasenabstrichrate erwarten. Für ITS A, B und C könnte diese Überlegung anhand der Fallzahlen zutreffen (Tabelle 3.2). Auf ITS E wurde jedoch die höchste Nasenabstrichrate erzielt und nur ein MRSA-positiver Patient in die Studienpopulation eingeschlossen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die MRSA-Prävalenzen der verglichenen Stationen sehr unterschiedlich sein können (s.o.).

---

#### 4.2.5 Vergleich der Datenerhebungsphasen

Der Anstieg der MRSA-Fallzahlen von 10 Patienten in Phase I auf 17 Patienten in Phase II (entsprechend 0,6 Patienten pro Monat in Phase I und 1,2 Patienten pro Monat in Phase II) dürfte nicht ausschließlich darin begründet sein, dass im Vergleich auch die Gesamt-Aufnahmezahlen der fünf Intensivstationen um 6 % anstiegen (Tabelle 3.3). Ein weiterer möglicher Grund ist beispielsweise eine Verbesserung der Compliance für das Screeningverhalten auf einzelnen Stationen im Verlauf der Datenerhebung durch die fortlaufenden klinikinternen Schulungen und zunehmenden Artikel in Fachzeitschriften des Gesundheitswesens zum Thema MRSA bei in dieser Zeit wahrscheinlich auch in diesem Klinikum zunehmender Zahl von MRSA-Fällen. Beide Möglichkeiten können nicht überprüft werden, da für die Phase II keine diesbezüglichen Zahlen vorliegen. Allerdings fand bis 2006 tatsächlich eine Verbesserung der Compliance auf allen beteiligten Intensivstationen statt, denn mittlerweile finden sich dort bei weiterhin generellem MRSA-Aufnahmescreening Abstrichraten von > 90 % (mündliche Kommunikation mit dem Hygiene-Institut). Andererseits deckt sich der in den oben genannten Zahlen ausgedrückte Trend für den Untersuchungszeitraum von Februar 2000 bis Juni 2003 auch mit der in der Literatur für Deutschland beschriebenen tatsächlichen Zunahme der MRSA-Inzidenzen in diesen Jahren 2003-2004<sup>1,49</sup>. Die höhere Zahl von MRSA-Patienten in der zweiten Phase ist somit möglicherweise auch Ausdruck einer landesweiten Entwicklung.

### 4.3 Interpretation der Ergebnisse

#### 4.3.1 Vergleich der bei Aufnahme *S.aureus*-positiven und -negativen Patienten

Für die Gruppe der *S.aureus*-positiven Patienten wurden in der univariaten Analyse drei signifikante Variablen ermittelt, jedoch war keine Variable in der multiplen logistischen Regression signifikant (Tabellen 3.6). Aus anderen Studien ist bekannt, dass HIV-positive Patienten (hier nicht untersucht)<sup>21</sup> und Patienten, die regelmäßig Injektionen vornehmen wie Patienten mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus<sup>16</sup>, Dialysepatienten<sup>19</sup> und i.v.-Drogenabhängige<sup>18,22</sup>, ein signifikant erhöhtes Risiko haben, *S.aureus*-Träger zu sein. Auch in dieser Arbeit wurden die Diagnose Diabetes mellitus und Dialysepatienten untersucht, allerdings eingeschlossen in die Diagnosegruppen Metabolische Erkrankungen und Renale Erkrankungen. Dass in der Gruppe der *S.aureus*-Träger, anders als in den oben genannten Studien keine dieser Variablen signifikant häufiger zutreffen, könnte darauf zurückzuführen sein, dass unter beiden

---

Diagnosegruppen verschiedene Erkrankungen zusammengefasst wurden. So gehören zur Diagnosegruppe Metabolische Erkrankungen außer Diabetes mellitus auch Drogen-Überdosen und andere metabolische Erkrankungen; unter der Diagnosegruppe Renale Erkrankungen wurden neben dem die Dialysepflicht verursachenden chronischen Nierenversagen auch das akute Nierenversagen, renale Neoplasien und andere renale Erkrankungen kodiert.

#### 4.3.2 Unterscheiden sich MRSA- und MSSA-positive Patienten bei Aufnahme auf eine Intensivstation?

Für die Gruppe der MRSA-positiven Patienten wurden in der univariaten Analyse elf signifikante Variablen ermittelt (Tabelle 3.7). In der multivariaten Analyse ergaben sich vier Variablen als unabhängige Einflussfaktoren (Tabelle 3.8): die in der Studienpopulation untersuchten MRSA-positiven hatten gegenüber den MSSA-positiven Patienten signifikant häufiger pulmonale, gastrointestinale und metabolische Erkrankungen und eine gefäßchirurgische Maßnahme als Grund- oder Aufnahmediagnose.

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse nur für die zur Diagnosegruppe Metabolische Erkrankungen gehörende Einzeldiagnose Diabetes mellitus: Graham et al. analysierten *S.aureus*-Abstriche und Daten von 9.622 nicht-stationären, zivilen Personen aus dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zur nationalen Epidemiologie der *S.aureus*-Kolonisation in den USA. Sie fanden im Vergleich MRSA- und MSSA-positiver Menschen ein erhöhtes MRSA-Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus, Frauen, Personen mit einem Alter  $\geq 65$  Jahre und bei Menschen mit Aufenthalt in stationären Pflegeeinrichtungen innerhalb des letzten Jahres<sup>17</sup>. Rezende et al. untersuchten 297 Patienten mit *S.aureus*-Bakteriämien bei Klinikaufnahme auf Unterschiede hinsichtlich MRSA und MSSA<sup>110</sup>. Zwar untersuchte auch diese Autorengruppe verschiedene Diagnosen, darunter Diabetes und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, als unabhängige MRSA-Risikofaktoren wurden jedoch nur ein Klinikaufenthalt in den vorangegangenen 6 Monaten, Verschreibungen von Antibiotika in den letzten 3 Monaten, ein Pflegeheim-Aufenthalt direkt vor Aufnahme und ein liegender Harnwegskatheter bei Aufnahme ermittelt (Tabelle 3.14).

