

Universität Ulm
Institut für Mikrobiologie und Immunologie
Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Klinische Hygiene
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Stenger

METHICILLIN-RESISTENTER STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)
AM UNIVERSITÄTKLINIKUM ULM
EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE FÜR DEN ZEITRAUM 2002-2006

DISSERTATION

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Gabriele Brix
geb. in Berlin

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Heike von Baum

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christine von Arnim

Tag der Promotion: 19.12.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Staphylokokken</i>	1
1.2 <i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>	2
1.3 Epidemiologie von <i>Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus</i>	3
1.4 Vorkommen von <i>Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus</i>	4
1.4.1 Im Krankenhaus erworbener <i>MRSA</i>	5
1.4.2 Außerhalb des Krankenhauses erworbener <i>MRSA</i>	5
1.5 Klinik <i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>	6
1.6 Kosten durch <i>MRSA</i>	6
1.7 Aufwand für das Klinikpersonal durch <i>MRSA</i>	7
1.8 Zielsetzung.....	7
2 Material und Methodik.....	8
2.1 Patientenkollektiv.....	8
2.2 Auswahl des Probenmaterials für die molekulargenetische Typisierung.....	8
2.3 Pulsfeldgelelektrophorese.....	9
2.3.1 Prinzip der PFGE.....	9
2.3.2 Eingesetzte Geräte und Hilfsmittel.....	10
2.3.3 Chemikalien zur Pufferherstellung.....	12
2.3.4 Herstellung der Puffer.....	12
2.3.5 Enzyme.....	13
2.3.6 Agarose.....	14
2.3.7 DNA-Standard.....	15
2.3.8 Färben des Gels.....	15
2.3.9 Protokoll zur Probenaufbereitung bei <i>MRSA</i>	15
2.3.10 Restriktionsverdau.....	16
2.3.11 Herstellung des Gels.....	17
2.3.12 Elektrophorese.....	17
2.3.13 Auswertung.....	18
2.4 Statistische Auswertung.....	18
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Personendaten.....	19
3.1.1 Anzahl der <i>MRSA</i> -Patienten.....	19

3.1.2	Geschlechterverteilung.....	20
3.1.3	Alter.....	21
3.2	Abstrichdaten.....	21
3.2.1	Abteilungsbezogener Erstabstrich.....	21
3.2.2	Art des Krankenhausaufenthaltes.....	23
3.2.3	Lokalisation des <i>MRSA</i> -Erstnachweises.....	23
3.2.4	Anzahl der Erstabstriche.....	26
3.2.5	Anzahl der Abstriche auf <i>MRSA</i>	26
3.2.6	Dauer der Kolonisation mit <i>MRSA</i>	27
3.3	Kolonisationsdaten.....	28
3.4	Klinischer Verlauf.....	30
3.4.1	Erfolg von Sanierungsmaßnahmen.....	30
3.4.2	Verlauf bei Patienten mit <i>MRSA</i> -Bakteriämie.....	31
3.5	Langzeitpatienten.....	32
3.5.1	Besiedlungsdauer.....	32
3.5.2	Risikofaktorprofil.....	34
3.5.3	Klinischer Verlauf.....	35
3.6	Pulsfeldgelelektrophorese.....	36
3.6.1	Auswertung Pulsfeldgelelektrophorese.....	36
3.6.2	Exemplarische Einzelverläufe bei langzeitbesiedelten <i>MRSA</i> - Patienten.....	38
4	Diskussion.....	45
4.1	Ökonomische Aspekte von <i>MRSA</i>	45
4.2	Management von <i>MRSA</i> -Patienten.....	49
4.3	Surveillance-Systeme.....	51
4.4	<i>MRSA</i> -Patienten.....	55
4.5	Langzeitpatienten.....	59
4.6	Klinischer Verlauf.....	62
4.7	Ausblick.....	64
5	Zusammenfassung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	68
	Anhang	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aqua bidest.	Aqua bidestilliert
AG	Aktiengesellschaft
Brij 58	Polyoxyethylen-Acyl-Ether
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CSB	Cell suspensions Buffer
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Desoxyribonukleinsäure-ase
DIN	Deutsches Institut für Normung
DRG	Diagnosis Related Groups
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EC-Puffer	Eichflüssigkeit
EDTA	Ethylendiaminotetraessigsäure
etc.	et cetera = und so weiter
et al.	et alii = und andere
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
<i>GISA</i>	<i>Glycopeptid intermediär sensibler Staphylococcus aureus</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GTG	Genetiv Technology Grade
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ITS-KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für Intensivstationen
K	Kontrolle
Kb	Kilobasenpaare
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LP	Langzeitpatient

<i>LukS-LukF</i>	Leukozidin slow in electrophoresis, Leukozidin fast in electrophoresis
<i>Mec-A-Gen</i>	Methicillin-Resistenzdeterminante
Mg ₂ Cl	Magnesiumchlorid
Min/min	Minuten
MRE	Multiresistente Erreger
<i>MRSA</i>	<i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>
<i>MSSA</i>	<i>Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus</i>
NaCl	Natriumchlorid
NEO-KISS	Surveillance-System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen
NRZ	Nationales Referenz Zentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OD	Optische Dichte
PCR	Polymerase Chain Reaction
PBP 2a	Penicillinbindeprotein 2a
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
PS-Tubes	Polystyrol Röhrchen
RKI	Robert Koch Institut
RT	Raumtemperatur
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
S _D	Dice-Koeffizient
SDS	Sodiumdodecylsulfat
Tab.	Tabelle
TBE	Tris-Borat-EDTA
TE	Tris-EDTA
USA	United States of America
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Für sämtliche physikalische Einheiten wurden die international anerkannten Abkürzungen verwendet.

1 Einleitung

1.1 *Staphylokokken*

Die heutige Lehrmeinung beschreibt *Staphylokokken* als nicht bewegliche, nicht sporenbildende, grampositive, katalasepositive Kugelbakterien, die sich meist traubenförmig anordnen.

Sie sind äußerst umweltresistent. So können sie beispielsweise bei 30°C bis 37°C, mit oder ohne Sauerstoff wachsen und sind resistent gegenüber Austrocknung. Ihre Pathogenität beruht vor allem auf den Stoffen, die sie produzieren, z.B. Koagulase, hitzebeständige DNase, Hyaluronidase, mehrere Hämolysine, Fibrinolysin, Leukozidine und als Superantigen das Toxic Shock Syndrom Toxin-1 und *Staphylokokken*-Enterotoxine (49).

Die Geschichte der Entdeckung und Untersuchung der *Staphylokokken* reicht weit zurück.

Sir Alexander Ogston gab den Mikroorganismen, die er untersuchte, im Jahre 1880 den Namen *Staphylokokken* und behauptete, sie seien der Hauptgrund für eitrige Wundinfektionen (43).

1884 teilte Anton J. F. Rosenbach die *Staphylokokken* nach ihrer Pigmentierung in aureus und in albus Stämme ein (56).

57 Jahre später (1941) hoben Skinner und Keefer die erhebliche klinische Bedeutung von *S. aureus* hervor. Ihre Studie am Boston City Hospital zeigte, dass Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie eine um 82 Prozent erhöhte Mortalität vorweisen konnten (68).

Als Alexander Fleming 1928 das Penicillin entdeckte, hoffte man eine wirksame nicht invasive Waffe gegen *S. aureus*-Infektionen gefunden zu haben (19).

Doch das Bakterium erwarb die Fähigkeit das Antibiotikum zu inaktivieren. Mittels des Enzyms β -Lactamase kann *S. aureus* die chemische Grundstruktur der Penicilline, den β -Laktamring, zerstören und somit ihre antimikrobielle Wirkung verhindern (1).

1.2 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Es wurden in den darauf folgenden Jahren β -Laktamase feste Penicilline, auch Isoxazolympenicilline genannt, entwickelt, deren β -Laktam-Ring nicht durch das Enzym durchbrochen werden kann.

Eines von diesen ist Methicillin, das ab 1959 in der Klinik verwendet wurde.

Aber auch gegen dieses Antibiotikum fand *S. aureus* eine Möglichkeit der Wirkung zu widerstehen.

Es erwarb das „*staphylococcus cassette chromosome mec*“, ein mobiles DNA-Stück, ein so genanntes Plasmid, welches das *mec-A-Gen* und regulatorischen Elemente enthält. Das *mec-A-Gen* kodiert für das zusätzliche Penicillinbindeprotein PBP2a (28).

Dieses Protein, welches in die Zellwand des Bakteriums eingebaut wird, besitzt nur eine geringe Affinität gegenüber β -Laktamantibiotika. So können diese schlechter an das Bakterium binden und somit auch nicht ihre Wirkung entfalten.

1965 wurde zum ersten Mal über eine *MRSA*-Infektion in einem Krankenhaus berichtet (3).

Aber bei *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* besteht nicht nur eine Methicillin-Resistenz, sondern in vielen Fällen ist auch das Phänomen der Multiresistenz zu beobachten.

87 Prozent der *MRSA*-Stämme in Europa sind mehrfachresistent (20).

MRSA-Stämme, die in Krankenhäuser vorkommen, sind in Deutschland zu 90 Prozent resistent gegenüber Fluorchinolonen. Auch Resistenzen gegenüber Makroliden, Lincosamiden, Gentamycin und Oxytetracyclin sind zu verzeichnen.

