

**Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
der Universität Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. I. B. Autenrieth

Bereich Krankenhaushygiene

Akademischer Direktor: Professor Dr. P. Heeg

**Prospektive Untersuchungen zum Vorkommen von
Methicillin resistenten *S. aureus* (MRSA) bei betagten
Patienten des Universitätsklinikums Tübingen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bernhard Kass

aus

Aachen

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Heeg

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Riessen

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung.....	5
A.1 Resistenzentwicklung von Mikroorganismen.....	5
A.1.1 Methicillin resistenter Staphylococcus aureus (MRSA).....	6
A.2 Epidemiologie von S. aureus und MRSA.....	7
A.2.2 Epidemiologie von MRSA in Pflegeheimen.....	11
A.3 MRSA-Screening.....	13
A.3.1 MRSA-Screening am UKT.....	14
A.4 Hygienemaßnahmen bei MRSA.....	15
A.5 Fragestellung.....	17
B Materialien und Methoden.....	19
B.1 Studiendesign.....	19
B.1.1 Ausgangshypothese	19
B.1.2 Rahmenbedingungen der Studie.....	20
B.1.3 Erhebungsbogen.....	21
B.2 Datenerfassung.....	28
B.2.1 Erfassung der Erhebungsbögen.....	28
B.2.2 Erfassung der Laborergebnisse.....	29
B.3 Statistische Methoden.....	30
B.4 Experimentelle Materialien und Methoden.....	31
B.4.1 Geräteliste.....	31
B.4.2 Labordiagnostik.....	31
B.4.3 MRSA-Typisierung.....	33
C Ergebnisse.....	39
C.1 Studienpopulation.....	39
C.1.1 Ausgeschlossene Patienten.....	39
C.2 Charakterisierung der MRSA-Träger.....	41
C.2.1 Zeitpunkt der MRSA-Besiedelung.....	42
C.2.2 Entnahmestellen der MRSA-positiven Abstriche.....	43
C.2.3 Vergleich der Antibiogramme.....	44
C.2.4 MRSA-Typisierung.....	45
C.2.5 Mögliche Transmission durch Kontakt zu MRSA-Trägern.....	50
C.2.6 Verteilung von MRSA auf den Stationen.....	51

C.3 Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern.....	54
C.3.1 MRSA-Träger	55
C.3.2 Alter.....	61
C.3.3 Geschlecht.....	62
C.3.4 Verteilung auf den teilnehmenden Stationen.....	62
C.4 Risikofaktoren für MRSA bei Aufnahme.....	64
C.4.1 Frühere MRSA-Besiedelung.....	65
C.4.2 Pflegestufe.....	66
C.4.3 Alter.....	67
C.4.4 Geschlecht.....	67
C.4.5 Chronische Wunde.....	68
C.4.6 Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung.....	69
C.4.7 Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres.....	70
C.4.8 Antibiotikatherapie vor Aufnahme.....	72
C.5 MRSA-Status bei Entlassung im Vergleich zur Aufnahme.....	74
C.6 Multiple logistische Regressionsanalyse.....	75
C.6.1 MRSA bei Aufnahme.....	77
C.6.2 MRSA-Träger im gesamtem Studienzeitraum.....	77
D Diskussion.....	79
D.1 Rahmenbedingungen.....	79
D.1.1 Studiendesign.....	79
D.1.2 Probleme bei der Datenerhebung.....	82
D.2 Bewertung der Ergebnisse.....	83
D.2.1 Prävalenz von MRSA.....	83
D.2.2 Identifizierung weiterer MRSA-Erreger durch das Screening.....	84
D.2.3 MRSA bei Entlassung.....	85
D.2.4 Zusammensetzung der Studienpopulation.....	85
D.2.5 Festgestellte Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung bei der Aufnahme...	86
D.2.6 Unterschiedliche MRSA-Typen.....	91
D.3 Verbreitung von MRSA zwischen Pflegeheim und Krankenhaus.....	95
D.4 Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von MRSA.....	96
D.4.1 Maßnahmen im Krankenhaus	96
D.4.2 Maßnahmen im Pflegeheim	98
D.5 Schlussfolgerungen.....	100

E Zusammenfassung	103
F Anhang	107
Literaturverzeichnis.....	107
Abkürzungen.....	116
Erhebungsbogen Version 2.2.....	118
Erhebungsbogen Version 3.....	120
Brief für schriftliche Nacherhebungen.....	122
Materialverzeichnis.....	124
Übersicht über die isolierten MRSA.....	127
Multiple logistische Regressionsanalyse.....	129
G Danksagung	131
H Lebenslauf	133

A Einleitung

A.1 Resistenzentwicklung von Mikroorganismen

In der Medizin konnten Infektionskrankheiten lange Zeit nicht effektiv behandelt werden und hatten eine hohe Letalitätsrate. Eine geschichtlich bedeutende Erkrankung ist in diesem Zusammenhang die tödliche Pest (Infektion durch *Yersinia pestis*), die im Mittelalter ganze Städte und Landstriche entvölkerte. Heute ist sie durch Antibiotika und bessere hygienische Bedingungen zurückgedrängt und effektiv behandelbar.

Das 1910 entwickelte Salvarsan (Schmalspektrumantibiotikum gegen Syphilis) kann als Beginn der Ära der Antibiotikatherapie angesehen werden [1]. Zu einem Durchbruch kam es mit der Entwicklung von Penicillin, das damals gegen Staphylokokkeninfektionen das Mittel der ersten Wahl war und bis heute bei einigen Infektionserkrankungen noch ist.

Bereits kurz nach dem Einsatz von Penicillin erfuhr die Bekämpfung der Infektionskrankheiten mit der Entwicklung einer Penicillinresistenz bei *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) einen Rückschlag [2]. Mit Hilfe des Enzyms beta-Lactamase konnte der beta-Lactamring durch den Erreger gespalten und so die Wirkung des Antibiotikums aufgehoben werden. *S. aureus* entwickelte sich in Kürze zu einem nosokomialen Problemkeim in Krankenhäusern. Mit der Entwicklung von neuen antibakteriellen Substanzen gab es Hoffnung gegen den resistenten Erreger anzukommen, doch es entstanden immer wieder neue Resistenzen. Durch Resistenzentwicklungen von Bakterien gegen die unterschiedlichen antibiotisch wirkenden Stoffe wird die Antibiotikatherapie immer schwieriger und versagt bei multiresistenten Mikroorganismen.

So sind Infektionskrankheiten wie eine nosokomiale Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* von Jahr zu Jahr schlechter behandelbar. Die Medizin greift auf Reserveantibiotika zurück, um der Infektion Herr zu werden. Dabei kommt es zu einem Wettlauf mit der Zeit, bei dem es darum geht, ob rechtzeitig vor der Re-

sistenzentwicklung gegen das neueste Antibiotikum eine andere bakterizide Substanz gefunden wird.

A.1.1 Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Mit Methicillin konnte 1960 ein Breitbandantibiotikum gefunden werden, das auch gegen beta-Lactamaseproduzierende *S. aureus* wirksam war [3]. Doch auch gegen dieses Antibiotikum entwickelte sich schnell eine Resistenz [4]. Methicillin resistente *S. aureus* (MRSA) haben seitdem eine große Bedeutung.

MRSA bekam durch die Resistenz gegen die Leitsubstanz der beta-Lactamasefesten Antibiotika (Methicillin¹) seinen Namen und ist auch gegen alle beta-Lactamantibiotika und Isoxazolympenicilline resistent. Inzwischen steht die Abkürzung allerdings auch für *multiresistenter Staphylococcus aureus*, da MRSA oft auch gegen weitere Antibiotikagruppen Resistenzen zeigt. MRSA wird allerdings nach wie vor anhand der Resistenz gegen Methicillin bzw. ein vergleichbares Antibiotikum (Flucloxacillin) definiert. Im deutschen Sprachraum findet synonym zu MRSA auch die Abkürzung ORSA für Oxacillin resistenter *Staphylococcus aureus* Anwendung. Diese Abkürzung wird allerdings immer mehr durch die im englischen Sprachraum verwendete Abkürzung MRSA verdrängt.

Die Resistenzentwicklung erfolgt durch eine Veränderung des Bindeproteins, an das Methicillin angreift. Dieses Penicillin-Bindeprotein (PBP2a), die bakterielle Transpeptidase, ist für die korrekte Zusammenführung der Zellwandbausteine zuständig. Ist das Protein nicht verändert, kommt es durch den Einbau von Methicillin zu Störungen im Zellwandaufbau, so dass die Vermehrung der Bakterien unterbleibt und gleichzeitig die sich teilenden Bakterien absterben. Das erklärt die bakterizide Wirkung dieses Antibiotikums. MRSA kodieren mit dem Re-

¹ Methicillin: Dieser Stoff gilt seitdem trotz der relativen Toxizität als Prototyp einer Reihe von Stoffen, die diese Wirksamkeit zeigen, und wurde lange Zeit für die Empfindlichkeitstestung von Bakterien verwendet. Schließlich wurde er bei den Testungen durch Oxacillin und später Flucloxacillin abgelöst. Neben Methicillin zählen Isoxazolympenicilline (Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Kombinationspräparate der Penicilline mit beta-Lactamaseblockern (Sulbactam, Tazobactam und Clavulansäure) zu der Gruppe der beta-Lactamasefesten Antibiotika.

sistenzgen *mecA* für das modifizierte Bindeprotein PBP2a. Durch die Modifikation des Bindeproteins verhindern sie den Einbau von Methicillin und damit auch dessen Wirkung.

Dieser Resistenzmechanismus ergibt eine schlechtere Therapierbarkeit von MRSA im Gegensatz zu Methicillin sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA). Klinisch hat sich gezeigt, dass daraus eine höhere Mortalität bei MRSA-Infektionen resultiert [5] [6] [7].

Der sog. „Nachfolger von MRSA“ ist ein *S. aureus*, der sogar gegen die bisher sicher wirksame Antibiotikagruppe der Glykopeptide eine Resistenz zeigt. In der Literatur spricht man von Vancomycin resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) [8] [9]. Weltweit wurden bisher vier Fälle mit VRSA-Nachweis bekannt [9] [10] [11]. VRSA ist in Deutschland bisher noch nicht nachgewiesen, doch es wurden bereits Vancomycin Intermediär sensible *Staphylococcus aureus* (VISA) isoliert [12] [13]. Es ist nicht auszuschließen, dass sich VISA an höhere Glycopeptidkonzentrationen adaptieren und so vollständige Resistenzen gegen Vancomycin auftreten könnten. Eine Verbreitung von VISA oder VRSA würde die Therapiemöglichkeiten von Infektionen weiter einschränken. Schon heute stellt die weite Verbreitung eines anderen Vancomycin resistenten Erregers, der Vancomycin resistente Enterokokkus (VRE), große Probleme in Krankenhäusern dar.

A.2 Epidemiologie von *S. aureus* und MRSA

Das Hauptreservoir von *S. aureus* stellt der Mensch, daneben aber auch das Tier, dar. Bei ca. 15 bis 40 % der gesunden Erwachsenen ist *S. aureus* – vor allem im Nasen-Rachen-Raum – nachzuweisen. Der Anteil ist bei Personen mit häufiger Exposition und schlechtem Hautzustand erhöht. Hierzu gehören auch Personen mit chronischer Pflegebedürftigkeit oder Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind. [11]

Seit der Feststellung der ersten MRSA-Stämme im Jahr 1963 steigt die Prävalenz von MRSA weltweit kontinuierlich an [14] [15] [16] [17]. In den letzten Jah-

ren ist auch in deutschen Krankenhäusern der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten von 1,7 % im Jahre 1990 auf 22,6 % im Jahre 2004 besorgniserregend gestiegen [16].

In Europa zeigt sich in den unterschiedlichen Ländern eine große Streubreite der MRSA-Prävalenz. Innerhalb der Jahre 1999 bis 2002 wurden Prävalenzraten von weniger als 1 % in Nordeuropa bis mehr als 40 % in West- und Südeuropa festgestellt, wobei auch in unterschiedlichen Krankenhäusern eines Landes die Prävalenzraten weit auseinander gingen [18]. In Krankenhäusern der USA stiegen die Anteile von MRSA an den *S. aureus*-Isolaten von 2,4 % im Jahre 1975 auf 29 % im Jahre 1991 [15]. Auf Intensivstationen in den USA ist die Rate von 35.9% im Jahre 1992 auf 64.4% im Jahre 2003 gestiegen [17].

Insgesamt lässt sich sagen, dass in den USA, in Japan und in den südeuropäischen Ländern von einer hohen MRSA-Prävalenz ausgegangen werden kann (30-80 %) [15] [17]. Eine niedrige Prävalenz findet sich in den Niederlanden (<0,5 %) und den skandinavischen Ländern (Dänemark, Finnland: <1 %) [19] [20] [21]. Deutschland liegt daher mit 22,6 % im Jahre 2004 im Mittelfeld [16].

Eine multizentrische, internationale Studie identifizierte durch Typisierung in der Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) mehrere Stämme als international epidemische MRSA-Stämme (E-MRSA) [22]. In größeren Krankenhäusern zeigten die Stämme in der Studie mehr Antibiotikaresistenzen als in kleinen Krankenhäusern [15] [22]. Auch in Deutschland handelt es sich meist um epidemische MRSA-Stämme im stationären Bereich, weshalb man von einer nosokomialen Ausbreitung ausgeht [23]. Seit 1992 wird eine epidemiologische Ausbreitung von MRSA in Deutschland beobachtet [24] [25]. Heutzutage sind die häufigsten Epidemiestämme im Norden Deutschlands der Epidemiestamm *Barnim* und im Süden der Epidemiestamm *Rheinhessen* [26]. Als Grundlage für die Verbreitung wird der Kontakt zu klinischen Einrichtungen angesehen [26] [27]. Als Überträger wird dabei das klinische Personal diskutiert [28] [29] [30]. Auch ein übermäßiger Gebrauch von Antibiotika führt über die Selektion zur Ausbreitung resistenter Erreger [29] [24]. Hinzu kommen vermutlich besondere Virulenzfak-

toren von MRSA-Epidemiestämmen [31]. Vriens et al. diskutieren einen bisher nicht näher definierten Faktor von MRSA, der für eine leichtere Transmission im Vergleich zu MSSA sorgt [32] [33].

Darüber hinaus gibt es MRSA-Stämme, die völlig unabhängig von medizinischen Einrichtungen auftreten. Sie werden als *community acquired* MRSA (cMRSA) bezeichnet [34] [35] [36]. Sie besitzen das *lukS-lukF*-Gen für Panton-Valentin-Leukozidin. In Deutschland sind bis 2005 28 Fälle des cMRSA aufgetreten [36] [37] [38]. Sie sind aufgrund des *far-I*-Gens resistent gegen Fusidinsäure. Durch eine häufige Assoziation zu nekrotisierenden Haut- und Weichteilinfektionen ist eine Infektion mit cMRSA besonders gefährlich. Es ist denkbar, dass auch diese Stämme von außen ins Krankenhaus gelangen und sich so zu Erregern nosokomialer Infektionen entwickeln [36].

A.2.1.1 Risikofaktoren für eine Besiedelung mit MRSA

Etlliche Studien weltweit beschäftigen sich mit der Feststellung von Risikofaktoren für eine Besiedelung mit MRSA [27] [34] [39] [40] [41] [42] [43].

Dabei werden folgende **dispositionelle Risikofaktoren** beschrieben:

- Alter (>80 Jahre [39] [44] [45], >75 Jahre [43], >60 Jahre [41])
- Männliches Geschlecht [43]
- Positive MRSA-Anamnese [46] [47]
- Mindestens eine chronische Erkrankung [40]
- Diabetes mellitus [47]
- Offene Hautläsionen (Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen, Brandverletzungen) [41] [46] [48] [47]
- Chronische Pflegebedürftigkeit [46] [48]

Darüber hinaus werden **mit Behandlungsmaßnahmen assoziierte Risikofaktoren** genannt:

- Vorangegangene Antibiotikatherapie [43] [49] [33] [50] [47] [51]
 - Behandlung mit Fluoroquinolonen [43] [49] [33] [50]
 - Behandlung mit Cephalosporinen oder Carbapenemen [43]
- Intravenöse Therapie innerhalb von zwölf vorangegangenen Monaten [43] [47]
- Liegende Katheter (z. B. PEG-Sonde, Harnblasenkatheter [43]) [46]
- Dialysepflichtigkeit [46]
- Verlegung aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz [46]
- Vorangegangener Aufenthalt in einer klinischen Einrichtung (*healthcare-facility*) [41] [42] [43]
 - Min. fünf Tage Krankenhausaufenthalt im vorangegangenen Jahr [27] [40]
 - Verlegung aus Pflegeheimen (*nursing home*²), Rehabilitationskliniken oder Langzeitpflegeeinrichtungen (LTFC³) [48]
 - Verlegung aus einem anderen Krankenhaus [39] [41]
 - Verlegung innerhalb eines Krankenhauses [43]
- Pflegeheimbewohner (*living in a nursing home*) [39] [47]
 - Aufnahme in ein Pflegeheim im vorangegangenen Jahr (*nursing home*) [27] [40]
- Ambulante pflegende Betreuung [47]
- Kontakt zu MRSA-Trägern [46]

2 *nursing home*: Eine Pflegeeinrichtung für Personen mit Pflegebedürftigkeit jeglicher Altersgruppe. Im Gegensatz zu LTFC allerdings eher ältere Altersgruppen.

3 LTFC – *long term care facilities*: Eine Pflegeeinrichtung für Personen mit Pflegebedürftigkeit jeglicher Altersgruppe.

A.2.2 Epidemiologie von MRSA in Pflegeheimen

Mehrere Studien konnten eine hohe Kolonisierung von Pflegeheimbewohnern mit multiresistenten Erregern nachweisen (z. B. MRSA und VRE) und teilweise einen Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahren beobachten [50] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58]. Allerdings handelte es sich in der Regel um eine ausschließliche Besiedelung ohne Infektion [11] [59]. Aufgrund der hohen Prävalenz spricht der Autor Crossley davon, dass Langzeitpflegeeinrichtungen als Reservoir für multiresistente Erreger angesehen werden können [59] (für MRSA [60]). Doch trotz der höheren Prävalenz gebe es kaum Übertragungen zwischen den Bewohnern eines Heimes [11] [59]. In der Studie von Asoh et al. zeigt sich, dass von besiedelten Bewohnern eine Übertragung auf die Umgebung stattfindet und bei mangelhafter Hygiene eine Übertragung auf andere Bewohner möglich ist [61].

Andersen und Rasch untersuchten in drei Jahren ca. 14.000 Bewohner in norwegischen Pflegeheimen auf Infektionen aus Krankenhäusern und stellten für krankenhaussassoziierte Infektionen eine Rate von 6,5 % – vergleichbar mit der in Krankenhäusern selbst – fest. Die Heime seien überfüllt, personell unterbesetzt und nicht dem hygienischen Standard entsprechend gewesen [62].

Das Robert Koch-Institut (RKI) stellte 2003 Daten über die Prävalenz von MRSA in Pflegeheimen aus unterschiedlichen Ländern gegenüber [63]. In den USA gibt es Studien, die eine Prävalenz zwischen 8 und 53 % angeben. In Großbritannien sind dies 14 bis 17 %, in Australien 11 % und in Japan 34 % [64]. Die Niederlande heben sich durch eine Prävalenzrate unter 1 % von anderen Ländern ab [63].

Auch in Deutschland wurden Untersuchungen in Pflegeheimen zur MRSA-Prävalenz durchgeführt. Dabei wurde in der Studie von Daeschlein et al. in drei sächsischen Pflegeheimen bei 500 Bewohnern kein MRSA nachgewiesen [65]. Die Autoren von Baum et al. konnten dagegen bei 3.236 Pflegeheimbewohnern 36 MRSA (1,1 %) nachweisen [66]. Das Robert Koch-Institut (RKI) führte eine Studie in mehreren Bundesländern durch und fand bei 32 der 1.342 untersuch-

ten Bewohner (2,4 %) MRSA, wobei die Untersuchungen in Frankfurt am Main und in Berlin einen Schwerpunkt hatten [63] [67]. In Niedersachsen konnte Höpken et al. bei Ausbrüchen in zwei Pflegeheimen eine Prävalenz von 21 bzw. 26 % feststellen [68]. Insgesamt geht das RKI daher in Deutschland bei Vernachlässigung der geschilderten Ausbruchssituation von einer Prävalenz zwischen 0 und 3 % in Pflegeheimen aus [11].

A.2.2.1 Risikofaktoren für MRSA bei Pflegeheimbewohnern bzw. Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen

Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern ähneln den o. g. Risikofaktoren. [63] [69] [70] [71]

Dispositionelle Risikofaktoren:

- Vorhergehende MRSA-Besiedelung [67] [69] [71]
- Männliches Geschlecht [69]
- Hohes Alter [63] [69]
- Mentale Retardierung [69]
- Bettlägerigkeit, geringe Mobilität [63]
- Diabetes mellitus [63]
- Schlechter Hautzustand [69]
- Ausgedehnte Hautläsionen (offene Wunden, Decubiti [69], Ulcera, nässende Dermatitis, Ekzeme) [63]
- Präsenz von peripher vaskulären Erkrankungen [63] [69]
- Resistenzminderung durch chronische Erkrankungen und funktionelle Störungen und Multimorbidität [63]

Mit Behandlungsmaßnahmen assoziierte Risikofaktoren:

- Antibiotikatherapie [63] [68] [71] (innerhalb der letzten 3 Monate [69])
- Steroidtherapie [69]
- Hospitalisierung während der letzten 6 Monate [63] [68] [69]
- Invasive Eingriffe [63] [71] , Fremdkörperimplantate (z.B. PEG-Sonde, Infusionen, Endoprothesen) [63]
- Anus praeter [67]
- Harnwegskatheter, insbesondere offene Harnableitungssysteme [63] [68]
- Pflegeheimbewohner seit sechs oder weniger Monaten [69]
- Längerer Heimaufenthalt [63]
- in Deutschland: Hohe Pflegestufe [63]

A.3 MRSA-Screening

Um Übertragungen von MRSA zu vermeiden, werden in den deutschen Kliniken unterschiedliche Maßnahmen ergriffen. Das RKI empfiehlt ein Screening von Risikopatienten (vgl. A.2.1.1, Seite 9), um einer Ausbreitung frühzeitig entgegen zu wirken [46]. Eine Reihenuntersuchung von Patienten mit einem Risikoprofil für eine MRSA-Besiedelung erscheint sinnvoll, da mit der ausschließlichen Besiedelung keine klinischen Auffälligkeiten einhergehen. Durch ein Screening kann die Summe der Krankenhaustage unerkannter MRSA-Träger stark reduziert werden [72]. Lucet et al. und Salgado et al. geben an, dass bei ihrer Erhebung ohne Screening 84 % der MRSA-Träger nicht erkannt worden wären [48] [73]. Eveillard et al. haben unterschiedliche Untersuchungen zu einem MRSA-Screening gemacht. Als Ergebnis der Untersuchungen erscheint ein risikogebundenes Screening am Aufnahmetag des Patienten sinnvoll [74] [75]. Eveillard et al. schlagen auch ein Screening von Patienten höheren Alters vor [44].

Ein Abstrich aus beiden Nasenvorhöfen wird in der Literatur als ausreichend dargestellt. Die Sensitivität, mittels alleinigem Nasenabstrich kolonisierte Patienten zu entdecken, wird in mehreren Studien mit über 70 % angegeben ([76] 93 %, [44] 73 %, [77] 84 %).

Von Screeninguntersuchungen in Pflegeheimen wird bisher Abstand genommen. O'Sullivan et al. ziehen jedoch verstärkte Untersuchungen bei Vorliegen von MRSA in Pflegeheimen in Erwägung [70]. Trick et al. schlagen ein Screening von Hochrisikopatienten vor [78].

A.3.1 MRSA-Screening am UKT

Zur frühzeitigen Identifizierung der MRSA-Träger unter den stationären Patienten wurde an vielen Krankenhäusern ein MRSA-Screening bei Risikopatienten durchgeführt. Auch in Tübingen wird ein solches Screening empfohlen, das im Folgenden genauer dargestellt wird.

Die Arbeitsgruppe MRSA der Klinikleitung des UKT hat in ihrer Sitzung am 9.9.2004 die Durchführung eines MRSA-Screenings am UKT empfohlen.

Folgende Indikationen zum Screening durch Abstrich von der Nasenschleimhaut und gegebenenfalls von Wunden:

- *Alle stationären Patienten*
 - *Vor Transplantationen oder elektiven Eingriffen*
- *Patienten aus einem anderen (Akut-)Krankenhaus*
- *Patienten, die in der Vorgeschichte eine MRSA-Besiedelung hatten*
- *Patienten, die aus „Risikoländern“ kommen (Südeuropa, Osteuropa, Großbritannien, Japan, USA)*
- *Patienten, die einer Intensivbehandlung bedürfen (Stationen A5, 3IS)*
- *Alle Patienten (auch ambulante)*

- *Mit chronischen Wunden (Wundsprechstunden der Chirurgie und Hautklinik), Tracheostoma oder Dialysepflichtigkeit*

Zusätzlich wird empfohlen:

Alle Patienten mit einem positiven MRSA-Nachweis werden, sofern möglich, durch einen gelben Punkt auf dem Deckel der Krankenakte gekennzeichnet.

Die Übernahme von Patienten darf nicht wegen MRSA abgelehnt werden, Verlegungen von Intensivstationen sollen hierbei Priorität haben.

Zur Häufigkeit des Screenings wird empfohlen:

- *Ambulante Patienten, bei denen ein Screening indiziert ist, sollen grundsätzlich im Falle einer Wiedervorstellung ein MRSA-Screening erhalten, sofern das letzte länger als drei Monate zurückliegt.*
- *Stationäre Patienten, bei denen ein Screening indiziert ist, sollen ein wöchentliches Kontroll-Screening erhalten – auch nach Therapie und negativem Befund.*

Mit Beschluss vom 12.10.2004 findet dieses Screeningverfahren seit dem 1.11.2004 am UKT Anwendung.

A.4 Hygienemaßnahmen bei MRSA

Um die Verbreitung von multiresistenten Bakterien zu vermeiden, sind eine strikte Krankenhaushygiene und Einhaltung der Indikationen für eine Antibiotikatherapie von größter Bedeutung [29].

Bei identifizierten MRSA-Trägern soll daher eine (Kohorten-)Isolierung durchgeführt werden. Dazu gehören eine strikte Einhaltung der Kittel-, Hauben-, Mas-

ken- und Handschuhpflicht als auch die Verwendung von – im betreffenden Zimmer gelagerten – Blutabnahmesystemen und Untersuchungsmaterialien wie Stethoskop, Otoskop und Reflexhammer. Um eine erfolgreiche Umsetzung der Isolierungsmaßnahmen zu erreichen, ist die Information und Schulung des Personals über die Übertragungswege unabdingbar [79]. Dies wird auch durch eine von Heudorf et al. durchgeführte Umfrage in Pflegeheimen deutlich. Hier stieg die Kompetenz des Personals im Umgang mit MRSA-positiven Bewohnern. Sie sei jedoch noch verbesserungsfähig [80].

Bei einer Besiedelung mit MRSA ohne Infektion wird eine Eradikation des MRSA versucht. Dabei werden Antibiotika bzw. Antiseptika nur topisch und nicht systemisch angewendet [79]. Die experimentelle Wirksamkeit der antiseptischen Lösung *Stellisept scrub* wurde durch Zschaler et al. belegt [81].

Eine Entlassung des Patienten kann unabhängig vom MRSA-Status mit Information an den weiterbehandelnden Arzt erfolgen [79]. Aus heutiger Sicht besteht für MRSA-Träger keine Kontraindikation zur Aufnahme in Pflegeheime, da es selten zu Übertragungen in Pflegeheimen kommt [82]. Die Situation muss allerdings individuell beurteilt werden, da z. B. eher von einer Weiterverbreitung von MRSA bei MRSA-Trägern mit produktivem Husten, Tracheostoma, offenen Hautläsionen und Rhinitis auszugehen ist [63] [83] [23]. Eine strikte Einhaltung der Basishygiene bei jedem Bewohner ist dabei unverzichtbar [64] [82] [84]. Eine der wichtigsten hygienischen Maßnahmen ist die Händedesinfektion des klinischen Personals vor und nach jedem Bewohnerkontakt [23].

Nach Ansicht der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut über die *Infektionsprävention in Heimen* kann keine generelle Sanierung von MRSA-Trägern in Pflegeheimen gefordert werden [83]. Die Sanierung sollte in Abhängigkeit von der individuellen Gefährdung und der epidemiologischen Situation durchgeführt werden. Hanset spricht sich dagegen für eine generelle Sanierung von MRSA-Trägern auch in Pflegeheimen aus [85].

A.5 Fragestellung

Aus den vorhergehenden Ausführungen stellt sich die Frage danach, welcher Zusammenhang zwischen MRSA im Krankenhaus und im Pflegeheim besteht und welche Maßnahmen zur Bekämpfung von MRSA ergriffen werden sollten. Bisher zeigt keine Studie im deutschsprachigen Raum einen Zusammenhang zwischen MRSA-Besiedelung bei Aufnahme ins Krankenhaus und vorherigem Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung.

Aufgrund der für Deutschland beschriebenen Prävalenz von MRSA stellt sich die Frage, welche MRSA-Prävalenz bei Aufnahme von Patienten im UKT besteht und wie sich diese im Verlauf des Krankenhausaufenthalts entwickelt. Dabei sollte untersucht werden, ob Pflegeheimbewohner bei Aufnahme häufiger mit MRSA besiedelt sind als andere und damit einen Einfluss auf die MRSA-Prävalenz im Krankenhaus haben.

Eine anschließende Typisierung der gefundenen MRSA ermöglicht den Vergleich der vorliegenden MRSA-Typen bei Pflegeheimbewohnern und Patienten von daheim.

B Materialien und Methoden

B.1 Studiendesign

B.1.1 Ausgangshypothese

Patienten aus Pflegeeinrichtungen stellen ein Reservoir [59] [60] [86] für MRSA dar und verursachen durch Transmission im Krankenhaus eine Kontamination anderer Patienten.

Gründe für diese Behauptung sind einerseits die Komorbidität und – daraus resultierend – die häufige Hospitalisierung der Bewohner in Pflegeeinrichtungen. Chronische Erkrankungen und die Hospitalisierung gelten als Hauptrisikofaktor für eine MRSA-Besiedelung. Es gibt Hinweise darauf, dass der Keim – eventuell durch mangelhafte Hygiene – innerhalb von Pflegeeinrichtungen besser verbreitet wird [62] [87]. Der Kontakt zum Krankenhaus macht eine Übertragung ins Krankenhaus möglich. Die Studie von Sanford et al. weist darauf hin, dass die Halbwertszeit einer MRSA-Infektion in der untersuchten Population 40 Monate beträgt [76]. Innerhalb dieses langen Zeitraums bringen Bewohner mit häufiger Rehospitalisierung sehr wahrscheinlich Erreger ins Krankenhaus.

Gegen diese Behauptung spricht der fehlende Selektionsvorteil für MRSA, wenn keine Antibiotikabehandlung durchgeführt wird. In Pflegeeinrichtungen ist eine Antibiotikatherapie vermutlich seltener als in Kliniken, so dass in erster Linie in Kliniken mit gehäufte Antibiotikatherapie ein Selektionsdruck für MRSA besteht [88]. Die Theorie dabei ist, dass das Antibiotikum in den physiologisch keimbesiedelten Körperhöhlen nur resistente Keime überleben lässt und diese im Klinikalltag unter den Patienten weitergegeben werden. Sobald die Antibiotikatherapie beendet wird, fehlt der Selektionsvorteil und es wird sich wieder eine physiologische Standortflora ohne Resistenzen einstellen, die nicht durch diese nun nutzlosen Resistenzen genetisch belastet sind.

B.1.2 Rahmenbedingungen der Studie

B.1.2.1 Durchgeführte Untersuchungen

Von November 2005 bis April 2006 untersuchte man bei Patienten über 75 Jahren prospektiv das Vorhandensein von *S. aureus* und MRSA. Hierfür wurde bei Aufnahme jeweils ein Abstrich der Nasenschleimhaut und – bei bestehender chronischer Wunde – ein Wundabstrich entnommen und untersucht. Bei stationären Aufenthalten, die länger als drei Tage dauerten, wurden wöchentlich wiederholt Abstriche und zusätzlich bei Entlassung Abstriche jeweils an o. g. Stellen entnommen. Bei Aufenthalten von weniger als drei Tagen Dauer wurde nur der Aufnahmeabstrich entnommen. Klinisch relevante Abstriche an anderen Entnahmeorten wurden darüber hinaus berücksichtigt.