#### 4.3.3 Vergleich der bei Aufnahme MRSA-positiven und -negativen Patienten

Die univariate Analyse für den Vergleich der MRSA-positiven und MRSA-negativen Patienten ergab für die Gruppe der bei Aufnahme MRSA-positiven Patienten ein signifikant höheres Alter, einen signifikant höheren SAPS II, sowie ein signifikant häufigeres Vorkommen der Diagnosegruppen Kardiologische, Pulmonale, Gastrointestinale, Metabolische, Renale oder andere Erkrankungen (nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen wie Koagulopathie / Neutropenie / Thrombozytopenie und andere internistische Erkrankungen) (Tabelle 3.9). In der multivariaten Analyse ergaben sich die Variablen neurochirurgische Maßnahme / Diagnose, gastrointestinale, metabolische, renale und andere Erkrankungen als unabhängige Risikofaktoren (Tabelle 3.10). Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurde die Variable Alter in Studien von Lucet et al.<sup>95</sup> (Alter > 60 Jahre), Harbarth et al.<sup>92</sup> (Alter > 75 Jahre) und Graham et al.<sup>17</sup> als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status ermittelt (siehe Tabelle 3.2 und 3.7.). Lucet et al. untersuchten in 11 französischen Kliniken 2.189 Patienten auf 14 Intensivstationen und konnten 96 MRSA-positive Patienten in ihre Studie einschließen. Anders als in dieser Arbeit wurde bei der Autorengruppe um Lucet von jedem Patienten außer im Nasenvorhof auch ein Abstrich intakter Hautstellen genommen (jeweils Achseln und Leisten). Zudem wurden auch Patienten als MRSA-Fälle gezählt, bei denen in einem klinisch erforderlichen Abstrich innerhalb 48 Stunden nach Aufnahme MRSA nachgewiesen wurden.

Harbarth et al. (Studie zur Ermittlung von MRSA-Risikofaktoren bei Klinikaufnahme) führten ihre Studie an einem Genfer Universitätsklinikum durch<sup>92</sup>. Über acht Monate wurde jeder neu in die Klinik aufgenommene Patient gescreent. Dadurch konnten 12.072 Patienten, darunter 355 MRSA-Fälle, eingeschlossen werden (Tabelle 3.14). Anders als in der hier vorgelegten Arbeit wurden bei Harbarth et al. nur direkt von außerhalb kommende ITS-Aufnahmen in die Studienpopulation eingeschlossen und auch hier wurde bei jedem Patienten zusätzlich zum Nasenvorhof ein Abstrich der Leisten genommen.

Graham et al. analysierten in einer Untersuchung Daten und *S.aureus*-Abstriche aus dem Nasenvorhof von 9.622 nicht-stationären, zivilen Personen zur nationalen Epidemiologie der *S.aureus*-Kolonisation in den USA (Kapitel 4.3.2)<sup>17</sup>. Es wurden 75 MRSA-Träger ermittelt. Die unterschiedlichen Studien-Ergebnisse bezüglich des Alters könnten auf den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienpopulationen beruhen. Werden ausschließlich intensivmedizinische Patienten untersucht, finden sich in der Gruppe der MRSA-positiven

---

Patienten möglicherweise häufiger chronische Erkrankungen als bei Studienpopulationen, die jeden in eine Klinik aufgenommenen Patienten einschließen.

Auch national und regional unterschiedlich hohe endemische Niveaus der verschiedenen untersuchten Kliniken können die Ergebnisse beeinflussen.

In einer Studie von Ho et al.<sup>98</sup> hatten MRSA-positive Patienten bei ITS-Aufnahme eine signifikant größere Erkrankungsschwere (APACHE-II-Score) als MRSA-negative Patienten. Die Erkrankungsschwere der Patienten wurde auch in Studien von Eveillard et al.<sup>109</sup> (ASA-Score) und Lucet et al.<sup>95</sup> (SAPS II) in die untersuchten Variablen mit eingeschlossen, wie in dieser Arbeit fanden sich jedoch bei beiden Studien keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3.14). Zwar traten die Diagnosegruppen Gastrointestinale, Kardiologische und Pulmonale Erkrankungen in dieser Arbeit signifikant häufiger in der Gruppe der MRSA-positiven Patienten auf, jedoch bestand nur die Variable Gastrointestinale Erkrankungen die Testung auf Unabhängigkeit (Tabelle 3.6). Verschiedene Begleiterkrankungen, darunter Herz-Kreislaufkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), wurden auch von Harbarth et al.<sup>92</sup>, Graham et al.<sup>17</sup> und Rezende et al.<sup>110</sup> mit in die zu untersuchenden potentiellen Risikofaktoren eingeschlossen. In keiner dieser drei Studien konnten Kardiologische, Gastrointestinale oder Pulmonale Begleiterkrankungen als Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme ermittelt werden (Tabelle 3.14).

In verschiedenen Studien wurden die zu den Diagnosegruppen Metabolische Erkrankungen und Renale Erkrankungen gehörenden Diagnosen Diabetes mellitus und Terminale Niereninsuffizienz als eigenständige Variablen untersucht<sup>17, 92, 93, 110</sup>. Jedoch ermittelten nur Graham et al. die Diagnose Diabetes als unabhängigen Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status. Die Autoren analysierten allerdings eine nichtstationäre Studienpopulation<sup>17</sup>.