GISA-Stämme, die eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptiden besitzen, sind bisher ausgesprochen selten (55).

Heute sieht man eine Zunahme der neueren Stämme, die erst seit Ende der 1990er Jahre auftreten. Sie sind weniger breit resistent als die alten Stämme (83).

1.3 Epidemiologie von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus*

Die Prävalenz von *MRSA*-Infektionen und -Kolonisationen hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen.

Die Situation in Europa sah im Jahr 2006 wie folgt aus:

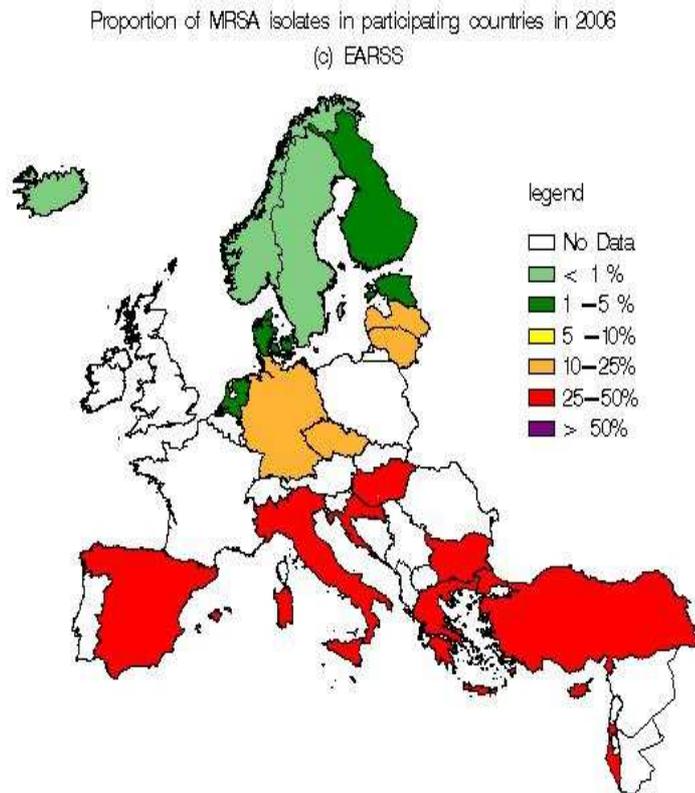


Abb. 1: Anteil der *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolate in teilnehmenden Ländern an EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) im Jahr 2006 (www.rivm.nl/earss) (18)

Es ist ein deutliches Süd-Nord-Gefälle zu erkennen. In Spanien, Italien, Ungarn, Kroatien, Griechenland, Bulgarien und der Türkei liegt der Anteil von *MRSA* an *S. aureus*-Isolaten insgesamt bei 25 bis 50 Prozent. Wohingegen in Island, Norwegen und Schweden nur ein Prozent der *S. aureus*-Isolate Methicillin-resistent sind.

Deutschland steht zusammen mit der Tschechischen Republik, Lettland und Litauen mit zehn Prozent bis 25 Prozent im Mittelfeld.

Die Resistenzentwicklung gegenüber Oxacillin nimmt in den letzten Jahren in Deutschland drastisch zu (Abb. 2):

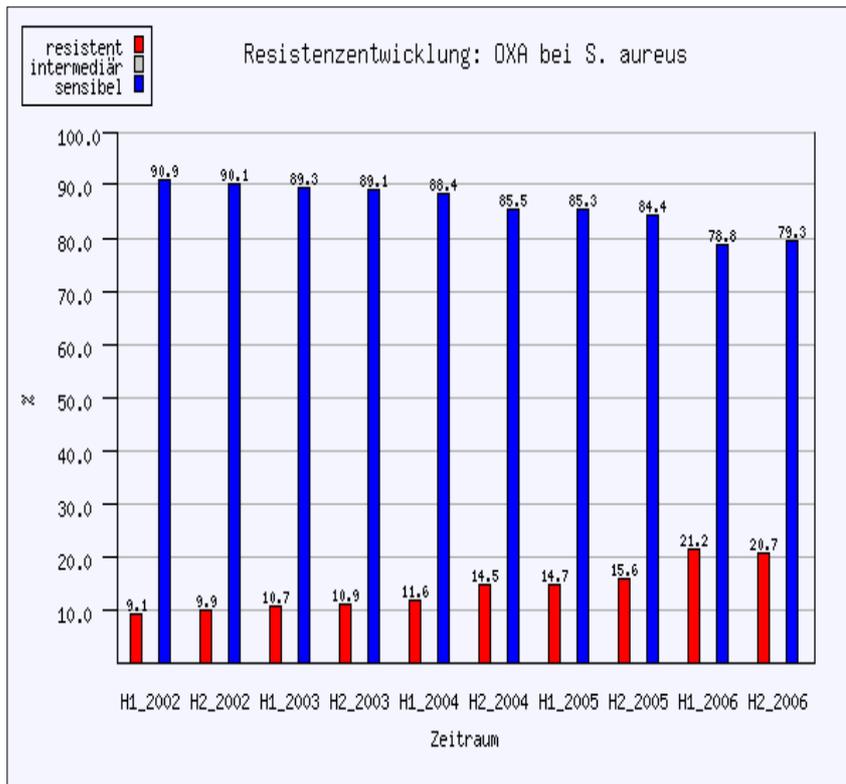


Abb. 2: Oxacillinresistenzentwicklung bei *Staphylococcus aureus* in Deutschland von 2002 bis 2006 nach GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) (www.genars.de (25))

Oxacillin gehört wie Methicillin zu den β -Laktamase-festen Penicillinen.

Im 1. Halbjahr des Jahres 2002 lag der Anteil der Methicillin-resistenten Isolate noch bei 9,1 Prozent, im 2. Halbjahr von 2004 schon bei 14,1 Prozent bis er im ersten Halbjahr von 2006 seinen Höhepunkt bei 21,2 Prozent erreichte.

1.4 Vorkommen von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* (MRSA)

Als Hauptreservoir von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* (MRSA) dient der Mensch, insbesondere sein Nasenvorhof. Der Keim wurde aber auch schon bei Haustieren nachgewiesen, z.B. bei Hunden und Katzen (55) und bei Pferden (75; 77).

MRSA-Träger sind mit *MRSA* kolonisiert, das bedeutet auf ihrer Schleimhaut/Haut siedeln und vermehren sich *MRSA*.

Bei Infektionen mit *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* dagegen ist die Schleimhaut-/Hautbarriere durchbrochen und die Erreger können in den Körper gelangen.

1.4.1 Im Krankenhaus erworbener *MRSA*

Typischerweise tritt *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)* im Krankenhaus, als Erreger nosokomialer Infektionen auf. Darunter versteht man Infektionen mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen. Diese treten als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihren Toxinen auf. Sie stehen im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder ambulanten medizinischen Maßnahme. Die Infektionen dürfen nicht vorher bestanden haben (Definition nach Infektionsschutzgesetz IfSG § 2) (7).

Beispiele für nosokomiale Infektionen wären die postoperative Wundinfektion, die Beatmungs-assoziierte Pneumonie, die Katheter-assoziierte Sepsis und der Katheter-assoziierte Harnwegsinfekt (58).

Die Verbreitung in Krankenhäusern stellt man sich folgendermaßen vor: besiedelte bzw. infizierte Patienten werden aufgenommen und von medizinischem Personal gepflegt und behandelt. Durch die Hände des medizinischen Personals kann der Erreger potenziell an weitere Patienten weitergegeben werden (49).

Dies ist der häufigste, aber nicht der einzig mögliche Übertragungsweg. *MRSA* kann auch über die unbelebte Natur, direkt von Patient zu Patient und mittels medizinischer Instrumente übertragen werden.

In den Alten- und Pflegeheimen Deutschlands sind die Bewohner zu null bis drei Prozent mit *MRSA* befallen. Eine Verbreitung des Keimes fand meist unter Bewohnern eines Doppelzimmers statt (50).

1.4.2 Außerhalb des Krankenhauses erworbener *MRSA*

Streng genommen spricht man von außerhalb des Krankenhauses erworbenen *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* nur, wenn das Auftreten

von *MRSA* nicht mit einem Aufenthalt im Krankenhausaufenthalt bzw. einer Pflegeeinrichtung in Zusammenhang steht (51).

Außerhalb des Krankenhauses erworbene *MRSA* verursachen vor allem Haut- und Weichteilinfektionen (15), in seltenen Fällen aber auch nekrotisierende Faszitis (39) und nekrotisierende Pneumonie (26).

Ein wichtiges Pathogenitätsagenz hierfür ist Panton-Valentin-Leukozidin (17).

Dieses Toxin wird durch das *LukS-LukF-Gen* kodiert und kann durch PCR als genetische Determinante von außerhalb des Krankenhauses erworbenem *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* nachgewiesen werden.

1.5 Klinik von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus*

Die Kolonisation mit *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* verläuft asymptomatisch, erst die Infektionen können für den Patienten gefährlich werden.

Sie reichen von pyogenen und invasiven Infektionen bis hin zu Toxin-vermittelten Erkrankungen.

Invasive Infektionen lassen sich in lokale wie z.B. Furunkel, tiefer gehende wie Parotitis oder Pneumonie und systemische Infektionen wie Sepsis untergliedern.