B.1.2.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die zwischen dem 7. November 2005 und dem 30. April 2006 auf den unten genannten Stationen aufgenommen bzw. in der chirurgischen Wundsprechstunde behandelt wurden und deren Geburtsdatum zeitlich vor dem 1. Januar 1931 liegt, wurden in die Studie aufgenommen.

B.1.2.3 Teilnehmende Stationen und Ambulanzen

Folgende Stationen des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) nahmen an dieser Studie teil:

- Intensivstation der Medizinischen Klinik 3 IS (Innere Medizin)
- Intensivstationen CRONA A 05 Nord und Ost (Anästhesie)
- Station 2, 3 und Intensiv des Kreiskrankenhauses Rottenburg a. N. (Innere Medizin)

Zusätzlich wurden Patienten der ambulanten chirurgischen Wundsprechstunde des UKT untersucht.

Die Stationen der Inneren Medizin in Rottenburg a. N. gehören auch zum UKT, liegen geographisch allerdings ca. 12 km von Tübingen entfernt.

B.1.2.4 Definition Aufnahme- und Entlassabstrich

Wie in B.1.2.1 auf Seite 20 beschrieben, wurden bei Aufnahme jeweils ein Nasen- und ein Wundabstrich entnommen. Zeitlich wurde ein Abstrich als Aufnahmeabstrich gewertet, wenn der Abstrich innerhalb der ersten beiden Tage auf der teilnehmenden Station entnommen wurde. Sollte ein Patient z. B. am 5.2. aufgenommen worden sein, so wurden Abstriche bis zum 7.2. als Aufnahmeabstrich gewertet. Es wurde davon ausgegangen, dass sich in den ersten 48 Stunden noch keine Änderung des MRSA-Status einstellt.

In gleicher Weise wurde ab dem vierten stationären Tag wöchentlich bzw. bei Entlassung ein Abstrich entnommen. Ambulant behandelte Patienten in der Wundsprechstunde und Patienten, die nur für drei Tage stationär waren, wurden davon ausgeschlossen.

B.1.3 Erhebungsbogen

Mit dem Erhebungsbogen wurden bei Aufnahme einerseits die wichtigsten Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung und andererseits die Wohnumgebung des Patienten vor Behandlung erfasst. Als Grundlage für die Erläuterungen zu diesem Abschnitt wurde die Version 3 des Fragebogens verwendet (s. Anhang Seite 120).

B.1.3.1 Aufbau des Erhebungsbogens

Jeder Erhebungsbogen besteht aus zwei Seiten. Die erste Seite enthält das Deckblatt mit den wichtigsten Informationen über die Studie. Mittels Patientenaufklebern auf dem Deckblatt konnte der Erhebungsbogen einem Patienten schnell zugeordnet werden. Das Deckblatt wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen vertraulich behandelt. Die zweite Seite des Erhebungsbogens enthält nur die Fragen mit den Antworten und keine Daten, die einen Rückschluss auf die Person des befragten Patienten ermöglichen. Nur durch den sog. *Patcode* (Patientencode, der in dieser Studie Anwendung fand) ist eine Verknüpfung der beiden Seiten im Nachhinein möglich.

Der *Patcode* ist eine randomisierte vierstellige Zahl, die auf beiden Seiten jeweils eines Erhebungsbogens angegeben wird.

B.1.3.2 Zulassung durch die Ethikkommission

Auf Anfrage bei der Ethikkommission des UKT, ob sie der Studie und damit dem Erhebungsbogen zustimmen müsse, wurde geantwortet, dass eine Beteiligung der Ethikkommission nicht erforderlich sei, da es sich bei dieser Erhebung um eine Maßnahme der Qualitätssicherung handele. Es wurde hinzugefügt, dass der Erhebungsbogen gemäß der Datenschutzbestimmungen abzufassen sei. Eine Einverständniserklärung der Patienten war nicht erforderlich.

B.1.3.3 Versionen des Erhebungsbogens

Insgesamt sind drei Versionen des Erhebungsbogens zu erwähnen:

- Version 1: Erstentwurf
- Version 2.2: fand von Beginn der Studie bis Mitte Januar 2006 Anwendung
- Version 3: fand ab Mitte Januar 2006 bis Ende der Studie Anwendung

Eine Änderung des Erhebungsbogens erwies sich in manchen Punkten als notwendig, um vor allem die Angaben zu einer vorhergehenden Antibiotikatherapie zu präzisieren. Bei der Version 2.2 konnte eine Antibiotikatherapie *unmittelbar nach* Aufnahme nicht von einer Antibiotikatherapie *vor* Aufnahme unterschieden werden.

Des Weiteren konnte die Frage nach dem vorhergehenden stationären Aufenthalt im UKT bei der Version 3 des Erhebungsbogens wegfallen, da diese Frage mittels Datenbankabfrage im SAP präzise beantwortet werden konnte. Die Änderung des Erhebungsbogens erfolgte Mitte Januar 2006. Bei der in der Statistik näher betrachteten Population von 485 wurden 215 Patienten mit Erhebungsbögen der Version 2.2 in die Studie aufgenommen, demnach 270 mittels der Version 3.

B.1.3.4 Erhebung der Wohnumgebung

Durch die Frage nach der Wohnumgebung sollte das soziale Umfeld des Patienten ermittelt und festgestellt werden, ob der Patient ohne externen Pflegedienst auskam, externen Pflegedienst benötigte oder in einer Pflegeeinrichtung untergebracht wurde. Die Antwort ermöglichte in der späteren Auswertung, die Patienten den jeweiligen Populationen zuzuordnen. Gefragt wurde nach der Wohnumgebung des Patienten direkt vor dem stationären Aufenthalt bzw. der ambulanten Behandlung in der Wundsprechstunde. Hierfür wurde eine geschlossene Frage mit folgenden Antwortmöglichkeiten gewählt:

- *in eigener Wohnung/Haus ohne externen Pflegedienst*
- *in eigener Wohnung/Haus mit externem Pflegedienst*
- *in einem Altenheim oder Altenwohnheim*
- *in einem (Alten-)Pflegeheim (stationäre Altenhilfe)*
- *Sonstiges: _____*
- *keine Angaben*

Für die einheitliche Beantwortung der Frage nach der vorhergehenden Wohnumgebung ist eine eindeutige Definition der unterschiedlichen Pflegeeinrichtungen erforderlich. Dabei konnte man sich an dem deutschen Heimgesetz [89] orientieren:

„§ 1 (1) Dieses Gesetz gilt für Heime. Heime im Sinne dieses Gesetzes sind Einrichtungen, die dem Zweck dienen, ältere Menschen oder pflegebedürftige oder behinderte Volljährige aufzunehmen, ihnen Wohnraum zu überlassen sowie Betreuung und Verpflegung zur Verfügung zu stellen oder vorzuhalten, und die in ihrem Bestand von Wechsel und Zahl der Bewohnerinnen und Bewohner unabhängig sind und entgeltlich betrieben werden.“

Die offene Angabe „Sonstiges“ wurde ermöglicht, falls sich Zusätze zu der angegebenen Antwort ergaben oder eine Einordnung des Patientenstatus in die Antwortmöglichkeiten nicht realisierbar war. Außerdem wurde die Aussage „keine Angaben“ hinzugefügt, um zu erreichen, dass diese Frage wirklich nur bei sicheren Angaben beantwortet wurde.

Ein zusätzlicher Unterpunkt b fragte nach einem Wechsel des sozialen Umfeldes innerhalb der letzten sechs Monaten, um kurzfristige Änderungen im sozialen Umfeld des Patienten bei der Auswertung mit berücksichtigen zu können.

B.1.3.5 Pflegestufe

Die Zuordnung zu einer Pflegestufe ist ein in Deutschland übliches Mittel, um den Pflegebedarf bei pflegebedürftigen Menschen einzuschätzen, damit sie einen angemessenen Pflegesatz aus der deutschen gesetzlichen Pflegeversicherung erhalten. Dabei werden drei Stufen unterschieden (§ 15 Absatz 1 des Sozialgesetzbuches (SGB) 11) [89]:

„(1) Für die Gewährung von Leistungen nach diesem Gesetz sind pflegebedürftige Personen (§ 14) einer der folgenden drei Pflegestufen zuzuordnen:

1. Pflegebedürftige der Pflegestufe I (erheblich Pflegebedürftige) sind Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität für wenigstens zwei Verrichtungen aus einem oder mehreren Bereichen mindestens einmal täglich der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.

2. Pflegebedürftige der Pflegestufe II (Schwerpflegebedürftige) sind Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität mindestens dreimal täglich zu verschiedenen Tageszeiten der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.“

3. Pflegebedürftige der Pflegestufe III (Schwerstpflegebedürftige) sind Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität täglich rund um die Uhr, auch nachts, der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.“

§ 15 Absatz 3 SGB 11 gibt den Zeitaufwand an, der von der pflegenden Person mindestens aufgebracht werden muss:

„(3) Der Zeitaufwand, den ein Familienangehöriger oder eine andere nicht als Pflegekraft ausgebildete Pflegeperson für die erforderlichen Leistungen der Grundpflege und hauswirtschaftlichen Versorgung benötigt, muss wöchentlich im Tagesdurchschnitt

- 1. in der Pflegestufe I mindestens 90 Minuten betragen; hierbei müssen auf die Grundpflege mehr als 45 Minuten entfallen,*
- 2. in der Pflegestufe II mindestens drei Stunden betragen; hierbei müssen auf die Grundpflege mindestens zwei Stunden entfallen,*
- 3. in der Pflegestufe III mindestens fünf Stunden betragen; hierbei müssen auf die Grundpflege mindestens vier Stunden entfallen.“*

Als Stufe IV wurden in unserem Fragebogen Härtefälle bezeichnet, bei denen der Pflegeaufwand das Maß der Pflegestufe III weit übersteigt (vgl. § 36 Absatz 4 und § 43 Absatz 3 SGB 11).

Sollte der Pflegeaufwand unter 90 Minuten liegen, so wird der Pflegebedürftige keiner Pflegestufe zugeordnet und erhält keine Leistungen nach der gesetzlichen Pflegeversicherung. In unserer Erhebung wurde für diese Patienten die Antwortmöglichkeit „keine“ hinzugefügt.

In dieser Erhebung diente die Pflegestufe als relativ objektives Maß der Pflegebedürftigkeit eines Patienten. Die Zuordnung der Pflegestufen erfolgt durch eine gutachterlich unabhängige Institution, dem Medizinischen Dienst der

Krankenkassen (MDK) (vgl. §§ 14 bis 18 sowie §§ 112 und 114 SGB XI). Im Falle einer Zuordnung wurde diese auf dem Erhebungsbogen vermerkt.

B.1.3.6 Vorhergehender stationärer Aufenthalt

Mit dieser Frage wurde festgestellt, ob zeitlich direkt vor dem derzeitigen stationären Aufenthalt bzw. der ambulanten Versorgung in der Wundsprechstunde eine Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung stattgefunden hatte. Als stationäre Einrichtungen galten andere Krankenhäuser und auch Kliniken zur Rehabilitation. Falls dies der Fall war, wurden auch der Name der stationären Einrichtung und die dortige Aufenthaltsdauer des Patienten vermerkt. In der zuerst verwendeten Erhebungsbogenversion (Version 2.2) wurde noch unterschieden zwischen vorhergehenden Aufenthalten auf einer anderen Station im UKT und in anderen Kliniken (vgl. B.1.3.3 auf Seite 22). Dies wurde eingestellt, da mit Hilfe der SAP-Datenbank alle UKT-Aufenthalte ermittelt werden konnten und so nur noch Aufenthalte in auswärtigen Kliniken erfasst werden mussten. Bei der Auswertung wurden aufeinander folgende stationäre Aufenthalte zusammenaddiert und die Gesamtzahl der Tage in vorhergehenden stationären Einrichtungen angegeben.

Patienten wurden der Gruppe der „vorher stationär“ gewesenen Patienten zugeordnet sobald mindestens ein Tag in der vorhergehenden stationären Einrichtung verbracht wurde. So wurde ein Patient, der am 15.3. in der Wundsprechstunde behandelt und aus dem Krankenhaus in Esslingen überwiesen wurde, dann der Gruppe der vorher stationär gewesenen Patienten zugeordnet, wenn er spätestens am 14.3. in Esslingen aufgenommen wurde. Fehlte die Angabe zum vorhergehenden Aufenthalt, so wurde er der Gruppe „keine Angabe“ zugeordnet.

B.1.3.7 Stationärer Aufenthalt in den letzten sechs Monaten

Bei dieser Frage wurde erhoben, ob der Patient innerhalb der letzten sechs Monate – vor der Aufnahme in die Studie – in einer Einrichtung stationär lag. Falls dies der Fall war, wurde nach dem Zeitraum und der Dauer des Aufenthaltes gefragt.

Wurde der Patient zusätzlich aus einer anderen Klinik verlegt – wie in B.1.3.6 (Seite 26) erläutert, so wurde der Aufenthalt notiert, der noch vor dem in B.1.3.6 (Seite 26) erhobenen Aufenthalt lag.

Nach Eingabe in die Access-Datenbank wurde die Anzahl der Tage berechnet, die seit dem letzten stationären Aufenthalt vergangen waren.

B.1.3.8 Antibiotikatherapie

Bei der Erhebung der derzeitigen Antibiotikatherapie wurde unterschieden zwischen einer Antibiose, die bereits *bei* Aufnahme eingenommen wurde, und einer, die erst *nach* Aufnahme angesetzt wurde. Diese Unterscheidung wurde allerdings erst in der Version 3 des Erhebungsbogens gemacht (vgl. B.1.3.3 Seite 22).

In beiden verwendeten Versionen (2.2 und 3) wurde auch nach der Dauer der bisherigen Antibiotikatherapie in Tagen gefragt. Falls es sich um eine Langzeitantibiose handelte, die bereits länger als vier Wochen eingenommen wurde, so wurde diese gesondert angegeben. Zusätzlich wurden die Namen der Antibiotika erhoben.

B.1.3.9 Bekannte frühere MRSA-Besiedelung

Mit dem Fragebogen wurde ebenfalls erfasst, ob bei einem vorhergehenden stationären Aufenthalt eine MRSA-Besiedelung bestand. Bei bekannter früherer MRSA-Besiedelung und erneutem Nachweis von MRSA war keine Aussage über den MRSA-Status in der Zwischenzeit möglich.

B.1.3.10 Vorliegen einer chronischen Wunde

Diese Frage wurde mit Ja beantwortet, wenn eine vorliegende Wunde als chronisch zu bezeichnen war. Beispiele für eine chronische Wunde waren dabei ein Ulcus cruris, Dekubitus oder eine diabetische Gangrän. [90]

Darüber hinaus wurde ein Wundabstrich auch dann entnommen, wenn keine chronische Wunde, sondern z. B. eine Operationswunde oder dergleichen vorgelegen hatte.

B.1.3.11 Anus praeter

Hatte der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie einen künstlichen Darmausgang an der Bauchwand, so wurde dieses auf dem Erhebungsbogen vermerkt.

B.1.3.12 Hauptdiagnose

Hier wurde mittels offener Fragestellung nach der Hauptdiagnose des Patienten gefragt. Nach der Eingabe in die Access-Datenbank wurden die Diagnosen je nach Vorkommen in bestimmte Diagnosegruppen eingeteilt und auf signifikante Unterschiede überprüft.

B.2 Datenerfassung

B.2.1 Erfassung der Erhebungsbögen

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels Befragung des Patienten oder der Angehörigen und durch Akteneinsicht. Anschließend wurden die Deckblätter getrennt vom Frageteil (auf der zweiten Seite) in eine Access-Datenbank eingegeben. Die Datensätze aus den beiden unterschiedlichen Access-Datenbanken, die zusätzlich passwortgeschützt sind, können nur über den *Patcode* wieder zusammengefügt werden. Nach Eingabe der Daten wurden und

werden nach wie vor die Deckblätter aus Gründen des Datenschutzes verschlossen aufbewahrt.

Mittels Abfrage des SAP-Systems des UKT wurden zusätzlich die Angaben auf den Erhebungsbögen überprüft und ggf. in der Access-Datenbank ergänzt. Vorhergehende Aufenthalte im UKT konnten berücksichtigt werden. Auch eventuelle Verlegungen aus anderen Krankenhäusern und die Hauptdiagnose des Patienten konnten überprüft werden.

Funktionen in der Access-Datenbank überprüften die Eingaben auf ihre Richtigkeit. Wurde ein Geburtsdatum eingegeben, das nicht den Einschlusskriterien entsprach, so wurde durch das Programm direkt darauf aufmerksam gemacht. Nach Eingabe aller Erhebungsbögen wurden durch weitere Funktionen mehrere Angaben auf ihre Richtigkeit überprüft.

Sollte ein Patient mehrmals in die Studie gelangt sein, indem er während des Studienzeitraums mehrmals auf einer der teilnehmenden Organisationseinheiten behandelt wurde, so wurde nur der jeweils zeitlich erste Erhebungsbogen berücksichtigt. Mittels UKT-interner Patientenummer, des Namens und der Geburtsdaten konnte festgestellt werden, ob ein Patient bereits in die Studie aufgenommen wurde. Alle Erhebungsbögen eines Patienten konnten so in der Datenbank verknüpft werden und die Daten auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft werden.

B.2.2 Erfassung der Laborergebnisse

2209 Abstriche wurden insgesamt berücksichtigt, davon waren 1309 Nasenabstriche und 486 Wundabstriche. Die restlichen 414 Abstriche wurden an verschiedenen anderen Körperstellen entnommen. Für die Aufnahme eines Abstriches in die Studie waren maßgeblich zwei Bedingungen zu erfüllen: In die Studie wurden Abstriche aufgenommen, wenn sie erstens im Studienzeitraum

entnommen wurden und zweitens die angewandte Untersuchungsmethode eine Auskunft über den *S. aureus*-Status gab.

Die Ergebnisse der Abstriche konnten durch Abfragen der Labordatenbanken Swisslab und Hybase in die Access-Datenbank eingefügt werden. Dabei wurde das Entnahmedatum des Abstrichs und die Entnahmestelle notiert. Falls kein *S. aureus* nachgewiesen werden konnte, so wurde dies mit *kein S. aureus* vermerkt. Im Falle des Nachweises von *S. aureus* wurde unterschieden, ob ein MSSA oder MRSA vorgelegen hat. Für die Differenzierung wurde weitreichende Labordiagnostik durchgeführt (s. B.4.2 Seite 31). Zusätzlich wurde beim Vorliegen eines *S. aureus* das dazugehörige Antibiogramm gespeichert.

B.3 Statistische Methoden

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung des UKT wurden die Daten ausgewertet. Dabei wurden zur Signifikanzprüfung mit Hilfe des EDV-Programms SAS unterschiedliche Chi-Quadrat-Bestimmungen durchgeführt. Zusätzlich wurde der „Exakte Test nach Fisher“ für die Berechnung der Tabellenwahrscheinlichkeit angewendet. Der alpha-Fehler wurde bei zweiseitiger Betrachtung als $p=0,05$ angenommen.

Das Statistikprogramm JMP fand bei der multiplen logistischen Regressionsanalyse [91] Anwendung, die zur Bestimmung der unabhängigen Risikofaktoren herangezogen wurde.

B.4 Experimentelle Materialien und Methoden

B.4.1 Geräteliste

Die experimentell verwendeten Geräte werden in der Geräteliste im Anhang aufgeführt. (s. Anhang Seite 124)

B.4.2 Labordiagnostik

Bei der MRSA-Diagnostik fand die Routinediagnostik der MRSA-Screeninguntersuchung Anwendung, die sich an den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts orientiert [83]. Die Rezepte für die verwendeten Medien für die Bakterienkulturen sind im Anhang auf Seite 124 aufgeführt.

B.4.2.1 Durchführung der Abstriche

Als Trägermaterial für die Abstriche wurde ein handelsübliches, steril verpacktes Wattestäbchen verwendet, das nach Abstrichentnahme in das dafür vorgesehene Medium gebracht wurde und innerhalb eines Tages im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des UKT eintraf.

Der Nasenabstrich wurde in beiden Nasenvorhöfen durchgeführt. Die Anweisung auf dem Informationsblatt der Studie lautete wie folgt:

„Der Abstrichträger wird ca. 2 cm in den Nasenvorhof eingeführt und mit leichtem Druck an der Schleimhaut rotiert. Ein Abstrichträger wird für beide Nasenvorhöfe verwendet.“

B.4.2.2 Wundabstrich

Wundabstriche wurden für die Isolierung von *S. aureus* auf einem Blutagar ausgestrichen und mit einer Einmalimpföse dreimal fraktioniert. Anschließend wurde der Abstrichtupfer in eine Anreicherungsbouillon (Leberbouillon) gegeben.

Bei Wachstum von makroskopisch für *S. aureus* verdächtige Kolonien wurde ein Latex-Schnelltest zum Nachweis des Clumpingfaktors und Protein A (*Slidex*

Staph plus, Oxoid) durchgeführt. Bei positivem Testausfall wurden folgende drei Untersuchungen angeschlossen:

- Eine automatisierte Resistenztestung nach dem Mikrobouillondilutionsverfahren (*Vitek II, BioMérieux*, Testkarte AST-P 545) oder eine Resistenztestung im Agardiffusionstest nach den Richtlinien der *Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)* [92]
- Eine Strichbeimpfung einer DNA-haltigen Agarplatte zum Nachweis der DNase (DNase Agar)
- Eine Strichbeimpfung einer Oxacillin-haltigen Agarplatte (Oxacillin-Agar)

Es wurde eine Real-Time-PCR zum Nachweis des für die Methicillinresistenz codierenden *mecA*-Gens sowie des *S. aureus*-spezifischen *nuc*-Gens angeschlossen, wenn im Antibiogramm eine Resistenz gegen eines der folgenden Antibiotika detektiert wurde:

- Oxacillin
- Cefazolin
- Erythromycin und Clindamycin
- Ciprofloxacin
- Fusidinsäure

B.4.2.3 Nasenabstriche

Bei Nasenabstrichen wurde ein Baird-Parker-Agar (*Heipha*) und ein MRSA-Chrom-Agar (*MRSA ID, BioMérieux*) angelegt. Wachstum von schwarzen Kolonien mit einem Hof auf dem Baird-Parker-Agar ist verdächtig für *S. aureus*. Wachstum von grünen Kolonien auf dem MRSA-Chrom-Agar ist verdächtig für MRSA. In beiden Fällen wurde der Verdacht mit den für Wundabstriche beschriebenen Verfahren bestätigt.

B.4.2.4 Abgrenzung zu *S. epidermidis*

Um einen *S. aureus* von einem *S. epidermidis* abzugrenzen, wurden ein Mannit-Agar und ein DNase Agar angelegt und die Fermentation getestet. Ein *S. epidermidis* ist im Gegensatz zum *S. aureus* nur zur Fermentation fähig, nicht zur Spaltung von DNA oder Mannit.

B.4.3 MRSA-Typisierung

B.4.3.1 Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) zur Typisierung von *S. aureus*

Prinzip

Zur Trennung chromosomaler DNA-Fragmente nach ihrem Molekulargewicht wird die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) angewendet. Damit können auch große Moleküle mit 1000 kbp aufgetrennt werden, indem man die elektrische Feldorientierung während des Gellaufes ständig ändert, so dass die geladenen DNA-Moleküle gezwungen werden, sich ständig im elektrischen Feld neu zu orientieren. Die Auftrennung in DNA-Fragmente im kleinen oder großen Molekulargewichtsbereich erfolgt durch die größere Fortbewegungsgeschwindigkeit kleinerer Moleküle.

Dazu ist allerdings eine komplizierte Präparation der DNA erforderlich, um unspezifische Restriktionen der DNA durch auftretende Scherkräfte zu vermeiden. Um dies zu verhindern, werden die Bakterien in Agaroseblöcke eingebettet. Anschließend wird die Zellwand durch Enzyme (hier Lysostaphin und Proteinase K) und Detergenzien lysiert, so dass die DNA weitestgehend intakt und frei in den Agaroseblöckchen vorliegt. In diesem Zustand kann sie nun durch selten schneidende Restriktionsendonuklease zerlegt werden. Die hier verwendete Restriktionsendonuklease *Sma I* trennt die DNA in ca. 10 bis 15 relativ große DNA-Fragmente, indem sie spezifisch an der DNA-Sequenz CCCGGG schneidet.

Gibt man nun diese verdauten Agaroseblöckchen in ein Gel und lässt die PFGE laufen, so entstehen mittels Anfärbung durch Ethidiumbromid DNA-Bandenmuster sog. DNA-Fingerprints, anhand derer die Bakterien verglichen werden können.

Durchführung

Probenpräparation. Einige Kolonien der zu untersuchenden Bakterienstämme sowie des Referenzstammes COL wurden von Blutagarplatten in Flüssigmedien (Sojabouillon TSB) angeimpft und unter Schütteln bei 200 upm über Nacht bei 37 °C inkubiert.

Nun erfolgte die Messung der Optischen Dichte (OD) bei 600 nm. Mittels anschließender Berechnung der Menge, die mit TSB aufgefüllt auf 1 ml eine OD von 0,5 ergeben würde, konnten Proben mit der ungefähr gleichen Zahl an Bakterien hergestellt werden. Die Proben wurden bei 4 °C, 10.000 upm, 3 Minuten zentrifugiert, der Überstand wurde abgesaugt und die Pellets in jeweils 1 ml Waschpuffer resuspendiert. Nach erneuter Zentrifugation fügte man den Pellets diesmal nur 100 µl Waschpuffer hinzu, resuspendierte und erwärmte sie auf 55 °C. In der Zwischenzeit wurde 2%ige Lmp Agarose auf 100°C erhitzt, um sie in einen flüssigen Zustand zu überführen. Die Proben wurden mit jeweils 100µl Agarose vermischt und in die vorbereiteten Gusskammern zum Aushärten pipettiert. Die erhärteten Agaroseblöckchen überführte man nun in jeweils 1 ml Lysepuffer und 5 µl Lysostaphin (10 mg/ml) und inkubierte sie bei 4°C über Nacht.

Am nächsten Tag wurde der Puffer gegen jeweils 1 ml Proteolysepuffer und 50 µl Proteinase K (10 mg/ml) gewechselt. Es folgte die Inkubation schwenkend bei 55 °C über Nacht. Der Puffer und die Proteinase K wurden nach 4 bis 6 Stunden erneuert.

Abschließend wurden die Blöckchen 4-5x jeweils mit 1 ml 1xTE 1 bis 2 Stunden bei 4 °C gewaschen.

Restriktionsverdauung. Von jedem Agaroseblöckchen schnitt man mit einem Deckglas ein 2x5 mm großes Stück aus und versetzte diese mit dem Restriktionsansatz bestehend aus 1 µl BSA (20 mg/ml), 20 µl 10xPuffer A für *Sma I*, 78 µl Aqua bidest. und 1 µl des Restriktionsenzym *Sma I*. Dieser Ansatz wurde über Nacht bei 30 °C inkubiert. Das Abstoppen der Restriktionsreaktion erfolgte nach Entfernen des Puffers mit 100 µl 1xTE. Hieran wurde die PFGE direkt angeschlossen.

Pulsfeldgelelektrophorese. Die verdauten Agarosestückchen wurden auf die Vorderseite des Kammes gebracht, danach ließ man sie 5 Minuten bei 37°C anhaften. Der Kamm wurde anschließend in den Gelrahmen eingesetzt. Für das 1% Agarosegel wurden 1,8g Seakem LE-Agarose mit 180ml 0,5xTBE-Puffer in der Mikrowelle aufgeköcht, bis sich die Agarose vollständig in dem Puffer aufgelöst hatte. Die auf ca. 50°C abgekühlte gelöste Agarose konnte nun vorsichtig in den Gelrahmen gegossen werden und anschließend 30 Minuten bei Zimmertemperatur aushärten. Danach wurden der Kamm und der Gelrahmen vorsichtig entfernt, wobei die Agarosestückchen im Gel zurückblieben.

Die Elektrophorese lief in diesem 1%igen Agarosegel mit 0,5xTBE als Laufpuffer bei 200 V; in der ersten Phase für 10 Stunden mit Pulszeiten von 5-15 s und in der zweiten für 13 Stunden mit Pulszeiten von 15-60 s.

Färbung und Ablichtung des Gels. Mit Ethidiumbromid wurde das Agarosegel für 30 Minuten gefärbt. Die Banden (DNA-Fragmente) wurden im UV-Licht durch Fotografie mit Digitalkamera sichtbar gemacht.

Auswertung

Für die Auswertung wurde das EDV-Programm *TotalLab TL120* der Firma *nonlinear* verwendet. Es setzt die vorliegenden Bandenmuster in Relation zum Vergleichsstamm COL und vergleicht anschließend die einzelnen Stämme

untereinander und mit den in der Tübinger Datenbank bereits vorliegenden Stämmen. Folgende MRSA-Referenzstämme sind in dieser Datenbank enthalten: Norddeutsch, Wien, Barnim, Berlin, Süddeutsch, Hannover, Bonn, Rheinhessen, USA100, USA200, USA300, USA500, USA700, USA800. Beim Vergleich werden bis zu drei unterschiedliche Banden toleriert [93].

B.4.3.2 *spa*-Typisierung

Prinzip

Bei der *spa*-Typisierung wird die polymorphe X-Region auf dem Protein A-Gen von *S. aureus* sequenziert, die den Namen *spa* (110-422 bp) trägt [94] [95]. Der DNA-Abschnitt wird mittels PCR mit den gereinigten Primern *spa-1113f* (5'-TAA AGA CGA TCC TTC GGT GAG C-3') und *spa1514r* (5'-CAG CAG TAG TGC CGT TTG CTT-3') amplifiziert und anschließend sequenziert. Die Sequenzen werden mit Hilfe der Ridom StaphType-Software ([94]) analysiert. Unter Berücksichtigung der Qualität wird – in 95 % der Fälle automatisch – die sich wiederholende *spa*-Sequenz entdeckt. In der im Internet abrufbaren Datenbank *ridom-server* [96] wird diese dem entsprechenden *spa*-Typen zugeordnet. Sollte dieser *spa*-Typ noch nicht in der Datenbank enthalten sein, so wird er ggf. neu aufgenommen. Mit dieser Methode können somit *S. aureus*-Stämme einheitlich bezeichnet und differenziert werden.

Durchführung

DNA-Isolierung aus *S. aureus*. Es wurden Flüssigmedien (TSB) mit einigen Kolonien von Blutagarplatten beimpft und über Nacht bei 37 °C inkubiert. Am nächsten Morgen wurde 1 ml der Bouillon 3 Minuten bei 4 °C und bei 10.000 upm zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand vorsichtig abgesaugt und mit dem Bakterienpellet weitergearbeitet. 100 µl 1xTE und 3 µl Lysostaphin (10 mg/ml) wurden zugegeben. Nun wurde der Ansatz

resuspendiert und 20 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Hinzugabe von 400 µl Proteolysepuffer und 10 µl Proteinase K (10 mg/ml) wurde der Ansatz eine Stunde bei 55 °C im Wasserbad schüttelnd inkubiert. Um die Proteinase K anschließend zu inhibieren, wurde die Lösung für 10 Minuten in einem Heizblock auf 95 °C erhitzt. Für die anschließende PCR wurde die Lösung 1:10 oder 1:100 mit Aqua bidest. verdünnt.

PCR. Die Durchführung erfolgte im Diagnostiklabor der Instituts für Medizinische Mikrobiologie in Tübingen.

Sequenzierung. Die Sequenzierung der DNA führte *4baselab*, Reutlingen durch.