In den Studien von Harbarth et al., Hidron et al. und Rezende et al. wurden die genannten Diagnosen dagegen nicht als unabhängige Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status ermittelt<sup>92, 93, 110</sup>. Für die Diagnosegruppe andere, nicht zu den definierten hämatologischen oder internistischen Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen wie Koagulopathie / Neutropenie / Thrombozytopenie und andere internistische Erkrankungen sowie für neurochirurgische Maßnahmen / Diagnosen stehen keine Studien zum Vergleich zu Verfügung. Ursache für die von anderen Studien abweichenden Ergebnisse können die unterschiedlichen Studienpopulationen sein: so screeneten Harbarth et al. und Hidron et al. neu in eine Klinik aufgenommene Patienten,

---

Rezende et al. untersuchten zudem speziell Patienten mit *S.aureus* Bakteriämie bei Klinik-Aufnahme<sup>92, 93, 110</sup>. Ähnlich der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation untersuchten zwar auch Marshall et al., Lucet et al. und Ho et al. neu auf eine Intensivstation aufgenommene Patienten, in ihre Untersuchungen wurde jedoch keiner der in dieser Arbeit ermittelten unabhängigen MRSA-Risikofaktoren eingeschlossen<sup>94, 95, 98</sup>.

#### 4.3.4 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse ermittelte, dass ein selektives Aufnahme-Screening von Patienten, bei denen mindestens eine der fünf als unabhängige Risikofaktoren ermittelten Diagnosegruppen zutrifft, 51,9 % der untersuchten Studienpopulation erfasst. Mit diesem Vorgehen werden innerhalb der Studienpopulation 26 der 27 MRSA-positiven Patienten entdeckt. Dies entspricht einer Sensitivität von 96,2 %.

Für die nicht unabhängige, jedoch zuverlässig zu erhebende Variable Alter (Grenze in der Analyse: 60 Jahre, entsprechend dem Median der in die Studie eingeschlossenen Patienten) ergibt sich zum Vergleich, ebenfalls bezogen auf die Studienpopulation, folgende Sensitivität: bei einem ähnlichen Screeningvolumen (48,8 % der Studienpopulation) würden 22 MRSA-positiv Patienten entdeckt werden. Die Sensitivitätsanalyse eines selektiven Screenings ausschließlich nach der einzelnen Variable Alter zeigt somit bei ähnlicher Spezifität (51,2 %) eine (geringere) Sensitivität von 81,5 %.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

Für das untersuchte Studienkollektiv konnte kein Unterschied hinsichtlich *S.aureus*-positiver und -negativer Patienten nachgewiesen werden.

Der Vergleich MRSA-positiver und MSSA-positiver Patienten ergab für MRSA-positiv Patienten signifikant häufiger pulmonale, gastrointestinale und metabolische Erkrankungen sowie gefäßchirurgische Maßnahmen als Grund- oder Aufnahmediagnose.

Der Vergleich MRSA-positiver und -negativer Patienten ergab für MRSA-positiv Patienten signifikant häufiger neurochirurgische Maßnahmen / Diagnosen, gastrointestinale, metabolische, renale und andere, nicht zu den definierten Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen (per Definition Koagulopathie / Neutropenie / Thrombozytopenie, andere Hämatologische Erkrankungen, andere internistische Erkrankungen) als Grund- oder Aufnahmediagnose.

---

Mit einem selektiven MRSA-Aufnahmescreening anhand des in der univariaten Analyse ermittelten, nicht unabhängigen Risikofaktors Alter wird innerhalb der Studienpopulation eine Sensitivität von 82 % erreicht. Das Ziel, ein selektives Screening mit einer größtmöglichen Sensitivität zu ermöglichen wird jedoch eher durch ein selektives Screening anhand der in der multivariaten Analyse ermittelten fünf unabhängigen MRSA-Risikofaktoren erreicht: durch ein Aufnahme-Screening von 52 % des Studienkollektivs würden 96 % der tatsächlich bei Aufnahme MRSA-positiven Patienten identifiziert werden.

Trotz besserer Sensitivität kann ein selektives Aufnahmescreening anhand der ermittelten fünf Risikofaktoren jedoch nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Das Alter eines Patienten ist in der Regel bereits bei Aufnahme bekannt, so dass zeitnah zur Aufnahme gescreent werden kann. Da die Erhebung des Alters (Risikofaktor Alter > 60 Jahre) und die daran zu knüpfende Entscheidung Screening ja / nein unkompliziert und zügig durchführbar sind, ist eine sehr hohe Screening-Compliance zu erwarten. Zusätzlich kann die Weiterverarbeitung des Nasenabstrichs zeitnah zur Aufnahme veranlasst werden, so dass mit einem frühen Screening-Ergebnis zu rechnen ist.

Bei einem selektiven Screening anhand der Diagnosegruppen neurochirurgische, gastrointestinale, metabolische, renale und andere Erkrankungen als Grund- oder Aufnahmediagnose müssen zugunsten einer hohen Sensitivität gegebenenfalls auch Patienten gescreent werden, bei denen innerhalb 24 h nach Aufnahme keine ja / nein-Aussage über eine dieser fünf Diagnosegruppen gemacht werden kann. Dieses Vorgehen senkt die Spezifität. Da allerdings auf ITS aufgenommene Patienten bereits bei Aufnahme in einem akuten, schwerkranken Zustand sind, werden *lege artis* neben den Aufnahmediagnosen regelmäßig auch die Grunderkrankungen innerhalb der ersten 24 Stunden erhoben. Die für ein MRSA-Aufnahmescreening erforderlichen Daten stehen in der Regel innerhalb von 24 Stunden zu Verfügung, so dass theoretisch ebenfalls eine sehr hohe Compliance des screenenden Personals erreicht werden kann.

Verglichen mit einem Aufnahmescreening ausschließlich anhand des Patientenalters kann es jedoch bei einem Screening anhand der fünf Diagnosegruppen ab dem Zeitpunkt der Aufnahme länger dauern bis das Screening erfolgen kann, da hierfür erst alle Aufnahme-Diagnosen gestellt sein bzw. die Grund-Diagnosen bekannt sein müssen. Da aus diesem Grund ein Aufnahmescreening anhand der fünf unabhängigen Risikofaktoren nicht routinemäßig in die

---

Prozeduren der Aufnahme eingebunden werden kann, ist eine negative Beeinflussung der Screening-Compliance zu erwarten. Gegebenenfalls erfolgt auch die Weiterverarbeitung des Nasenabstrichs später, so dass häufiger mit einem späteren Screening-Ergebnis zu rechnen ist.