Zu den Toxin-vermittelten Erkrankungen gehört das „Staphylococcal scalded skin Syndrome“, eine bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommende Hauttoxikose. Sie ist durch großflächige verbrennungsartige Erytheme mit Blasenbildung und anschließender Hautablösung charakterisiert. Auch das Toxic Shock Syndrome und Lebensmittelintoxikationen zählen zu dieser Gruppe (49).

Besonders die *MRSA*-Sepsis ist mit einer höheren Mortalität für die Patienten verbunden (11).

1.6 Kosten durch *MRSA*

Vor allem die Krankenhäuser haben die hohen Kosten durch *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* zu tragen.

Insbesondere die Isolationspflicht für *MRSA*-Patienten macht einen großen Anteil aus (30), aber auch die Therapie von *MRSA*-Besiedelten bzw. *MRSA*-Infizierten ist sehr kostenintensiv.

Durch die Einführung des DRG-Systems hat sich die Lage zugespitzt (79).

1.7 Aufwand für das Klinikpersonal durch *MRSA*

Die Isolierung der *MRSA*-Patienten ist für das Pflegepersonal zeitaufwendig. Für einen *MRSA*-Patienten muss es täglich mindestens zwei Stunden Mehraufwand einplanen (84).

Für das Klinikpersonal müssen im Vorfeld entsprechende Schulungen organisiert und durchgeführt werden, um eine korrekte Isolierung und Dokumentation des *MRSA*-Patienten zu gewährleisten (53).

1.8 Zielsetzung

Die Prävalenz von *MRSA* steigt in Deutschland trotz Präventiv- und Kontrollstrategien weiterhin an. Es stellt sich die Frage, an was dies liegen könnte. Werden die jetzigen Prävention- und Kontrollempfehlungen inkonsequent und unzureichend angewendet oder müssen die Empfehlungen womöglich geändert werden? Viele Details im Management lassen sich auch nicht generell für alle Krankenhäuser übernehmen. Erst eine Analyse der *MRSA*-Situation der jeweiligen Region, kann eine optimale individuelle Lösung liefern.

In dieser Arbeit wurde eine Analyse der *MRSA*-Situation am Klinikum Ulm in Form einer retrospektiven Langzeitstudie des Zeitraumes 2002 bis 2006 durchgeführt.

Es sollte untersucht werden:

- welche Patientengruppen mit *MRSA* befallen waren,
- an welchen Orten *MRSA* nachgewiesen wurde,
- aus welchen Abteilungen die *MRSA*-Patienten stammten,
- ob Abstrichkontrollen durchgeführt wurden,
- wie lange Patienten mit *MRSA* besiedelt bzw. infiziert waren und
- ob Langzeitpatienten mit einem oder mehreren *MRSA*-Stämmen besiedelt waren. Hierzu sollte eine Genotypisierung aller *MRSA*-Isolate von langzeitbesiedelten Patienten durchgeführt werden.

Aus den Ergebnissen sollten neue Erkenntnisse für das Management von *MRSA*-Patienten unter anderem in Hinblick auf Screening, Kontaktisolierung und den Kontrolluntersuchungen am Klinikum Ulm gewonnen werden.

2 Material und Methodik

Die Arbeit gliederte sich in zwei Teile, einen Datenerfassungsteil und einen experimentellen Teil.

2.1 Patientenkollektiv

Erfasst wurden all diejenigen Patienten, bei denen während des Zeitraumes Januar 2002 bis einschließlich Mai 2006 zum ersten Mal im Universitätsklinikum Ulm ein *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)* in einem klinischen Material nachgewiesen werden konnte. Die Informationen über diese Patienten wurden über die Datenbank für mikrobiologische Untersuchungen der Universitätsklinik Ulm bezogen.

Folgende Parameter der Patienten waren relevant:

1. Name
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Ort und Zeitpunkt des Primärabstrichs
5. Lokalisation und Zeitpunkt aller folgenden Abstriche

Zur Verdeutlichung ein Beispiel-Erfassungsbogen:

Tab. 1: Beispiel-Erfassungsbogen für die Datenerfassung aller *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)*-positiven Patienten in den Jahren 2002-2006 am Universitätsklinikum Ulm (*=geboren am, m=männlich, f=weiblich, Primär=Primärabstrich)

Name, Vorname*00.00.0000; m/f																	
Datum	Primär	Nase	Rach	Perian	Wu	Wu	Haut	Ur	Ur	Ur	Blut	intraop	Vagin	Sput	Trach	Bronch	ZVK
					1	2		EK	DK	nor							
Rach=Rachen, Perian=Perianal, Wu=Wunde, Ur EK=Urin Einmalkatheter, Ur DK=Urin Dauerkatheter, Ur nor= Mittelstrahlurin,																	
intraop=intraoperativ, Vagin=Vaginal, Sput=Sputum, Trach=Tracheal, Bronch=Bronchial, ZVK=Zentraler Venenkatheter																	

2.2 Auswahl des Probenmaterials für die molekulargenetische Typisierung

Aus den Patienten, bei denen im Zeitraum Januar 2002 bis Mai 2006 ein *MRSA* nachgewiesen wurde, wurden die Langzeitpatienten herausgesucht. Als *MRSA*-Langzeitpatienten wurden Patienten definiert, die zwölf Monate oder länger einen positiven *MRSA*-Abstrich besaßen.

Anhand der Abstrichreihen dieser Personen suchte man repräsentative positive Nachweise heraus. Repräsentativ bedeutet in diesem Fall, dass der Abstand nach dem letzten Abstrich mehr als einen Monat beträgt bzw. die Abstriche sich an mehreren verschiedenen Lokalisationen befinden.

Nach Prüfung, ob die ausgewählten Abstriche auch in der Stammdatenbank des Hygieneinstitutes der Universität Ulm vorhanden waren, war die Auswahl des Probenmaterials für die Pulsfeldgelelektrophorese abgeschlossen.

Die Stammdatenbank wird erst seit August 2002 geführt.

2.3 Pulsfeldgelelektrophorese

2.3.1 Prinzip der PFGE

Die konventionelle Elektrophorese ist seit langer Zeit in der Wissenschaft ein etabliertes Untersuchungssystem, um geladene Teilchen in halbstarren Medien zu differenzieren. Man macht sich dabei die unterschiedlichen Wanderungstendenzen der Einzelsubstanzen, bedingt durch Ladung und Größe, im elektrischen Feld zu Nutze.

Der konventionellen Elektrophorese sind jedoch bei der Auftrennung eukaryotischer DNA-Fragmente Grenzen gesetzt. Es gelingt bei der konventionellen Agarose-Gelelektrophorese nur eine Auftrennung bis maximal 40 Kb. Diese Einschränkung wurde durch eine Modifizierung des elektrischen Feldes behoben. Man erreicht dies, indem man eine speziell konstruierte Elektrophoresekammer benutzt, in der das Agarose-Gel zwischen drei Paar Elektroden positioniert wird, die ein regelmäßiges Sechseck um das Gel bilden. Anstatt den elektrischen Strom in einer einzigen Richtung auf das Gel anzuwenden, wie es in der konventionellen Elektrophorese der Fall ist, wird der Strom von einem Elektrodenpaar erst in einer Richtung erzeugt, dann wechselt er für kurze Zeit zum zweiten Elektrodenpaar (Puls) und dann zum dritten Elektrodenpaar. Auf diese Weise wird das elektrische Feld, welches die DNA veranlasst, im Gel zu wandern, mit Stromimpulsen versorgt, die abwechselnd von drei Elektrodenpaaren kommen. Durch diesen Vorgang beginnt die DNA durch das Gel zu schwingen und durch die Vor- und Zurückbewegung erfolgt eine Differenzierung der DNA Bruchstücke. Die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der DNA Fragmente ergibt sich aus ihrer Größe, da

die durch das Wechselfeld induzierte Konformationsänderung von kleinen Fragmenten schneller vollzogen wird, als die von größeren. Dadurch ist die unterschiedliche Wanderungstendenz im Agarosegel und somit auch die Ausbildung von einzelnen Banden zu erklären. Es ist eine Auftrennung von 50 Kb bis in den Megabasen-Bereich möglich.

Die Pulsfeldgelelektrophorese wurde 1984 zum ersten Mal von Schwartz und Cantor (62) als Hilfsmittel für die Untersuchung von chromosomaler DNA eukaryotischer Organismen beschrieben. In der Folge hat sich die PFGE als eine in hohem Maße effektive Technik zur Darstellung vieler verschiedener Bakterienarten erwiesen (27; 62; 71). Mit dieser Methode wird das bakterielle Genom, das typischerweise eine Größe von 2000-5000 Kb hat, mit einem Restriktionsenzym aufgeschlossen, welches auf relativ wenige Erkennungsstellen reagiert. Man erhält hierbei zehn bis 30 Fragmente, die eine Größe von zehn bis 800 Kb haben.