C Ergebnisse

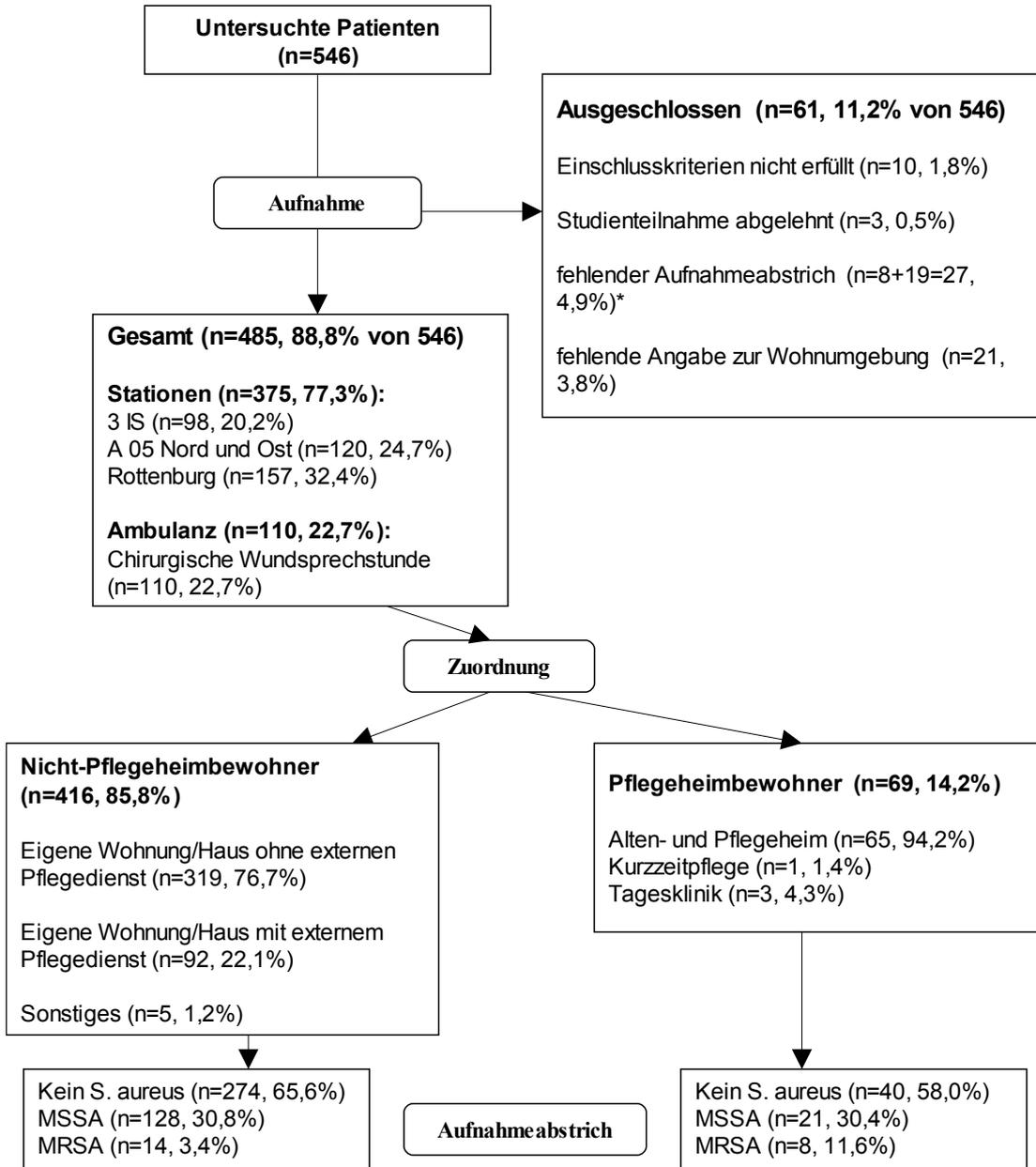
C.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 712 Erhebungsbögen ausgefüllt. Da einige Patienten mehrmals befragt wurden, waren es insgesamt nur 546 untersuchte Patienten, wovon letztendlich 485 (89 %) in die Studie aufgenommen wurden (s. C.1.1 Ausgeschlossene Patienten). Dem Flussdiagramm auf Seite 40 ist zu entnehmen, wie sich die Studienpopulation zusammensetzt, u. a. wie viele Patienten von welcher Station bzw. von der Wundsprechstunde in die Studie aufgenommen wurden. Im Abschnitt C.2 (Seite 41) werden die MRSA-Träger genauer betrachtet. Anschließend wird im Abschnitt C.3 (Seite 54) näher beleuchtet, wie sich die Studienpopulation u. a. altersmäßig und in Bezug auf das Geschlecht zusammensetzt. Dabei werden die Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern – den Patienten, die vorher nicht im Pflegeheim lebten – verglichen.

C.1.1 Ausgeschlossene Patienten

Insgesamt wurden 546 Patienten untersucht, wovon 11,2 % (61 Patienten) aus unterschiedlichen Gründen ausgeschlossen werden mussten. Bei zehn Patienten (1,8 %) wurden die Einschlusskriterien (s. B.1.2.2 auf Seite 20) nicht erfüllt. Sie wurden befragt, obwohl ihr Geburtsdatum nach dem 1.1.1931 lag, also eine wichtige Bedingung zur Aufnahme in die Studie nicht erfüllt wurde. Drei Patienten (0,5 %) haben eine Teilnahme abgelehnt. Bei insgesamt 27 Patienten (4,9 %) war kein Aufnahmeabstrich vorhanden, der den Bedingungen (vgl. B.1.2.4 Definition Aufnahme- und Entlassabstrich Seite 21) entsprach. Von diesen 27 wurde bei acht Patienten überhaupt kein Abstrich entnommen; bei 19 Patienten fehlte ein Aufnahmeabstrich. Gründe für das Fehlen der Abstriche waren meist das Ableben des Patienten kurz nach Aufnahme, oder die Patienten wurden vom Pflegepersonal zu spät als Studienteilnehmer registriert, so dass nicht rechtzeitig genug ein Aufnahmeabstrich entnommen wurde.

Flussdiagramm zur Studienpopulation



Flussdiagramm zur Studienpopulation

Bei fehlender Angabe im Erhebungsbogen zu der Wohnumgebung wurde nach Entlassung zu den betreffenden Patienten telefonisch Kontakt aufgenommen. Bei 21 Patienten (35 %) konnte somit der Erhebungsbogen vervollständigt werden. Bei weiteren 18 Patienten (30 %) gelang dies durch eine schriftliche Anfrage (s. Anhang Seite 122). Bei 21 Patienten (35 %) blieb die Kontaktaufnahme ohne Erfolg. Sie mussten daher aus der Studie ausgeschlossen werden, da ein Patient ohne Angabe der Wohnumgebung keiner Patientengruppe zugeordnet werden konnte.

C.2 Charakterisierung der MRSA-Träger

Da bei der folgenden Betrachtung das eine Mal nur die Aufnahmeabstriche des jeweils ersten Erhebungsbogens eines Patienten berücksichtigt wurden – wie nach dem Studiendesign vorgesehen – das andere Mal alle Abstriche, die im Studienzeitraum entnommen wurden und MRSA als Ergebnis hatten, ist von 22 bzw. 41 MRSA-tragenden Patienten die Rede. Auch bei der Anwendung der multiplen logistischen Regressionsanalyse kommt es dabei zu zwei Auswertungen (s. C.6 Seite 75).

Bei Aufnahme und bei Berücksichtigung des ersten Erhebungsbogens eines Patienten konnte bei 22 von 485 Patienten (4,5 %) MRSA nachgewiesen werden, im stationären Verlauf unter Berücksichtigung aller Abstriche bei 41 Patienten (8,5 %). 35 % der Patienten (171 von 485) waren mit *S. aureus* besiedelt. Der MRSA-Anteil an den *S. aureus* lag somit bei Aufnahme bei 12,9 % (22 von 171).

Es wurden 41 MRSA – jeweils die Erstisolate der aufgetretenen MRSA-Stämme – näher untersucht und auch typisiert. Von diesen 41 hat ein Patient die Studienbedingungen nicht erfüllt und wurde ausgeschlossen (*Labornr.* 3). Des Weiteren wurde der MRSA eines MRSA-Trägers (*Labornr.* 42), der die Studienbedingungen erfüllt hat, nicht untersucht. Daher sind 40 von 41 Ergebnisse von Patienten vorhanden, die die Studienbedingungen erfüllen. In der Tabelle im

Anhang auf Seite 127 sind alle MRSA-Träger aufgeführt. Dabei werden folgende Angaben nebeneinander gestellt:

- die bisherige Wohnumgebung
- die aufnehmende Station
- der Zeitpunkt der MRSA-Besiedelung
- das Antibiogramm und die Ergebnisse der beiden Typisierungen (Pulsfeldgelelektrophorese und *spa*-Typisierung) des jeweiligen MRSA-Stammes
- ursprüngliche Lokalisation der isolierten MRSA

C.2.1 Zeitpunkt der MRSA-Besiedelung

Das folgende Diagramm zeigt, zu welchem Zeitpunkt ein MRSA bei den MRSA-Trägern das erste Mal nachgewiesen wurde. Hierbei wurden nicht nur die Patienten berücksichtigt, die bei Aufnahme MRSA-positiv waren, sondern alle Patienten, bei denen während des Studienzeitraums mindestens ein MRSA-positiver Abstrich festgestellt wurde. In dieser Studie waren dies insgesamt 41 Patienten. Bei zwölf Patienten (29 %) war bereits früher ein MRSA nachgewiesen worden (*früherer MRSA-Träger*), bei 20 Patienten (49 %) konnte MRSA erstmals bei Aufnahme auf eine teilnehmende Station festgestellt werden (*erstmalig bei Aufnahme*). Hierbei wurden bei Vorliegen mehrerer Erhebungsbögen alle Bögen eines Patienten berücksichtigt, nicht nur der erste. Bei vier Patienten (10 %) war der Aufnahmeabstrich MRSA-negativ und ist im Verlauf des stationären Aufenthalts positiv geworden (*Erwerb auf Station*). Keine Aussage war bei fünf Patienten (12 %) möglich, da der MRSA zu Beginn teilweise nur an einer anderen Entnahmestelle – als der nach Studiendesign vorgesehenen Nasen- und Wundabstrichen – festgestellt wurde (*keine Aussage möglich*). Da meist kein Vergleichsabstrich bei Aufnahme an dieser nicht vorgesehenen Entnahmestelle vorgelegen hat, fand der Erwerb des MRSA zu einem unklaren Zeitpunkt statt.

Zeitpunkt der MRSA-Besiedelung

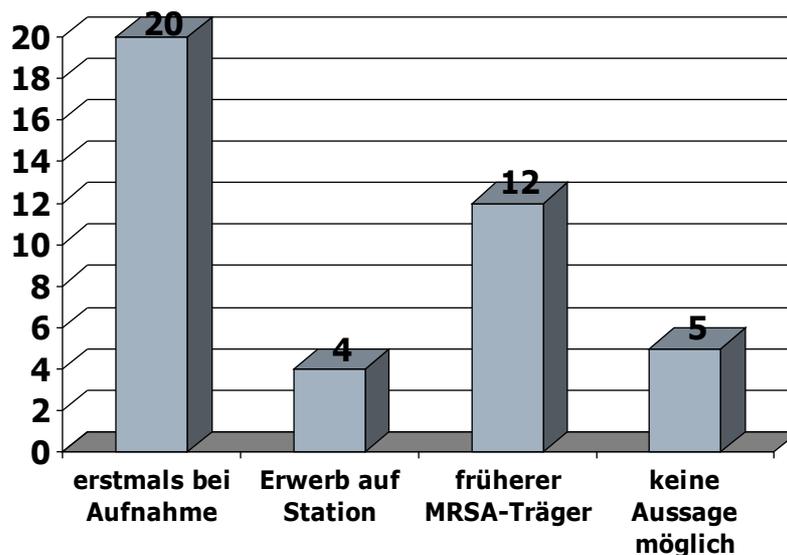


Abbildung 1: Zeitpunkt der ersten Feststellung einer MRSA-Besiedelung

C.2.2 Entnahmestellen der MRSA-positiven Abstriche

Ein Nasenabstrich war bei 27 der 41 MRSA-Träger (66 %) MRSA-positiv. Bei acht Patienten (20 %, darunter 2 Patienten mit früherer MRSA-Besiedelung) war nur ein MRSA-Nachweis in einer Wunde möglich. Insgesamt sechs der 41 MRSA-Träger (15 %, darunter vier Patienten mit früherer MRSA-Besiedelung) wurden weder durch Nasen- noch Wundabstrich entdeckt (vgl. Übersicht über die isolierten MRSA auf Seite 127). In dieser Erhebung wurden daher 85 % der MRSA-Träger (35 von 41) durch Nasen- und Wundabstriche identifiziert.

C.2.3 Vergleich der Antibiogramme

Folgende vier Antibiotika waren bei **keinem** isolierten MRSA **wirksam**:

- Flucloxacillin
- Penicillin
- Cefazolin
- Ciprofloxacin

Bei den folgenden Antibiotika war jeweils der dahinter stehende **Anteil** der isolierten MRSA **resistent**:

- Clindamycin 26 von 41 (63 %)
- Gentamicin 1 von 41 (2 %)
- Cotrimoxazol 1 von 41 (2 %)
- Tetrazyklin 1 von 41 (2 %)
- Fusidinsäure 1 von 41 (2 %)

Gegen folgende Antibiotika zeigte sich **keine Resistenz**:

- Linezolid
- Quinupristin/Dalfopristin
- Rifampicin
- Fosfomycin
- Vancomycin

Insgesamt zeigten die isolierten MRSA fünf unterschiedliche Antibiogramme. Das häufigste Antibiogramm, das bei 25 der 41 MRSA-Stämme vorgelegen hat, zeigte neben den vier kontinuierlich vorliegenden Resistenzen zusätzlich noch

eine Resistenz gegen Clindamycin. Tabelle 1 auf Seite 45 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der unterschiedlichen Antibiogramme. Dabei werden nur die Antibiotika noch einmal aufgeführt, bei denen die MRSA unterschiedliche Resistenzen aufgewiesen haben.

Anzahl	Clindamycin	Gentamicin	Cotrimoxazol	Tetrazyklin	Fusidinsäure
25	R	S	S	S	S
13	S	S	S	S	S
1	S	S	S	S	R
1	S	R	R	S	S
1	R	S	S	R	S

Tabelle 1: Anzahl der unterschiedlichen Antibiogramme der nachgewiesenen 41 MRSA. R - resistent, S - sensibel

C.2.4 MRSA-Typisierung

C.2.4.1 Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE)

Die beiden Grafiken auf Seite 47 (Abbildung 2) stellen das Ergebnis der Pulsfeldgelelektrophoresen dar. Die einzelnen Bandenmuster sind jeweils mit der entsprechenden, hierfür verwendeten *Labornummer* gekennzeichnet. (Anhand der Labornummer kann eine Zuordnung im weiteren Text erfolgen.) Die Bandenmuster, die mit *K* wie Kontrolle gekennzeichnet sind, sind Proben des Referenzstammes COL (vgl. Materialverzeichnis auf Seite 124 im Anhang).

Nach dem Abgleich mit der im UKT gespeicherten Referenzdatenbank konnten die laborinternen Nummern der Genomtypen (GT) der bereits aufgetretenen MRSA im UKT zugeordnet werden. In Tabelle 2 auf Seite 46 werden die Häufigkeiten der unterschiedlichen Genomtypen wiedergegeben.

PFGE-Genomtypen	Anzahl
GT 31	27
GT 125	7
GT 108	4
GT 213	1
Summe	39

Tabelle 2: Häufigkeiten der PFGE-Ergebnisse

Ein MRSA-Stamm wurde – wie oben beschrieben – nicht typisiert (*Labornr.* 42).
 Ein anderer ist nicht mitgelaufen und zeigt kein Bandenmuster (*Labornr.* 24).

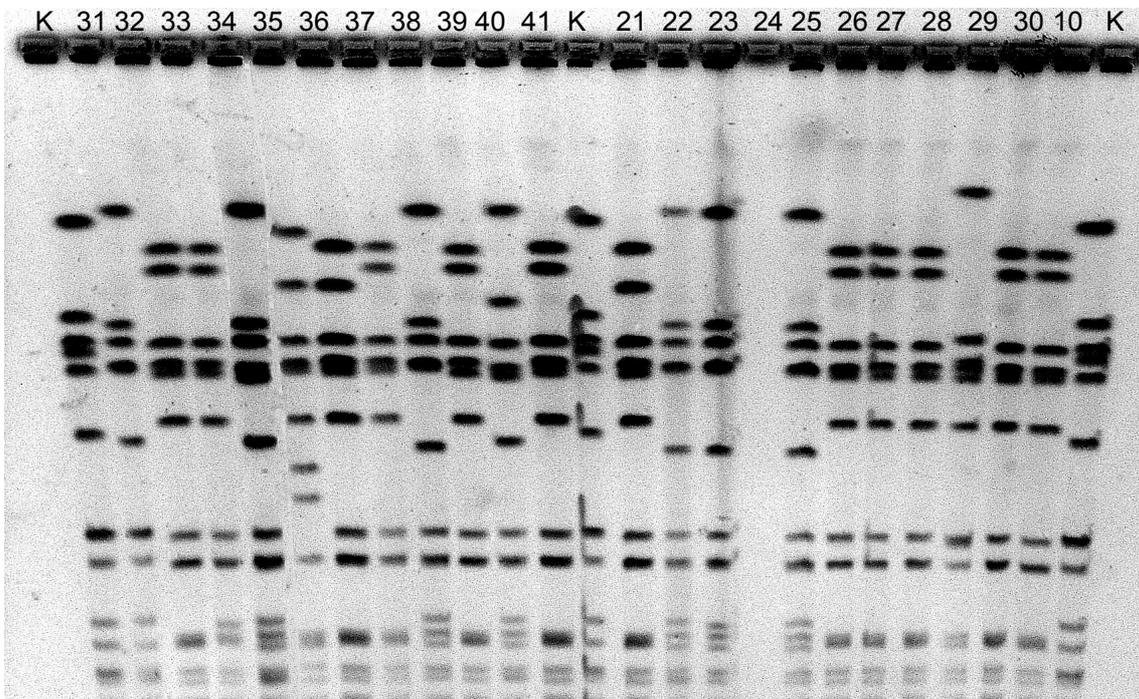
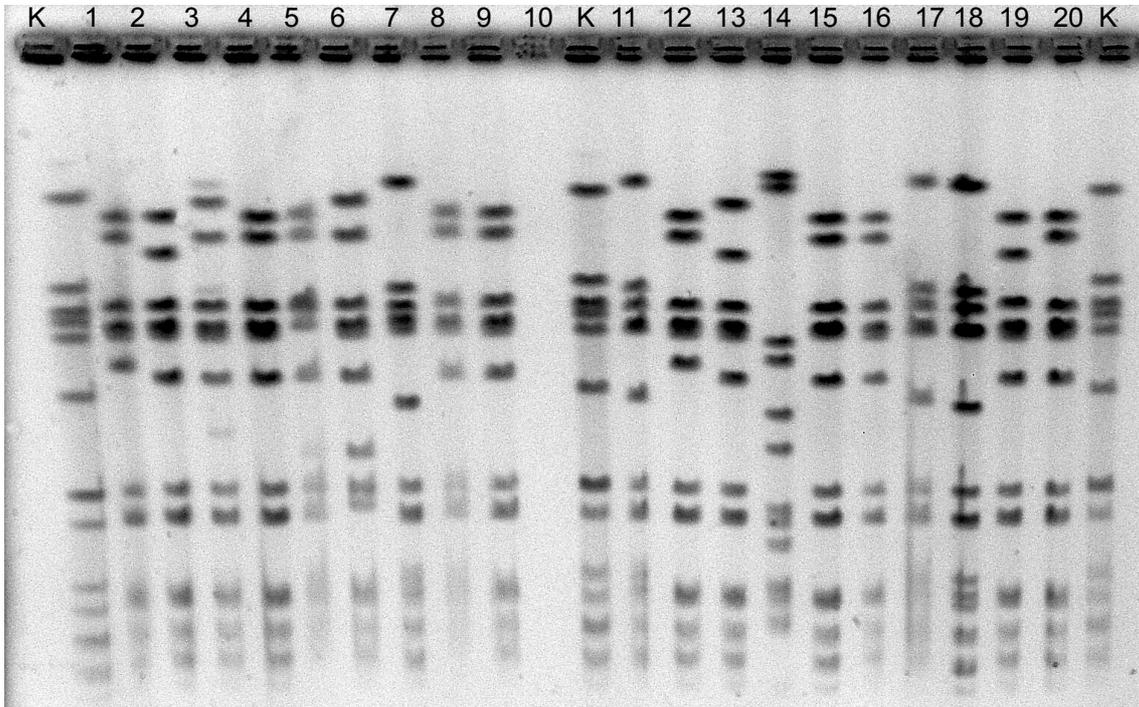


Abbildung 2: Fotografie des Gels nach Durchführung der Pulsfeldgelelektrophorese, K – Kontrolle

C.2.4.2 *spa*-Typisierung

Die einzelnen Ergebnisse der *spa*-Typisierung sind der Tabelle im Anhang auf Seite 127 zu entnehmen. Hier wird die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse vorgestellt (vgl. Tabelle 3, Seite 48). Die häufigste aufgetretene *spa*-Sequenz ist die t002 (*Rheinhausen*) mit 23 der 41 MRSA-Stämme (56 %). Eine Probe hatte bei der *spa*-Typisierung eine unbekannte Sequenz hervorgebracht und wird unten als *unknown* bezeichnet. Da das UKT keine neuen Sequenzen in die Datenbank für *spa*-Typen einfügen kann, wurde diese Sequenz nicht benannt und wird als unbekannt bzw. *unknown* geführt. Ein MRSA-Stamm wurde wie bei der PFGE nicht typisiert (*Labornr.* 42).

<i>spa</i> -Typ	Anzahl
t002 (<i>Rheinhausen</i>)	23
t008 (<i>Norddeutscher</i>)	12
t003 (<i>Rheinhausen</i> Subtyp)	3
t1214	1
unknown	1
Summe	40

Tabelle 3: Häufigkeiten der *spa*-Sequenzen

Nähere Erörterungen folgen beim Vergleich der beiden Typisierungsmethoden im nächsten Abschnitt.

C.2.4.3 Vergleich zwischen Pulsfeldgelelektrophorese und *spa*-Typisierung

Bei den Ergebnissen der Typisierung fällt auf, dass insgesamt jeweils max. nur fünf unterschiedliche MRSA-Stämme festgestellt wurden. Bei der PFGE waren dies die Tübinger laborinternen Bezeichnungen 31, 108, 125 und 213 für Genomtypen. Nur der GT 31 wurde bereits als ein überregional bekannter Stamm, als der Epidemiestamm *Rheinhausen*, identifiziert. Bei der *spa*-Typisierung traten t002 (*Rheinhausen*), t003 (*Rheinhausen*, Subtyp), t008 (*Norddeutscher* Epidemiestamm) und t1214 (bisher ohne Eigennamen) auf [96].

Vergleicht man nun für jeden MRSA das Ergebnis aus der PFGE mit dem festgestellten *spa*-Typen, so ergeben sich sechs unterschiedliche Kombinationen. Die häufigste Kombination war der Genomtyp 31 als Ergebnis bei der PFGE und die t002 aus der *spa*-Sequenzierung. Dies entspricht bei beiden Typisierungen dem Epidemiestamm *Rheinhessen*. In Tabelle 4 (Seite 49) werden die Ergebnisse der PFGE und der *spa*-Typisierung gegenüber gestellt.

<i>spa</i> -Typ	PFGE-Muster	Anzahl
t002 (<i>Rheinhessen</i>)	GT 31	23
t008 (<i>Norddeutscher</i>)	GT 125	7
t008 (<i>Norddeutscher</i>)	GT 108	4
t003 (<i>Rheinhessen</i> Subtyp)	GT 31	3
<i>unknown</i>	GT 31	1
t1214	GT 213	1
	Summe	39

Tabelle 4: Übersicht der Kombinationshäufigkeiten PFGE/*spa*

In Tabelle 5 (Seite 49) werden die Ergebnisse der Typisierungen zusammen mit den jeweiligen Antibiogrammen dargestellt.

Anzahl	<i>spa</i> -Typ	PFGE-Muster	Clindamycin	Gentamicin	Cotrimoxazol	Tetracyclin	Fusidinsäure
20	t002	GT 31	R	S	S	S	S
5	t008	GT 125	S	S	S	S	S
4	t008	GT 108	S	S	S	S	S
3	t003	GT 31	R	S	S	S	S
2	t002	GT 31	S	S	S	S	S
1	t002	GT 31	R	S	S	R	S
1	t008	GT 125	S	R	R	S	S
1	t008	GT 125	S	S	S	S	R
1	t1214	GT 213	S	S	S	S	S
1	<i>unknown</i>	GT 31	R	S	S	S	S
39			25 R	1 R	1 R	1 R	1 R

Tabelle 5: Übersicht über Typisierungsergebnisse in Zusammenhang mit den Antibiogrammen, S - sensibel, R – resistent

C.2.5 Mögliche Transmission durch Kontakt zu MRSA-Trägern

Bei der Untersuchung auf eine möglicherweise stattgefundenen Transmission auf einer teilnehmenden Station wurde die Auswertung auf Patienten beschränkt, bei denen erstmals im stationären Verlauf ein MRSA nachgewiesen wurde (vgl. C.2.1 Zeitpunkt der MRSA-Besiedelung, Seite 42, *Erwerb auf Station*).

Eine Transmission könnte zwischen dem Patienten mit den zugeordneten Labornummern 31 und 38 stattgefunden haben. Beide wurden in Rottenburg auf Station 3 behandelt. Der MRSA mit der Labornummer 38 wurde bei dem betreffenden Patienten erst im stationären Verlauf festgestellt. Daher wäre eine Übertragung von 31 auf 38 möglich. Die Typisierungen kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Bandenmuster der beiden MRSA sind bis auf eine Bande in der PFGE identisch. Die *spa*-Typisierung ergab in beiden Fällen t008 (*Norddeutscher* Epidemiestamm). Die einzige Abweichung im Antibiogramm ist eine zusätzliche Resistenz gegen Fusidinsäure der Labornummer 31, die bei 38 nicht mehr aufgetreten ist.

Der gleiche Verdacht kann für eine Übertragung von Labornummer 13 auf 36 auch auf der Station 3 in Rottenburg gestellt werden. PFGE, *spa*-Typisierung und die Antibiogramme kommen zu gleichen Ergebnissen (GT 31, t002).

Bei einer zusätzlichen Labornummer (29) ergeben sich ähnliche Ergebnisse, wobei mit zwei Bandenabweichungen in der PFGE und einer fehlenden Resistenz auf Clindamycin leichte Unterschiede vorliegen. Trotzdem ist von einer Transmission auszugehen.

Eine Übertragung von Labornummer 25 auf 34 (GT 125, t008) ist eingeschränkt zu vermuten, da bei 34 eine Besiedelung vor Aufnahme nicht auszuschließen ist (Zuordnung zur Gruppe *keine Aussage möglich*, vgl. C.2.1 auf Seite 42). Auch hier zeigen alle Untersuchungen gleiche Ergebnisse.

Aufgrund des Fehlens weiterer räumlicher Zusammenhänge beschränken sich die Übertragungswahrscheinlichkeiten auf die vier genannten Fälle, wobei die drei erstgenannten als sehr wahrscheinlich anzunehmen sind.

C.2.6 Verteilung von MRSA auf den Stationen

Bei der Verteilung der unterschiedlichen MRSA-Typen auf den Stationen zeigen sich keine starken Unterschiede. Es zeigt sich nur, dass der *Norddeutsche* MRSA-Stamm (t008+125) am häufigsten in Rottenburg vorkam. *Rheinhessen* (t002+31) war auf allen Stationen der häufigste Stamm (vgl. Abbildung 3 auf Seite 52).

Verteilung der MRSA-Typen auf den Stationen

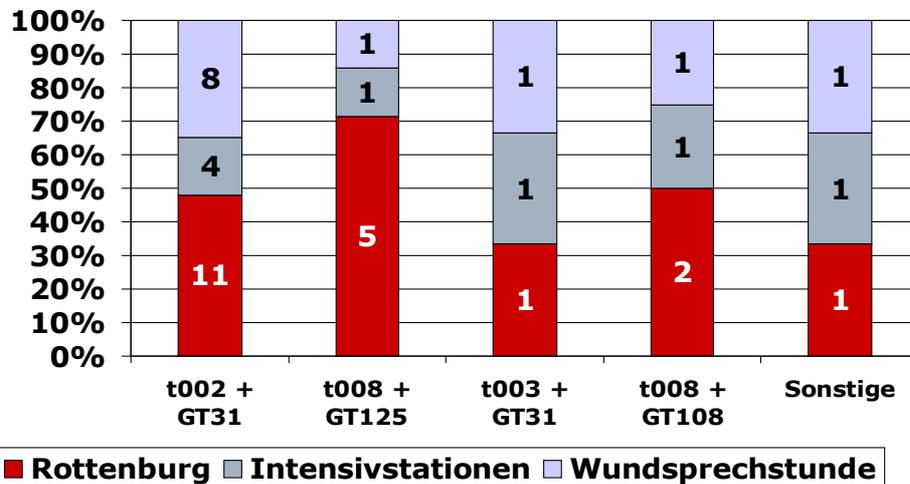


Abbildung 3: Verteilung der MRSA-Typen auf den teilnehmenden Stationen

Bei der Verteilung von MRSA allgemein auf den teilnehmenden Stationen fällt auf, dass signifikant mehr Patienten mit MRSA in Rottenburg aufgenommen wurden als auf den Intensivstationen ($p=0,005$). Der Unterschied in der Zusammensetzung der Patienten der Wundsprechstunde und der

Stationen

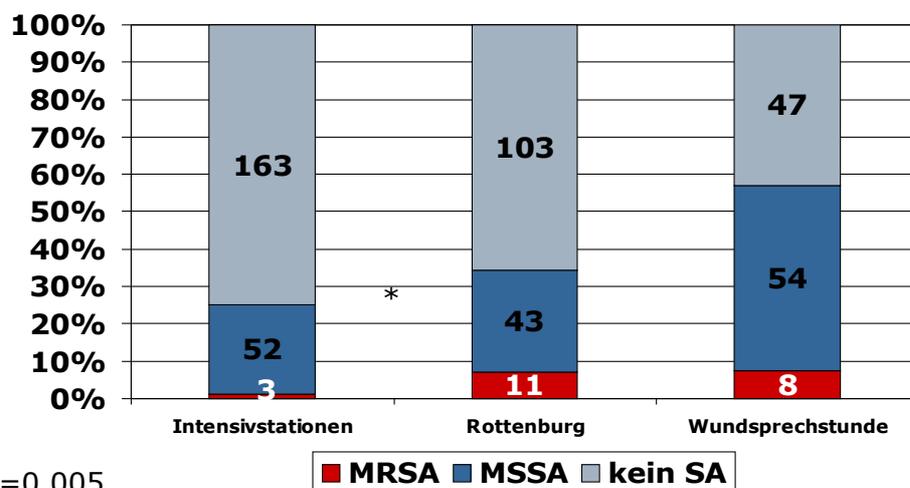


Abbildung 4: Verteilung von MRSA allgemein auf den Stationen

Intensivstationen ist dabei aufgrund der geringeren Fallzahl nicht signifikant (vgl. Abbildung 4 auf Seite 52).

Im Gegensatz dazu ist der Anteil der *S. aureus*-Träger an der Gesamtpatientenzahl in der Wundsprechstunde signifikant höher im Vergleich zu den beiden anderen Stationsgruppen (jeweils $p < 0,001$).

In Tabelle 6 auf Seite 53 lässt sich das zeitliche Auftreten der unterschiedlichen Stämme auf den jeweiligen Stationen ablesen. Die Häufigkeit von MRSA nahm im Laufe der Zeit ab. Es fällt darüber hinaus auf, dass der *Norddeutsche* Epidemiestamm (t008) in der PFGE bis Dezember 2005 auf allen Stationen nur als GT 108 und in der Folge nur als GT 125 erkannt wurde.