Für Intensivstationen könnte eine Ergänzung aktueller Richtlinien für ein selektives MRSA-Aufnahmescreening um die in dieser Arbeit als unabhängige MRSA-Risikofaktoren ermittelten fünf Diagnosegruppen zu einer deutlichen Verbesserung in der Entdeckung MRSA-positiver Patienten führen. Für Stationen mit schlechter Screening-Compliance kann stattdessen ein selektives MRSA-Aufnahmescreening anhand der einzelnen Variable Alter zu besseren Ergebnissen bei der Entdeckung MRSA-positiver Patienten führen.

---

## 5 Zusammenfassung

Weltweit ist aktuell MRSA der wichtigste Antibiotika-resistente Erreger Krankenhaus-assoziiierter Infektionen. Zwar stehen potente Reserveantibiotika zu Verfügung, jedoch muss mit der Verbreitung bereits existierender und der Selektion weiterer auch gegen diese Wirkstoffgruppen resistenter *S.aureus*-Stämme gerechnet werden. Das für eine epidemiologische, präventive und therapeutische MRSA-Kontrolle erforderliche Patienten-Screening hat als generelles Aufnahme- und Verlaufs-Screening in Kliniken und Pflegeheimen zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität und ist sehr kostenintensiv. Alternativ würde ein selektives MRSA-Aufnahme-Screening anhand von Risikofaktoren deutliche finanzielle Einsparungen bedeuten, wenn eine ähnlich hohe Sensitivität bei möglichst hoher Spezifität erreicht wird. Zahlreiche Studien haben bereits zur Identifikation von Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status und die Erarbeitung von nationalen Screening-Empfehlungen beigetragen. Der Erfolg eines selektiven MRSA-Screenings hängt dabei wesentlich von der Zuverlässigkeit der Patienten-Zuordnung in Risikogruppen für einen positiven MRSA-Status ab. Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung von Risikofaktoren, anhand derer neu auf einer Intensivstation aufgenommene Patienten zuverlässig einer MRSA-Risikogruppe zugeordnet werden können. Die abzufragenden Parameter sollten unter den Aspekten Praxisrelevanz und positive Beeinflussung der Compliance des abstreichenden Pflegepersonals im Klinik-Alltag schnell, unkompliziert und zuverlässig zu erheben sein.

Über 32 Monate wurde auf fünf Intensivstationen eines Berliner Universitätsklinikums ein generelles *S.aureus*-Aufnahme-Screening der neu aufgenommenen Patienten durchgeführt. Ausschlusskriterien waren Nichterfolgen des Screenings innerhalb 24 Stunden und/oder eine ITS-Aufenthaltsdauer < 48 Stunden. *S.aureus*-Isolate wurden in MSSA und MRSA differenziert. Die Datenerhebung erfolgte zweiphasig: in Phase I (Februar 2000 bis Juli 2001) wurden im Rahmen einer Studie zur Bestimmung der transmissions-assoziierten nosokomialen Infektionen (SIR3-Studie) die Daten MRSA-negativer und -positiver Patienten erhoben, in Phase II (Mai 2002 bis Juni 2003) wurden nur Daten MRSA-positiver Patienten erhoben. Es wurden jeweils Aufnahmedaten registriert, von denen als Arbeitshypothese angenommen wurde, dass sie für einen positiven MRSA-Befund verantwortliche Einflussfaktoren sein könnten. Es wurden nur Daten erfragt, deren Erhebung innerhalb der ersten 24 Stunden unter den allgemein auf Intensivstationen üblichen Aufnahmebedingungen realistisch ist: Geburtsdatum, Alter,

---

Geschlecht, Grund- und Aufnahmediagnosen in 13 Diagnosegruppen, Datum der Krankenhausaufnahme, Datum der ITS-Aufnahme, Entlassungsdatum, Art der ITS, Ort direkt vor Aufnahme, letzter Aufenthaltsort des Patienten vor ITS-Aufnahme, Aufnahme in intubiertem Zustand, Infektion bei Aufnahme, Aufnahme-SAPS II (Expertenmeinung). Mit den erhobenen Daten wurden für die Gruppen-Zuordnungen *S.aureus* in der Gruppe aller Patienten, MRSA in der Gruppe der Patienten mit *S.aureus* und MRSA in der Gruppe aller Patienten Risikofaktoren-Analysen per Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Neben der beschreibenden Statistik aller erhobener Parameter in der Grundgesamtheit aller Patienten wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme auf ITS angeben zu können. Für die MRSA-positiven Patienten in der Gruppe aller Patienten wurden die Ergebnisse der multivariaten Analyse und die in der univariaten Analyse signifikante Variable Alter auf ihre Sensitivität und Spezifität hin untersucht.

Zusätzlich erfolgte eine für die Jahre 1996-2006 limitierte Literaturrecherche über die Pubmed-Datenbank zu untersuchten potentiellen und ermittelten Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Klinik- oder ITS-Aufnahme und zu ermittelten Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA während eines Klinikaufenthaltes. Weiterhin erfolgte eine Bewertung der in den aktuellen Empfehlungen des RKI genannten und in den recherchierten Studien ermittelten MRSA-Risikofaktoren hinsichtlich ihrer zuverlässigen Erhebbarkeit innerhalb von 24 Stunden (Praxisrelevanz).

In Phase I wurden 7.269 Patienten auf den fünf ITS aufgenommen. Nach Anwendung der Einschlusskriterien Aufenthaltsdauer > 48 Stunden und Nasenabstrich innerhalb 24 Stunden wurden 858 Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen. Bei 259 Patienten (30,2 %) wurde *S. aureus* im Aufnahmescreening nachgewiesen, davon waren 10 Isolate (3,9 %) MRSA. Aus Phase II wurden weitere 17 Patienten mit MRSA-Nachweis bei Aufnahme in die Studienpopulation eingeschlossen. Die Gesamtfallzahl der MRSA-positiven Patienten betrug somit  $n = 27$  bei einer Studienpopulation von  $n = 875$  Patienten.