2.3.2 Eingesetzte Geräte und Hilfsmittel

1) Nährmedien:

- Caso Blutagar BAP heipha Dr. Müller GmbH, Eppelheim
- Caso Agar acc. EP heipha Dr. Müller GmbH, Eppelheim

2) Geräte:

- Photometer GENE-TRAK Systems, Massachusetts, USA; R-biopharm GmbH, Darmstadt
- Waage AE 200 Mettler-Toledo GmbH, Giessen
- Schüttelwasserbad Thermo Haake, Newington, USA
- Wasserbad Grant, Cambridge, Great Britain
- Mikrowelle Robert Bosch GmbH, Karlsruhe

3) Gefäße:

- Glasflaschen 250 ml
1000 ml Schott Duran GmbH, Mainz
- Falcon Bluecaps 50 ml Becton Dickinson, New Jersey, USA
- PS-Tubes 4,5 ml greiner-bio one GmbH, Frickenhausen

- Reaktionsgefäße
(1,5 ml Eppendorf) Eppendorf, Hamburg
- Gewebekulturschalen
(24-well-Platten) greiner-bio-one GmbH, Frickenhausen

4) Pulsfeldgelelektrophoresezubehör:

- Pulsfeldgelelektrophorese-
System CHEF-DR® III Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Cooling Module Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Variable Speed Pump Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Gießstände:
Reusable 20-30 well
plug molds Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Ebene Arbeitsfläche
auf verstellbaren Füßen Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
- Standard Gießstand Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Kombinationskamm-
Halter Bio-Rad, Hercules, California, USA
- 30-well Kamm Bio-Rad, Hercules, California, USA
- grüne Siebkappen
Screened Caps Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Gel Doc 2000 Bio-Rad, Hercules, California, USA
- Video Graphic Printer Sony GmbH, Köln

5) Pipettenzubehör:

- Pipetten 10 – 100 µl Eppendorf, Hamburg
- Pipetten 100 – 1000 µl Eppendorf, Hamburg
- Pipettierhilfe Eppendorf, Hamburg
- Pipettenspitzen
10 – 1000 µl Sarstedt AG & Co., Nümbrecht
- Pipette 10 ml NUNC Brand products, New York, USA
- Pipette 25 ml Corning Incorporated, New York, USA

0,2 % Desoxycholate 1,0 g Desoxycholic Acid,
Sodium Salt
0,5 % Sarkosyl 2,5 g Sarkosyl (=N-Lauroyl-
sarkosin, Sodium Salt)

mischen, auf pH 7,5 einstellen und mit Aqua bidest.
auf 500 ml auffüllen, autoklavieren.

- 4) Lysepuffer 10 ml 1 M Tris, pH 8
20 ml 0,5 M EDTA, pH 8
6,6 ml 10 % Sarkosyllösung
auf 200 ml mit Aqua bidest. auffüllen
- 5) Dummy-no-salt-
Puffer 100 mM Tris, pH 8 20 ml 1 M Tris, pH 8
5 mM MgCl₂ 1000 µl 1 M MgCl₂
auf 200 ml mit Aqua bidest. auffüllen,
autoklavieren
- 6) y-Tango-Puffer 100 · (x+1) µl y-Tango =
10 · (x+1) µl y-Tango (10x) +
(100 · (x+1) – 10 · (x+1)) µl Aqua bidest.
- 7) y-Tango-Puffer 80 · (x+1) µl y-Tango + Enzym =
-Enzym-Gemisch 8 · (x+1) µl y-Tango (10x) +
2,5 · (x+1) µl Sma I +
(80 · (x+1) – 8 · (x+1) – 2,5 · (x+1)) µl Aqua bidest.
- 8) TBE-Puffer 10 x TBE
Trisbase 121,1 g
Borsäure 61,8 g

2.3.5 Enzyme

- 1) Lysostaphin Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
2) Lysozym Serva, Heidelberg

- | | |
|--|---------------------------------|
| 3) Proteinase K | Carl Roth GmbH & co., Karlsruhe |
| 4) Restriktionsendo-
nuklease Sma I | MBI Fermentas, St. Leon-Rot |

Enzymansätze

- | | |
|--|---|
| 1) Lysostaphin | 1 mg
pro 1 ml 20 mM Na-Acetat, pH 4,5,
zu je 1 ml aliquotieren,
bei 5 °C aufbewahren |
| 2) Lysozym | 20 mg
pro 1 ml Aqua bidest.,
zu je 1 ml aliquotieren, bei -20 °C aufbewahren |
| 3) Proteinase K | 20 mg
pro 1 ml Aqua bidest.,
sterilfiltrieren, zu je 0,5 ml aliquotieren,
bei -20 °C aufbewahren |
| 4) Restriktionsendo-
nuklease Sma I | 2,5 ml · (x+1)
Mischung mit γ -Tango-Puffer: siehe 2.3.4
Herstellung der Puffer 7) |

2.3.6 Agarose

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1) Sea Plaque GTG Agarose | Cambrex Bio Science, Rockland ME, USA |
| 2) Pulsed Field Certified
Agarose | Bio-Rad, München |

Zu 1) Für die Blöckchenherstellung wird 2%-ige Sea Plaque GTG Agarose verwendet. Dazu werden 2 g Agarose in 100 ml 0,5x TBE-Puffer unter Aufkochen in der Mikrowelle gelöst und dann jeweils 20 ml in Flaschen abgefüllt.

Aufbewahrt werden die Flaschen im Kühlschrank bei vier Grad Celsius.

Vor dem erstmaligen Benutzen der Agarose wird pro 20 ml 500 µl zehn Prozent SDS hinzugefügt.

Zu 2) Das Gel für die Elektrophorese wird aus 1,2 prozentiger Pulsed Field Certified Agarose hergestellt. Für das verwendete Gel der Größe 22 cm x 14 cm werden 2,1 g Agarose in 175 ml 0,5x TBE-Puffer gelöst.

2.3.7 DNA-Standard

- CHEF DNA Size Standards Bio-Rad, München
lamda ladders

2.3.8 Färben des Gels

- Ethidiumbromid Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz
- Ethidiumbromid-Färbelösung 32 µl Ethidiumbromid/
400 ml Aqua bidest.

2.3.9 Protokoll zur Probenaufbereitung bei MRSA

Tag 1

Die gewünschten Bakterien-Stämme auftauen, Caso-Blutagarplatten mit Drei-Ösen-Ausstrich beimpfen und über Nacht bei 36 °C bebrüten.

Tag 2

Jeweils eine Subkultur auf Caso-ohne-Blut Agar anfertigen und über Nacht im Brutschrank wachsen lassen.

Tag 3

20 ml 2%- Sea Plaque-Agarose schmelzen, 500 µl zehn Prozent SDS hinzufügen, dann bei 50 °C im Wasserbad warm stellen.

Jeweils eine Keimsuspension aus zwei ml CSB-Puffer und Keimen von Casohne-Blut Platte herstellen (OD: 0,65).

20 µl Lysostaphin mit 500 µl Keimsuspension und 500 µl Sea Plaque-Agarose mischen, Blöckchen in die vorher beschrifteten und unten zugeklebten Gießstände gießen und 30 min bei Raumtemperatur erstarren lassen.

Ein ml TE-Puffer in die Löcher einer beschrifteten 24-well-Platte pipettieren, die Blöckchen hineinschieben.

Ein Mal waschen mit ein ml TE-Puffer.

Den TE-Puffer absaugen, ein ml EC-Puffer und 100 µl Lysozym stattdessen in jedes Loch füllen.

Für fünf Stunden auf den Schüttler Stufe 3,5 im Brutschrank bei 36 °C inkubieren.

Nun zweimal spülen mit TE-Puffer.

Je fünf Milliliter Lysepuffer und 20 µl Proteinase K in 50 ml Bluecaps vorlegen.

Die Blöckchen von der 24-well-Platte in die Bluecaps überführen.

Über Nacht im 50 °C Wasserbad bei 50 n schütteln lassen.

Tag 4

Den Puffer und Proteinase K aus den Bluecaps mit Hilfe von Sieben abgießen.

Dann zweimal mit 15 ml 50 °C-Aqua bidest. und zweimal mit 15 ml 50 °C TE-Puffer waschen, in der Zwischenzeit jeweils zehn Minuten im 50 °C Wasserbad schütteln lassen.

Nun die Bluecaps aus dem Wasserbad herausnehmen.

fünf Milliliter kalten TE-Puffer auf die Blöckchen geben und danach für 15 min in den Kühlschrank (vier Grad Celsius) stellen.

Die Blöckchen schneiden (ca. dreixdrei mm), die zugeschnittenen Blöckchen in Eppis mit 350 µl TE-Puffer, die restlichen Blöckchen in Eppis mit 700 µl TE-Puffer geben.

2.3.10 Restriktionsverdau

Tag 1

Aus den Eppendorf Reaktionsgefäßen mit den zugeschnittenen Blöckchen Puffer absaugen.

Dreimal mit ein ml Dummy-no-salt Puffer jeweils eine Stunde waschen (auf Schüttler Stufe 3,5, RT).

Nun den Puffer durch 90 µl y-Tango-Puffer ersetzen.

Für eine Stunde bei vier Grad Celsius im Kühlschrank die Blöckchen äquilibrieren lassen.

Den Y-Tango Puffer absaugen. 80 µl y-Tango-Puffer-Enzym Gemisch in Eppis pipettieren.

Eine Stunde lang bei vier Grad Celsius in den Kühlschrank stellen.

Über Nacht die Eppendorf Reaktionsgefäße bei Raumtemperatur schütteln lassen (so dass das Enzym arbeiten kann).

Tag 2

Restriktion stoppen, indem das Puffer-Enzym-Gemisch abgesaugt und stattdessen 350 µl TE-Puffer in die Eppendorf Reaktionsgefäße pipettiert wird.