<i>spa</i>	<i>PFGE</i>	<i>Station</i>	2005		2006					<i>Gesamt</i>
			<i>Nov</i>	<i>Dez</i>	<i>Jan</i>	<i>Feb</i>	<i>Mrz</i>	<i>Apr</i>	<i>Mai</i>	
<i>t002</i>	31	Rottenburg	2	2	2	2	1	1	1	11
		Intensiv		1	1	1		1		4
		Wundsprechstunde	4	1	1		2			8
		Gesamt	6	4	4	3	3	2	1	23
<i>t003</i>	31	Rottenburg	1							1
		Intensiv			1					1
		Wundsprechstunde					1			1
		Gesamt	1		1		1			3
<i>t008</i>	<i>leer</i>	Rottenburg			1					1
	108	Rottenburg		2						2
		Intensiv		1						1
		Wundsprechstunde	1							1
		Gesamt	1	3						4
	125	Rottenburg			2	1	1	1		5
		Intensiv			1					1
		Wundsprechstunde			1					1
		Gesamt			4	1	1	1		7
	<i>Gesamt</i>		1	3	5	1	1	1		12
<i>t1214</i>	213	Intensiv		1						1
<i>unknown</i>	31	Wundsprechstunde			1					1
Gesamt			8	8	11	4	5	4	1	41

Tabelle 6: Das zeitliche Auftreten der unterschiedlichen MRSA-Stämme auf den unterschiedlichen Stationen, sortiert 1. nach spa-Typ, 2. nach PFGE-Muster und 3. nach Station

C.3 Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern

Im Folgenden wird die Studienpopulation jeweils erst insgesamt und anschließend im näheren in Bezug auf die Wohnumgebung der Patienten betrachtet. Dabei wird jeweils nur der erste Erhebungsbogen eines Patienten berücksichtigt. Da einige Patienten z. B. erst bei einem zweiten Aufenthalt MRSA besiedelt waren, werden diese Patienten hier als MRSA-negativ geführt.

Während der Erhebung wurde noch zwischen mehreren Wohnumgebungen unterschieden (vgl. B.1.3.4 Seite 23). In der Auswertung zeigt sich, dass es sinnvoller ist, die vorgenommenen Einteilungen zusammenzufassen (Begründung hierfür s. D.1.2 Seite 82). Im Flussdiagramm auf Seite 40 wird deutlich, welche Patientengruppen zu welcher neuen übergeordneten Gruppe *Nicht-Pflegeheimbewohner* oder *Pflegeheimbewohner* zugeordnet wurden. Dabei wurde dieselbe Einteilung genutzt wie sie vom statistischen Bundesamt in Wiesbaden angewendet wird:

„Die Pflege im Heim umfasst die vollstationäre Dauerpflege, die Kurzzeitpflege sowie die Tages- und Nachtpflege (siehe hierzu auch §§ 41-43 SGB XI). Die Pflege zu Hause umfasst die Erbringung von Pflegesachleistungen durch ambulante Pflegedienste sowie die Empfänger von Pflegegeld für selbst beschaffte Pflegehilfen (siehe hierzu auch §§ 36-39 SGB XI).“ [97]

Vergleicht man nun diese beiden Populationen, so fällt auf, dass insgesamt wenig Patienten aus dem Pflegeheim kommen, nämlich nur 69 (14,2 %) im Vergleich zu 416 Patienten (85,8 %), die nicht aus einem Pflegeheim kommen.

Unter Sonstiges wurden Patienten zusammengefasst, die durch einen sehr langen vorhergehenden Krankenhaus- oder Rehabilitationsaufenthalt (länger als zwei Monate) bzw. aus anderen Gründen z. Zt. keine eindeutige Wohnumgebung hatten. Da es sich dabei nur um fünf von 485 Patienten (1,2 %) handelte, wurde keine nähere Betrachtung durchgeführt.

C.3.1 MRSA-Träger

C.3.1.1 MRSA-Status bei Aufnahme

Betrachtet man den jeweiligen MRSA-Status bei Aufnahme, so erreicht der absolute Anteil der MRSA-Träger bei den Pflegeheimbewohnern mit acht Patienten fast den der Nicht-Pflegeheimbewohner mit 14, obwohl die Pflegeheimbewohner insgesamt wesentlich weniger sind. Relativ gesehen sind 11,6 % (8 von 69) der Pflegeheimbewohner MRSA-positiv im Vergleich zu 3,4 % (14 von 416) der Nicht-Pflegeheimbewohnern. Dieser Unterschied ist signifikant und erreicht $p=0,002$.

Auch der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten liegt bei den Pflegeheimbewohnern mit 27,6 % (8 von 29) deutlich über 9,9 % (14 von 142) bei den Nicht-Pflegeheimbewohnern ($p=0,009$). (s. Abbildung 5 Seite 55).

MRSA-Status bei Aufnahme

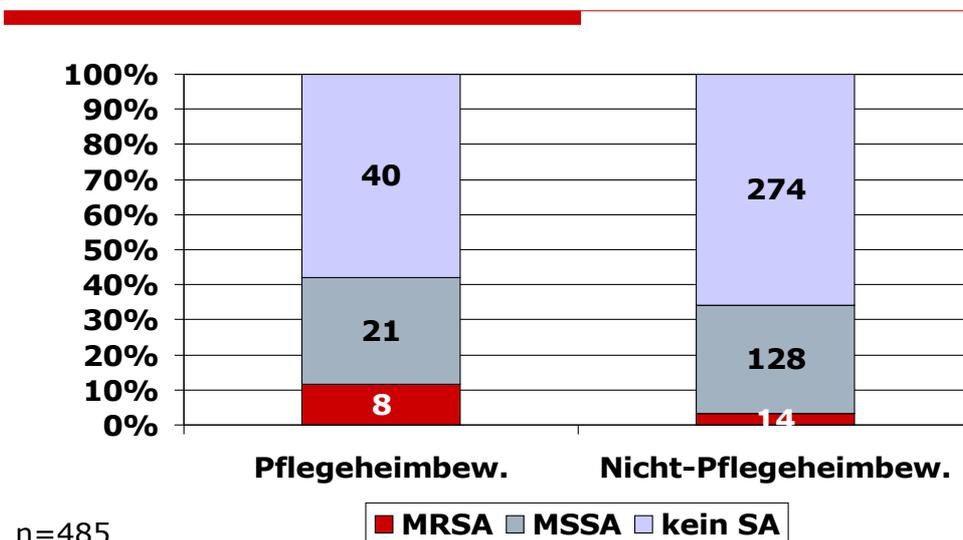


Abbildung 5: Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier in Bezug auf den MRSA-Status bei Aufnahme, Tabellenwahrscheinlichkeit: $p=0,018$

Würde man nun zwischen Patienten mit und ohne externer Pflegedienstbetreuung unterscheiden, zeigt sich nur ein signifikanter

Unterschied zwischen Patienten ohne externe Betreuung und Pflegeheimbewohnern. Alle anderen Vergleiche sind nicht signifikant unterschiedlich (*ohne extern/mit extern* $p=0,212$; *Pflegeheimbewohner/mit extern* $p=0,156$).

C.3.1.2 MRSA-Träger während des gesamten Studienzeitraums

Wie bei der Betrachtung des MRSA-Status bei Aufnahme so zeigt sich auch bei der Betrachtung aller MRSA-Träger im gesamten Studienzeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus Pflegeheimen und Patienten ohne externe Pflegedienstbetreuung (s. Abbildung 6, Seite 56; linke und rechte Säule). 16 von 69 (23 %) der Pflegeheimbewohner hatten MRSA unter Berücksichtigung aller Abstriche im Studienzeitraum, 25 von 391 (6 %) der Nicht-Pflegeheimbewohner ($p<0,001$).

MRSA-Träger im gesamten Studienzeitraum

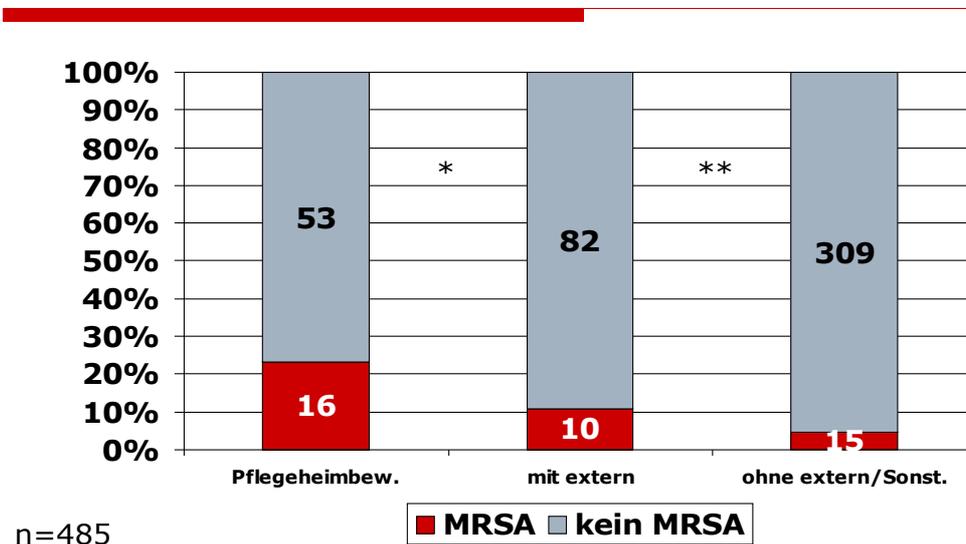


Abbildung 6: Vergleich der Pflegeheimbewohner mit Patienten mit und ohne externe Pflegedienstbetreuung (mit extern/ohne extern), hier in Bezug auf den MRSA-Status im gesamten Studienzeitraum. p -Wert jeweils zwischen den beiden angrenzenden Säulen * $p=0,036$, ** $p=0,026$.

Tabellenwahrscheinlichkeit: $p<0,0001$.

Hier zeigt sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen Personengruppen (Patienten ohne externe Pflegedienstbetreuung gegenüber Patienten mit externer Pflegedienstbetreuung: $p=0,026$; Pflegeheimbewohner gegenüber Patienten mit externer Pflegedienstbetreuung $p=0,036$).

C.3.1.3 Bei Aufnahme neu entdeckte MRSA-Träger

Berücksichtigt man nun allerdings nur die MRSA-Träger, die bei Aufnahme neu entdeckt wurden, indem man alle anderen in C.2.1 auf Seite 42 erläuterten Zeitpunkte der MRSA-Entdeckung bei den MRSA-Trägern ausschließt, so ergibt sich Abbildung 7 auf Seite 58. Alle Patienten, bei denen bereits früher ein MRSA festgestellt wurde, wurden hier ausgeschlossen. Trotz der niedrigen Fallzahl zeigt sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,018$).

MRSA neu bei Aufnahme

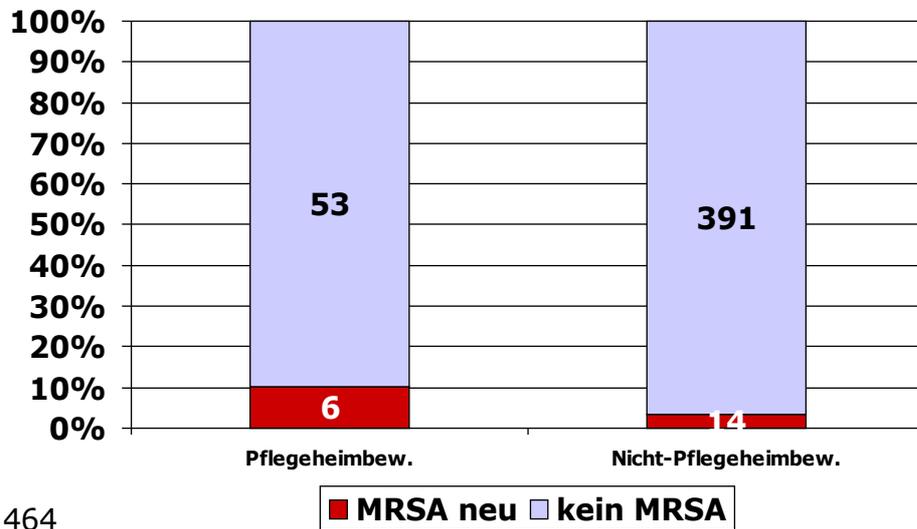


Abbildung 7: Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier: bei Aufnahme neu entdeckte MRSA-Träger, $p=0,018$

Schließt man nun zusätzlich alle Patienten aus, die aus einer anderen stationären Einrichtung auf eine der teilnehmenden Einheiten verlegt wurden, so ergibt sich Abbildung 8 auf Seite 59.

Auch hier zeigt sich, dass trotz erneuter Fallzahlreduktion die Signifikanz bestehen bleibt ($p=0,048$). Diese Darstellung lässt die Aussage zu, dass Patienten, die direkt aus Pflegeheimen kommen signifikant häufiger MRSA ins Krankenhaus bringen als Patienten, die von zu Hause kommen.

MRSA neu bei Aufnahme und ohne direkt vorhergehenden stationären Aufenthalt

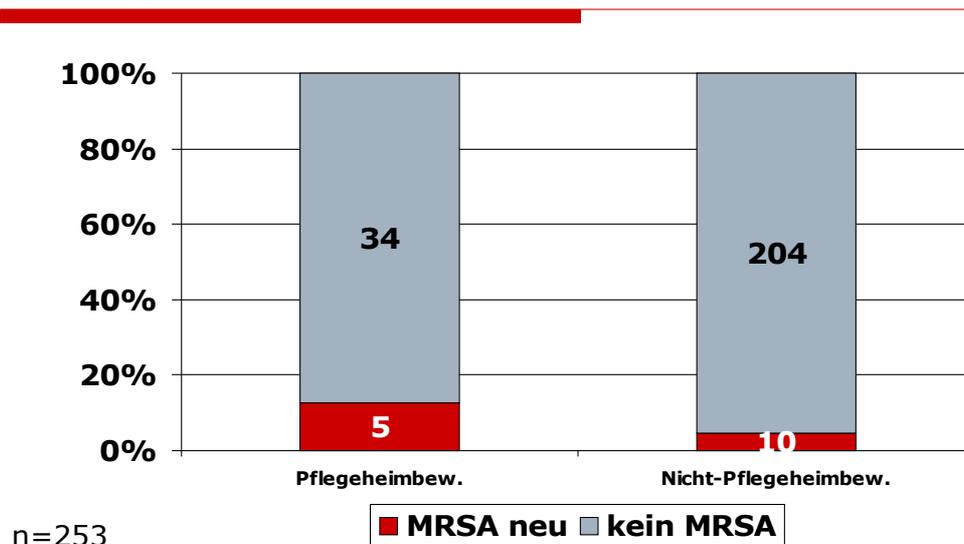


Abbildung 8: Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier: bei Aufnahme neu entdeckte MRSA-Träger ohne direkt vorhergehenden stationären Aufenthalt, $p=0,048$

C.3.1.4 Verteilung der unterschiedlichen MRSA-Typen

Abbildung 9 auf Seite 60 zeigt keine größeren Unterschiede bei der Verteilung der unterschiedlichen Stämme auf Pflegeheimbewohner und Nicht-Pflegeheimbewohner. Bei Pflegeheimbewohnern treten allerdings keine t003+GT 31-Stämme (Subtyp des *Rhein Hessen*) auf.

Beschränkt man sich allerdings nur auf Patienten, bei denen bei Aufnahme erstmals eine MRSA-Besiedelung nachgewiesen wurde, so sinkt als einziger Unterschied bei den Pflegeheimbewohnern der Anteil der t002+GT 31-Stämme (*Rhein Hessen*) ab ($p=0,11$, s. Abbildung 10, Seite 60).

MRSA-Typen im gesamten Studienzeitraum

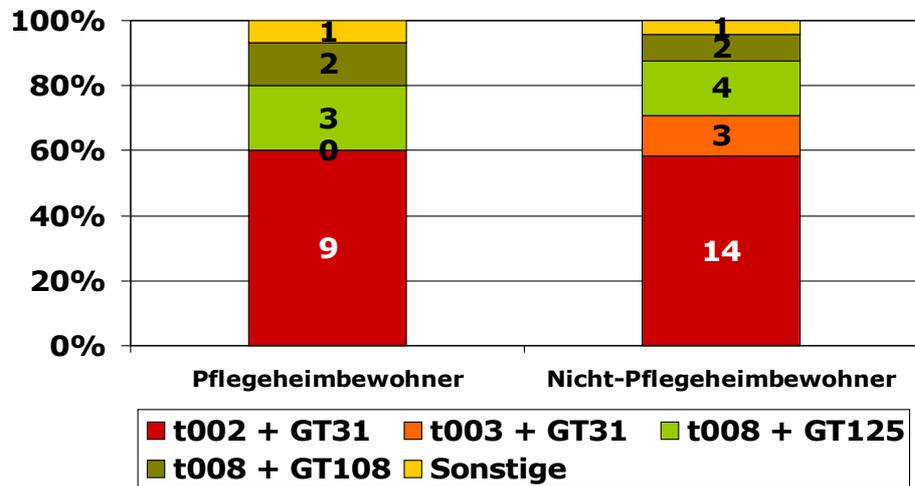


Abbildung 9: Vergleich zwischen Pflegeheimbewohnern und Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier: Nachweis von MRSA im gesamten Studienzeitraum, sortiert nach MRSA-Typen (spa-Typen und PFGE-Genomtypen)

MRSA-Typen erstmals bei Aufnahme

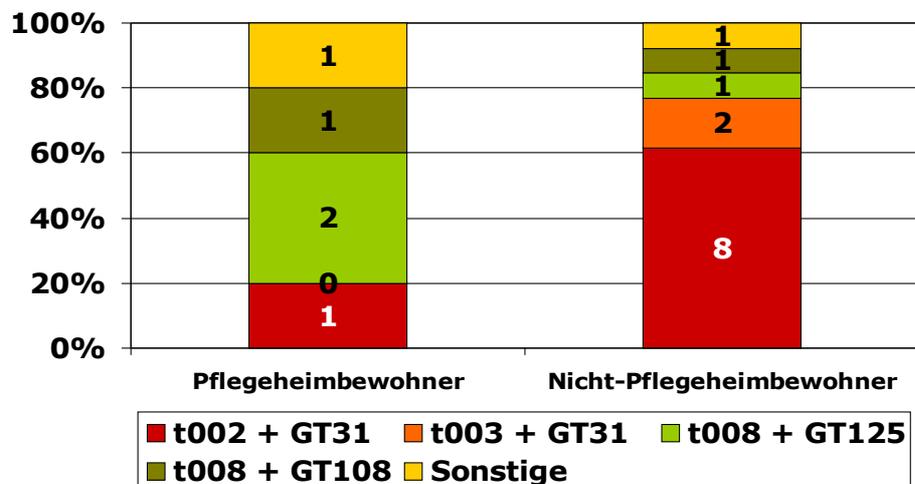


Abbildung 10: Vergleich zwischen Pflegeheimbewohnern und Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier: erstmaliger Nachweis von MRSA bei Aufnahme, sortiert nach MRSA-Typen (spa-Typen und PFGE-Genomtypen)

C.3.2 Alter

In Abbildung 11 auf Seite 61 wurden die Patienten in Altersgruppen zusammengefügt. Die Stärke der Altersgruppen nimmt mit dem Alter kontinuierlich ab.

Vergleicht man nun die Altersstruktur der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern, so zeigt sich, dass der Anteil der Pflegeheimbewohner innerhalb der Altersgruppen kontinuierlich mit dem Alter zunimmt. So sind von den Geburtsjahrgängen von 1926 bis 1930 nur 5,6 % (11 von 197) in Pflegeeinrichtungen, wohingegen bei den Jahrgängen 1915 und älter der Anteil der Pflegeheimbewohner immerhin mit 37,5 % (15 von 40) zu Buche schlägt.

Alter

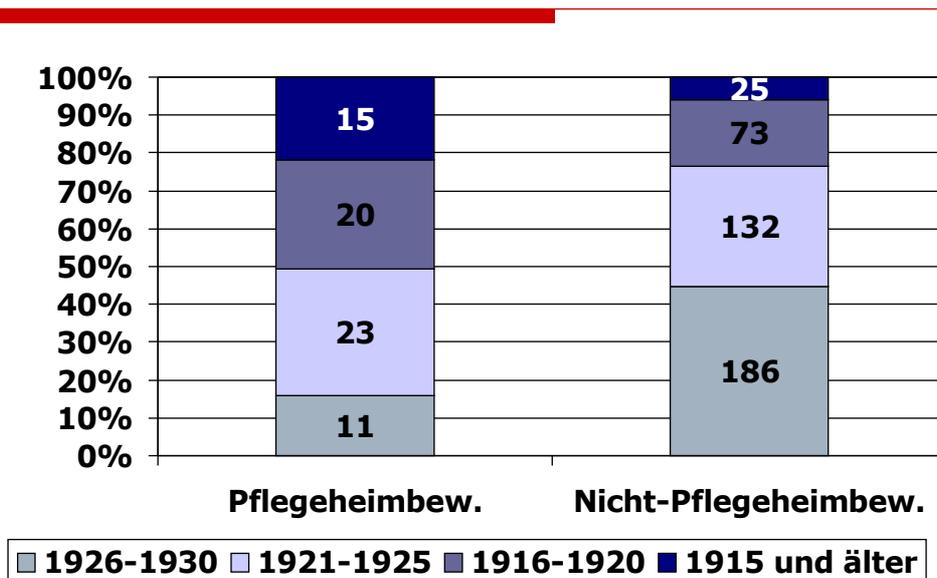


Abbildung 11: Die Altersverteilung der Pflegeheimbewohner und Nicht-Pflegeheimbewohner, Aufteilung in Geburtsjahrgänge

C.3.3 Geschlecht

Mit 55,7 % (270 von 485) gehen signifikant mehr Patientinnen in die Studie ein als männliche Patienten. Betrachtet man die Wohnumgebung, so wird deutlich, dass die Frauen einen wesentlich höheren Anteil bei den Pflegeheimbewohnern (73,91 %, 51 von 69) darstellen (s. Abbildung 12 auf Seite 62).

Geschlecht

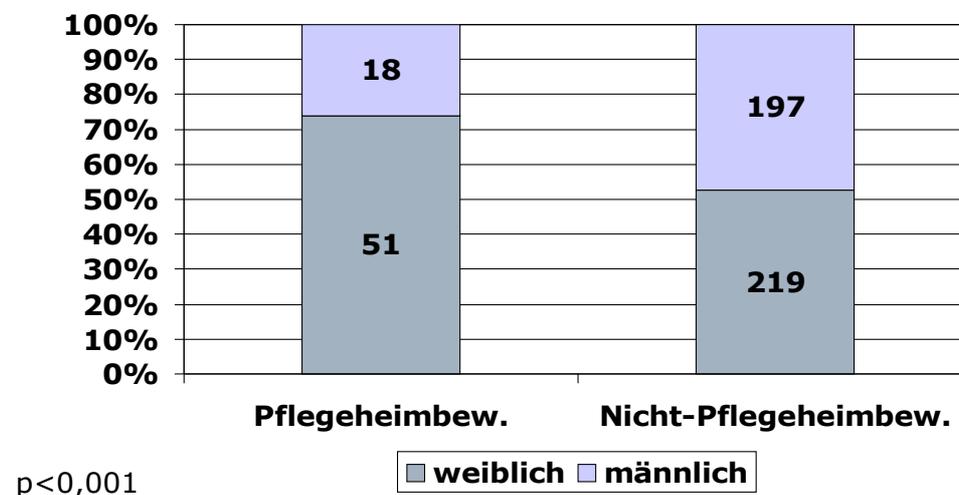


Abbildung 12: Die Verteilung der Pflegeheimbewohner und Nicht-Pflegeheimbewohner in Abhängigkeit vom Geschlecht

C.3.4 Verteilung auf den teilnehmenden Stationen

In Abbildung 13 auf Seite 63 sind alle Intensivstationen (3 IS, A5 Nord/Ost) zusammengefasst und bilden damit mit 218 von 485 Patienten (45 %) den größten Anteil der aufnehmenden Einheiten. In Rottenburg wurden absolut und relativ am meisten Patienten aus Pflegeheimen aufgenommen. 43 der 69 Patienten aus Pflegeheimen (62 %) wurden in Rottenburg aufgenommen. 43 der 157 Patienten in Rottenburg (27 %) im Gegensatz zu 13 der 218 Patienten auf den Intensivstationen (6 %) kamen aus einem Pflegeheim.

Verteilung auf die Stationen

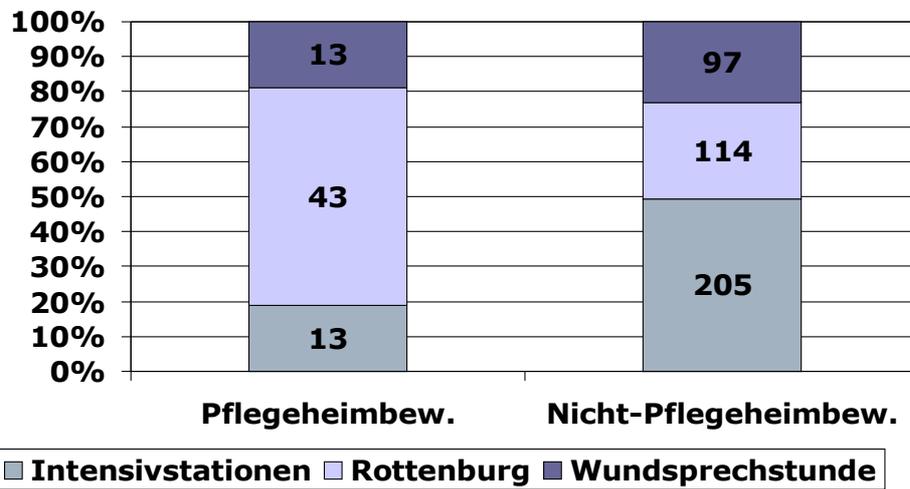


Abbildung 13: Vergleich der Pflegeheimbewohner mit den Nicht-Pflegeheimbewohnern, hier in Bezug auf die Verteilung auf die teilnehmenden Stationen und die ambulante Wundsprechstunde

C.4 Risikofaktoren für MRSA bei Aufnahme

Im Folgenden werden die erhobenen bekannten Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung bei der Studienpopulation untersucht. Dabei werden nur der erste Erhebungsbogen eines Patienten und die jeweiligen Aufnahmeabstriche berücksichtigt. Die Wohnumgebung wurde bereits ausführlich im Abschnitt C.3 ab Seite 54 behandelt.

Folgende Faktoren wurden univariabel betrachtet. Die hervorgehobenen waren signifikant. Es erfolgt jeweils die Angabe des Relativen Risikos (RR), des 95 %-Konfidenzintervalls (95 % KI) und des Alpha-Fehlers p :

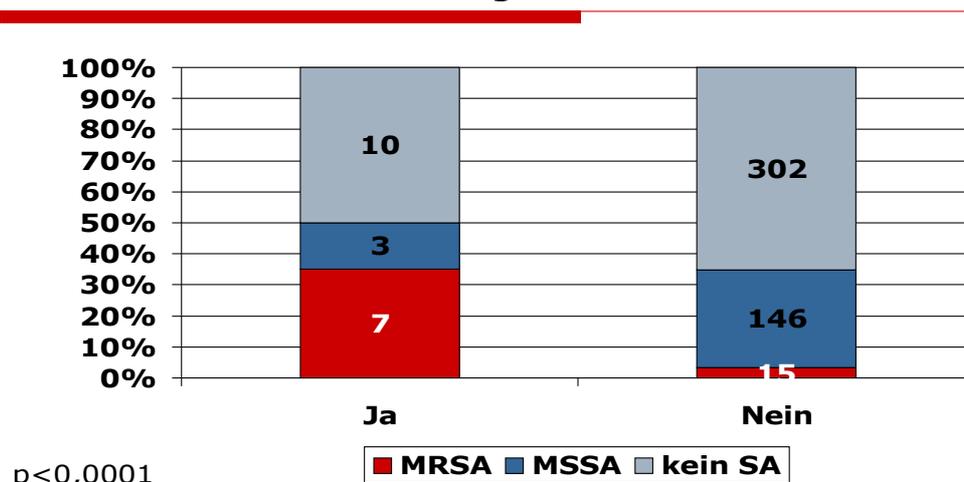
- **Frühere MRSA-Besiedelung (RR=10,8 (95 % KI: 4,96-23,5), $p<0,001$)**
- **Pflegestufe (RR=5,1 (95 % KI: 2,2-11,8), $p<0,001$)**
- **Pflegeheimbewohner (RR=3,5 (95 % KI: 1,5-7,9), $p=0,002$)**
- **Chronische Wunde (RR=3,3 (95 % KI: 1,5-7,6), $p<0,001$)**
- **Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres (RR=3,1 (95 % KI: 1,2-7,9), $p=0,029$)**
- Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung (RR=0,5 (95 % KI: 0,2-1,2), $p=0,094$)
- Unmittelbar vorherige Antibiotikatherapie (RR=0,9 (95 % KI: 0,3-2,6), $p=1$)

In den folgenden Abbildungen wird jeweils die Tabellenwahrscheinlichkeit p angegeben.

C.4.1 Frühere MRSA-Besiedelung

Bei insgesamt 20 von 483 Patienten (4,1 %) war eine frühere MRSA-Besiedelung bekannt, bei zwei Patienten konnten keine Angaben zu dieser Fragestellung erhoben werden. Bei der Auswertung zeigte sich, dass 7 der 20 früheren MRSA-Träger (35 %) eine erneute MRSA-Besiedelung aufwiesen (vgl. Abbildung 14 auf Seite 65). Im Vergleich dazu waren insgesamt 15 von 463 Patienten ohne frühere MRSA-Besiedelung (3 %) bei Aufnahme MRSA-positiv. Der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten lag bei den Patienten mit einer MRSA-Besiedelung in der Vorgeschichte bei 70 % (7 von 10), bei negativer MRSA-Anamnese nur bei 9 % (15 von 161).

frühere MRSA-Besiedelung



n=2 keine Angaben

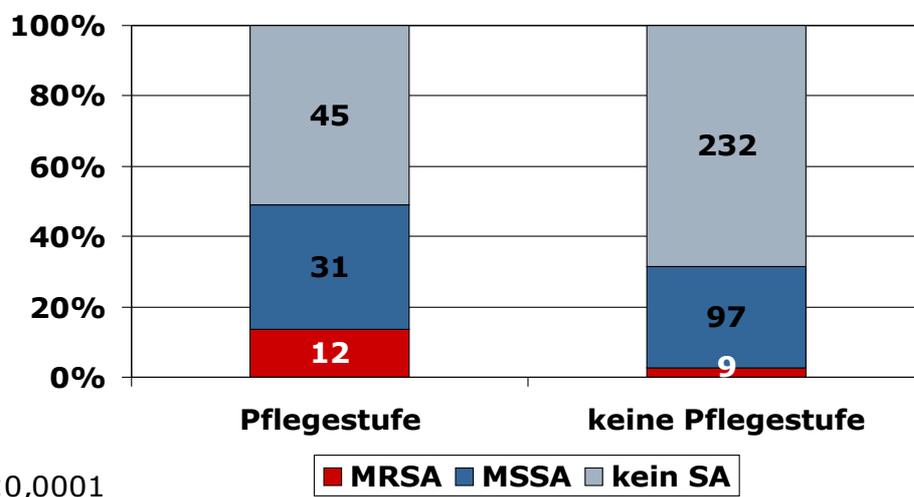
Abbildung 14: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von einer früheren MRSA-Besiedelung, Ja=positive MRSA-Anamnese, Nein=negative MRSA-Anamnese

Damit ist eine frühere MRSA-Besiedelung stark prädisponierend für eine erneute MRSA-Besiedelung (RR=10,8, s. Abbildung 14 auf Seite 65). Es zeigt sich als der stärkste prädisponierende Faktor für eine MRSA-Besiedelung (s. C.6 Multiple logistische Regressionsanalyse Seite 75).

C.4.2 Pflegestufe

Patienten mit einer Pflegestufe zeigen eine signifikant höhere Prävalenz an MRSA als Patienten ohne Pflegestufe: 12 der 88 Patienten mit Pflegestufe (15,8 %) tragen MRSA. Im Vergleich dazu weisen Patienten ohne Pflegestufe eine MRSA-Prävalenz von nur 2,7 % (9 von 338) auf (s. Abbildung 15 auf Seite 66).

Pflegestufe



n=59 keine Angabe

Abbildung 15: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Pflegestufe

Da die Größe der Patientenzahl mit Pflegestufe ohnehin schon gering ist, verzichtet man hier auf die Aufschlüsselung in die einzelnen Pflegestufen und weist darauf hin, dass bereits Patienten mit einer Pflegestufe I eine große körperliche Beeinträchtigung aufweisen (vgl. B.1.3.5 Seite 24). Die Frage nach einer Pflegestufe konnte man bei insgesamt 59 von 485 Patienten (12 %) nicht beantworten.