Für die untersuchte Studienpopulation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen bei Aufnahme *S.aureus*-positiven und -negativen Patienten ermittelt werden. Bei Aufnahme hatten MRSA-positive Patienten signifikant häufiger als MSSA-positive Patienten pulmonale, gastrointestinale und metabolische Erkrankungen sowie gefäßchirurgische Maßnahmen als Grund- oder Aufnahmediagnose.

---

Für den Vergleich der Patienten mit und ohne MRSA-Nachweis bei Aufnahme konnten fünf signifikante unabhängige Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status bei Aufnahme identifiziert werden: neurochirurgische Maßnahme / Diagnose, gastrointestinale, metabolische, renale und andere, nicht zu den definierten Erkrankungsgruppen gehörende Erkrankungen (Koagulopathie / Neutropenie / Thrombozytopenie, andere hämatologische und internistische Erkrankungen) als Grund- oder Aufnahmediagnosen.

Die Sensitivitätsanalyse für ein selektives MRSA-Aufnahmescreening ausschließlich nach der in der univariaten Analyse signifikanten Variable Alter (Screening aller Patienten > 60 Jahre, entsprechend dem Median) ergab eine Sensitivität von 81,5 % und eine Spezifität von 51,2 %. Die Sensitivitätsanalyse der als unabhängige Risikofaktoren ermittelten fünf Diagnosegruppen (Screening bei Zutreffen mindestens einer dieser fünf Diagnosegruppen) ergab eine Sensitivität von 96,2 % bei einer Spezifität von 49,5 %.

Die Literaturrecherche ergab, dass bisher in keiner Studie Erkrankungen oder Diagnosen der als potentielle Risikofaktoren untersuchten Diagnosegruppen als unabhängiger Risikofaktor für einen positiven MRSA-Status bei Klinik- oder ITS-Aufnahme ermittelt wurden. Die in fünf Studien untersuchte Variable Alter wurde dagegen in zwei Studien als Risikofaktor ermittelt.

Eine Ergänzung der aktuellen Richtlinien für ein selektives MRSA-Aufnahmescreening um die in dieser Arbeit als unabhängige Risikofaktoren ermittelten fünf Diagnosegruppen könnte für Intensivstationen zu einer deutlichen Verbesserung in der Entdeckung MRSA-positiver Patienten führen.

Dennoch kann ein selektives MRSA-Aufnahmescreening anhand der ermittelten fünf unabhängigen Risikofaktoren nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Da auf Intensivstationen mit schlechter Screening-Compliance mit einer negativen Beeinflussung der Compliance bei mehreren für ein selektives Screening abzufragenden Parametern zu rechnen ist, kann auf entsprechenden Stationen ein selektives MRSA-Aufnahmescreening anhand des einzelnen Risikofaktors Alter > 60 Jahre zu besseren Ergebnissen bei der Identifizierung MRSA-positiver Patienten führen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2004: EARSS, 2004:41-67.
2. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:121-34.
3. Tenover FC. Implications of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1999; 43 Suppl:S3-7.
4. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999; 340:493-501.
5. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:278-82.
6. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Jr., Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24:211-5.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995; 274:639-44.
8. Barwolff S, Grundmann H, Schwab F, et al. Incidence of transmission of pathogens in intensive care units. Results of the SIR 3 study. *Anaesthesist* 2005; 54:560-6.
9. Jones RN, Kehrberg EN, Erwin ME, Anderson, SC. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States, I. Study on the threat of emerging resistances: real or perceived? Fluoroquinolone Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19:203-15.
10. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 4:S139-43.
11. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J. *Medizinische Mikrobiologie*. Vol. 8, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1993:1-2.

- 
12. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, et al. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Vol. 4, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2001:5-8.
  13. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Vol. 4, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2001:199-207.
  14. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:813-49.
  15. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 1998; 339:520-32.
  16. Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, Sheagren JN. Staphylococcus aureus among insulin-injecting diabetic patients. An increased carrier rate. *Jama* 1975; 231:1272.
  17. Graham PL, 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. *Ann Intern Med* 2006; 144:318-25.
  18. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of Staphylococcus aureus among narcotic addicts. *J Infect Dis* 1974; 129:725-7.
  19. Yu VL, Goetz A, Wagener M, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315:91-6.
  20. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, et al. Nasal carriage of Staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995; 171:216-9.
  21. Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, et al. Association between Staphylococcus aureus nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:985-9.
  22. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:505-20.
  23. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Suppl A:1-12.
  24. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of Staphylococcus aureus and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1995; 31:13-24.

- 
25. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100:509-16.
  26. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:11-6.
  27. Kozarich JW, Strominger JL. A membrane enzyme from *Staphylococcus aureus* which catalyzes transpeptidase, carboxypeptidase, and penicillinase activities. *J Biol Chem* 1978; 253:1272-8.
  28. Georgopadakou NH, Dix BA, Mauriz YR. Possible physiological functions of penicillin-binding proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:333-6.
  29. Chambers HF, Sachdeva MJ, Hackbarth CJ. Kinetics of penicillin binding to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus*. *Biochem J* 1994; 301(Pt1):139-44.
  30. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-82.
  31. Thornsberry C. The development of antimicrobial resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 Suppl C:9-17.
  32. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 7, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford 1996:677-787.
  33. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963; 1:904-7.
  34. Smith JT, Hamilton-Miller JM, Knox R. Bacterial resistance to penicillins and cephalosporins. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21:337-58.
  35. Berger-Bachi B. Genetics of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:671-3.
  36. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9:486-93.
  37. Robert Koch-Institut. Zur MRSA-Situation in Deutschland 2005 und 2006: Situationsbericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; 6:41-46.