2.3.11 Herstellung des Gels

2,1 g Pulsed Field Certified Agarose in 175 ml 0,5xTBE-Puffer schmelzen, im 50 °C-Wasserbad warmstellen.

Die Blöckchen auf den Kamm positionieren und mit etwas Agarose fixieren.

Den Kamm in die Kammer stellen, die restliche Agarose in den Gießstand schütten.

Das Gel 30 min lang erstarren lassen.

2.3.12 Elektrophorese

2,5 l 0,5xTBE-Puffer in die Elektrophoresekammer gießen und auf 14 °C abkühlen lassen. Nun das Gel in die Kammer legen und eine Stunde äquilibrieren lassen.

Folgende Laufdaten werden in die Stromquelle einprogrammiert:

Tab. 2: Laufdaten für die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) für die Genotypisierung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolaten

Block	Initial switch time (s)	Final switch time (s)	Spannung (V/cm)	Winkel (°)	Laufzeit (h)
1	5	30	6	120	23

Nach der Beendigung der Elektrophorese wird das Gel in einer Schale mit Ethidiumbromid-Färbelösung für 40 min gefärbt und danach zweimal mit Aqua bidest. gespült.

Unter UV-Licht (302 nm) wird das Gel fotografiert.

Die Belichtungszeit liegt zwischen ein und zwei Sekunden.

2.3.13 Auswertung

Die Auswertung erfolgt durch direkten visuellen Vergleich. Es werden nur die Stämme als identisch bewertet, bei denen eine Abweichung von maximal ein bis zwei Banden vorliegt. Dies ergibt unter der Annahme von durchschnittlich 15 sichtbaren Banden bei der Berechnung des Dice-Koeffizienten (S_D) eine Ähnlichkeit zwischen 90 und 100 Prozent. Der Koeffizient der Banden der Bakterienstämme X und Y ist definiert als das Verhältnis der doppelten Zahl gemeinsamer Banden zur Summe aller Banden:

$$S_D (\%) = (2 n_{x,y} / (n_x + n_y)) \times 100$$

Stimmen die Banden der beiden zu vergleichenden Stämme völlig überein, besteht Identität ($S_D = 90 - 99\%$), während Abweichungen von drei und mehr Banden ($S_D < 90 \%$) das Vorliegen unterschiedlicher Stämme belegen.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten aller erfassten *MRSA*-positiven Patienten wurden aufbereitet und in Kategorien eingeteilt.

Zur Beschreibung der Eigenschaften der Beobachtungsreihen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte, sowie prozentuale Werte ermittelt.

Die Maßzahlen *MRSA*-Prävalenz und *MRSA*-Inzidenzdichte wurden berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Personendaten

In dem ersten Teil der statistischen Auswertung werden die *MRSA*-Patienten betrachtet.

Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Jahren erfolgte nach dem Datum des ersten positiven *MRSA*-Abstriches.

3.1.1 Anzahl der *MRSA*-Patienten

Die Anzahl der am Uniklinikum Ulm zwischen Januar 2002 und Mai 2006 erfassten Patienten mit einem Erstdnachweis eines *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Da die Datenerhebung im Jahr 2006 nur bis Ende Mai durchgeführt wurde, sind die Werte auf Monate gerechnet.

Tab. 3: Anzahl der Patienten mit Erstdnachweis eines *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* am Klinikum Ulm in den Jahren 2002 bis 2006

Jahre	Anzahl/Jahr	Monate/Jahr	Anzahl/Monat
2002	111	12	9,25
2003	89	12	7,42
2004	94	12	7,83
2005	100	12	8,33
2006	46	5	9,20

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die durchschnittliche Anzahl der *MRSA*-Patienten pro Monat in den Jahren 2002 bis 2006 zwischen sieben und zehn variierte.

Tab. 4: Prozentualer Anteil der *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)*-Isolate bezogen auf alle *Staphylococcus aureus*-Isolate pro Jahr am Klinikum Ulm für die Jahre 2002 bis 2005

Jahre	<i>MRSA</i>	<i>S. aureus</i>	Gesamt	%-Anteil
2002	128	1477	1605	7,98%
2003	108	1611	1719	6,28%
2004	113	1522	1635	6,91%
2005	118	1428	1546	7,63%

Die *MRSA*-Prävalenz betrug in den Jahren 2002 bis 2005 am Universitätsklinikum Ulm zwischen sechs und acht Prozent.

Tab. 5: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (*MRSA*)-Inzidenzdichte am Klinikum Ulm in den Jahren 2002 bis 2005

Jahre	<i>MRSA</i> -Patienten	Patiententage	<i>MRSA</i> -Inzidenzdichte
2002	111	327044	0,34
2003	89	313368	0,28
2004	94	301163	0,31
2005	100	303520	0,33

Die *MRSA*-Inzidenzdichte gibt an, wie viele *MRSA*-Fälle pro 1000 Patiententage pro Jahr auftraten. Unter Patiententagen versteht man die Tage, die die Patienten im Krankenhaus verbrachten. Da die Datenerfassung nur bis Mai 2006 dauerte, wurde das Jahr 2006 nicht in Tabelle 5 mit aufgenommen.

3.1.2 Geschlechterverteilung

Abbildung 3 zeigt die Geschlechterverteilung der *MRSA*-Patienten.

Es wurden prozentuale Werte für das Schaubild verwendet, weil die Datenerhebung Ende Mai 2006 endete.

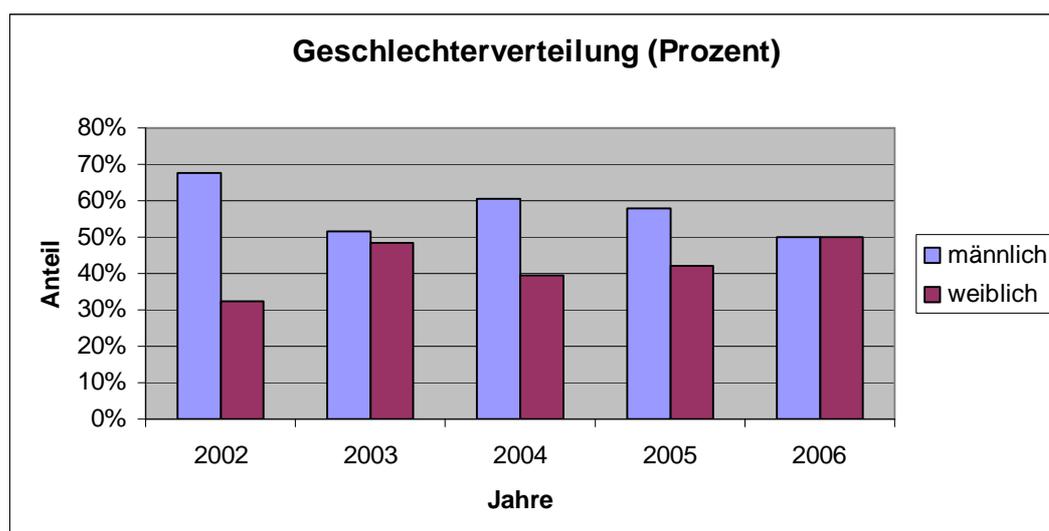


Abb. 3: Geschlechterverteilung von Patienten mit Erstdiagnose eines *Methicillin-resistenten S. aureus* (*MRSA*) in den Jahren 2002 bis 2006 in prozentualen Werten angegeben

Aus der Graphik lässt sich folgern, dass eher Männer von *MRSA* betroffen waren als Frauen.

3.1.3 Alter

Das Durchschnittsalter und das Minimal- bzw. Maximalalter der mit *MRSA* neu besiedelten Patienten für die jeweiligen Jahre wird in Tabelle 6 angegeben.

Tab. 6: Durchschnittsalter, Minimal (min)- und Maximalalter (max) der *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* positiven Patienten am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2002 bis 2006

Jahre	Durchschnittsalter	min	max
2002	63	0	94
2003	63	0	93
2004	58	0	90
2005	63	0	93
2006	61	0	87

Das Durchschnittsalter der *MRSA*-Patienten am Universitätsklinikum hielt sich relativ konstant bei 63 Jahren.

Die Altersspannbreite reichte von null bis 94 Jahren.

3.2 Abstrichdaten

Zunächst wird in diesem Teil der Erstrnachweis von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm näher beleuchtet.

Betrachtet werden die Abteilung, in der der Abstrich genommen wurde, die Art des Krankenhausaufenthaltes des *MRSA*-Patienten, die Lokalisation und die Anzahl der Erstabstriche.

Weiterführend sind die Anzahl der Abstriche auf *MRSA* und die Dauer der Kolonisation mit diesem Keim beim jeweiligen Patienten für uns interessant.

3.2.1 Abteilungsbezogener Erstabstrich

Methicillin-resistente S. aureus-Erstabstriche wurden in folgenden Abteilungen des Universitätsklinikums entnommen.

Die Abstriche, die außerhalb des Klinikums Ulm genommen wurden und nur zur Diagnostik an das Universitätsklinikum geschickt wurden, wurden unter der Kategorie Extern zusammengefasst.