C.4.3 Alter

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigt sich in Bezug auf den MRSA-Status kein signifikanter Unterschied ($p > 0,80$). In Abbildung 16 auf Seite 67 hat es den Anschein, dass in der ältesten Altersgruppe (1915 und älter) der Anteil an *S. aureus* leicht zunimmt. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Alter

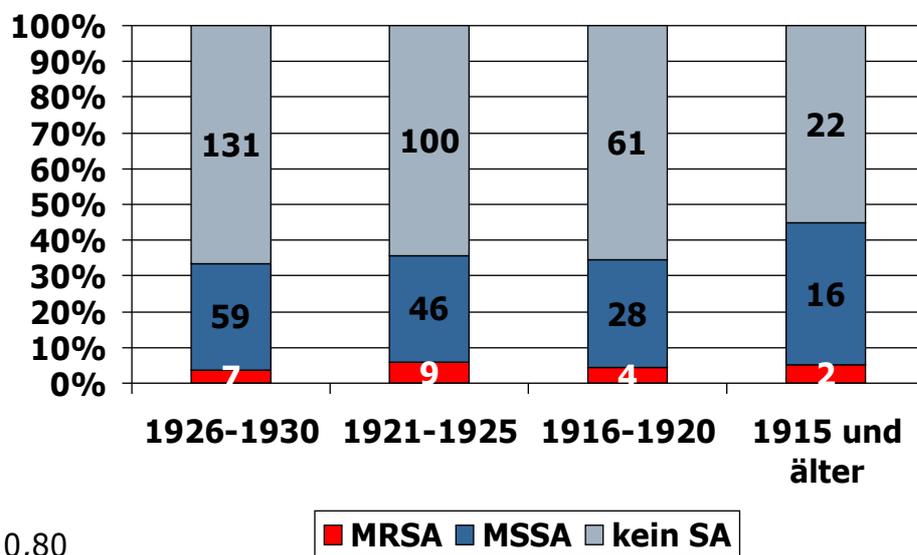


Abbildung 16: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit vom Alter anhand der Geburtsjahrgänge

C.4.4 Geschlecht

Auch beim Vergleich von Frauen und Männern zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,42$), was sowohl den MRSA-Status als auch den MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten betrifft (s. Abbildung 17 auf Seite 68).

Geschlecht

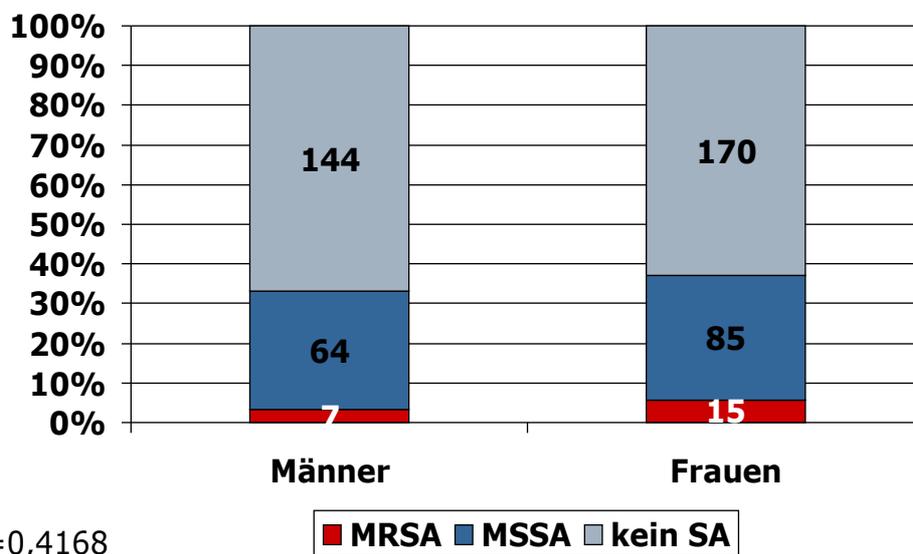


Abbildung 17: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit vom Geschlecht

C.4.5 Chronische Wunde

Bei 145 von 482 Patienten (30 %) wurde erhoben, dass eine chronische Wunde vorgelegen hat. 334 (69 %) hatten keine chronische Wunde. Bei sechs Patienten (1 %) konnte nicht festgestellt werden, ob eine chronische Wunde vorgelegen hat.

Der Unterschied des MRSA-Status zwischen Patienten mit und ohne chronische Wunde ist stark signifikant (s. Abbildung 18 auf Seite 69). 9,0 % der Patienten mit chronischer Wunde (13 von 145) waren MRSA-positiv, wohingegen nur 2,7 % der Patienten ohne chronische Wunde (9 von 334) MRSA-positiv waren. Betrachtet man hingegen den MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten, so lässt sich kaum ein Unterschied bei Patienten mit oder ohne chronische Wunde feststellen (16 % vs. 10 % p=0,26).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit chronischen Wunden zwar mehr MRSA haben, allerdings auch mehr *S. aureus*, so dass es in Relation gesehen keinen signifikanten Unterschied gibt.

Chronische Wunde

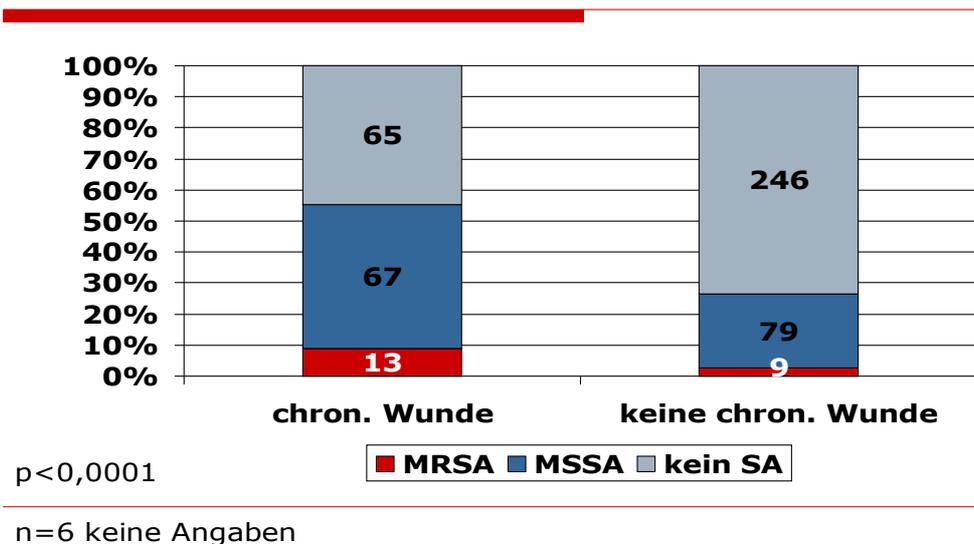


Abbildung 18: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer chronischen Wunde

C.4.6 Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung

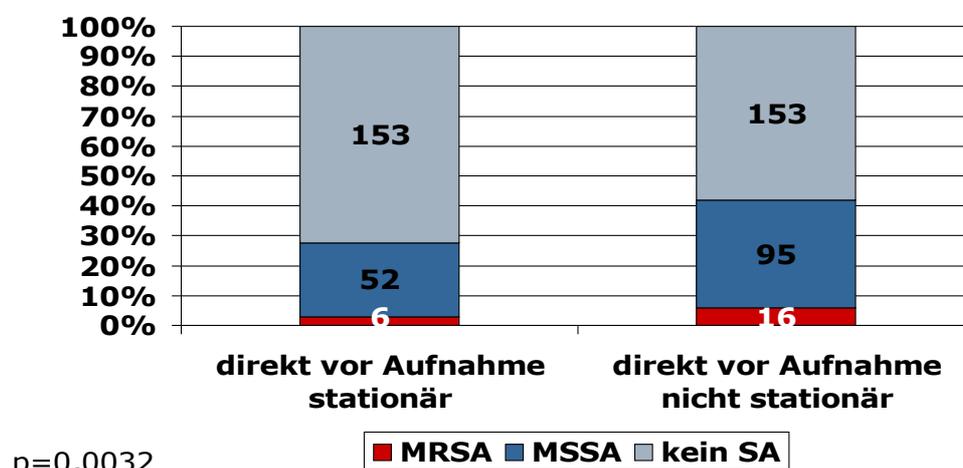
Bei Patienten, die aus anderen stationären Einrichtungen auf eine der teilnehmenden Organisationseinheiten (Stationen und Wundsprechstunde) verlegt wurden, wurde damit gerechnet, dass der MRSA-Anteil höher liegt, da ein vorhergehender stationärer Aufenthalt als ein Risiko für eine MRSA-Besiedelung gilt [41] [42] [43] [39].

Jedoch kann man bei dieser Erhebung keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den MRSA-Status feststellen (s. Abbildung 19 auf Seite 70). Die Tendenz geht sogar eher in die Richtung, dass Patienten, die verlegt wurden, einen geringeren Anteil an MRSA-Trägern aufweisen ($p=0,094$). Signifikant unterschiedlich war allerdings, dass bei prozentual weniger Patienten, die von

einer anderen stationären Einrichtung verlegt wurden, ein *S. aureus* nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt wurden 211 von 485 Patienten (44 %) direkt vor Aufnahme in die Studie aus einer anderen stationären Einrichtung oder einer anderen Station des UKT verlegt. Bei zehn Patienten (2 %) wurde keine Angabe gemacht und die übrigen 264 (54 %) kamen direkt aus ihrer bisherigen Wohnumgebung.

Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung



n=10 keine Angaben

Abbildung 19: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines direkt vorhergehenden stationären Aufenthaltes

C.4.7 Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres

Bei 76 von 485 Patienten (16 %) konnte nicht erhoben werden, ob innerhalb des letzten halben Jahres vor Aufnahme ins Krankenhaus bereits ein stationärer Aufenthalt vorgelegen hat. 176 Patienten (36 %) waren innerhalb des letzten halben Jahres im Krankenhaus, 233 (48 %) nicht.

Vergleicht man nun diese beiden Gruppen, so zeigt sich, dass die Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate in stationärer Behandlung gewesen sind, einen signifikant höheren Anteil an MRSA-Trägern haben (8,0 %, 14 von 176) als Patienten ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt (2,6 %, 6 von 233). Der p-Wert liegt bei $p=0,029$ (s. Abbildung 20 auf Seite 71).

Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres

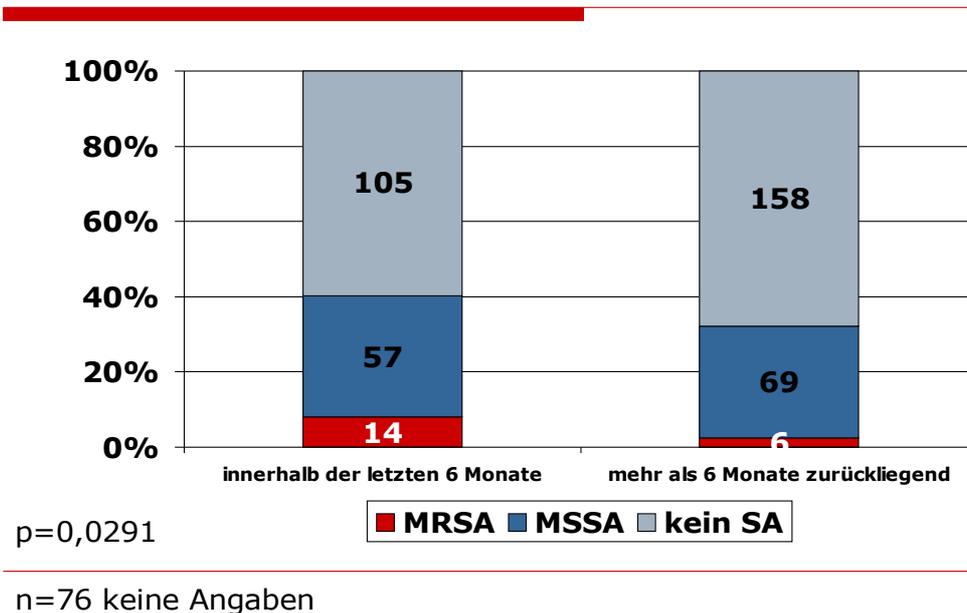
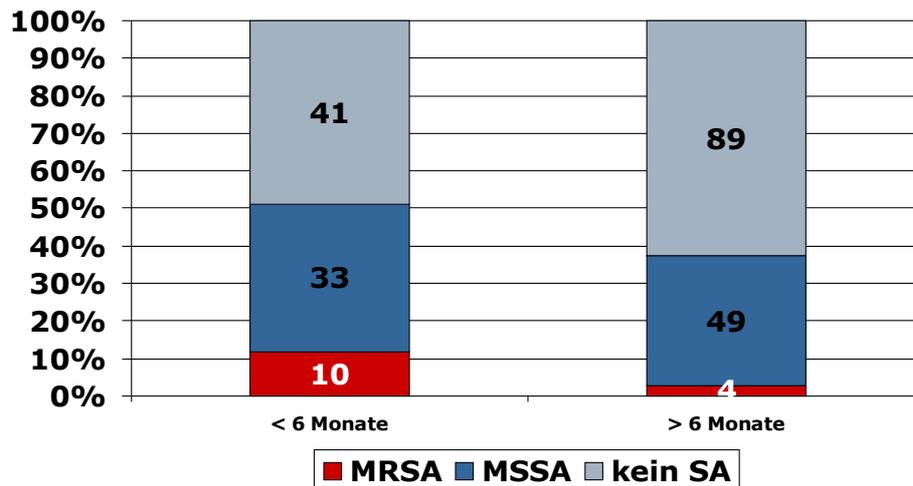


Abbildung 20: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines Krankenhausaufenthaltes innerhalb des letzten halben Jahres

Bei der Abbildung 21 auf Seite 72 wurden nur Patienten berücksichtigt, die vorher nicht von einer anderen Station verlegt wurden. Daher sinkt die Fallzahl von 409 auf 227, doch der Unterschied ist weiterhin signifikant ($p=0,007$).

Teilt man darüber hinaus die Patienten nach der Zeit seit dem letzten Krankenaufenthalt monatsweise in Gruppen ein, zeigt sich zahlenmäßig eine gleichmäßige Verteilung auf die einzelnen Monate.

Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres ohne direkt vorhergehenden stationären Aufenthalt



n=227

Abbildung 21: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines Krankenhausaufenthaltes innerhalb des letzten halben Jahres ohne direkt vorhergehenden stationären Aufenthalt

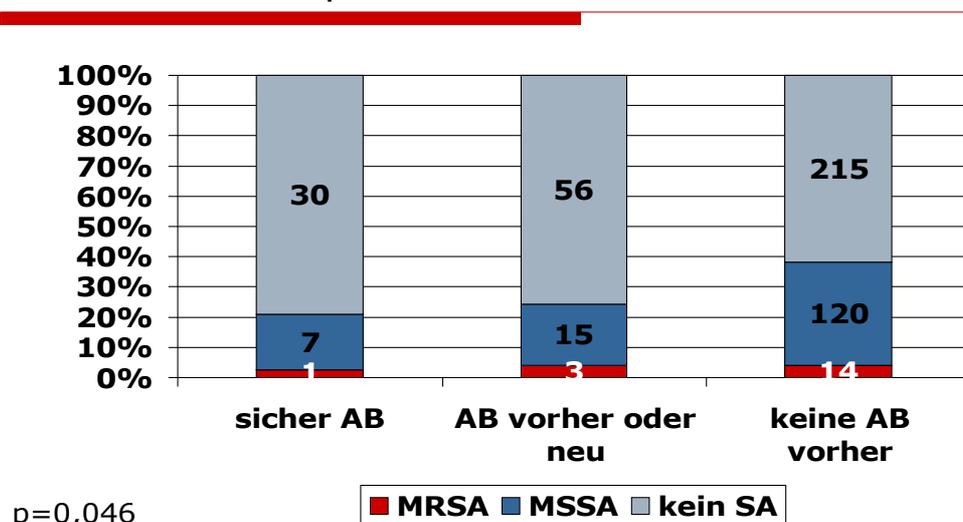
C.4.8 Antibiotikatherapie vor Aufnahme

Wegen der ungenauen Formulierung in der zuerst verwendeten Version des Erhebungsbogens bei der Frage nach der Antibiotikatherapie, ist die Auswertung zu diesem Punkt nur teilweise möglich (vgl. B.1.3.3 auf Seite 22). Um die Fallzahl möglichst groß zu lassen, wurden beide Versionen des Erhebungsbogens berücksichtigt. Bei der neueren Version konnte sicher gesagt werden, dass die angegebene Antibiotikatherapie bereits vor Aufnahme auf Station durchgeführt wurde und nicht möglicherweise erst nach Aufnahme. Daher wurden diese Patienten der Gruppe *sicher AB* zugeordnet (38 von 485,

8 %). Die Patienten mit Antibiotikatherapie bei verwendeter erster Version wurden der Gruppe *AB vorher oder neu* zugeordnet (74 von 485, 15 %).

Alle Patienten ohne Antibiotikatherapie wurden zusammen der Gruppe *keine AB vorher* zugeordnet (349 von 485, 72 %). Bei 24 Patienten (5 %) wurden keine Angaben gemacht.

Antibiotikatherapie vor Aufnahme



n=24 keine Angaben

Abbildung 22: Die Verteilung von MRSA in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie (AB) vor Aufnahme, p = Tabellenwahrscheinlichkeit

Es zeigt sich in Abbildung 22 auf Seite 73, dass die Patienten ohne Antibiotikatherapie (*keine AB vorher*) signifikant mit mehr *S. aureus* besiedelt sind. Jedoch ist sowohl der Anteil der MRSA-Träger ($p=1$) als auch der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten ($p=0,56$) bei den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

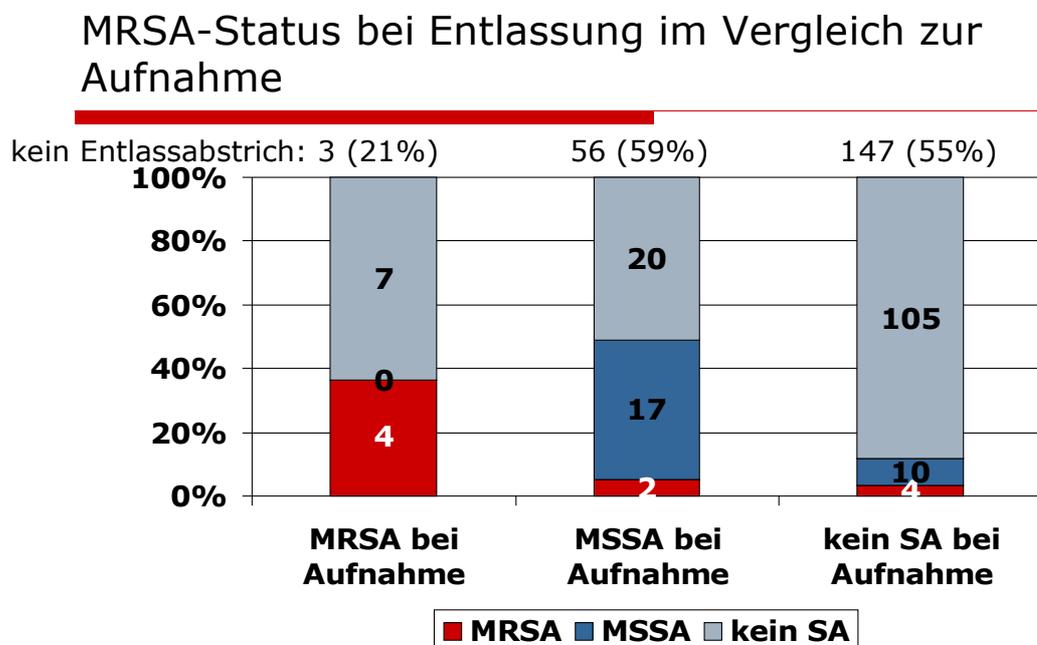
Bei den vier MRSA-Trägern mit vorheriger Antibiotikagabe (jeweils zwei mit und ohne externe Pflegebetreuung) handelte es sich immer um die Einnahme von Fluorchinolone. Bei einem Patienten ging die Therapie länger als vier Wochen voraus.

C.4.8.1 Weitere Faktoren

Neben den oben erörterten Faktoren gab es noch weitere, die – wie im Methodenteil beschrieben – erhoben wurden. Doch eine Auswertung erschien nicht sinnvoll. Da z. B. nur zehn Patienten (2 %) bei Aufnahme einen Anus praeter hatten, war die Fallzahl für die Auswertung zu gering. Mit der Einteilung der Patienten in einzelne Diagnosegruppen konnte auch kein Ergebnis erzielt werden. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen.

C.5 MRSA-Status bei Entlassung im Vergleich zur Aufnahme

Abbildung 23 auf Seite 74 vergleicht den Aufnahmeabstrich mit dem Entlassabstrich jeweils eines Patienten. Bei insgesamt 206 Patienten (54 %) fehlt ein Entlassabstrich. Dazu zählen vor allem die Patienten, die nicht länger



n=169, fehlende Angaben bei n=206 (54%)

Abbildung 23: MRSA-Status bei Entlassung im Vergleich zur Aufnahme

als vier Tage stationär auf den teilnehmenden Stationen lagen. Auch die Hälfte der MRSA-Träger wurde aufgrund fehlender Entlassabstriche ausgeschlossen (11 von 22).

Bei knapp 40 % (4 von 11) der Patienten, die bei Aufnahme MRSA hatten, wurden auch beim Entlassabstrich MRSA nachgewiesen. 2 (5 %) der MSSA-Träger und 4 (3 %) der *S. aureus* freien Patienten entwickelten während des stationären Aufenthaltes MRSA. Bei mehr als 50 % (20 von 39) der *S. aureus*-Träger ist bei Entlassung kein *S. aureus* mehr nachgewiesen worden.

Der MRSA-Anteil lag bei Entlassung bei 6 % (10 von 169). Betrachtet man den Status dieser Patienten bei Aufnahme so ergibt das einen davon kaum abweichenden MRSA-Anteil von 7 % (11 von 169). Der Anteil der *S. aureus* tragenden Patienten sinkt etwas von 23 % (39 von 169) bei Aufnahme auf 16 % (27 von 169), wodurch der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten wiederum steigt, jedoch nicht signifikant.

Es wurde darüber hinaus untersucht, ob für Patienten, die im Verlauf des stationären Aufenthaltes MRSA-positiv wurden, mit der Zunahme der Liegedauer das Risiko für eine MRSA-Besiedelung zunimmt. Da die MRSA-Träger keine Häufung bei längerer oder kürzerer Liegedauer zeigen, kann aus dieser Erhebung keine Risikoerhöhung für eine MRSA-Besiedelung bei längerer Liegedauer festgestellt werden.

C.6 Multiple logistische Regressionsanalyse

Die multiple logistische Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren mit dem mehrere Faktoren gemeinsam betrachtet werden können, um letztendlich festzustellen, welche *unabhängigen* Faktoren als Risikofaktoren für ein Ereignis gelten [91].

Dabei fallen alle Patienten aus der Auswertung, bei denen mindestens die Angabe eines berücksichtigten Faktors fehlt. Dies hatte in dieser Studie die Folge, dass von den 485 Patienten, 131 Patienten (27 %) ausgeschlossen wurden und 354 Patienten in diese Analyse aufgenommen wurden.

Da die Zahl der MRSA-Träger je nach Betrachtung unterschiedlich ist, wurden zwei Auswertungen durchgeführt; die erste, bei der nur der jeweils erste Erhebungsbogen und die jeweiligen Aufnahmeabstriche gewertet wurden (hier MRSA-Träger n=19, da bei drei Patienten Angaben fehlten), und die zweite, bei der alle Abstriche, die im Studienzeitraum entnommen wurden, gewertet wurden (hier MRSA-Träger n=31, da bei zehn Patienten Angaben fehlten).

Es wurden bei beiden Auswertungen zu Beginn folgende Faktoren berücksichtigt:

- die bisherige Wohnumgebung (*Umgebung*)
- eine frühere MRSA-Besiedelung (*früher MRSA*)
- das Vorliegen einer chronischen Wunde (*chronische Wunde*)
- das Vorliegen einer Pflegestufe (*Pflegestufe*)
- das Geschlecht (*Geschlecht*)
- die Altersklasse des Patienten (*Altersklasse*)
- die Verlegung aus einer anderen stationären Einrichtung (*vorher stationär*)
- ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate (*KH-Aufenthalt*)

Bei der Wohnumgebung wurden einerseits die Pflegeheimbewohner mit den Patienten ohne externe Pflegedienstbetreuung und andererseits die Patienten mit externer Pflegedienstbetreuung mit den Patienten ohne externe Pflegedienstbetreuung verglichen.

Nach der jeweils ersten Auswertung wurde der Faktor ausgeschlossen, der nach der Auswertung am unwahrscheinlichsten für das Ereignis einer MRSA-Besiedelung beiträgt. Hierfür wurde das Chi-Quadrat des jeweiligen Faktors als Maßstab gewählt.

Dieses Verfahren wurde weiter fortgesetzt, bis die folgenden vier Faktoren bei beiden Auswertungen übrig blieben:

- die bisherige Wohnumgebung (*Umgebung*)
- eine frühere MRSA-Besiedelung (*früher MRSA*)
- das Vorliegen einer Pflegestufe (*Pflegestufe*)
- ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate (*KH-Aufenthalt*)

Eine detaillierte Aufstellung der statistischen Auswertung ist im Anhang auf Seite 129 zu finden.

C.6.1 MRSA bei Aufnahme

Bei der Auswertung mit den vier oben genannten Faktoren erreichte nur der Faktor „frühere MRSA-Besiedelung“ die Bedingungen, als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer MRSA-Besiedelung bei Aufnahme bezeichnet werden zu können (p-Wert für diesen Faktor $p=0,0048$). Eine frühere MRSA-Besiedelung ist somit mit einem Odds Ratio von 7,59 (95 %-Konfidenzintervall: 1,86-31,0) der einzige ermittelte Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung bei Aufnahme.

C.6.2 MRSA-Träger im gesamtem Studienzeitraum

Betrachtet man hingegen alle Patienten, die im Studienzeitraum mindestens einmal MRSA-Träger waren, so zeigt sich, dass neben einer früheren MRSA-Besiedelung auch die Wohnumgebung vor Krankenhausaufenthalt eine Rolle spielt. Pflegeheimbewohner haben ein 3,65fach-höheres Risiko einer MRSA-Besiedelung (95 %-Konfidenzintervall: 1,03-13,0, $p=0,0414$) als Nicht-Pflegeheimbewohner ohne externe Pflegedienstbetreuung.

Eine frühere MRSA-Besiedelung bleibt mit einem Odds Ratio von nun 25,3 (95 %-Konfidenzintervall: 6,39-99,9, $p<0,0001$) der stärkste prädisponierende Faktor für eine MRSA-Besiedelung insgesamt.

D Diskussion

D.1 Rahmenbedingungen

D.1.1 Studiendesign

Im Folgenden werden unterschiedliche Ansätze eines Studiendesigns diskutiert.

D.1.1.1 Ausschließliche Erhebung der MRSA-Prävalenz

Das erste Studienmodell sah eine ausschließliche Prävalenzerhebung von MRSA-Trägern im Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und in ausgewählten Pflegeheimen vor (vgl. [68], [67]). Aufgrund bisheriger Abstrichergebnisse bei Screeninguntersuchungen am UKT wurde von einer MRSA-Prävalenzrate bei stationären Patienten von 2 bis 3 % ausgegangen. Die Studie vom RKI ([63]) hat in Pflegeeinrichtungen eine durchschnittliche MRSA-Prävalenz von 2,4 % erhoben.

Dieser Studienansatz hätte im Gegensatz zu anderen Studienansätzen durch die zusätzliche Erhebung in Pflegeheimen auch MRSA-Träger auffindig gemacht, die keinen Kontakt zum UKT gehabt hatten. Aus rein pragmatischer Sicht wäre die Kenntnis der MRSA-Träger in Pflegeeinrichtungen in der Umgebung des UKT von Vorteil. Eine anschließende Typisierung der MRSA-Stämme ließ nämlich Aussagen zur Transmission zu. Sollten sich bei der Typisierung unterschiedliche Spektren ergeben, könnte eine Transmission zwischen den beiden Einrichtungen oder innerhalb einer Einrichtung weitgehend ausgeschlossen werden.

Von dem ersten Design einer ausschließlichen Prävalenzerhebung wurde jedoch Abstand genommen, da die Erwartungswerte in beiden Einrichtungsarten ähnlich niedrig lagen und zur präzisen Schätzung der Prävalenzraten vergleichsweise hohe Fallzahlen benötigt würden (ca. 1500 Probanden). Darüber hinaus wäre eine Aussage über den Einfluss der Pflegeheime auf die Prävalenz

von MRSA im UKT anhand der Typisierung nur eingeschränkt möglich. Transmissionen könnten nur bei eindeutigen Abweichungen der Spektren ausgeschlossen oder im Gegensatz dazu nur durch eindeutige Übereinstimmungen einzelner MRSA in beiden Einrichtungsarten nachgewiesen werden.

D.1.1.2 Verwendung von Screening-Ergebnissen

Weitere Überlegungen über das Studiendesign untersuchten die Möglichkeit, die bestehenden Ergebnisse des MRSA-Screenings im UKT als Prävalenzrate für die Patienten des UKT anzunehmen (s. A.3.1 MRSA-Screening am UKT, Seite 14). Durch die Selektion der Patienten durch Einschlusskriterien des Screenings wäre jedoch mit den reinen Screeningergebnissen keine Aussage über *alle* stationären Patienten am UKT möglich, so dass der Vergleich mit anderen Studien eine eingeschränkte Aussagekraft hätte. Die MRSA-Prävalenzerhebung in den Alten- und Pflegeheimen entsprechend der Screeningeinschlusskriterien durchzuführen wäre auch nicht ohne Weiteres umsetzbar, da die Kriterien auf stationäre Patienten abgestimmt sind. Auch wenn eine Anpassung der Kriterien an Pflegeheimbewohner möglich wäre, so würde ein Vergleich von zwei auf diese Art selektierten Populationen wenig Sinn ergeben.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde entschieden, keine durch das bestehende MRSA-Screening selektierte Patientenpopulation als Grundlage für diese Studie heranzuziehen. Es wurde schließlich eine Population gewählt, die nur durch Alter und eine Begrenzung auf bestimmte Stationen selektiert gewesen ist. Auf eine Erhebung in Pflegeeinrichtungen wurde verzichtet. Die MRSA-Typisierung sollte Aufschluss über eine mögliche Transmission geben.

D.1.1.3 Entnahmestelle von Aufnahme- und Entlassabstrich

Mehrere Studien haben gezeigt, dass für ein MRSA-Screening ein Abstrich in den Nasenvorhöfen am geeignetsten ist (vgl. A.3, Seite 13). Beim alleinigen Nasenabstrich wird eine Sensitivität über 70 % beschrieben. Um die häufig auftretende Kontamination von Wunden mit MRSA nicht zu übersehen, wurden beim Vorhandensein einer Wunde zusätzlich auch Wundabstriche durchgeführt. Bei

der Erhebung mit zusätzlichem Wundabstrich und der Berücksichtigung klinisch relevanter Abstriche an anderen Entnahmestellen wurde daher von einer etwas höheren Sensitivität ausgegangen.

Es wurden sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung Abstriche entnommen, um den Einfluss des stationären Aufenthalts beurteilen zu können.

D.1.1.4 Auswahl der teilnehmenden Stationen

Da Stationen der Inneren Medizin und der Chirurgie eine höhere Prävalenz an MRSA aufweisen [98], wurden Stationen mit diesen Fachrichtungen ausgewählt. Mit den Intensivstationen und der ambulanten Wundsprechstunde wurden Abteilungen gewählt, die bereits durch ein MRSA-Screening (vgl. A.3.1, Seite 14) alle Patienten auf MRSA untersucht haben und so die auf diesen Abteilungen routinemäßig durchgeführten Abstriche in die Studie einfließen konnten. Mit der Hinzunahme der Stationen der Inneren Medizin in Rottenburg konnte eine Abteilung gewonnen werden, die bisher nicht grundsätzlich alle Patienten auf MRSA untersuchte.

D.1.1.5 Alter der Patienten

Ein Ziel war es, möglichst viele Pflegeheimbewohner in die Studienpopulation einzuschließen, um im Vergleich nach Möglichkeit ähnlich große Patientengruppen (Pflegeheimbewohner und Nicht-Pflegeheimbewohner) zu erhalten. Da der Anteil der Pflegeheimbewohner an der Gesamtpopulation mit dem Alter zunimmt, konnte dieses Ziel mit einer Mindestaltersgrenze gefördert werden. Außerdem wurde vermutlich mit der Festlegung eines Mindestalters zusätzlich der Anteil an MRSA-Trägern in der Studienpopulation erhöht, da das Alter als Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung gilt (vgl. A.2.1.1, Seite 9).