- 
38. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 2:S114-32.
  39. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135-6.
  40. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351:1212.
  41. Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3879-81.
  42. CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:902.
  43. CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:322-3.
  44. Bush K, Macielag M. New approaches in the treatment of bacterial infections. *Curr Opin Chem Biol* 2000; 4:433-9.
  45. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30:388-94.
  46. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med* 1991; 91:221S-227S.
  47. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:582-6.
  48. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1627-34.

- 
49. Robert Koch-Institut. Zur MRSA-Situation in Deutschland 2004: Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 41:376-380.
  50. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:50-5.
  51. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* 2004; 56:321-5.
  52. von Eiff C, Reinert RR, Kresken M, Brauers J, Hafner D, Peters G.. Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2819-23.
  53. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, Ruden H. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in German intensive care units. *Infection* 2002; 30:198-202.
  54. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:7687-92.
  55. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97:309-17.
  56. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29:404-21.
  57. Peacock JE, Jr., Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980; 93:526-32.
  58. Wenzel RP. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97:440-2.
  59. Marples RR, Richardson JF, de Saxe MJ. Bacteriological characters of strains of *Staphylococcus aureus* submitted to a reference laboratory related to methicillin resistance. *J Hyg (Lond)* 1986; 96:217-23.

- 
60. Marples RR, Cooke EM. Current problems with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1988; 11:381-92.
  61. Mackintosh CA, Marples RR, Kerr GE, Bannister BA. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales, 1986-1990. *J Hosp Infect* 1991; 18:279-92.
  62. Witte W, Enright M, Schmitz FJ, Cuny C, Bräulke C, Heuck D. Characteristics of a new epidemic MRSA in Germany ancestral to United Kingdom EMRSA 15. *Int J Med Microbiol* 2001; 290:677-82.
  63. Beaujean DJ, Weersink AJ, Blok HE, Frenay HM, Verhoef J. Determining risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after discharge from hospital. *J Hosp Infect* 1999; 42:213-8.
  64. Fraise AP, Mitchell K, O'Brien SJ, Oldfield K, Wise R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes in a major UK city: an anonymized point prevalence survey. *Epidemiol Infect* 1997; 118:1-5.
  65. Chaberny IF, Ziesing S, Mattner F, et al. The burden of MRSA in four German university hospitals. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208:447-53.
  66. Eigner U, Weizenegger M, Fahr AM, Witte W. Evaluation of a rapid direct assay for identification of bacteria and the *mec A* and *van* genes from positive-testing blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5256-62.
  67. Rutala WA, Katz EB, Sherertz RJ, Sarubbi FA, Jr. Environmental study of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic in a burn unit. *J Clin Microbiol* 1983; 18:683-8.
  68. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 1997; 37:39-46.
  69. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313-28.
  70. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1393-8.

- 
71. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:114-20.
  72. Cesur S, Cokca F. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital staff and outpatients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:169-71.
  73. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53-9.
  74. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:166-74.
  75. Ibelings MM, Bruining HA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998; 164:411-8.
  76. Wichelhaus TA, Westphal K, Kessler P, Schafer V, Brade V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors for infection-colonization and clonal heterogeneity in intensive care units. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33:497-500.
  77. Robert Koch-Institut. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 1999; 42:954-58.
  78. Robert Koch-Institut. Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; 46:396.
  79. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:592-8.
  80. Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, et al. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:121-6.

- 
81. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; 27:543-50.
  82. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:409-14.
  83. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, van der Werken C. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:491-4.
  84. Geffers C, Farr BM. Risk of transmission of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from patients colonized with MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:114-5.
  85. Dutch Working Group Infection Prevention (WIP), guideline 35a. Policy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Vol. 2005. (Access: Sep 30, 2006, at <http://www.wip.nl>)
  86. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:653-63.
  87. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Van Der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:782-6.
  88. Kola A, Chaberny IF, Mattner F, et al. Control of methicillin-resistant *S. aureus* by active surveillance: Results of a workshop held by the Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. *Anaesthesist* 2006; 55:778-83.
  89. Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, et al. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:466-71.
  90. Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K, et al. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:457-65.

- 
91. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* 2006; 63 Suppl 1:S1-44.
  92. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006; 119:275 e15-23.
  93. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 41:159-66.
  94. Marshall C, Harrington G, Wolfe R, Fairley CK, Wesselingh S, Spelman D. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:322-6.
  95. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:181-8.
  96. Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ, Mulligan ME, Wilson SE. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg* 1994; 78:644-50.
  97. Hori S, Sunley R, Tami A, Grundmann H. Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among the elderly in a university hospital. *J Hosp Infect* 2002; 50:25-9.
  98. Ho PL. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ceftazidime-resistant Gram-negative bacilli, and vancomycin-resistant enterococci before and after intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2003; 31:1175-82.
  99. Muller AA, Mauny F, Bertin M, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36:971-8.
  101. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1415-22.

- 
101. Dziekan G, Hahn A, Thune K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46:263-70.
  102. Grundmann H, Barwolff S, Tami A, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 2005; 33:946-51.
  103. Morrison L, Stolarek I. Does MRSA affect patient outcomes in the elderly? A retrospective pilot study. *J Hosp Infect* 2000; 45:169-71.
  104. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619-36.
  105. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993; 270:2957-63.
  106. Kampf G, Lecke C, Cimbalka AK, Weist K, Ruden H. Evaluation of the BBL Crystal MRSA ID System for detection of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol* 1999; 52:225-7.
  107. Sachs L. *Angewandte Statistik*. Vol. 7, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1992
  108. Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185:481-8.
  109. Eveillard M, Ernst C, Cuviller S, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at the time of admission in two acute geriatric wards. *J Hosp Infect* 2002; 50:122-6.
  110. Rezende NA, Blumberg HM, Metzger BS, Larsen NM, Ray SM, McGowan JE, Jr. Risk factors for methicillin-resistance among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at the time of hospital admission. *Am J Med Sci* 2002; 323:117-23.
  111. Robert Koch-Institut. Zum Management des MRSA-Screenings. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 42:385-389.
  112. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:362-86.