Tab. 7: Zahl der Erstabstriche von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den jeweiligen Abteilungen des Klinikum Ulms in den Jahren 2002 bis 2006

	2002	2003	2004	2005	2006
Anästhesie	4	4	6	8	0
Augenheilkunde	2	2	3	4	0
Chirurgie	40	21	36	35	13
Dermatologie	13	15	9	11	4
Extern	9	6	1	7	3
Frauenheilkunde	1	0	3	3	1
HNO	4	3	5	0	5
Innere Klinik	28	26	12	16	16
Kinderheilkunde	3	3	7	3	1
Orthopädie	0	0	1	1	1
Radiologie	0	2	0	1	0
Urologie	6	7	11	11	2
Zahnheilkunde	1	0	0	0	0

Um die Zahlen besser vergleichen zu können, weil zum einen jedes Jahr unterschiedlich viele *MRSA*-Erstabstriche hervorbrachte und zum anderen die Datenerhebung im Jahr 2006 nur bis Ende Mai betrieben wurde, wurden für die Abteilungen mit den meisten *MRSA*-Erstabstrichen: Chirurgie, Dermatologie, Innere Klinik und Urologie prozentuale Werte berechnet.

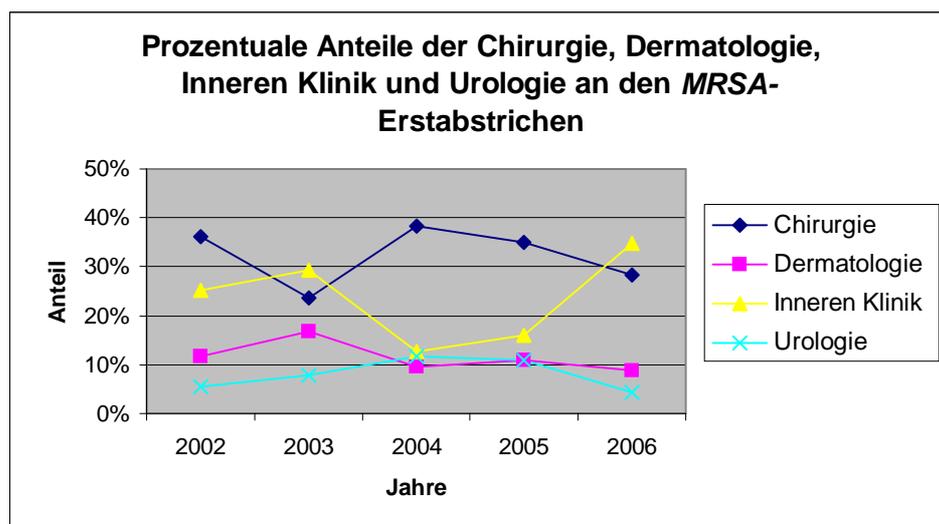


Abb. 4: Prozentuale Anteile der Chirurgie, Dermatologie, Inneren Klinik und Urologie an der Zahl der Erstabstriche von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

Abbildung 4 zeigt, dass in der Chirurgie die meisten *MRSA*-Erstabstriche entnommen wurden, nur 2003 und 2006 waren es mehr in der Inneren Klinik.

3.2.2 Art des Krankenhausaufenthaltes

Im Folgenden wurde die Frage untersucht, um welche Art von Krankenhausaufenthalt, ambulant oder stationär, es sich bei Patienten mit *MRSA*-Erstnachweis in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm zum Zeitpunkt des Erstnachweises handelte.

Tab. 8: Anzahl der ambulanten (amb) und stationären (stat) Aufenthalte bzw. prozentuale Verteilung der ambulanten (amb (%)) und stationären (stat (%))Aufenthalte bei Patienten mit einem Erstabstrich eines *Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

	amb	stat	amb (%)	stat (%)
2002	29	82	26	74
2003	28	61	31	69
2004	26	68	28	72
2005	22	78	22	78
2006	9	37	20	80

Bei 69-80% der Patienten mit *MRSA*-Erstnachweis in den Jahren 2002 bis Ende Mai 2006 handelte es sich um einen stationären Krankenhausaufenthalt, bei 20% - 31% handelte es sich um einen ambulanten Aufenthalt.

Der Verlauf über die Jahre brachte keine großen Veränderungen mit sich. Die Zahlen hielten sich relativ konstant.

3.2.3 Lokalisation des *MRSA*-Erstnachweises

Erstnachweise von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* wurden an folgenden Lokalisationen beim Patienten gefunden:

Tab. 9: Absolute Verteilung der Lokalisation der Erstdiagnose von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

Abstrich von/an	2002	2003	2004	2005	2006
Anus praeter	1	0	1	0	0
Auge	2	4	3	4	1
Blutkultur	4	3	3	2	3
Bronchialsystem	3	0	4	2	1
Drainage	0	1	2	3	0
Galle	1	1	0	0	0
Haut	2	4	3	4	2
intraoperativ	4	7	7	3	3
Katheter	0	0	1	0	0
Liquor	1	0	0	0	0
Nase	6	9	7	11	3
Ohr	1	2	4	1	2
Perkutane Endoskopische Gastrostomie	0	0	1	1	0
Perianal	1	1	2	0	0
Pleura	0	0	0	1	0
Punktat	1	0	0	0	0
Rachen	5	10	4	5	5
Sputum	2	8	1	6	4
Tracheal	11	3	3	6	3
Urethra Abstrich	0	1	0	0	0
Urin Dauerkatheter	5	5	7	5	1
Urin Einmalkatheter	0	0	1	1	0
Mittelstrahlurin	2	2	6	3	0
Vaginal	1	1	1	1	1
Wunde	56	27	32	38	16
ZVK	2	0	1	3	1

Da diese Tabelle sehr detailfreudig ist, wurden bestimmte Lokalisationen zu Kategorien zusammengefasst:

- Devices (Dauerhafte Verweilmaterialien im Patienten): Drainage, Katheter, PEG, ZVK
- Harnwege: Urethraabstrich, Urin

- Perianal/Genital: Anus praeter, Perianalabstrich, Vaginalabstrich
- Materialien des Respirationstraktes: Bronchialsekret, Pleurapunktat, Rachenabstrich, Sputum, Trachealsekret
- Sonstiges: Auge, Galle, Liquor, Ohrabstrich
- Wunden: intraoperativer Abstrich, Punktat, Wundabstrich

Tab. 10: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Erstdiagnose von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

	2002	2003	2004	2005	2006
Blutkultur	4%	3%	3%	2%	7%
Devices	2%	1%	5%	7%	2%
Hautabstrich	2%	4%	3%	4%	4%
Nasenabstrich	5%	10%	7%	11%	7%
Perianal/Genital	3%	2%	4%	1%	2%
Materialien des Respirationstraktes	19%	24%	13%	20%	28%
Sonstiges	5%	8%	7%	5%	7%
Harnwege	6%	9%	15%	9%	2%
Wunden	55%	38%	41%	41%	41%

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Erstabstriche von Nase, Respirationstrakt, Harnwege und Wundtrakt.

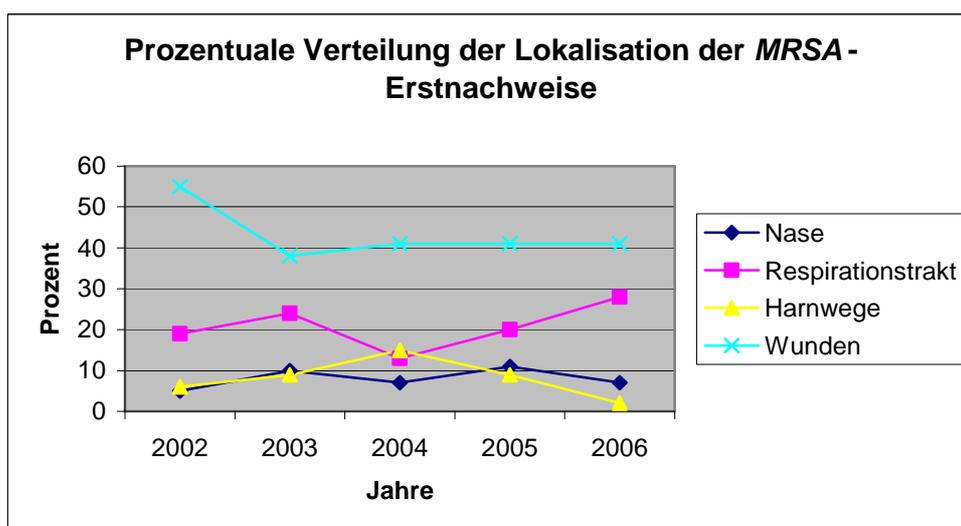


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Lokalisation Nase, Respirationstrakt, Harnwege, Wunden der Erstdiagnose von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

3.2.4 Anzahl der Erstabstriche

Bei mehreren Patienten kam es vor, dass am Tag des Erstnachweises von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)*, der Keim nicht nur an einer Lokalisation gefunden wurde, sondern an mehreren Stellen nachgewiesen werden konnte.

Tab. 11: Anzahl der Erstabstriche bei Patienten mit Erstnachweis von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

Nachweis an Entnahmeorten	1	2	3	4	5	6
2002	102	8	0	0	0	1
2003	72	10	5	2	0	0
2004	87	4	2	1	0	0
2005	83	13	2	2	0	0
2006	39	5	1	1	0	0

Bei 81% bis 93% der Patienten mit Erstnachweis von *Methicillin-resistentem S. aureus* in den Jahren 2002 bis 2006 wurde *MRSA* in nur einem Untersuchungsmaterial nachgewiesen. vier bis 13 Prozent hatten zwei Erstabstriche, null bis sechs Prozent hatten drei Erstabstriche, vier, fünf und sechs Erstabstriche gab es sehr wenig (vier und sechs) bzw. überhaupt nicht (fünf).