Ein Beispiel für die Festlegung der Mindestaltersgrenze auf 75 Jahre gab dabei auch das Design der Studie von Lucet et al. [48].

D.1.1.6 Auswahl der Risikofaktoren für den Erhebungsbogen

Bei der Auswahl der Risikofaktoren gaben sowohl die in der Einleitung genannten Studien zu Risikofaktoren den Ausschlag, als auch die Praktikabilität der Erhebung der erfragten Daten (vgl. B.1.3, Seite 21).

Anders als bei Mendelson et al. [71] und O'Sullivan et al. [69] wurden nicht alle Antibiotikatherapien innerhalb der letzten drei Monate vor der Aufnahme gewertet, sondern nur jene, die direkt vor der Aufnahme Anwendung fanden. Man entschied sich für diese Abweichung, da eine valide Erhebung in der Vergangenheit liegender Antibiotikatherapien schwer möglich gewesen wäre. Da man auf Angaben von Laien angewiesen war, waren Aussagen über die Art des eingesetzten Medikaments nicht immer zuverlässig. Für zuverlässige Daten in dieser Hinsicht wäre ein anderes Studiendesign z. B. die Durchführung innerhalb einer Pflegeeinrichtung sinnvoll gewesen, in der die Patientenpopulation über einen längeren Zeitraum konstant geblieben und dadurch die Datenerhebung einfacher gewesen wäre.

D.1.2 Probleme bei der Datenerhebung

Wie in C.1.1, Seite 39, beschrieben, wurden 11 % der Patienten (61 von 546) aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Daneben wurden einige Erhebungsbögen mit fehlenden Angaben von den Stationen zurückgesendet, so dass die Zahl der Patienten, bei denen erstens die geforderten Abstriche durchgeführt wurden und zweitens der Erhebungsbogen vollständig war, etwas geringer ausfiel. Bei der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden daher nur Patienten eingeschlossen, bei denen der Erhebungsbogen mit vollständigen Angaben zu allen berücksichtigten Risikofaktoren vorlag (73 %).

Um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen, wurden Gruppen zusammengelegt, die ursprünglich getrennt betrachtet werden sollten. Bei der Erhebung wurde noch unterschieden zwischen Altenheim, Altenwohnheim und Altenpflege-

heim. Diese Unterscheidung fiel weg. Auch aufgrund der schwierigen Zuordnung wurde bei der Auswertung auf diese Differenzierung verzichtet.

Als sehr aufwändig zu beantwortende Frage im Erhebungsbogen erwies sich die Frage nach der vorhergehenden Wohnumgebung des Patienten. Besonders bei intensivmedizinisch versorgten oder desorientierten Patienten war bei fehlender Sozialanamnese die Frage nicht auf Anhieb zu beantworten und erforderte die in C.1.1, Seite 39, beschriebenen nachträglichen Erhebungen. Diese Problematik ergab sich auch bei der Frage nach der Pflegestufe, nach bisheriger Antibiotikatherapie und nach Krankenhausaufenthalten außerhalb des UKT. Das daraus resultierende Fehlen von Daten kann in ihrem Ausmaß jedoch toleriert werden.

D.2 Bewertung der Ergebnisse

D.2.1 Prävalenz von MRSA

Die Prävalenz von MRSA war mit 4,5 % (22 von 485) bei Aufnahme und 8,5 % (41 von 485) im stationären Verlauf deutlich höher als mit 2-3 % erwartet wurde. Dies ist am ehesten auf die Eingrenzung auf Patienten über 75 Jahre zurückzuführen, da das Alter an sich einen Risikofaktor darstellt. Der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten bei Aufnahme lag bei 12,9 % (22 von 171). Da keine vergleichbare Untersuchung von Patienten über 75 Jahren bei Aufnahme auf MRSA im deutschen Sprachraum existiert, ist ein Vergleich mit anderen Studienergebnissen nur eingeschränkt möglich. In der Resistenz-Studie 2004 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft ergab der MRSA-Anteil 22,6 % bei einer deutschlandweiten Stichprobe von 841 untersuchten *S. aureus* [16]. Das untersuchte Abstrichmaterial stammte in der Regel von Patienten mit nosokomialen Infektionen. Da bei der vorliegenden Erhebung alle Patienten – auch klinisch unauffällige Befunde – gescreent wurden, kann der MRSA-Anteil aufgrund einer unterschiedlichen Grundgesamtheit nicht direkt verglichen werden.

Lucet et al. haben bei einer vergleichbaren Population mit Patienten über 75 Jahren eine Prävalenz von 7,9 % bei Aufnahme in ein Lehrkrankenhaus mit 1100 Betten in Paris erhoben [48]. Der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten lag hier bei 30 %. Vergleicht man die in dieser Erhebung festgestellte MRSA-Prävalenz bei Aufnahme von 4,5 % mit der aus der Studie von Lucet et al. von 7,9 % in Frankreich, so liegt die Prävalenz bei Lucet et al. etwa doppelt so hoch. Berücksichtigt man dabei jedoch, dass Tiemersma et al. in Frankreich einen mehr als doppelt so hohen MRSA-Anteil feststellen konnte als in Deutschland (vgl. [18] 1999-2002: Frankreich 33,1%, Deutschland 13,8 %), so zeigen sich beim Vergleich zur Studie von Lucet et al. ähnliche Verteilungen unter Berücksichtigung der länderspezifisch unterschiedlichen MRSA-Anteile.

D.2.2 Identifizierung weiterer MRSA-Erreger durch das Screening

Nur 29 % (12 von 41) waren bei Aufnahme als frühere MRSA-Träger bekannt. Mit zwei Ausnahmen wurden alle *anderen* Träger nur durch das durchgeführte Screening (Nasen- und Wundabstrich bei Aufnahme und Entlassung) erkannt (27 von 29, 93 %). Zieht man die sechs (21 %) nur durch Wundabstriche neu entdeckten MRSA-Träger davon ab, so wurden durch ein alleiniges Nasenscreening 21 der 29 MRSA-Träger (72 %) entdeckt. Bei Lucet et al. wurden mit 76 % vergleichbar viele durch das dort durchgeführte Nasenscreening entdeckt [48].

Dieses Ergebnis zeigt, wie wichtig die Durchführung eines Screenings ist, da aufgrund fehlender klinischer Symptome ein Großteil der neuen MRSA-Träger ohne Screening nicht entdeckt worden wäre. Die Sensitivität eines alleinigen Nasenabstrichs für die Identifizierung von *allen* MRSA – auch früherer MRSA-Träger – lag mit 66 % (27 von 41) etwas unter dem in mehreren Studien mit über 70 % angegebenen Prozentsatz (vgl. Einleitung). Ein zusätzlicher Wundabstrich bei Vorliegen einer Wunde erscheint sinnvoll. 85 % (35 von 41) konnten mittels Nasen- und Wundabstrich entdeckt werden.

Bei der Auswertung gab es unter den MRSA-Patienten sechs Patienten (15 %), die weder im Nasen- noch im Wundabstrich MRSA zeigten. Nur bei klinisch erforderlichen Abstrichen an anderen Entnahmestellen gelang bei diesen Patienten der MRSA-Nachweis. Es wurden aufgrund der zusätzlichen Beachtung der Abstriche an anderen Entnahmestellen mit hoher Wahrscheinlichkeit fast alle MRSA-positiven Patienten entdeckt.

D.2.3 MRSA bei Entlassung

Bei Entlassung wurde sowohl bei der Hälfte der MRSA-Träger als auch der MSSA-Träger kein MRSA bzw. MSSA mehr nachgewiesen (vgl. C.5, Seite 74). Dies kann durch eine systemische Antibiotikatherapie oder durch Eradikationsversuche bedingt gewesen sein.

D.2.4 Zusammensetzung der Studienpopulation

Die Studienpopulation ist wegen der Betrachtung in gesundheitsversorgenden Einrichtungen nur eingeschränkt vergleichbar mit der deutschen Bevölkerung über 75 Jahren. Jedoch sollen hier Daten des statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung (2006) Hinweise auf die Zusammensetzung der Studienpopulation geben [97].

Betrachtet man die Altersstruktur der *Pflegeheimbewohner*, so steigt wie bei Erhebungen des statistischen Bundesamtes mit dem Alter der Anteil der im Pflegeheim wohnenden Patienten kontinuierlich an (vgl. C.3.2, Seite 61). In die Studie gingen mehr Frauen als Männer ein. Dies entspricht dem allgemeinen numerischen Geschlechterverhältnis im höheren Alter, nicht zuletzt wegen der höheren Lebenserwartung der Frau.

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden liegt der Anteil der in Heimen untergebrachten Personen an der Bevölkerung über 75 Jahren bei 8,1 % [97]. In dieser Studie liegt der Anteil der in Pflegeeinrichtungen untergebrachten Patienten mit 14,2 % (altersstandardisiert: 13,5 %, absolut 69 von 485) etwas darüber. Dies deutet darauf hin, dass Pflegeheimbewohner häufiger

ins Krankenhaus aufgenommen werden als Personen, die nicht im Heim untergebracht sind.

Den Veröffentlichungen des Bundesamtes (s. www.destatis.de) waren auch absolute Zahlen der *Pflegebedürftigen* je Altersgruppe zu entnehmen. Demnach sind 38 % (standardisiert nach der Altersstruktur der Gesamtbevölkerung 34 %) der Pflegebedürftigen bzw. Personen mit Pflegestufe in Deutschland im Alter über 75 Jahren in Heimen untergebracht. In dieser Studie lag im Vergleich dazu der Anteil der in Heimen untergebrachten Patienten mit Pflegestufe bei 25 % (altersstandardisiert: 22 %, absolut 22 von 88 Patienten mit Pflegestufe) und fällt damit geringer aus. Vermutlich sind daher Pflegebedürftige, die daheim versorgt werden häufiger im Krankenhaus als die in Heimen untergebrachten Pflegebedürftigen, da Pflegeheimbewohner durch eine ständige professionelle Betreuung bis zu einem ausgeprägteren Stadium der Erkrankung im Pflegeheim behalten werden können.

Aufgrund des Studiendesigns und der Zusammensetzung der Studienpopulation ist anzunehmen, dass die Studienpopulation eine repräsentative Gruppe für Patienten über 75 Jahren auf den teilnehmenden Organisationseinheiten (Stationen und Ambulanz) widerspiegelt.

D.2.5 Festgestellte Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung bei der Aufnahme

Mit dieser Erhebung konnten erstaunlich viele bekannte Risikofaktoren bei der univariablen Betrachtung als signifikant bestätigt werden (vgl. C.4 Seite 64).

In der multivariablen Betrachtung waren bei Berücksichtigung des gesamten Zeitraums eines Krankenhausaufenthalts nur für eine *frühere MRSA-Besiedelung* und für den Status *Pflegeheimbewohner* ein erhöhtes unabhängiges Risiko festzustellen. Alle weiteren Faktoren, die in der Einzelbetrachtung signifikante

Unterschiede gezeigt haben, konnten nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden.

D.2.5.1 Frühere MRSA-Besiedelung

Der stärkste prädisponierende Faktor für eine MRSA-Besiedelung war eine frühere MRSA-Besiedelung. Dieser bestätigte sich auch als einziger Faktor in der multiplen logistischen Regressionsanalyse. Eine frühere MRSA-Besiedelung wird auch in der Literatur als Risikofaktor angesehen [46]. Wagenvoort et al. stellte die These „*Once MRSA, always MRSA*“ (*einmal MRSA, immer MRSA*) zur Diskussion [31]. Die vorliegende Studie unterstreicht diese These.

Viele andere Studien weisen auf die Beständigkeit der MRSA-Besiedelung hin. Sanford et al. hatten für eine über neun Jahre untersuchte Kohorte eine mittlere Halbwertszeit der MRSA-Kolonisation von 40 Monaten ermittelt [76]. Die lange Halbwertszeit zeigt die lange Persistenz einer MRSA-Kolonisation. Bei einer Studie von MacKinnon und Allen waren 63 % der ehemals aufgenommenen MRSA-Träger in einem Beobachtungszeitraum von 28 Monaten wenigstens einmal erneut MRSA-positiv [99], wobei ein Rezidiv durch einen Eradikationsversuch signifikant gesenkt werden konnte.

Bei einem MRSA-Nachweis im stationären Bereich des UKT wird ein Versuch der Eradikation empfohlen. Zur Erfolgskontrolle sollen frühestens drei Tage nach abgeschlossener Sanierung Kontrollabstriche an den üblichen Entnahmestellen durchgeführt werden [83]. Die vorliegende Studie zeigt, dass entweder dieses Verfahren – wie an den hohen Rezidivraten zu sehen – nicht genügt, um MRSA zu beseitigen, oder die Empfehlungen für eine Eradikation in zu vielen Fällen gar nicht bzw. nicht ausreichend umgesetzt werden. Ferner kann die Entlassung des Patienten auch bereits vor einer erfolgreichen Eradikation stattfinden, so dass bei fehlender Fortführung der Eradikationsmaßnahmen im ambulanten Bereich eine MRSA-Besiedelung bestehen bleiben kann. Auch eine falsch durchgeführte Erfolgskontrolle oder ein Misserfolg der Sanierung als Ursachen für die hohen Rezidivraten sind möglich.

D.2.5.2 Pflegeheimbewohner

In dieser Studie zeigte sich, dass Pflegeheimbewohner bei univariabler Betrachtung häufiger MRSA ins Krankenhaus bringen als Patienten von daheim. Bei multivariabler Analyse konnte nur bestätigt werden, dass Pflegeheimbewohner bei Berücksichtigung des gesamten Krankenhausaufenthalts – und nicht nur bei alleiniger Berücksichtigung des Aufnahmeabstrichs – ein erhöhtes Risiko besitzen, mit MRSA besiedelt zu sein. Einige andere Studien haben diesen Faktor auch als Risiko beschrieben [39] [27] [40], bisher jedoch keine im deutschen Sprachraum (Stand: Dezember 2006).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der alleinige Aufenthalt im Pflegeheim einen unabhängigen Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung darstellt. Hierbei wird auch eine Unabhängigkeit gegenüber der Pflegestufe, die die Pflegebedürftigkeit repräsentiert, festgestellt. Somit ist das Risiko nicht etwa abhängig von der Pflegebedürftigkeit einer Person, sondern von dessen Aufenthaltsort. Demnach spielt wider Erwarten der Aufenthaltsort eine größere Rolle als die Pflegebedürftigkeit. Mit diesem Resultat kann vermutet werden, dass eine Übertragung von MRSA in nicht unerheblichem Ausmaß innerhalb von Pflegeheimen stattfindet. Eine Klärung für die erhöhte MRSA-Rate in Pflegeheimen könnte sich aus der Untersuchung der Hygiene in der Pflege ergeben.

Hierbei wäre folgender Übertragungsweg denkbar: Auch Pflegebedürftige haben laut anderen Studien ein erhöhtes Risiko für MRSA [46] [48]. In Pflegeheimen führt Pflegebedürftigkeit eines Bewohners in der Regel zu häufigeren Kontakten mit dem Pflegepersonal. Die Wahrscheinlichkeit für die Übertragung von MRSA von Pflegebedürftigen auf andere Pflegeheimbewohner über die Hände des Pflegepersonals steigt mit den häufigeren Kontakten bei unzureichender Hygiene. Hierin könnte der Grund für das höhere MRSA-Risiko bei Pflegeheimbewohnern auch ohne Pflegebedürftigkeit liegen.

Ausführungen zu den Übertragungsmöglichkeiten zwischen Pflegeheimen und Krankenhäusern befinden sich im Kapitel D.3 auf Seite 95.

D.2.5.3 Pflegestufe

Bei der univariablen Analyse war das relative Risiko für eine MRSA-Besiedelung bei Aufnahme bei *Vorliegen einer Pflegestufe* signifikant erhöht. Bei der multivariablen Untersuchung fiel dieser Faktor allerdings heraus. In der Literatur wird eine chronische Pflegebedürftigkeit (vergleichbar mit dem Vorliegen einer Pflegestufe) als Risikofaktor beschrieben [46] [48].

Da dieser Faktor bei der multivariablen Untersuchung heraus fiel, scheinen die o.g. anderen Faktoren einen stärkeren Zusammenhang zu beschreiben.

D.2.5.4 Stationärer Aufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate

Neben den bereits diskutierten Faktoren war zusätzlich ein *stationärer Aufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate* als Risikofaktor festgestellt worden. Dies steht im Einklang mit den in der Einleitung genannten Studien, die auch einen vorherigen stationären Aufenthalt als Risikofaktor ermittelt haben [41] [42] [43] [27] [40]. Als vorwiegender Grund für die Verbreitung und Übertragung von MRSA wird mangelnde Hygiene im stationären Bereich diskutiert. Eine Übertragung wird erst durch unzureichende Hygienemaßnahmen möglich. Ein anderer Faktor ist die häufige Antibiotikaaanwendung im stationären Bereich.

Die Prävalenz von MRSA war bei monatsweiser Aufschlüsselung der vorangegangenen stationären Aufenthalte in etwa gleich verteilt. Es kann daher nicht von einer Risikoerhöhung gesprochen werden, wenn der letzte stationäre Aufenthalt z. B. im Vergleich zu sechs Monaten nur einen Monat zurücklag. Eine Erklärung für das gleich bleibende Risiko über die ersten sechs zurückliegenden Monate könnte die von Sanford et al. festgestellte Halbwertszeit einer MRSA-Besiedelung von 40 Monaten sein [76]. Demnach tritt erst nach einem längeren Zeitraum eine relevante Risikoreduktion ein.

D.2.5.5 Chronische Wunde

Darüber hinaus hatten Patienten mit chronischen Wunden ein erhöhtes Risiko für MRSA. Entsprechend dem häufigen Vorliegen von *S. aureus* in Wunden, lag auch der *S. aureus*-Anteil an sich höher als bei Patienten ohne Wunde. Daher war der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten nicht erhöht. Der Faktor *chronische Wunde* fiel auch recht frühzeitig aus der multivariablen Analyse heraus, so dass zusammenfassend gesagt werden kann, dass wie erwartet beim Vorliegen einer chronischen Wunde häufiger *S. aureus* – und deshalb auch häufiger MRSA – anzutreffen ist [41] [46] [48].

D.2.5.6 Verlegung aus einem anderen Krankenhaus

Anders als in anderen Studien [39] [41] konnte eine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus nicht als Risikofaktor dargestellt werden. Die Tendenz ging sogar eher dahin, dass es sich um einen protektiven Faktor handelt. Eine Begründung kann sein, dass in dem vorhergehenden stationären Aufenthalt bereits eine antibiotische Therapie oder ein Eradikationsversuch begonnen wurde und dadurch ein Erregernachweis nicht gelang. Da jedoch in anderen Studien eine Verlegung aus anderen Krankenhäusern als Risikofaktor festgestellt werden konnte, ist die Begründung mit einem erschwerten Nachweis nicht hinreichend. Eine andere Erklärung könnte die Herkunft der Patienten sein. Patienten, die aus anderen Krankenhäusern verlegt wurden, kamen meist aus einem größeren räumlichen Umkreis, in dem die MRSA-Prävalenz insgesamt evtl. niedriger ist. Das UKT zählt als Krankenhaus der Maximalversorgung zu den größeren Krankenhäusern, für die in der Literatur eine höhere Prävalenz für MRSA angegeben wird [15] [22]. Eine sichere Aussage kann hierzu nicht getroffen werden.

D.2.5.7 Vorhergehende Antibiotikatherapie

Eine vorhergehende Antibiotikatherapie zeigte keine Signifikanz bei der Auswertung der Studie. Auf eine Änderung der Fragestellung in diesem Punkt wurde bereits in Kapitel B.1.3.3 auf Seite 22 eingegangen. Diese hat zu einer Ver-

kleinerung der Fallzahl geführt, so dass sich evtl. erst bei einer höheren Fallzahl ein signifikanter Unterschied gezeigt hätte. Doch auch eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse aus den beiden unterschiedlichen Erhebungsbögen ergab keinen Unterschied.

Betrachtet man jedoch die MRSA-Träger in Hinblick auf eine vorhergehende Antibiotikatherapie genauer, so wurden vier MRSA-Träger vor stationärer Aufnahme mit Fluorochinolonen behandelt. In der Literatur wird diskutiert, dass besonders die Antibiotikatherapie mit Fluorochinolonen die Besiedelung mit MRSA begünstigt [43] [49] [33] [50]. Daher ist in den vier genannten Fällen durch die Einnahme der Fluorochinolone von einer Beeinflussung der Besiedelung mit MRSA auszugehen.

D.2.5.8 *Anus praeter*

Das Vorliegen eines künstlichen Darmausganges (*Anus praeter*) stellt durch die Kolonisationsmöglichkeit ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von MRSA dar [67]. In dieser Erhebung war die Prävalenz von Patienten mit einem *Anus praeter* (10 Patienten, 2 %) zu gering, um Unterschiede festzustellen.

D.2.6 Unterschiedliche MRSA-Typen

In der Studie wurden zwei unterschiedliche Methoden für die MRSA-Typisierung (PFGE und *spa*-Typisierung) verwendet. Vergleicht man die Ergebnisse der PFGE mit denen der *spa*-Typisierung, so fällt auf, dass die meisten Stämme ein entsprechendes Ergebnis in der jeweils anderen Typisierungsmethode ergaben. Die einzigen Unterschiede sind, dass nicht zu jedem *spa*-Typ t008 ein einheitliches PFGE-Muster folgte (sondern GT 108 oder GT 125) und nicht jedes PFGE-Muster GT 31 einen entsprechenden *spa*-Typen ergab (sondern t002 oder t003), jedoch darüber hinaus keine Abweichungen festzustellen waren.

Bei der Zuordnung der GT-Typen bei der PFGE werden bis zu drei abweichende Banden toleriert. Die Betrachtung der Bandenmuster ermöglicht daher noch

genauere Angaben. Je weniger Abweichungen vorliegen, desto eher ist von einem gleichen Ursprung auszugehen.

Beim Vergleich der beiden verwendeten Methoden bleibt die *spa*-Typisierung in der Genauigkeit zurück, da hier geringe Abweichungen nicht immer gezeigt werden können. Für die Untersuchung eines möglichen Ausbruchs scheint daher die PFGE, bessere Angaben zu ermöglichen. Jedoch ist durch die *spa*-Typisierung ein weltweiter Vergleich der aufgetretenen MRSA-Stämme durchführbar, so dass auch in dieser Studie nur mittels *spa*-Typisierung die Identifizierung einiger Stämme als *Norddeutsche* Epidemiestämme (t008) möglich war. Die Auswertungssoftware der PFGE hatte GT 108 und GT 125 nicht als diesen Epidemiestamm identifiziert, da entsprechende Vergleichsstämme ein abweichendes Bandenmuster aufwiesen. *Trinidade et al.* kommen beim Vergleich der beiden Typisierungsarten auch zu diesen Ergebnissen [100].

Bei der Typisierung der 40 MRSA-Stämme sind je Typisierungsart nur wenige (max. 5) unterschiedliche Stämme aufgetreten. Am häufigsten ist dabei 26mal der MRSA-Epidemiestamm *Rheinhessen* identifiziert worden (PFGE: GT 31, *spa*: t002 oder Subtyp t003). Das war zu erwarten, da dieser in Süddeutschland und auch im UKT bisher am häufigsten vertreten war [26]. Aufgrund der geringen Anzahl unterschiedlicher Stämme und des epidemiologischen Vorkommens der Stämme ist in den meisten Fällen von einer nosokomialen Übertragung innerhalb von stationären Aufenthalten auszugehen und nicht von einer Neuentstehung durch Selektion bei Antibiotikatherapie. Nur zwei der nachgewiesenen MRSA scheinen durch eine Neumutation entstanden zu sein. Diese konnten auch allein durch die *spa*-Typisierung erkannt werden (t1214 und eine Sequenz ohne bisherige Zuordnung: *unknown*). In der PFGE zeigte die bisher unbekannt Sequenz (*unknown*) in der *spa*-Typisierung das Muster des Epidemiestammes *Rheinhessen* (GT 31), so dass es sich in diesem Fall um eine Mutation des *Rheinhessen* handeln könnte. Die zu den beiden ungewöhnlichen Stämmen gehörenden Patienten haben unterschiedliche Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung. Der erste Patient kommt aus dem Pflegeheim mit Pflegestufe I, hatte

eine frühere MRSA-Besiedelung, ist vorbehandelt mit *Amoxicillin* und wird aufgrund einer chronischen Wunde in der Wundsprechstunde versorgt (Labornr. 27, *unknown* und GT 31). Der zweite lebt daheim, wurde aus einem anderen Krankenhaus verlegt und erhielt entweder zuvor oder bei Aufnahme *Cephazolin* (Labornr. 14, t1214). Bei beiden liegt der letzte Krankenhausaufenthalt ca. ein Jahr zurück. Eine Antibiotikatherapie spielt somit bei beiden Patienten eine Rolle und könnte die Neuentstehung erklären. Diese könnte auch die Mutation des bei dem ersten Patienten bereits bestehenden *Rheinhessen* begünstigt haben.

Vergleicht man die aufgetretenen MRSA-Stämme von Pflegeheimbewohnern und Patienten von daheim, so stellt sich kein Unterschied dar. Es handelt sich in beiden Gruppen um ein ähnliches Spektrum mit ungefähr denselben Häufigkeiten (vgl. C.3.1.4, Seite 60). Der Subtyp des Epidemiestammes *Rheinhessen* t003 trat allerdings nicht bei Pflegeheimbewohnern auf. Betrachtet man hingegen die MRSA-Träger, bei denen *erstmalig* bei Aufnahme MRSA nachgewiesen wurde, so wurde bei Pflegeheimbewohnern tendenziell weniger der Stamm *Rheinhessen* isoliert als bei anderen Patienten. Da die Verteilung bei der Betrachtung aller MRSA-Träger nahezu gleich ist, handelt es sich am ehesten um eine zufällige Abweichung. Die meisten Pflegeheimbewohner mit dem Stamm *Rheinhessen* waren bereits bekannt als MRSA-Träger.

D.2.6.1 Mögliche Übertragungen von MRSA während des Studienzeitraums

Bereits in Kapitel C.2.5 auf Seite 50 wurde auf den Verdacht der Übertragung in vier Fällen auf der Station 3 für Innere Medizin in Rottenburg hingewiesen. Die Übertragung erfolgte vermutlich über das Personal und die Umgebung, da mehrere Wochen zwischen den unterschiedlichen Fällen lagen. Dieser Übertragungsweg wird in der Literatur als Hauptübertragungsweg diskutiert, der durch Einhalten von strengen Hygienemaßnahmen zu verhindern ist [23]. Trotz Sensibilisierung für das Thema MRSA durch die Durchführung der Studie kam es in zwei Fällen zur sehr wahrscheinlichen iatrogenen Übertragung des MRSA. Nicht zuletzt wegen einer gründlich durchgeführten Diagnostik – bei positiver

MRSA-Anamnese auch an anderen Entnahmestellen – konnten die Übertragungen in Rottenburg nachgewiesen werden.

Auf den anderen Stationen konnte kein Transmissionsverdacht geäußert werden. Ein Grund könnte die Beschränkung auf Patienten über 75 Jahren sein. Vermutlich war der Anteil der Patienten über 75 Jahren auf den anderen Stationen kleiner als auf der geriatrisch geprägten Station in Rottenburg. Damit war auf den anderen Stationen ein geringerer Anteil der insgesamt auf einer Station aufgetretenen MRSA-Träger in die Studie eingegangen. Durch diese größere Lücke – verursacht durch mehr MRSA-Träger unter 75 Jahren, die nicht in der Studie auftauchen – ist eine Übertragung von MRSA auf den anderen Stationen schwieriger nachweisbar und deshalb nicht auszuschließen.

Auf den Stationen in Rottenburg wurden bisher kaum MRSA-Untersuchungen durchgeführt. Hier wurden erstaunlicherweise absolut und relativ gesehen die meisten MRSA-Träger nachgewiesen. Dies zeigt, dass die Durchführung eines Screenings auch in kleineren stationären Einrichtungen sinnvoll erscheint, da ansonsten Übertragungen unkontrolliert stattfinden könnten und eine sinnvolle Qualitätskontrolle der Hygienemaßnahmen ausbleiben würde. Durch die Screeninguntersuchung kann auf Ausbrüche hingewiesen werden, wodurch die Notwendigkeit der Verbesserung der Hygienemaßnahmen deutlich wird. Auch Wernitz et al. beschreiben einen präventiven Effekt durch die alleinige Durchführung eines Screenings [101].

D.2.6.2 Antibiotogramme

Wie vom RKI ([98]) erwähnt, gehen in Deutschland die älteren Epidemiestämme mit breitem Resistenzphänomen zurück und werden durch jüngere mit vergleichsweise wenigen Resistenzen ersetzt. Die vorliegende Studie betrachtend fällt auch bei der Auflistung der unterschiedlichen Antibiotogramme auf, dass verhältnismäßig wenig Resistenzdeterminanten neben der *mecA*-assoziierten vorliegen, und damit dem Trend in Deutschland entsprochen wird [102] [103].

Anzumerken ist, dass alle nachgewiesenen MRSA eine Resistenz gegen *Ciprofloxacin* und *Cephazolin* aufwiesen. Damit erzielen zwei häufig angewendete Antibiotikagruppen bei diesen Stämmen keine Wirkung mehr. Zu vermuten wäre, dass der häufige Einsatz dieser Antibiotika die Persistenz der Resistenzen ermöglicht.

D.3 Verbreitung von MRSA zwischen Pflegeheim und Krankenhaus

Neben der steigenden MRSA-Prävalenz in Krankenhäusern wächst weltweit auch der MRSA-Anteil in Pflegeeinrichtungen an (vgl. A.2.2, Seite 11). Crossley geht daher davon aus, dass Bewohner von Pflegeeinrichtungen – nicht zuletzt aufgrund der langen Halbwertszeit einer MRSA-Besiedelung (40 Monate [76]) – als Reservoir für MRSA dienen [59]. Auch Goettsch et al. diskutieren Pflegeheime als Reservoir [86]. Aufgrund von chronischen Erkrankungen kommen MRSA-besiedelte Pflegeheimbewohner erneut in Kontakt mit Krankenhäusern und sollen auf diese Weise erneut MRSA ins Krankenhaus bringen.

Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass tatsächlich Pflegeheimbewohner MRSA ins Krankenhaus bringen. Die Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung kann als unabhängiger Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung bei Aufnahme angesehen werden. Weitere Studien sollten sich mit dieser Frage befassen, um das Risiko auch in anderen Landesteilen abzuklären und evtl. Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (vgl. D.4, Seite 96).

Die Ergebnisse schließen nicht aus, dass ein Großteil der Pflegeheimbewohner die Erreger ursprünglich im Krankenhaus erhalten hat. Auf Grundlage der derzeitigen Studiensituation (vgl. Einleitung) und der Ansichten von Crossley und Boyce ist von einer ursprünglichen Besiedelung mit MRSA im Krankenhaus auszugehen [59] [104]. Auch in dieser Studie wurde kein spezielles Spektrum von MRSA-Stämmen für Pflegeheimbewohner festgestellt, so dass davon auszugehen ist, dass die Pflegeheimbewohner ursprünglich den MRSA im Kran-

kenhaus erhalten, in den Pflegeheimen auf andere Bewohner übertragen und von dort erneut ins Krankenhaus eingebracht haben.