- 
113. Troche G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:161-5.
  114. Kunori T, Cookson B, Roberts JA, Stone S, Kibbler C. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. *J Hosp Infect* 2002; 51:189-200.
  115. Porter R, Subramani K, Thomas AN, Chadwick P. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* on admission to intensive care: incidence and prognostic significance. *Intensive Care Med* 2003; 29:655-8.
  116. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:351-7.

---

## 7 Anhang

## Erfassungsbogen

### Stammdaten

1. Patienten-Nummer
2. Geburtsdatum
3. Alter
4. Geschlecht  weiblich  männlich

### Aufnahmedaten

1. Aufnahmedatum Krankenhaus
2. Aufnahmedatum ITS
3. Entlassungsdatum
4. ITS  A,  B,  C,  D,  E
5. Ort direkt vor Aufnahme  OP  Röntgen  1.Hilfe  anders
6. Aufnahme / Verlegung von
  - zu Hause
  - Pflegeheim
  - einer Klinik
    - einer anderen Klinik
    - innerhalb dieser Klinik
    - peripherer Station dieser Klinik
    - anderer Intensivstation dieser Klinik

### 7. Grund- und Aufnahmediagnosen

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Kardiologische Erkrankungen    | <input type="checkbox"/> Pulmonale Erkrankungen     |
| <input type="checkbox"/> Gastrointestinale Erkrankungen | <input type="checkbox"/> Neurologische Erkrankungen |
| <input type="checkbox"/> Sepsis                         | <input type="checkbox"/> Schädel-Hirn-Trauma        |
| <input type="checkbox"/> Polytrauma                     | <input type="checkbox"/> Metabolische Erkrankungen  |
| <input type="checkbox"/> Gefäßchirurgie                 | <input type="checkbox"/> Neurochirurgie             |
| <input type="checkbox"/> Renale Erkrankungen            | <input type="checkbox"/> Maligne Erkrankungen       |
| <input type="checkbox"/> Andere Erkrankungen            |   |



## Diagnosegruppen und Diagnosen

Diagnosegruppe	Diagnose
Kardiologische Erkrankungen	Kardiogener Schock Herzstillstand Aortenaneurysma Stauungsinsuffizienz periphere arterielle Verschlusskrankheit Herzrhythmusstörungen akuter Myokardinfarkt arterieller Hypertonus Chronische Koronarsuffizienz andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Pulmonale Erkrankungen	Pneumonien Aspirationspneumonie Neoplasie der Atemwege (incl. Larynx, Trachea) Atemstillstand Lungenödem (nicht-kardiogen) chronisch-obstruktive Lungen-Erkrankung Lungenembolie mechanische Atemwegsobstruktion Asthma Infektion der Atemwege Neoplasie der Lunge akutes Lungenversagen andere Atemwegserkrankungen
Gastrointestinale Erkrankungen	Leberversagen gastrointestinale Perforation gastrointestinale Varizenblutung entzündliche Erkrankungen (Colitis ulcerosa, M.Crohn, Pankreatitis) gastrointestinale Blutung durch Ulcus, Schleimhauterosionen gastrointestinale Blutung durch Divertikulose gastrointestinale Blutung anderer Genese gastrointestinale Obstruktion gastrointestinale Neoplasie andere Gastrointestinale Erkrankungen Lebertransplantation Cholezystitis / Cholangitis Infektion der Weichteile (nekrotisierende Faszitis) Peritonitis

Fortsetzung Diagnosegruppen und Diagnosen

<b>Diagnosegruppe</b>	<b>Diagnose</b>
Neurologische Erkrankungen	intrazerebrale Blutung subarachnoidale Blutung Schlaganfall neurologische Infektion neurologische Neoplasie neuromuskuläre Erkrankung epileptischer Anfall andere Neurologische Erkrankungen
Sepsis	Sepsis (anderer Ursprung als Urogenitaltrakt) Sepsis (Ursprung im Urogenitaltrakt)
Schädel-Hirn-Trauma	Schädel-Hirn-Trauma (mit/ohne Polytrauma)
Polytrauma	Polytrauma (ohne Schädel-Hirn-Trauma) Fraktur des Beckens oder der Extremitäten
Metabolische Erkrankungen	metabolisches Koma diabetische Ketoazidose Drogen-Überdosis Diabetes andere metabolische Erkrankungen
Andere Erkrankungen	Koagulopathie/Neutropenie/Thrombozytopenie andere Hämatologische Erkrankungen andere internistische Erkrankungen
Gefäßchirurgie	Herzklappenchirurgie selektive Operation bei Bauchaortenaneurysma peripherer arterieller Bypass Carotisendartektomie
Neurochirurgie	subdurales / epidurales Hämatom Laminektomie / andere Operationen am Rückenmark Kraniotomie bei Neoplasien
Renale Erkrankungen	renale Neoplasie chronisches Nierenversagen akutes Nierenversagen andere Renale Erkrankungen
Maligne Erkrankungen	andere Neoplasien

## Aufnahme-SAPS II (ohne Glasgow Coma Scale)

	abnormal niedrige Werte	normale Werte	abnormal hohe Werte		
Alter [Jahre] Punkte		< 40	40-59 7	60-69 12	70-74 15
Herzfrequenz [1/min] Punkte	<40 11	70-119	120-159 4	≥160 7	
Systolischer Blutdruck [mmHg] Punkte	<70 13	100-199	≥200 2		
Körperkerntemperatur [°C] Punkte		<39,0	≥39,0 3		
Urinausfuhr [l/d] Punkte	<0,5 11	0,5-0,99 4	≥1,0		
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg] Punkte	<100 11	100-199 9	≥200 6		
Leukozytenzahl [10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> ] Punkte		<1,0 12	1,0-19,9 3	≥20,0 3	
Serum-Harnstoff [g/l] Punkte		<60	60-179 6	≥180 10	
Serum-Kalium [mmol/l] Punkte		<3,0 3	3,0-4,9 3	≥5,0 3	
Serum-Natrium [mmol/l] Punkte		<125 5	125-144 1	≥145 1	
Serum-Bicarbonat [mmol/l] Punkte	<15 6	15-19 3	≥20		
Serum-Bilirubin [µmol/l] Punkte		<4,0	4,0-5,9 4	≥6,0 9	
Art der Aufnahme Punkte		Geplant chirurgisch	medizinisch 6	Ungeplant chirurgisch 8	
Chronische Erkrankungen Punkte			metastasierende Neoplasie 9	maligne hämatologische Erkrankungen 10	AIDS 17