3.2.5 Anzahl der Abstriche auf *MRSA*

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Anzahl der Abstriche, die bei Patienten entnommen wurden, um zu überprüfen, ob sie mit *Methicillin-resistentem S.aureus (MRSA)* befallen sind.

Relevant waren dabei die Anzahl der Abstriche insgesamt und die Anzahl der positiven Abstriche.

Tab. 12: Anzahl der *MRSA*-Abstriche insgesamt bei Patienten mit Erstabstrich von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm, Mindest- (min), Maximal- (max) und Mittelwert (mittel) und Standardabweichung (SD)

	2002	2003	2004	2005	2006
min	1	1	1	1	1
max	136	125	96	69	47
mittel	22,2	18,0	17,7	14,6	10,8
SD	27,8	20,5	19,9	15,6	10,8

Tab. 13: Anzahl der positiven *MRSA*-Abstriche bei Patienten mit Erstabstrich von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm, Mindest - (min), Maximal – (max) und Mittelwert (mittel) und Standardabweichung (SD)

	2002	2003	2004	2005	2006
min	1	1	1	1	1
max	38	39	34	41	13
mittel	4,5	6,1	5,2	4,8	3,7
SD	6,0	8	6,4	6,4	3,5

Während sich die Anzahl der Positivabstriche im Beobachtungszeitraum relativ konstant bei fünf hielt, nahm die Anzahl der Gesamtabstriche von rund 22 auf elf ab.

Der Anteil der Positivabstriche an den Gesamtabstrichen nahm damit von 2002 bis 2006 von rund 20% auf 34% zu.

3.2.6 Dauer der Kolonisation mit *MRSA*

Die Dauer wird in Monaten angegeben, wobei ein Monat 30,4 Tagen entspricht.

Dieses Entsprechen entsteht durch die Annahme, dass ein Jahr 365 Tage und zwölf Monate hat ($365/12 = 30,4$).

Tab. 14: Dauer der Kolonisation mit *MRSA* in Monaten bei Patienten mit Erstnachweis von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm, Mindest – (min), Maximal – (max) und Mittelwert (mittel) und Standardabweichung (SD)

Monate	2002	2003	2004	2005	2006
min	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
max	39,18	36,05	20,3	13,7	4,44
mittel	1,86	3,13	1,93	1,1	0,39
SD	5,19	7,39	4,4	2,45	0,75

Um die Dauer der Kolonisation mit *Methicillin-resistentem S. aureus* richtig beurteilen zu können, muss die Dauer der Abstrichreihe mit hinzugezogen werden.

Tab. 15: Dauer der Abstrichreihe in Monaten bei Patienten mit Erstdnachweis von *Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA)* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm, Mindest- (min), Maximal- (max) und Mittelwert (mittel) und Standardabweichung (SD)

	2002	2003	2004	2005	2006
min	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
max	50,79	36,35	26,05	14,21	4,44
mittel	8,42	5,45	4,38	1,64	0,77
SD	13,9	8,75	6,48	2,77	0,99

Aus dem Vergleich der Mittelwerte von „Dauer der Abstrichreihe“ und „Dauer der Kolonisation“ mit *MRSA* ergibt sich, dass im Mittel, die Dauer der Abstrichreihe länger als die Dauer der Kolonisation mit *MRSA* ist.

3.3 Kolonisationsdaten

In den Jahren 2002 bis 2006 wurde *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)* am Universitätsklinikum Ulm an insgesamt 29 unterschiedlichen Lokalisationen nachgewiesen.

Da es sich um sehr viele Lokalisationen handelt, wurden bestimmte Orte zu Kategorien zusammengefasst, ähnlich wie im Abschnitt Abstrichdaten – Lokalisation des Erstabstriches:

- Perianal/Genital: Anus praeter, Penis, Perianal, Stuhl, Vaginal
- Respirationstrakt: Bronchial, Pleura, Rachen, Sputum, Tracheal
- Sonstiges: abdominal, Auge, Galle, Liquor, Ohr
- Harnwege: Urethraabstrich, Urin, Urin Katheter
- Wunden: intraoperativ, Punktat, Wunde
- Devices (Dauerhafte Verweilmaterialien im Patienten): Drainage, Katheter, PEG, ZVK

Tab. 16: Anzahl der *Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA)*-Patienten, bei denen Abstriche von/auf verschiedene Materialien/Lokalisationen genommen wurden, absolut und (prozentual), und Anzahl der davon positiven Patienten, absolut und (prozentual) und jeweils die Mittelwerte davon am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2002 bis 2006

Abstrich von/auf		2002	2003	2004	2005	2006	Mittelwert
Blutkultur	Anzahl untersuchte Patienten	39 (35%)	28 (31%)	21 (22%)	27 (27%)	11 (24%)	25,2 (28%)
	davon positiv	7 (18%)	9 (32%)	7 (33%)	4 (15%)	3 (27%)	6 (25%)
Devices	Anzahl untersuchte Patienten	27 (24%)	14 (16%)	26 (28%)	18 (18%)	5 (11%)	18 (19%)
	davon positiv	7 (26%)	7 (50%)	12 (46%)	11 (61%)	2 (40%)	7,8 (45%)
Harnwege	Anzahl untersuchte Patienten	45 (41%)	33 (37%)	32 (34%)	39 (39%)	19 (41%)	33,6 (38%)
	davon positiv	8 (18%)	12 (36%)	14 (44%)	11 (28%)	2 (11%)	9,4 (27%)
Haut	Anzahl untersuchte Patienten	62 (56%)	52 (58%)	36 (38%)	35 (35%)	6 (13%)	38,2 (40%)
	davon positiv	22 (35%)	21 (40%)	8 (22%)	15 (43%)	2 (33%)	13,6 (35%)
Nase	Anzahl untersuchte Patienten	80 (72%)	71 (80%)	68 (72%)	79 (79%)	32 (70%)	66 (75%)
	davon positiv	40 (50%)	55 (77%)	38 (56%)	50 (63%)	21 (66%)	40,8 (62%)
Perianal/Genital	Anzahl untersuchte Patienten	64 (58%)	48 (54%)	55 (59%)	64 (64%)	31 (67%)	52,4 (60%)
	davon positiv	17 (27%)	24 (50%)	22 (40%)	28 (44%)	14 (45%)	21 (41%)
Respirationstrakt	Anzahl untersuchte Patienten	84 (76%)	71 (80%)	69 (73%)	78 (78%)	33 (72%)	67 (76%)
	davon positiv	37 (44%)	41 (58%)	31 (45%)	42 (54%)	20 (61%)	34,2 (52%)
Sonstiges	Anzahl untersuchte Patienten	27 (24%)	26 (29%)	21 (22%)	20 (20%)	7 (15%)	20,2 (22%)
	davon positiv	10 (37%)	13 (50%)	7 (33%)	9 (45%)	4 (57%)	8,6 (45%)
Wunden	Anzahl untersuchte Patienten	81 (73%)	54 (61%)	62 (66%)	61 (61%)	24 (52%)	56,4 (63%)
	davon positiv	74 (91%)	45 (83%)	50 (81%)	53 (87%)	19 (79%)	48,2 (84%)

Die meisten Patienten wurden auf *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* im Respirationstrakt (76%), in der Nase (75%), in Wunden (63%) und in der Perianal-/Genitalgegend (60%) hin untersucht.

Abstriche von dauerhaften Verweilmaterialien im Körper (Devices) (19%), Sonstigem (22%) und Untersuchungen auf *MRSA*-Bakteriämie (28%) wurden dagegen selten durchgeführt.

Die meisten positiven Ergebnisse erhielt man bei Abstrichen von Wunden (84%), Nase (62%) und dem Respirationstrakt (52%).

3.4 Klinischer Verlauf

In diesem Abschnitt wird betrachtet, wie viele der Patienten nachhaltig saniert werden konnten und ob es Patienten gab, die aufgrund von *MRSA* verstarben.

3.4.1 Erfolg von Sanierungsmaßnahmen

Abbildung 6 zeigt, bei wie vielen Patienten ein Kontrollabstrich an der Primärlokalisierung genommen wurde.