D.4 Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von MRSA

D.4.1 Maßnahmen im Krankenhaus

Die Einhaltung der Basishygiene ist von größter Bedeutung bei der Vermeidung der Übertragung von nosokomialen Erregern. Zusätzliche Isolationsmaßnahmen werden erforderlich, wenn eine Besiedelung nachgewiesen wurde. Um eine Besiedelung frühzeitig zu erkennen, sind schnelle Screeninguntersuchungen evtl. noch vor der eigentlichen Krankenhausaufnahme erforderlich. Mit der Einführung einer neuen Methode (*multiplex PCR*) kann direkt vom Abstrichmaterial – ohne vorhergehende Anreicherung – eine PCR durchgeführt werden, so dass bereits nach zwei bis drei Stunden eine Besiedelung mit MRSA durch das Vorliegen der *mecA*-Sequenz und einer *S. aureus*-assoziierten Sequenz (*femB*) nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden kann [105]. Dieses Verfahren führt durch das frühere Erkennen zu einer geringeren Anzahl von Krankenhaustagen mit unerkannten MRSA-Trägern. Alternativ zeigte eine prophylaktische Isolierung von allen Patienten aus Gebieten mit hoher MRSA-Prävalenz bis zum Ausschluss einer MRSA-Besiedelung in den Niederlanden Erfolg. Dort liegt die MRSA-Prävalenz mit unter 1 % wesentlich niedriger als in angrenzenden Ländern [18]. Wertheim et al. gehen davon aus, dass aufgrund der strikten Einhaltung dieser „Search and Destroy“-Strategie (engl. für „suche und zerstöre“) eine geringe MRSA-Prävalenz in niederländischen Krankenhäusern erreicht werden konnte [21].⁴

⁴ Eine andere Rolle bei der Verteilung von MRSA spielt vermutlich auch das unterschiedliche Klima in den einzelnen Ländern. So treten in den wärmeren südlich gelegenen europäischen Ländern mehr MRSA auf [18], das mit einem besseren Überleben des MRSA bei wärmeren Temperaturen zusammenhängen könnte. Im Falle der Niederlande weicht die Prävalenz im Vergleich zu den Nachbarländern allerdings stark ab, so dass dieser Unterschied am ehesten von der „Search and Destroy“-Strategie herrührt.

Eine Kombination der *multiplex PCR* als Screeningmethode mit der prophylaktischen Isolierung von Risikopatienten wäre daher sinnvoll, um durch Vermeidung von Kontakten zu MRSA-Trägern die Inzidenz von MRSA niedrig zu halten. Kosteneffektivität für ein MRSA-Screening konnte in mehreren Studien belegt werden [41] [21]. Der Vorteil der gleichzeitigen Kontrolle der hygienischen Maßnahmen durch das Screening ist nicht zu vernachlässigen.

Die hohe MRSA-Prävalenz auf den Stationen in Rottenburg zeigt, dass neben Intensivstationen auch auf Normalstationen MRSA – zumindest bei Patienten über 75 Jahren – eine beachtliche Prävalenz aufweisen können. Ein flächendeckendes MRSA-Screening auf allen Stationen erscheint sinnvoll, um eine weitere nosokomiale Ausbreitung von MRSA zu verhindern. Leider werden Screeninguntersuchungen oft nicht konsequent umgesetzt oder nicht angesetzt, da die Entdeckung einer MRSA-Besiedelung Mehraufwand für das Personal bedeutet. Es werden Patienten mit positiver MRSA-Anamnese wissentlich nicht mikrobiologisch untersucht, um den Mehraufwand, der durch die Isolierung verursacht wird, zu vermeiden. Obwohl die in den Krankenhäusern zur Kostenabrechnung verwendeten DRG (*Diagnosis Related Groups* - Diagnosebezogene Fallgruppen) mittlerweile zusätzliche Kostenentschädigungen bei Auftreten von MRSA und ähnlichen Erregern berücksichtigen, bleibt der personelle Mehraufwand bestehen, der nicht unbedingt durch mehr Personal kompensiert wird. Deshalb ist zu überlegen, ob die Isolierungsmaßnahmen nicht an situationsgebundene Gegebenheiten angepasst werden sollten, da *S. aureus* nahezu ausschließlich über direkten Kontakt übertragen wird. So wäre bei einem Patientengespräch im Patientenzimmer kein Mundnasenschutz, Kopfhaube und Schutzkittel erforderlich, wenn darauf geachtet werden würde, dass kein direkter Kontakt mit dem Patienten oder Gegenständen im Zimmer besteht. So könnte der Zeitaufwand etwas reduziert und evtl. die Bereitschaft zur Durchführung von Screeninguntersuchungen erhöht werden. Eine Anpassung der Hygienemaßnahmen bei MRSA-Besiedelung auf diese Art und Weise würde ein verantwortungsbewusstes Handeln aller Beteiligten erfordern. Die Hygienemaßnahmen bei MRSA-Besiedelung könnten sich so auf den eigentlichen Übertragungsweg,

den Kontakt, konzentrieren. Wäre der MRSA-Träger jedoch zusätzlich an einer Rhinitis erkrankt, so wäre eine Übertragung wahrscheinlicher [23]. Eine Kontamination über Tröpfchen wäre möglich. Daher wären in diesem Fall alle bisher empfohlenen Schutzmaßnahmen zu ergreifen.

Die psychische Belastung isolierter Patienten ist auch nicht außer Acht zu lassen. Das Personal versucht zur Zeit möglichst selten ins Zimmer zu gehen, um den Zeitaufwand für das Be- und Entkleiden möglichst gering zu halten. Der Patient bekommt nur „vermummte“ Menschen zu Gesicht und geht deshalb von einer erhöhten Gefahr seiner Erkrankung aus. Die Angst um die eigene Gesundheit belastet die Psyche der betroffenen Patienten.

Bei Beobachtungen im klinischen Alltag in Deutschland fällt auf, dass bisherige Isolierungsmaßnahmen oft nicht konsequent eingehalten werden, sondern durch Verwendung desselben Stethoskops oder desselben Blutabnahmetablets in allen Zimmern eine Kontamination anderer Patienten über das Personal und über deren Umgebung möglich ist. Um diese Lücken in der Isolierung zu vermeiden, bedarf es regelmäßiger Schulungen des Personals, um über die unterschiedlichen Übertragungswege aufzuklären [83].

Neben der Verhinderung der Übertragung sollte mit der strikten Einhaltung der Indikationen für eine Antibiotikatherapie die Neuentstehung von resistenten Erregern vermieden werden. Auf den Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung weist die internationale, multizentrische Studie von Westh et al. hin [51].

D.4.2 Maßnahmen im Pflegeheim

In deutschen Pflegeheimen soll nach aktuellen Hygieneempfehlungen bei MRSA-Besiedelung ([83]) die Basishygiene eingehalten und unter bestimmten Voraussetzungen individuell angepasst werden (vgl. A.4 Seite 15).

Ob die bisherigen hygienischen Empfehlungen tatsächlich umgesetzt werden, ist fraglich. Es gibt Hinweise dafür in der Literatur, dass die Situation in Pflegeheimen nicht den hygienischen Standards entspricht [62] (vgl. B.1.1, Seite 19.

Bei einer Umfrage von Heudorf et al. bleibt die Kompetenz des Personals im Umgang mit MRSA weiterhin verbesserungsfähig [80].

Da bisher selten über Transmissionen von MRSA innerhalb von Pflegeheimen berichtet wurde, beschränken sich die Hygieneempfehlungen auf die oben genannten Maßnahmen. O'Sullivan and Keane konnten hingegen bei einer zweimaligen Erhebung einer Punktprävalenz in Pflegeheimen einen Anstieg der MRSA-Prävalenz feststellen. 46 % (26 von 56) der MRSA-positiven bei der zweiten Untersuchung haben dabei MRSA im Pflegeheim akquiriert. Sie schlussfolgern daraus, dass verschärfte hygienische Maßnahmen bei MRSA-Besiedelung von Pflegeheimbewohnern die Prävalenz von MRSA senken könnten [70]. Es wäre zu überlegen, ein MRSA-Screening in Pflegeheimen durchzuführen, um bestehende MRSA-Besiedelungen ausreichend hygienisch abzusichern. Auch dieses Screening könnte Kosteneffektivität zeigen, da so ein geringerer Anteil an unentdeckten MRSA-Trägern mit Krankenhäusern in Kontakt treten würde.

D.5 Schlussfolgerungen

Dokumentation der Wohnumgebung der Patienten bei Aufnahme. Die Datenerhebung erforderte viel Aufwand, da aufgrund fehlender Sozialanamnese die vorherige Umgebung der Patienten schwer zu eruieren war. Um in Zukunft die Daten einfacher erheben zu können, sollte die vorherige Umgebung mit der evtl. vorhandenen Pflegestufe grundsätzlich dokumentiert werden.

Ausweitung des Screenings im UKT auf Pflegeheimbewohner. Nach Verbesserung der Dokumentation sollte aufgrund der Ergebnisse der Studie das MRSA-Screening auf Patienten aus Pflegeheimen und Patienten mit Pflegestufe ausgeweitet werden. Alternativ könnten aufgrund der einfacheren Handhabung alle Patienten über 75 Jahren gescreent werden, da bei der gesamten Studienpopulation eine unerwartet hohe Prävalenz von MRSA nachgewiesen werden konnte (8,5 %). Dabei sollten die Patienten wie beim bisherigen MRSA-Screening bei Aufnahme auf *S. aureus* untersucht werden.

Einmal MRSA, immer MRSA. Die vorliegende Studie zeigt auch, dass Patienten, die einmal MRSA hatten, häufig erneut MRSA aufweisen (35 %, 7/20). Eine frühere MRSA-Besiedelung wurde als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung *bei Aufnahme* festgestellt. Neben intensiven Eradikationsversuchen ist daher die Befolgung der Grundhygiene einzuhalten. Händedesinfektion und Isolationsmaßnahmen bei MRSA-Besiedelung – besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Rhinitis [23] – sind unerlässlich. Bei der Isolierung von Patienten sollte auch vermehrt darauf geachtet werden, dass Materialien, wie Stauschlauch, Stethoskop oder Blutabnahmezubehör im betreffenden Krankenzimmer verbleiben oder nach Verwendung durch geeignete Desinfektionsmittel gereinigt werden.

Erfolg von „Search and Destroy“. In den Niederlanden hat sich die „Search and Destroy“-Strategie bewährt. Bei Auftreten von MRSA wird eine strikte Isolation bis zur erfolgreichen Eradikation durchgeführt. Patienten aus dem Ausland werden bis zum negativen Befund isoliert. Der Erfolg dieser Methode schlägt

sich in der niedrigen MRSA-Prävalenzrate von 0,03 % nieder [21]. Diese Strategie sollte auch in Deutschland zusammen mit der schnelleren *multiplex PCR*-Diagnostik umgesetzt werden.

Hygienemaßnahmen in Pflegeheimen. Aufgrund der hohen Kontaminationsrate mit MRSA bei vergleichbar geringer Infektionsrate fehlen meist klinische Symptome. Daher sollte die Hygiene in den Pflegeheimen bei jedem Bewohner einen hohen Stellenwert einnehmen, um eine Verbreitung von MRSA zu verhindern. Es ist zu überlegen, ein Screening auf MRSA in den Pflegeheimen durchzuführen, um mögliche MRSA-Träger frühzeitig zu identifizieren und MRSA zu eradizieren. Eine Isolation ist nach Empfehlungen bei strikter Einhaltung der Grundhygiene nach bisherigen Erkenntnissen nicht erforderlich. Bei gleichzeitiger Rhinitis sollten – aufgrund der Änderung des Übertragungsweges von Schmier- zu Tröpfcheninfektion – Isolationsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Gleiche MRSA-Typen in Pflegeheimen und im UKT. Anhand der Ergebnisse der Typisierung ist anzunehmen, dass es keine wesentlichen Unterschiede bei dem Vorliegen von MRSA-Typen in Pflegeheimen und dem UKT gibt. Bis auf eine Ausnahme kamen alle nachgewiesenen MRSA-Typen in beiden Umgebungen vor.

E Zusammenfassung

Die Prävalenz von Methicillin resistenten *S. aureus* (MRSA) und damit auch die klinische Bedeutung von MRSA nimmt seit Jahren kontinuierlich zu. Es handelt sich meist um ein epidemisches Vorkommen bestimmter MRSA-Typen in Krankenhäusern. Die Prävalenz von MRSA liegt in Deutschland im Vergleich zur weltweiten Ausbreitung mit einem MRSA-Anteil von 22,6 % an allen *S. aureus*-Isolaten im Mittelfeld. Bei MRSA-Infektionen zeigt sich im Vergleich zu Infektionen durch sensible *S. aureus* eine erhöhte Letalität. Zur frühzeitigen Erkennung einer MRSA-Besiedelung wird ein Screening bei Aufnahme von Risikopatienten und bei MRSA-Nachweis eine Isolierung des Patienten empfohlen, um die Transmission von MRSA zu minimieren. Seit einiger Zeit sind auch Pflegeeinrichtungen als relevante Reservoirs für MRSA in der Diskussion. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss von Pflegeheimbewohnern auf die Prävalenz von MRSA im Krankenhaus zu untersuchen. Bisher gibt es dazu keine vergleichbare Studie im deutschsprachigen Raum.

Im Zeitraum von November 2005 bis April 2006 wurden über 75 Jahre alte Patienten prospektiv bei Aufnahme, im stationären Verlauf und bei Entlassung mittels Nasen- und – bei Vorliegen einer chronischen Wunde – mittels Wundabstrich auf MRSA untersucht. Dabei wurden neben Patienten einer anästhesiologisch-operativen Intensivstation, einer Intensivstation der Inneren Medizin, sowie von internistisch-geriatrischen Stationen, auch Patienten einer chirurgischen Wundsprechstunde am Behandlungstag untersucht. Bei Aufnahme wurde erhoben, ob Patienten aus einer Pflegeeinrichtung kamen oder bestimmte Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung aufwiesen. Die Diagnose *S. aureus* bzw. MRSA erfolgte zunächst anhand kultureller und biochemischer Untersuchungen. Bei bestimmten nachgewiesenen Antibiotikaresistenzen wurde eine PCR zum Nachweis des *mecA*-Gens durchgeführt. Weiterhin wurde jeweils das MRSA-Erstisolat eines Patienten mittels *spa*-Typisierung und Pulsfeldgelelektrophorese typisiert. Die statistische

Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen SAS und JMP, u. a. unter Anwendung des „Exakten Tests nach Fisher“ und der multiplen logistischen Regressionsanalyse.

Insgesamt wurden 712 Erhebungsbögen ausgefüllt. Da einige Patienten mehrmals befragt wurden, reduzierte sich die Zahl auf insgesamt 546 untersuchte Patienten. Da bei einigen Erhebungsbögen Angaben fehlten, fanden letztlich 485 Patienten (89 %) Aufnahme in die Studie. Bei Aufnahme und bei Berücksichtigung des ersten Erhebungsbogens eines Patienten konnte bei 22 von 485 Patienten (4,5 %) MRSA nachgewiesen werden, im stationären Verlauf und bei Berücksichtigung aller Fragebögen insgesamt bei 41 (8,5 %). Der MRSA-Anteil aller *S. aureus*-Erstisolate lag bei Aufnahme bei 12,9 % (22 von 171). Insgesamt wurden vier unterschiedliche MRSA-Typen in der PFGE, sowie fünf in der *spa*-Typisierung nachgewiesen. Der Stamm *Rheinhessen* (26x) und der *Norddeutsche Epidemiestamm* (12x) waren dabei die häufigsten. Nach Analyse der vorliegenden Typen ist in zwei bis vier Fällen von MRSA-Übertragungen auszugehen.

Bei der univariablen Betrachtung der erhobenen Risikofaktoren zeigte sich bei den folgenden ein signifikantes Risiko für eine MRSA-Besiedelung bei Aufnahme: Frühere MRSA-Besiedelung (RR=10,8 (KI 95 %: 4,96-23,5), $p<0,001$), Pflegestufe (RR=5,1 (KI 95 %: 2,2-11,8), $p<0,001$), Pflegeheimbewohner (RR=3,5 (KI 95 %: 1,5-7,9), $p=0,002$), chronische Wunde (RR=3,3 (KI 95 %: 1,5-7,6), $p<0,001$), Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten halben Jahres (RR=3,1 (KI 95 %: 1,2-7,9), $p=0,029$). Eine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus ($p=0,094$) und eine vorhergehende Antibiotikatherapie ($p=1$) konnten dagegen nicht als signifikante Risikofaktoren bestätigt werden. Bei der multivariablen Untersuchung konnte als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung zum Zeitpunkt der Aufnahme eine frühere MRSA-Besiedelung mit einer Odds Ratio (OR) von 7,59 (KI 95 %: 1,86-31,0, $p=0,0048$) festgestellt werden. Berücksichtigte man hingegen alle Fragebögen eines Patienten und alle Abstriche im stationären Verlauf, so zeigten sich sowohl eine frühere MRSA-Besiedelung (OR=7,59

(KI 95 %: 1,86-31,0), $p < 0,0001$) als auch die Tatsache, dass es sich um einen Pflegeheimbewohner handelt (OR=3,65 (KI 95 %: 1,03-13,0), $p = 0,0414$) als unabhängige Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung während eines stationären Aufenthalts.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass Pflegeheimbewohner und Patienten mit Pflegestufe bei Krankenhausaufnahme eine höhere MRSA-Prävalenz aufweisen als Patienten aus anderer Umgebung. Altenpflegeeinrichtungen müssen daher als Reservoir für MRSA angesehen werden. Es erscheint sinnvoll, das MRSA-Screening am UKT in Zukunft auf über 75 Jahre alte Patienten aus Pflegeheimen bzw. mit Pflegestufe auszuweiten. Um den wichtigen Faktor einer früheren MRSA-Besiedelung beim risikogebundenen Screening besser berücksichtigen zu können, ist eine einheitliche Dokumentation der früheren MRSA-Besiedelung anzustreben. Wie die Studie gezeigt hat, sollte ein MRSA-Screening bei Risikopatienten auf allen Stationen konsequent umgesetzt werden. Die gleichzeitig durchgeführte Überwachung der hygienischen Maßnahmen, die sich aus dem MRSA-Screening ergibt, ist von großer Bedeutung.

Weitere Untersuchungen sollten den Zusammenhang zwischen Pflegeeinrichtungen und MRSA-Prävalenz unter unterschiedlichen geographischen und soziokulturellen Gegebenheiten darstellen.

F Anhang

Bemerkung zur Bezeichnung von Personen im gesamten Text:

Der Einfachheit halber wird im gesamten Text für weibliche als auch für männliche Personen nur die männliche Form verwendet. Wird nur eine der Formen gemeint, wird explizit darauf hingewiesen.

Bemerkung zur Verwendung von Warenzeichen im gesamten Text:

Alle hier verwendeten Namen, Begriffe und Zeichen können Marken- oder Warenzeichen im Besitze ihrer rechtlichen Eigentümer sein. Die Rechte aller erwähnten und benutzten Marken- und Warenzeichen liegen ausschließlich bei deren Besitzern.

Literaturverzeichnis

1. **Holzgrabe U.** *Antibiotika-Entwicklung gestern und heute.* Chemother J 2004; 13: 142-147.
2. **Kirby W.** *Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci.* Science 1944; 99: 452-453.
3. **Brumfitt W & Hamilton-Miller J.** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* N Engl J Med 1989; 320: 1188-1196.
4. **Jevons MP, Coe AW & Parker MT.** *Methicillin resistance in staphylococci.* Lancet 1963; 1: 904-907.
5. **Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer A W & Carmeli Y.** *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis.* Clin Infect Dis 2003; 36: 53-59.
6. **Moumille K, Carbonne A, Rouquet M, Gamard M, Bornand-Rousselot A, Jarlier V & Cambau E.** *[Descriptive study of bacteremia in a geriatric hospital].* Pathol Biol (Paris) 2004; 52: 557-565.
7. **Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR & Chinn S.** *Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus more virulent than methicillin-susceptible S. aureus? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia.* Clin Infect Dis 2003; 37: 1453-1460.

8. **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: 135–136.
9. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States 2002.* Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 565–567.
10. **Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW & Tomasz A.** *The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection.* N Engl J Med 1999; 340: 517–523.
11. **RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte,** *Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA.* http://www.rki.de/clin_049/nn_196658/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Staphylokokken.html. 2007
12. **RKI.** *Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen.* Epidemiologisches Bulletin 1998; 17: 123.
13. **Geisel R, Schmitz F J, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich B, Fluit A C, Labischinsky H & Witte W.** *Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in Staphylococcus aureus isolates in the Düsseldorf area.* J Antimicrob Chemother 1999; 43: 846-848.
14. **Simor AE, Ofner-Agostini M, Bryce E, Green K, McGeer A, Mulvey M & Paton S.** *The evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance.* CMAJ 2001; 165: 21-26.
15. **Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS & Martone WJ.** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals, 1975-1991.* Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 582-586.
16. **Kresken M & Hafner D,** *Bericht über die Ergebnisse der Studie aus dem Jahre 2004.* <http://www.P-E-G.de>. 2004
17. **Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T & Gaynes R.** *Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in US hospitals, 1992-2003.* Clin Infect Dis 2006; 43: 389-391.
18. **Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monen J, Witte W & Grundman H; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Participants.** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002.* Emerg Infect Dis 2004; 10: 1627-34.
19. **Kerttula A, Lyytikäinen O, Salmenlinna S & Vuopio-Varkila J.** *Changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Finland.* J Hosp Infect 2004; 58: 109-114.
20. **Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scottford R, Siren E & Vuopio-Varkila J.** *Molecular epidemiology of methicillin-resistant*

Staphylococcus aureus in Finland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 101-107.

21. **Wertheim HFL, Vos MC, Boelens HAM, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Meester MHM, Kluytmans JAJW, van Keulen PHJ & Verbrugh HA.** *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: 321-325.

22. **Zinn CS, Westh H & Rosdahl VT.** *An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital Staphylococcus aureus isolates from 21 laboratories in 19 countries or states.* Microb Drug Resist 2004; 10: 160-168.

23. **RKI.** *Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA.* Epidemiologisches Bulletin 2005; 5: 31-38.

24. **Witte W, Cuny C, Braulke C, Heuck D & Klare I.** *Überregionale, klonale Ausbreitung von Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) in Deutschland.* Bundesgesundhbl 1994; 37: 12-16.

25. **Witte W, Cuny C, Braulke C, Heuck D & Klare I.** *Widespread dissemination of epidemic MRSA in German hospitals.* Euro Surveill 1997; 2: 25-28.

26. **RKI.** *Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2004.* Epidemiologisches Bulletin 2005; 41: 376-380.

27. **Jernigan JA, Pullen AL, Partin C & Jarvis WR.** *Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an outpatient clinic population.* Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 445-450.

28. **Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y & Joly-Guillou M.** *Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households.* Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 114-120.

29. **Heuck D, Braulke C, Lauf H & Witte W.** *[Analysis and conclusions regarding the epidemic spread of methicillin resistant S. aureus].* Zentralbl Hyg Umweltmed 1995; 198: 57-71.

30. **Sowirka O, Carron A, Perri M, Zervos M, Hyde K & Maddens M.** *Prevalence of Staphylococcus aureus carriage among asymptomatic nursing home personnel: a pilot study.* J Am Med Dir Assoc 2000; 1: 159-163.

31. **Wagenvoort JH, Sluijsmans W & Penders RJ.** *Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates.* J Hosp Infect 2000; 45: 231-234.

32. **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: 491-494.

33. **Drinka PJ, Stemper ME, Gauerke CD, Miller JM & Reed K D.** *Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus more contagious than methicillin-susceptible S. aureus in a surgical intensive care unit?*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 363-364.

34. **Salgado CD, Farr BM & Calfee DP.** *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors.* Clin Infect Dis 2003; 36: 131-139.

35. **Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF & Perdreau-Remington F.** *Community-adapted methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA.* J Infect Dis 2004; 190: 1730-1738.

36. **RKI.** *Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland.* Epidemiologisches Bulletin 2004; 5: 33-36.

37. **Witte W, Cuny C, Strommenger B, Braulke C & Heuck D.** *Emergence of a new community acquired MRSA strain in Germany.* Euro Surveill 2004; 9: 16-18.

38. **Witte W, Braulke C, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Heuck D, Jappe U, Wendt C, Linde H & Harmsen D.** *Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Panton-Valentine leukocidin genes in central Europe.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 1-5.

39. **Fukuda M, Tanaka H, Kajiwarra Y, Sugimura T, Oda E, Suenaga H, Yoshimura M, Iino T, Togawa M, Hirakata Y, Soda H, Oka M, Kohno S & Oshibuchi T.** *High-risk populations for nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* J Infect Chemother 2004; 10: 189-191.

40. **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: 409-414.

41. **Lucet J, 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: 181-188.

42. **Warshawsky B, Hussain Z, Gregson DB, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D, Chagla AH, Daley J, Duhaime C, McGhie K, Pollett G, Potters H & Schiedel L.** *Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: previous hospitalization is the major risk factor.* Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 724-727.

43. **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: 15-23.

44. **Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, Barnaud G, Ricard J-D & Joly-Guillou, M-L.** *Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at admission to a teaching hospital.* Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 181-184.
45. **Eveillard M, Mortier E, Lancien E, Lescure F, Schmit J, Barnaud G, Lenfant N, Vinceneux P & Joly-Guillou M.** *Consideration of age at admission for selective screening to identify methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers to control dissemination in a medical ward.* Am J Infect Control 2006; 34: 108-113.
46. **RKI.** *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.
47. **Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC & Karchmer AW.** *Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission.* Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 181-185.
48. **Lucet J, Grenet K, Armand-Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B & Andremont A.** *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: 121-126.
49. **Hori S, Sunley R, Tami A & Grundmann H.** *The Nottingham Staphylococcus aureus population study: prevalence of MRSA among the elderly in a university hospital.* J Hosp Infect 2002; 50: 25-29.
50. **Drinka PJ, Gauerke C & Le D.** *Antimicrobial use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large nursing home.* J Am Med Dir Assoc 2004; 5: 256-258.
51. **Westh H, Zinn CS & Rosdahl VT.** *An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in Staphylococcus aureus isolates from 15 hospitals in 14 countries.* Microb Drug Resist 2004; 10: 169-176.
52. **Yates M, Horan MA, Clague JE, Gonsalkorale M, Chadwick PR & Pendleton N.** *A study of infection in elderly nursing/residential home and community-based residents.* J Hosp Infect 1999; 43: 123-129.
53. **Bonomo RA, Donskey CJ, Blumer JL, Hujer AM, Høyenm CK, Jacobs MR, Whalen CC & Salata RA.** *Cefotaxime-resistant bacteria colonizing older people admitted to an acute care hospital.* J Am Geriatr Soc 2003; 51: 519-522.
54. **Lee YL, Cesario T, Tran C, Stone G & Thrupp L.** *Nasal colonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus in community skilled nursing facility patients.* Am J Infect Control 2000; 28: 269-272.
55. **Mylotte JM, Goodnough S & Tayara A.** *Antibiotic-resistant organisms among long-term care facility residents on admission to an inpatient geriatrics unit: Retrospective and prospective surveillance.* Am J Infect Control 2001; 29: 139-144.

56. **Ruiz de Gopegui E, Oliver A, Ramirez A, Gutierrez O, Andreu C & Perez JL.** *Epidemiological relatedness of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a tertiary hospital and a geriatric institution in Spain.* Clin Microbiol Infect 2004; 10: 339-342.
57. **Loeb MB, Craven S, McGeer AJ, Simor AE, Bradley SF, Low DE, Armstrong-Evans M, Moss LA & Walter SD.** *Risk factors for resistance to antimicrobial agents among nursing home residents.* Am J Epidemiol 2003; 157: 40-47.
58. **Toubes E, Singh K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russell L, Mohapatra S, Saghal N, Weinstein RA & Trenholme G.** *Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference?.* Clin Infect Dis 2003; 36: 724-730.
59. **Crossley K.** *Long-term care facilities as sources of antibiotic-resistant nosocomial pathogens.* Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 455-459.
60. **Blanc DS, Pittet D, Ruef C, Widmer AF, Muhlemann K, Petignat C, Harbarth S, Auckenthaler R, Bille J, Frei R, Zbinden R, Peduzzi R, Gaia V, Khamis H, Bernasconi E & Francioli P.** *Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: results of a nation-wide survey in Switzerland.* Swiss Med Wkly 2002; 132: 223-229.
61. **Asoh N, Masaki H, Watanabe H, Watanabe K, Mitsusima H, Matsumoto K, Oishi K & Nagatake T.** *Molecular characterization of the transmission between the colonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to human and environmental contamination in geriatric long-term care wards.* Intern Med 2005; 44: 41-45.
62. **Andersen BM & Rasch M.** *Hospital-acquired infections in Norwegian long-term-care institutions. A three-year survey of hospital-acquired infections and antibiotic treatment in nursing/residential homes, including 4500 residents in Oslo.* J Hosp Infect 2000; 46: 288-296.
63. **RKI.** *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) in deutschen Alten- und Pflegeheimen - zur Situation.* Epidemiologisches Bulletin 2003; 19: 145-149.
64. **Bradley SF.** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in nursing homes. Epidemiology, prevention and management.* Drugs Aging 1997; 10: 185-198.
65. **Daeschlein G, Assadian O, Rangous I & Kramer A.** *Risk factors for Staphylococcus aureus nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany.* J Hosp Infect 2006; 63: 216-220.
66. **von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O & Wendt C.** *Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in residents of German nursing homes.* Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 511-515.
67. **Heudorf U, Bremer V & Heuck D.** *MRSA-Besiedelung bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen sowie bei Patienten einer geriatrischen*

Rehabilitationsklinik in Frankfurt am Main, 1999. Gesundheitswesen 2001; 63: 447-454.

68. **Höpken M, Dreesman J, Braulke C, Heuck C & Witte W.** *MRSA-Besiedlung in einem Alten- und Pflegeheim: Risikofaktoren und Prävalenz.* Hyg Med 2001; 26: 225-230.

69. **O'Sullivan NP & Keane CT.** *Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus among nursing home residents.* J Hosp Infect 2000; 45: 206-210.

70. **O'Sullivan NP & Keane CT.** *The prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus among the residents of six nursing homes for the elderly.* J Hosp Infect 2000; 45: 322-329.

71. **Mendelson G, Yearmack Y, Granot E, Ben-Israel J, Colodner R & Raz R.** *Staphylococcus aureus carrier state among elderly residents of a long-term care facility.* J Am Med Dir Assoc 2003; 4: 125-127.

72. **Eveillard M, Leroy C, Teissiere F, Lancien E, Branger C, de Lassence A, Joly-Guillou M & Brun P.** *Impact of selective screening in the emergency department on methicillin-resistant Staphylococcus aureus control programmes.* J Hosp Infect 2006; 63: 380-384.

73. **Salgado CD & Farr BM.** *What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant Staphylococcus aureus are identified by clinical microbiological cultures?.* Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 116-121.

74. **Eveillard M, Lancien E, Hidri N, Barnaud G, Gaba S, Benlolo JA & Joly-Guillou M-L.** *Estimation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission by considering colonization pressure at the time of hospital admission.* J Hosp Infect 2005; 60: 27-31.

75. **Eveillard M, Lancien E, Barnaud G, Hidri N, Gaba S, Benlolo JA & Joly-Guillou M-L.** *Impact of screening for MRSA carriers at hospital admission on risk-adjusted indicators according to the imported MRSA colonization pressure.* J Hosp Infect 2005; 59: 254-258.

76. **Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN & Wenzel RP.** *Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Clin Infect Dis 1994; 19: 1123-1128.

77. **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: 543-550.

78. **Trick WE, Weinstein RA, DeMarais PL, Kuehnert MJ, Tomaska W, Nathan C, Rice TW, McAllister SK, Carson LA & Jarvis WR.** *Colonization of skilled-care facility residents with antimicrobial-resistant pathogens.* J Am Geriatr Soc 2001; 49: 270-276.

79. **RKI Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.** *Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen.* Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 1999; 42: 954-958.
80. **Heudorf U.** *Umfrage zu MRSA in Alten- und Pflegeheimen in Frankfurt am Main.* Hyg Med 2003; 28: 124-128.
81. **Zschaler R, Nothhelfer B, Werner H & Heeg P.** *Wirksamkeit von Stellisept scrub gegenüber Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen in vitro.* Krh.-Hyg + Inf.verh. 2001; 23: 139-141.
82. **Bradley SF.** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: long-term care concerns.* Am J Med 1999; 106: 2-10, Diskussion 48-52.
83. **RKI Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.** *Infektionsprävention in Heimen.* Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005; 48: 1061-1080.
84. **Goldrick BA.** *MRSA, VRE, and VRSA: how do we control them in nursing homes?.* Am J Nurs 2004; 104: 50-51.
85. **Hanset M.** *[New action plan against Staphylococcus aureus methicilline resistant (MRSA) in nursing homes].* Rev Med Brux 2005; 26: 275-278.
86. **Goettsch W, Geubbels E, Wannet W, Hendrix M, Wagenvoort J & De Neeling A.** *MRSA in nursing homes in the Netherlands 1989 to 1998: a developing reservoir?.* Euro Surveill 2000; 5: 28-31.
87. **Heudorf U & Hentschel W.** *[Public health in homes for the aged and nursing homes--experiences from monitoring by the public health office in Frankfurt am Main from 1989 to 1998].* Gesundheitswesen 2000; 62: 670-677.
88. **Kipp F.** *MRSA – Was kommt auf uns zu?.* Fortschr Röntgenstr 2006; 178: Heft S1.
89. **Bundesministerium der Justiz, Gesetze im Internet.** <http://bundesrecht.juris.de>. 2007
90. **Hunt T K,** *Wound Healing.* in: Doherty G M, Way L W, Current Surgical Diagnosis & Treatment. Auflage 12, McGraw-Hill Companies New York 2006, 84-85.
91. **Bender R, Ziegler A & Lange S.** *Logistische Regression.* DtschMedWochenschr 2002; 127: T11-T13.
92. **Clinical and Laboratory Standards Institute, Richtlinien.** <http://www.nccls.org/>. 2007
93. **Cookson BD, Robinson DA, Monk AB, Murchan S, Deplano A, de Ryck R, Struelens MJ, Scheel C, Fussing V, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Cuny C, Witte W, Tassios PT, Legakis NJ, van Leeuwen W, van Belkum A und 13 weitere Autoren .** *Evaluation of Molecular Typing Methods in*

Characterizing a European Collection of Epidemic Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) - the HARMONY collection. J Clin Microbiol 2007; 45: 1830-1837.