## Erläuterungen für die Erhebung des SAPS II

<b>1. Alter</b> [Jahre]	Patientenalter seit dem letzten Geburtstag.
<b>2. Herzfrequenz</b> [1/min]	Es ist der Puls des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden, der die höchste Punktzahl für die Scoreberechnung ergibt.
<b>3. Systolischer Blutdruck</b> [mmHg]	Es ist der Blutdruckwert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden, der die höchste Punktzahl für die Scoreberechnung ergibt.
<b>4. Körperkerntemperatur</b> [°C]	Es ist die höchste Temperatur des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls für die Scoreberechnung zu verwenden Die Werte gehen nur in die Berechnung ein, wenn der Patient beatmet ist oder ein Pulmonalis-Katheter liegt. Es ist der niedrigste Wert zu verwenden.
<b>5. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> [mmHg]	
<b>6. Urinausfuhr</b> [l/d]	Es ist die Urinmenge anzugeben, die in 24 Stunden gesammelt wurde, wurde nicht über volle 24 h gesammelt, ist die Urinmenge auf 24 h hochzurechnen.
<b>7. Leukozytenzahl</b> [10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ] <sup>1)</sup>	Es ist der Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden, der die höchste Punktzahl ergibt (höchster oder niedrigster Leukozytenwert).
<b>8. Serum-Harnstoff</b> [g/l] <sup>1)</sup>	Es ist der höchste Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden.
<b>9. Serum-Kalium</b> [mmol/l] <sup>1)</sup>	Es ist der Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden, der die höchste Punktzahl ergibt (höchster oder niedrigster Kalium-Wert).
<b>10. Serum-Natrium</b> [mmol/l] <sup>1)</sup>	Es ist der Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden, der die höchste Punktzahl ergibt (höchster oder niedrigster Natrium-Wert).
<b>11. Serum-Bicarbonat</b> [mmol/l] <sup>1)</sup>	Es ist der niedrigste Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden.
<b>12. Serum-Bilirubin</b> [μmol/l] <sup>1)</sup>	Es ist der höchste Wert des zu dokumentierenden 24-Stunden-Intervalls zu verwenden.
<b>13. Chronische Erkrankungen:</b>	
<b>Metastasierende Neoplasie</b> <sup>2)</sup>	zutreffend, wenn Metastasen chirurgisch oder per Bildgebender Diagnostik gesichert sind.
<b>Maligne hämatologische Erkrankungen</b> <sup>2)</sup>	zutreffend, wenn Lymphom, akute Leukämieform oder multiple Myelome vorliegen.
<b>AIDS</b>	HIV-positive Patienten mit AIDS-Symptomatik.
<b>14. Art der Aufnahme :</b>	
<b>Geplant chirurgisch</b>	Eine geplante, chirurgische Aufnahme liegt vor, wenn der OP Termin mindestens 24 Stunden vorher geplant und eine postoperative Aufnahme auf der Intensivstation geplant war.
<b>Ungeplant chirurgisch</b>	Eine ungeplante chirurgische Aufnahme liegt vor, wenn der OP-Termin erst in den letzten 24 Stunden geplant war oder postoperativ eine ungeplante Aufnahme auf die Intensivstation erforderlich ist.
<b>Medizinisch</b>	Eine medizinische Aufnahme liegt vor, wenn keine OP innerhalb einer Woche vor Intensivstation-Aufnahme erfolgte oder die Aufnahme aus nichtoperativen Gründen erfolgt (z.B. Myokardinfarkt).

<sup>1)</sup> Wurde ein Laborwert nicht bestimmt, gilt dieser als Normwert und wird mit 0 Punkten bewertet.

<sup>2)</sup> Entsprechender ICD-10 -Code, muss als Haupt- oder Nebendiagnose kodiert sein.

## **Erklärung**

„Ich, Melanie Dierck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Selektives MRSA-Screening bei Aufnahme auf Intensivstationen: Risikofaktoren für einen positiven MRSA-Status“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 31. Mai 2007

## **Lebenslauf**

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.**

## Danksagung

Für die Weckung meines Interesses am Fach Hygiene, die Überlassung des Themas und seine fachliche Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Henning Rüden.

Für seine umfassende, konstruktive Betreuung danke ich Herrn Dr. med. Tim Eckmanns.

Für seine unermüdliche Geduld und Unterstützung bei allen Fragen zur Statistik danke ich Herrn Dipl. math. Frank Schwab.

Für ihre immer auch kurzfristig gegebene fachliche Beratung danke ich Frau Dr. med. Christine Geffers.

Ich danke Frau Dr. med. Sina Bärwolff für ihre freundliche Unterstützung in allen Fragen zur SIR3-Studie, allen mir bei der Datenerhebung behilflichen Kollegen und Kolleginnen der beteiligten fünf Intensivstationen und den Mitarbeitern des Krankenblattarchivs der Charite, sowie Herrn Dr. med. Klaus Weist und Frau Gabriele Rose vom Labor des Instituts für Hygiene für ihre fachliche Hilfe.

Für die liebevolle Betreuung und Umsorgung von Sophie danke ich meinen Freunden und Freundinnen, insbesondere Angelika Schwarzer, Kirsten und Norbert Palz, und Judith Meyer. Für das Verständnis und die Unterstützung in jeder Hinsicht danke ich meinen Eltern, meiner Lebenspartnerin Heike Dierck und unseren Töchtern Leonie und Sophie.

Melanie Dierck, Berlin 31. Mai 2007