94. **Aires-de-Sousa M & Boye K.** *High Interlaboratory Reproducibility of DNA Sequence-Based Typing of Bacteria in a Multicenter Study.* J Clin Microb 2006; 44: 619-621.
95. **Harmsen D & Claus H.** *Typing of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a University Hospital Setting by Using Novel Software for spa Repeat Determination and Database Management.* J Clin Microb 2003; 41: 5442-5448.
96. **Ridom GmbH,** *Ridom SpaServer.* <http://www.spaserver.ridom.de>. 2007
97. **Statistisches Bundesamt,** *Statistische Angaben zur Gesamtbevölkerung.* <http://www.destatis.de/genesis>. 2007
98. **RKI.** *Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2003.* Epidemiologisches Bulletin 2004; 42: 358-361.
99. **MacKinnon MM & Allen KD.** *Long-term MRSA carriage in hospital patients.* J Hosp Infect 2000; 46: 216-221.
100. **Trindade PA, McCulloch JA, Oliveira GA & Mamizuka EM.** *Molecular techniques for MRSA typing: current issues and perspectives.* Braz J Infect Dis 2003; 7: 32-43.
101. **Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K, Sohr D, Witte W, Franke K, Roloff D, Ruden H & Veit SK.** *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: 457-465.
102. **Witte W, Braulke C, Cuny C, Heuck D & Kresken M.** *Changing pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus from German hospitals.* Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 683-686.
103. **Witte W, Braulke C, Heuck D & Cuny C.** *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in German hospitals develop narrower patterns of antimicrobial resistance.* Euro Surveill 2000; 5: 31-34.
104. **Boyce JM.** *Understanding and controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections.* Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 485-487.
105. **Daeschlein G, Assadian O, Daxboeck F & Kramer A.** *Multiplex PCR-ELISA for direct detection of MRSA in nasal swabs advantageous for rapid identification of non-MRSA carriers.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 328-330.

Abkürzungen

95 % KI	95 %-Konfidenzintervall
AB	Antibiose
Aqua bidest.	Aqua bidestillata, zweifach destilliertes Wasser
BD	Becton Dickinson
bp	Basenpaare
BSA	Rinder-Serumalbumin
chron.	chronisch
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E-MRSA	epidemischer Methicillin resistenter <i>S. aureus</i>
EDTA	Ethylendiamin-N,N,N',N'-Tetraessigsäure
EGTA	1,2-Bis-(2-aminoethoxyethan)-N,N,N',N'-Tetraessigsäure
ESBL	extended-spectrum beta-lactamase
GT	Genomtyp
i.v.	intravenös
KBE	koloniebildende Einheit
kbp	Kilo Basenpaare
Labornr	Labornummer
Imp	long melting point
MDK	Medizinischen Dienst der Krankenkassen
min.	mindestens
MRSA	Methicillin resistenter <i>S. aureus</i>
MSSA	Methicillin sensibler <i>S. aureus</i>
OD	Optische Dichte
OR	odds ratio (Chancenquotient)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
Pflegeheimbew.	Pflegeheimbewohner
R	resistent
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
S	sensibel
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TBE	Tris-Borsäure-EDTA
TE	Tris-EDTA
Tris	2-Amino-2-Hydroxymethyl-1,3-Propanediol
TSB	tryptone soy broth, Sojabouillon
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
upm	Umdrehungen pro Minute
VE Wasser	vollentsalztes Wasser
VISA	Vancomycin Intermediate Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterokokken</i>
VRSA	Vancomycin resistenter <i>S. aureus</i>

Erhebungsbogen zur MRSA-Studie Heeg

Beantwortung der Fragen durch das Pflegepersonal

Deckblatt mit Fragebogen verschlossen aufbewahren bis Abholung durch Herrn Kass erfolgt.

Bitte vergewissern Sie sich, dass der studieninterne Patientencode sowohl auf dem Deckblatt als auch auf dem Fragebogen identisch ist.

Station in Rottenburg:

Datum: _____

Station 2

Patientencode in dieser Studie: «Patcode»

Station 3

Intensivstation

Großer Patientenaufkleber:



Ansprechpartnerin für diese Station:
Silvia Greiner, Natalja Marsal

Allgemeiner Ansprechpartner:
Bernhard Kass, Bernhard@Kass.de, 07071 288283, 0160 7818838

Studienleiter:
Prof. Dr. Heeg, Krankenhaushygiene, 07071 29-82026

Einschlusskriterien:
alle Patienten älter als 75 Jahren (Geburtsdatum vor dem 1.1.1931)

Abstrich Nasenvorhof und Wunde bei Aufnahme, im Verlauf wöchentlich und bei Entlassung

Rottenburg

Patientencode: «Patcode»

Vertraulich

Bitte gewissenhaft ausfüllen. Bei Zweifeln bitte leer lassen.

Aufnahmeabstrich abgenommen am: ____ . ____ . ____

1. Voraussichtliche Dauer des Stationsaufenthaltes: ____ Tage (für Rückfragen)

2. a. In welcher Umgebung lebte der/die vorgenannte Patient/in vor diesem Krankenhausaufenthalt?

- in eigener Wohnung/Haus ohne externen Pflegedienst
- in eigener Wohnung/Haus mit externem Pflegedienst
- in einem Altenheim
- in einer (Alten-)Pflegeeinrichtung
- _____
- keine Angaben

b. Diese Umgebung besteht seit ____ / ____ (Monat/Jahr).

3. Hatte der Patient/die Patientin vor Aufnahme eine Pflegestufe, wenn ja, welche?

- keine
- I
- II
- III
- IV
- keine Angaben

4. Wurde er/sie von einer anderen UKT-Station auf Ihre Station verlegt? Welche? _____ Ja Nein

5. Wurde der/die Patient/in unmittelbar aus einer anderen stationären Einrichtung überwiesen (Reha, andere Klinik)? Ja Nein

6. Ist eine frühere MRSA-Besiedlung bekannt? Ja Nein

7. Hat die Patientin/der Patient eine chronische Wunde (Ulcus, Dekubitus, ...)? Ja Nein

8. Hat er/sie einen Anus praeter? Ja Nein

9. Hauptdiagnose des Patienten: _____

10. Letzter Krankenhausaufenthalt: ____ / ____ (Monat/Jahr)
Wo? _____

10. Derzeitige Antibiotikatherapie: _____ Ja Nein

NICHT KOPIEREN (wegen des Patientencodes)

Erhebungsbogen zur MRSA-Studie Heeg/Kass

Beantwortung der Fragen durch das Pflegepersonal

*Deckblatt mit Fragebogen verschlossen aufbewahren und wöchentlich per Hauspost an: UKT Krankenhaushygiene Prof. Heeg, z. Hd. Herrn Kass senden.
Bitte die Abstriche getrennt davon auf dem normalen Diagnostikweg in die Mikrobiologie senden.*

Bitte vergewissern Sie sich, dass der studieninterne Patientencode sowohl auf dem Deckblatt als auch auf dem Fragebogen identisch ist.

Station in Rottenburg:

Bogen ausgefüllt am: ____ . ____ . ____

Patientencode in dieser Studie: «Patcode»

Station 3

Aufnahme auf Station: ____ . ____ . ____ (Datum)

Intensivstation

Großer Patientenaufkleber:



Einschlusskriterien:

alle Patienten älter als 75 Jahren (Geburtsdatum vor dem 1.1.1931)

Abstrich Nasenvorhof (in beide Nasenvorhöfe ca. 2cm tief einführen) und Wunde bei Aufnahme, im Verlauf wöchentlich und bei Entlassung

Ansprechpartnerin für diese Station:

Silvia Greiner, Natalja Marsal

Allgemeiner Ansprechpartner:

Bernhard Kass, Bernhard@Kass.de, 07071 288283, 0160 7818838

Studienleiter:

Prof. Dr. Heeg, Krankenhaushygiene, 07071 29-82026

Bitte gewissenhaft ausfüllen. **Zweifel bitte angeben.**

1. **Hauptdiagnose** des Patienten: _____

2. a. In welcher **Umgebung** lebte der/die vorgenannte Patient/in vor diesem Krankenhausaufenthalt (bitte unbedingt ausfüllen)?

- in eigener Wohnung/Haus ohne externen Pflegedienst
- in eigener Wohnung/Haus mit externem Pflegedienst
- in einem Altenheim oder Altenwohnheim
- in einer (Alten-)Pflegeheim (stationäre Altenhilfe)
- Sonstiges: _____
- keine Angaben

Anschrift des Heims:

b. Diese **Umgebung** besteht seit _____/_____ (Monat/Jahr).

- mehr als 6 Monaten

3. Hatte der Patient/die Patientin vor Aufnahme eine **Pflegestufe**, wenn ja, welche?

- keine
- I (erheblich pflegebedürftig)
- II (schwer pflegebedürftig)
- III (schwerst pflegebedürftig)
- IV (Härtefall)
- keine Angaben

4. Wurde der/die Patient/in unmittelbar aus einer anderen stationären Einrichtung überwiesen (**Reha, andere Klinik**)? Ja Nein
Welche?: _____, Aufenthaltsdauer in Tagen: ca. ____

5. **Letzter stationärer Aufenthalt** (evtl. vor dem in 4. genannten): _____/_____ (Monat/Jahr)
Wo? _____, vor mehr als 6 Monaten
Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen: ____

6. Ist eine **frühere MRSA-Besiedlung** bekannt? Ja Nein

7. Hat die Patientin/der Patient eine **chronische Wunde** (Ulcus cruris, Dekubitus, Gangrän)? Ja Nein

8. Hat er/sie einen **Anus praeter**? Ja Nein

9. **Antibiotikatherapie** am Erhebungsdatum? Ja Nein

Welche? _____, Seit ____ Tagen

länger als 4 Wochen

Jetzt neu angesetzt: _____

Aufnahmeabstrich (Nase und evtl. Wunde) abgenommen am: _____

Bei MRSA-positivem Befund bitte Kontakt mit Herrn Kass aufnehmen!

«Vorname» «Nachname»
«Straße»
«PLZ» «Ort»

Freitag, 12. Mai 2006

Sehr «geehrter» «herrfrau» «Nachname»,
heute wenden wir uns an Sie, da Sie vom «aufndat» bis zum «Ende_Fall» im «kh» als
«patient» stationär behandelt wurden.

Erlauben Sie uns, Sie heute um Ihre Mithilfe zu bitten.

Zurzeit befragen wir alle Patienten, die bei Aufnahme über 75 Jahre alt waren und möchten erfahren, ob diese vor dem Krankenhausaufenthalt in einer Pflegeeinrichtung oder zu Hause gelebt haben und ob Risikofaktoren für das Vorkommen bestimmter Krankheiten vorlagen. Mit dieser Befragung untersuchen wir, ob es sinnvoll ist, zusätzliche Aufnahmeuntersuchungen bei Patienten dieser Altersgruppe durchzuführen.

Bitte unterstützen Sie uns und senden Sie den beiliegenden kurzen Fragebogen ausgefüllt im beiliegenden Rückumschlag nach Möglichkeit bis zum **25.05.2006** an die Krankenhaushygiene zurück. Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass Sie nicht verpflichtet sind, den Fragebogen auszufüllen. Ihre Unterstützung ist rein freiwillig, durch eine Nichtteilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

Wir versichern, bei der Durchführung dieser Untersuchung alle datenschutzrechtlichen Bestimmungen, insbesondere das Bundesdatenschutzgesetz und das Landesdatenschutzgesetz, sowie unsere berufliche Schweigepflicht zu beachten. Insbesondere werden alle persönlichen Daten nach der Auswertung gelöscht und keinesfalls an Dritte weitergegeben.

Wir bedanken uns schon jetzt für Ihre Mithilfe und verbleiben

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Heeg
Akad. Direktor

«Patcode»

Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Bereich Krankenhaushygiene
z. Hd. Bernhard Kass
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen

**Dieses Blatt bitte an
nebenstehende
Anschrift im
beigelegten
Rückumschlag
zurücksenden**

1. a. In welcher **Umgebung** lebte «derdie» «patient» vor dem «aufndat»?

- in eigener Wohnung/Haus ohne externen Pflegedienst*
- in eigener Wohnung/Haus mit externem Pflegedienst*
- in einem Altenheim oder Altenwohnheim*
- in einer (Alten-)Pflegeheim (stationäre Altenhilfe)*
- Sonstiges: _____*

b. «Ersie» lebte dort seit _____ / _____ (Monat/Jahr).

- mehr als 6 Monaten*

2. Hatte «ersie» vor dem «aufndat» eine **Pflegestufe**, wenn ja, welche?

- keine
- I (erheblich pflegebedürftig)
- II (schwer pflegebedürftig)
- III (schwerst pflegebedürftig)
- IV (Härtefall)
- keine Angaben

3. **Stationärer Aufenthalt (Reha oder Krankenhaus) vor dem «aufndat»:**

von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ , Ort: _____
oder

*o im letzten halben Jahr **nicht** im Krankenhaus oder in der Reha gewesen.*

4. Hatte «ersie» eine seit längerem bestehende Wunde z.B.
am Rücken oder an den Beinen?

<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
--------------------------	----------------------------

«Patcode»

Materialverzeichnis

Bezeichnung	Firma, Ort
Geräte	
Bunsenbrenner	VWR, Wien, Österreich
Bildverarbeitungsprogramm WINCAM 2.2	Cybertech, Berlin
Digitalkamera	Olympus, Hamburg
Doppelspatel	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Dunkelhaube	biostep, Jahnsdorf
Elektrophoresegerahmen	Biorad, München
Elektrophoresegerät (Chef DrII PFGE)	Biorad, München
Elektrophoresegusskammern	Biorad, München
Elektrophoresekämme	Biorad, München
Heizblock (95 °C)	Techne AG, Jahnsdorf
Mikrowelle	Continent, Deutschland
Mini-Q (zur Herstellung von Aqua bidest)	Millipore, Schwalbach
Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Saugpumpe	Technomara, Wallisellen, Schweiz
Schüttelwasserbad bei 37 °C	Gesellschaft für Labortechnik (GFL), Burgwedel
Schüttelwasserbad bei 55 °C	Gesellschaft für Labortechnik (GFL), Burgwedel
UV/visible Spectrophotometer	Pharmacia, Freiburg
Vortexer	Bender und Hobein AG, Zürich, Schweiz
Zentrifuge 3K10	Sigma, München
Verbrauchsmaterialien	
Abstrichtupfer	Becton Dickinson (BD), Heidelberg
Ampuwa, steriles Wasser	Fresenius Kabi, Bad Homburg
Deckglas	R. Langenbrinck, Emmendingen
Einmalhalbmikroküvetten	Sarstedt, Nümbrecht
Einmalpipetten (Stripette)	Vitaris, Baar, Schweiz
Glaskolben und -flaschen	Schott, Mainz
Impfösen	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Pipettenspitzen (10 µl, 200 µl, 1000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Reaktionsgefäße (1,5 und 2,0 ml)	Eppendorf, Hamburg
save log	
Spitzboden-Röhrchen (15 und 50 ml)	Becton Dickinson (BD), Heidelberg

Bezeichnung	Firma, Ort
Bakterienstämme	
COL	NARSA, Herndon, USA
Chemikalien	
Borsäure	Merck, Darmstadt
Brij 58	Serva, Heidelberg
BSA	Roche, Mannheim
EDTA (Tritiplex III)	Merck, Darmstadt
EGTA (Tritiplex VI)	Merck, Darmstadt
Ethidiumbromid	Serva, Heidelberg
HCL	Merck, Darmstadt
Na ₂ EDTA x 2 H ₂ O	Merck, Darmstadt
NaCl	Merck, Darmstadt
Na-Desoxycholat	Applichem, Darmstadt
NaOH	Merck, Darmstadt
N-Lauroylsarcosin	Sigma, München
Seakem LE-Agarose	BioWhittaker Molecular Applications, Rockland, USA
Tris	Gibco BRL, Berlin
TSB	Oxoid, Wesel
Enzyme	
Lysostaphin	Ambi, USA
Proteinase K	Sigma, München
Sma I	Roche, Mannheim
Kits	
Slidex Staph. plus	bioMérieux, Nürtingen
Vitek	bioMérieux, Nürtingen
Puffer und Lösungen	
Waschlösung	10mM Tris, 0,605g EDTA, 1,86g EGTA, 1,90g NaCl, 29,22g Aqua bidest, 500ml mit NaOH auf pH 7,5 einstellen
10xTE	10mM Tris, 1,21 g 1mM EDTA, 0,372 g Aqua bidest, 1l mit NaOH auf pH 8,0 einstellen

Lysepuffer	6mM Tris, 0,36g 100mM EDTA, 18,62g 1M NaCl, 29,22g 0,5% Brij 58, 2,50g 0,2% Na-Desoxycholat, 1,00g 0,5% N-Lauroylsarcosin, 2,50g Aqua bidest., 500ml mit NaOH auf pH 7,6 einstellen
Proteolysepuffer	EDTA, 46,5g EGTA, 3,8g N-Lauroylsarcosin, 5,0g Aqua bidest., 500ml mit NaOH auf pH 9,0 einstellen
5xTBE-Puffer	0,05 M Tris 0,05 M Borsäure 0,1mM Na ₂ EDTA pH 8,2 einstellen
10x Puffer A für Sma I	Roche, Mannheim

Medien für Bakterienkulturen

Baird-Parker-Agar MRSA ID Agar diverse Agar (s. folgende)	Heipha, Eppelheim bioMérieux, Nürtingen Nährbodenküche Mikrobiologie , Tübingen
TSB (tryptone soy broth, Sojabouillon)	30g TSB (Oxoid) in 1 l VE Wasser suspendieren. Dann 10 ml TSB Lösung in Reagenzgläser füllen und bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren.
Müller-Hinton-Agar	38 g Müller-Hinton-Agar (BD) in 1 l VE Wasser suspendieren. Bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren und danach kurz rühren, abkühlen auf 50 °C, dann 20ml in sterile Petrischalen füllen.
Oxacillin-Agar (Müller-Hinton-Agar + NaCl + Oxacillin)	38 g Müller-Hinton-Agar (BD) + 40 g Kochsalz (NaCl, Merck) in 1 l VE-Wasser suspendieren. Bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren und dann kurz rühren, abkühlen auf 50 °C, dann 6 mg/l Oxacillin (Sigma) zugeben und 24 ml in sterile Petrischale füllen.
Blutagar	39 g Columbia-Agar (Oxoid) in 1 l VE Wasser suspendieren. Bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren und danach kurz rühren. Nach dem Autoklavieren, bei 43 °C 5 % Schafblut zugeben

und in sterile Petrischalen füllen.

DNase Agar

39 g DNase Agar (Oxoid) in 1 l VE Wasser suspendieren. Bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren und danach kurz rühren, abkühlen auf 50 °C, dann 20ml in sterile Petrischalen füllen.

Leberbouillon

30 g Tryptone Soja Broth (Oxoid) in 1 l VE Wasser suspendieren. Dann jeweils 2 Stück Rinderleber und 10 ml TSB Lösung in Reagenzgläser füllen. Bei 121 °C 20 Minuten autoklavieren.

Mannitol Salt Agar (Oxoid)

111 g in 1 l VE Wasser suspendieren und bei 121 °C, 20 Minuten autoklavieren.

Übersicht über die isolierten MRSA

Labor nr	Abnahme-datum	Umgebung vor Krankenhaus	MRSAGruppe2	Station	PFGE	spa	Clinda-mycin	Lokalisation bei Aufnahme
1	22.11.2005	Altenheim	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	31	t002	R	Wunde
2	10.02.2006	Altenheim	früherer MRSA-Träger	Rottenburg Intensiv	31	t002	R	Urin, Blutkultur
4	18.11.2005	Pflegeeinrichtung	früherer MRSA-Träger	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase, Wunde
5	14.03.2006	mit extern	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase
6	03.11.2005	Pflegeeinrichtung	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase, Wunde
7	11.11.2005	mit extern	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	108	t008	S	Wunde
8	11.11.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	31	t003	R	Nase
9	19.11.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg Intensiv	31	t002	S	Nase, Wunde, Urin
10	23.11.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase, Wunde
11	01.12.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	108	t008	S	Wunde
12	03.12.2005	Altenheim	früherer MRSA-Träger	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase, Wunde, Haut
13	07.12.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	A5 Nord	31	t002	R	Nase, Rache
14	13.12.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	A5 Nord	213	t1214	S	Nase
15	15.12.2005	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase, Wunde
16	20.12.2005	mit extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	t002	R	Wunde
17	20.12.2005	Altenheim	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg Intensiv	108	t008	S	Nase
18	19.12.2005	Pflegeeinrichtung	Erwerb auf Station	3 IS	108	t008	S	Nase
19	04.01.2006	Altenheim	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase, Urin
20	07.01.2006	Sonstiges	keine Aussage möglich	A5 Nord	31	t003	R	Nase, Wunde, Leiste
21	08.01.2006	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase
22	08.01.2006	Pflegeeinrichtung	erstmals bei Aufnahme	A5 Ost	125	t008	S	Trachealsekret
23	10.01.2006	mit extern	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	125	t008	S	Nase, Wunde
24	14.01.2006	Pflegeeinrichtung	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3		t008	S	Nase

Labor nr	Abnahme-datum	Umgebung vor Krankenhaus	MRSAGruppe2	Station	PFGE	spa	Clinda-mycin	Lokalisation bei Aufnahme
25	15.01.2006	Pflegeeinrichtung	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	125	t008	S	Nase
26	27.01.2006	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase
27	26.01.2006	Altenheim	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	unkn own	R	<u>Wunde</u>
28	31.01.2006	mit extern	früherer MRSA-Träger	3 IS	31	t002	R	<i>Trachealsekret</i>
29	10.02.2006	ohne extern	keine Aussage möglich	Rottenburg 3	31	t002	S	Nase, Anal
30	16.02.2006	mit extern	früherer MRSA-Träger	3 IS	31	t002	R	<i>Stuhl, Tracheals.</i>
31	19.02.2006	mit extern	erstmals bei Aufnahme	Rottenburg 3	125	t008	S	<u>Wunde</u>
32	10.03.2006	Altenheim	Erwerb auf Station	Rottenburg 3	31	t002	R	Nase
33	13.03.2006	mit extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase
34	21.03.2006	mit extern	keine Aussage möglich	Rottenburg 3	125	t008	S	<u>Wunde</u>
35	24.03.2006	ohne extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde	31	t003	R	<u>Wunde</u>
36	14.04.2006	ohne extern	Erwerb auf Station	A5 Ost	31	t002	R	Nase, Rachen, Urin
37	24.04.2006	ohne extern	früherer MRSA-Träger	Rottenburg 3	31	t002	R	<i>Leiste, Rachen</i>
38	27.04.2006	ohne extern	Erwerb auf Station	Rottenburg 3	125	t008	S	Nase
39	02.05.2006	Altenheim	keine Aussage möglich	Rottenburg 3	31	t002	R	<i>Leiste</i>
40	27.01.2006	Pflegeeinrichtung	keine Aussage möglich	Rottenburg 3	125	t008	S	Nase, Rachen, Stuhl, Leiste
41	03.11.2005	Pflegeeinrichtung	früherer MRSA-Träger	Wundsprechstunde	31	t002	R	Nase, Wunde
42	19.04.2006	mit extern	erstmals bei Aufnahme	Wundsprechstunde			R	Nase

keine Resistenz bei: Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin, Rifampicin, Fosfomycin, Vancomycin

Folgende Resistenzen bei einzelnen Labornummern:

- Fusidinsäure 31
- Tetracyclin 30
- Gentamicin 23
- Cotrimoxazol 23

Multiple logistische Regressionsanalyse für MRSA-positiven Befund (n=31) bei 354 Krankenhauspatienten

Risikofaktor	p-Wert Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert Schätzer	Differenz für Odds Ratio	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Umgebung	0,0259	1,146	0,434	0,0082	Alten/Pflege vs. nein	4,67	1,10 – 19,9
		-0,753	0,402	0,0610	mit extern vs. nein	0,70	0,18 – 2,66
früher MRSA	0,0000	1,543	0,373	<0,0001	ja vs. nein	21,9	5,08 – 94,4
chronische Wunde	0,5829	0,145	0,264	0,5829	ja vs. nein	1,34	0,48 – 3,77
Pflegestufe	0,1219	0,424	0,274	0,1219	ja vs. nein	2,34	0,80 – 6,84
Geschlecht	0,6248	0,118	0,242	0,6248	männl. vs. weibl.	1,27	0,49 – 3,27
Altersklasse	0,4757	-0,282	0,392	0,4715	>=85 vs. 75-79 Jahre	0,50	0,14 – 1,76
		-0,127	0,352	0,7170	80-84 vs. 75-79 Jahre	0,58	0,19 – 1,77
vorher stationär	0,8050	-0,064	0,259	0,8050	stationär vs. nicht stationär	0,88	0,32 – 2,43
KH-Aufenthalt	0,1049	0,378	0,233	0,1049	letzte 6 Monate vs. länger als 6 Monate	2,13	0,85 – 5,30

Multiple logistische Regressionsanalyse für MRSA-positiven Befund (n=31) bei 354 Krankenhauspatienten unter Einschluss der 4 Risikofaktoren: Umgebung, früher MRSA, Pflegestufe, KH-Aufenthalt

Risikofaktor	p-Wert Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert Schätzer	Differenz für Odds Ratio	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Umgebung	0,0414	0,984	0,394	0,0124	Alten/Pflege vs. nein	3,65	1,03 – 13,0
		-0,672	0,390	0,0844	mit extern vs. nein	0,70	0,20 – 2,44
früher MRSA	0,0000	1,615	0,351	<0,0001	ja vs. nein	25,3	6,39 – 99,9
Pflegestufe	0,1234	0,408	0,265	0,1234	ja vs. nein	2,26	0,80 – 6,38
KH-Aufenthalt	0,1084	0,367	0,228	0,1084	letzte 6 Monate vs. länger als 6 Monate	2,08	0,85 – 5,10

Multiple logistische Regressionsanalyse für MRSA-positiven Befund **bei Aufnahme** (n=19) bei 354 KH-Patienten

Risikofaktor	p-Wert Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert Schätzer	Differenz für Odds Ratio	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Umgebung	0,1880	0,787	0,472	0,0954	Alten/Pflege vs. nein	2,55	0,50 – 13,1
		-0,638	0,443	0,1496	mit extern vs. nein	0,61	0,13 – 2,86
früher MRSA	0,0361	0,854	0,407	0,0361	ja vs. nein	5,51	1,12 – 27,2
chronische Wunde	0,5274	0,200	0,316	0,5274	ja vs. nein	1,49	0,43 – 5,16
Pflegestufe	0,0555	0,601	0,314	0,0555	ja vs. nein	3,33	0,97 – 11,4
Geschlecht	0,8866	-0,041	0,288	0,8866	männl. vs. weibl.	0,92	0,30 – 2,85
Altersklasse	0,6835	-0,315	0,443	0,4770	>=85 vs. 75-79 Jahre	0,71	0,16 – 3,29
		0,292	0,373	0,4335	80-84 vs. 75-79 Jahre	1,31	0,36 – 4,78
vorher stationär	0,4440	-0,238	0,311	0,4440	stationär vs. nicht stationär	0,62	0,18 – 2,10
KH-Aufenthalt	0,1466	0,409	0,282	0,1466	letzte 6 Monate vs. länger als 6 Monate	2,27	0,75 – 6,85

Multiple logistische Regressionsanalyse für MRSA-positiven Befund **bei Aufnahme** (n=19) bei 354 KH-Patienten unter Einschluss der 4 Risikofaktoren: Umgebung, früher MRSA, Pflegestufe, KH-Aufenthalt

Risikofaktor	p-Wert Risikofaktor	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert Schätzer	Differenz für Odds Ratio	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Umgebung	0,1768	0,777	0,433	0,0731	Alten/Pflege vs. nein	2,73	0,61 – 12,3
		-0,547	0,429	0,2020	mit extern vs. nein	0,73	0,16 – 3,23
früher MRSA	0,0048	1,013	0,359	0,0048	ja vs. nein	7,59	1,86 – 31,0
Pflegestufe	0,0583	0,595	0,314	0,0583	ja vs. nein	3,29	0,96 – 11,3
KH-Aufenthalt	0,1781	0,373	0,277	0,1781	letzte 6 Monate vs. länger als 6 Monate	2,11	0,71 – 6,25

G Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Heeg für die Vergabe des interessanten Themas und die freundliche Unterstützung. Mit ihm und Herrn Dr. med. Blumenstock vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung wurde die Erarbeitung des Studiendesigns erst möglich.

Ebenso danke ich dem Pflegepersonal für die Erhebung der Daten und Durchführung der Abstriche auf den Stationen in Rottenburg, der Intensivstation 3 IS und der Wundsprechstunde. Namentlich in Vertretung aller möchte ich dabei nennen: Natalie Marsal und Silvia Greiner (für Rottenburg), Silvia Ziegler (für 3 IS) und Claudia Halm-Nill (für die Wundsprechstunde). Ohne sie wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Durch die Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. Coerper, Frau Dr. med. Heininger, Prof. Dr. med. Riessen und Herrn Dr. med. Friedrich konnte die praktische Umsetzung der Studie auf den Intensivstationen und der Wundsprechstunde erfolgen.

Die mikrobiologische Untersuchung der Abstriche habe ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zu verdanken.

Herrn Dr. med. Marschal und Herrn Zeller danke ich für die Einführung in die Datenbanksysteme *Hybase* und *swisslab*. Herrn Dr. med. Blumenstock und Frau Viessmann im Institut für Medizinische Informationsverarbeitung danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bei der Durchführung der PFGE konnte ich auf die Unterstützung von Frau Dr. med. Schulte, Frau PD Dr. rer. nat. Wolz, Frau Dr. rer. nat. Goerke und mehreren Medizinisch-Technischen Assistenten bauen. Die Durchführung der PCR für die *spa*-Typisierung habe ich den Medizinisch-Technischen

Assistenten im Diagnostiklabor vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zu verdanken.

Viel Geduld und Motivationsförderung habe ich von den Mitarbeitern der Krankenhaushygiene erfahren.

Dank gebührt auch der Klinikumsleitung und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, die jeweils die Hälfte der Kosten für die Untersuchung der Abstriche übernommen haben und damit die Finanzierung der Studie gewährleistet haben.

H Lebenslauf

Bernhard Kass

am 27.09.1981	geboren in Aachen
1987-1991	Besuch der Grundschule Schneeren bei Neustadt a. Rbge.
1991-93	Besuch der Orientierungsstufe Süd in Neustadt a. Rbge.
1993-2000	Besuch des Gymnasium Neustadt a. Rbge.
2000	Abitur am Gymnasium Neustadt a. Rbge.
2000-2001	Zivildienst im Pflegeheim St. Nicolaistift in Neustadt a. Rbge.
10/2001-09/2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
09/2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
10/2004-09/2007	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität zu Tübingen
06.09.2005	Zulassung als Doktorand an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen
08/2006-12/2006	1. Tertial des Praktischen Jahres in Nairobi/Kenia am Kenyatta National Hospital, Chirurgie
12/2006-07/2007	2. und 3. Tertial des Praktischen Jahres in Esslingen a. N. an den Städtischen Kliniken, Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Innere Medizin und Pädiatrie
27.11.2007	2. Ärztliche Prüfung