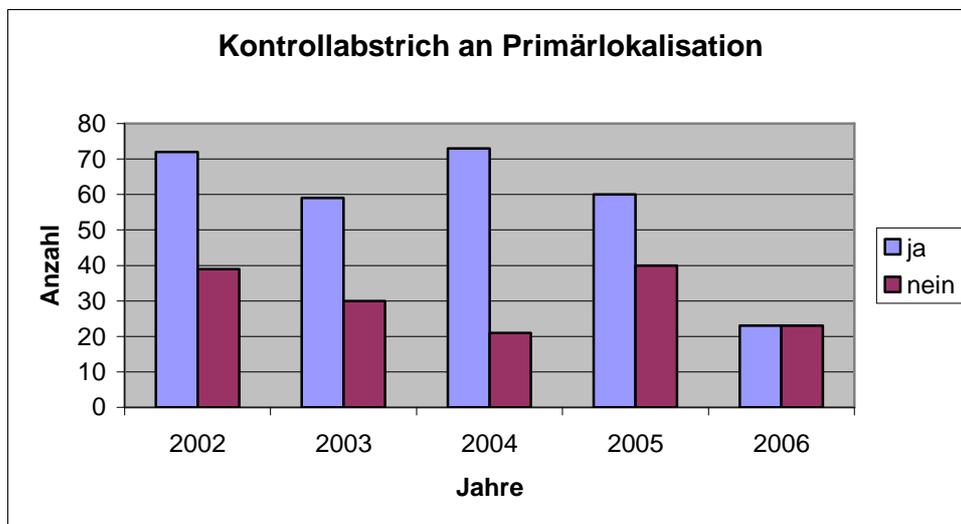


Abb. 6: Kontrollabstrich an Primärlokalisierung bei Patienten mit Erstnachweis von *Methicillin-resistentem S. aureus* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm entnommen (ja), nicht entnommen (nein)

Tabelle 17 geht noch weiter ins Detail und gibt an, wie viele Kontrollabstrichrunden beim jeweiligen Patienten durchgeführt wurden. Kontrollabstrichrunde bedeutet, es werden Abstriche von Nase, Rachen, Perianal und der Primärlokalisierung genommen.

Nach den Maßgaben des Robert Koch Institutes sollen drei Abstrichrunden durchgeführt werden. Wenn sich diese alle als negativ herausstellen, dann kann man von einer Sanierung des Patienten sprechen.

Tab. 17: Kontrollabstrichrunden 0 bis 3 durchgeführt an Patienten mit Erstdnachweis von *Methicillin-resistentem S. aureus* in den Jahren 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm

	2002	2003	2004	2005	2006
0	58,6%	56,2%	47,9%	54,0%	58,7%
1	16,2%	11,2%	17,0%	14,0%	17,4%
2	1,8%	10,1%	8,5%	4,0%	17,4%
3	23,4%	22,5%	26,6%	28,0%	6,5%

Im Allgemeinen wurden bei mehr als der Hälfte der *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* positiven Patienten keine vollständigen Abstrichrunden durchgeführt.

Drei vollständige Abstrichrunden waren nur bei rund 20% der MRSA-Patienten zu verzeichnen.

3.4.2 Verlauf bei Patienten mit *MRSA*-Bakteriämie

Bei sieben Prozent der Patienten wurde ein *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)* in einer Blutkultur nachgewiesen. Durchschnittlich 40% dieser Patienten verstarben in unmittelbarem Zusammenhang mit dieser Episode. Auch wenn bei einem Teil der Patienten mit Sicherheit weitere Faktoren zum ungünstigen Verlauf beigetragen haben, kann davon ausgegangen werden, dass die *MRSA*-Sepsis ursächlich am Versterben mit beteiligt war.

Tab. 18: Klinischer Verlauf bei Patienten mit Nachweis eines *Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA)* in der Blutkultur im Klinikum in den Jahren 2002 bis 2006

Jahre	<i>MRSA</i> in der Blutkultur	Verstorben
2002	7	57%
2003	9	33%
2004	7	29%
2005	4	50%
2006	3	33%

3.5 Langzeitpatienten

Es werden die Besiedlungsdauer, das Risikofaktorprofil und der klinische Verlauf der Patienten betrachtet, die mindestens zwölf Monate mit *MRSA* im Beobachtungszeitraum am Klinikum Ulm infiziert bzw. besiedelt waren.

19 Langzeitpatienten befanden sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes am Universitätsklinikum Ulm.

3.5.1 Besiedlungsdauer

In diesem Abschnitt wird die Frage beantwortet, wie lange die *MRSA*-Langzeitpatienten mit *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* befallen waren.

Am 04.05.2007 wurde in einer abschließenden Betrachtung geprüft, ob in der Zwischenzeit neue positive Abstriche von Langzeitpatienten vorlagen.

Tab. 19: Besiedlungsdauer in Monaten bei *MRSA*-Langzeitpatienten am Klinikum Ulm mit Erstnachweis im Zeitraum Januar 2002 bis Ende Mai 2006

<i>MRSA</i> -Langzeitpatienten Nr.	Besiedlungsdauer in Monaten
1	24,7
2	13,65
3	12,3
4	17,93
5	48,82
6	14,18
7	24,44
8	44,64
9	30,86
10	26,32
11	13,75
12	22,11
13	14,8
14	20,3
15	30,96
16	24,51
17	16,1
18	14
19	21,14

Im Durchschnitt war eine *MRSA*-Besiedlung für einen Zeitraum von 22,9 Monaten nachweisbar. Der Patient mit der kürzesten Besiedlungsdauer war 12,3 Monate kolonisiert und der Patient, der am längsten betroffen war, 48,8 Monate.

3.5.2 Risikofaktorprofil

Die *MRSA*-Langzeitpatienten wiesen ein bestimmtes Risikofaktorprofil auf.

Zu der Kategorie „Fremdkörper vorhanden“ wurden unter anderem gezählt, ob Katheter, PEG-Anlagen, Herzschrittmacher oder Osteosynthesematerial beim Patienten vorhanden waren.

Tab. 20: Risikofaktorprofil der *MRSA*-Langzeitpatienten am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2002 bis 2006 (pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit)

Patient	Ampu- tation	Diabetes mellitus	Dialyse- pflichtig	Fremd- körper vorhanden	Immun- suppri- miert	Para- plegie	pAVK	Verlet- zung der Haut
1	x						x	x
2	x	x	x				x	
3			x	x				
4	x			x			x	
5	x	x	x	x			x	
6							x	x
7			x	x		x		x
8				x				
9				x				
10				x				
11				x		x		
12	x	x					x	
13				x				
14					x			x
15				x				
17						x		x
18								x
19			x					x

Die Abstriche von Langzeitpatient 16 wurden nicht im Universitätsklinikum Ulm genommen, sondern in einem externen Haus. Deswegen konnten keine Informationen im Hinblick auf Risikofaktoren gefunden werden.

Jeder der anderen Langzeitpatienten wies mindestens einen Risikofaktor auf.

Ein Drittel zeigte einen Risikofaktor, ein weiteres Drittel zwei Risikofaktoren und drei bis fünf Risikofaktoren waren bei dem letzten Drittel der Langzeitpatienten zu finden.

3.5.3 Klinischer Verlauf

Es kam bei den Langzeitpatienten am Universitätsklinikum Ulm im Verlauf ihrer Kolonisation mit *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* zu Infektionen.

In 15 Fällen handelt es sich um wahrscheinliche (*MRSA*-Nachweis in einer Wunde, im Urin, von einem ZVK, während einer Operation) und in fünf Fällen um sichere Infektionen (Bakteriämie).

Tab. 21: Lokalisationen an denen die *MRSA*-Langzeitpatienten wahrscheinlich (Wunde, Urin, ZVK, intraoperativ) und sicher (Blut) im Laufe ihrer Kolonisation infiziert waren

Patient	Wunde	Urin	ZVK	intraoperativ	Blut
1	x				
2	x				
3		x			
4	x				
5	x		x		x
6	x				
7	x			x	x
9					x
11	x				
12					x
13	x				x
15		x			
16				x	
18	x			x	
19		x			

Am 04.05.2007 wurde geprüft, ob *MRSA*-Langzeitpatienten verstorben waren oder ob bei einigen eventuell neue Abstriche mit positivem Ergebnis genommen wurden.

Tab. 22: am 04.05.2007 erhobener Status von den *MRSA*-Langzeitpatienten am Klinikum Ulm von Januar 2002 bis Ende Mai 2006

Patient	verstorben	weitere Abstriche
1	x	
2	x	
5		x
8		x
11	x	
15		x
16		x
19		x

16% der Langzeitpatienten waren in der Zwischenzeit im Krankenhaus verstorben.

Dies ließ sich aus medizinischen Dokumenten, wie z.B. Arztbriefen schließen.

Weitere positive Abstriche wurden bei 26% der Langzeitpatienten nachgewiesen.

48% der Langzeitpatienten wurden bis zum Mai 2007 nicht erneut im Klinikum Ulm betreut.

3.6 Pulsfeldgelelektrophorese

3.6.1 Auswertung der Pulsfeldgelelektrophorese

Mit der Pulsfeldgelelektrophorese sollte untersucht werden, ob ein Langzeitpatient mit einem oder mehreren *MRSA*-Stämmen kolonisiert war.

Bei 18 der 19 Langzeitpatienten wurde die Pulsfeldgelelektrophorese durchgeführt.

Bei Langzeitpatient 2 konnte sie nicht durchgeführt werden, weil in der Stammbank des Hygieneinstituts nur ein Isolat von diesem Patienten vorhanden war.

67% der Langzeitpatienten waren immer mit demselben Stamm besiedelt.

Bei 28% der Langzeitpatienten zeigten sich noch weitere Stämme.

Tab. 23: Pulsfeldgelelektrophorese bei *MRSA*-Langzeitpatienten von 2002 bis 2006 am Klinikum Ulm (*MRSA* = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)

Patient	Anzahl <i>MRSA</i> -Stämme
1	2
3	1
4	2
5	1
6	3
7	2
8	1
9	1
10	2
11	1
12	1
13	1
14	1
15	1
16	1
17	1
18	1
19	1

3.6.2 Exemplarische Einzelverläufe bei langzeitbesiedelten *MRSA*-Patienten

Im Folgenden werden die PFGE-Gele näher erläutert.

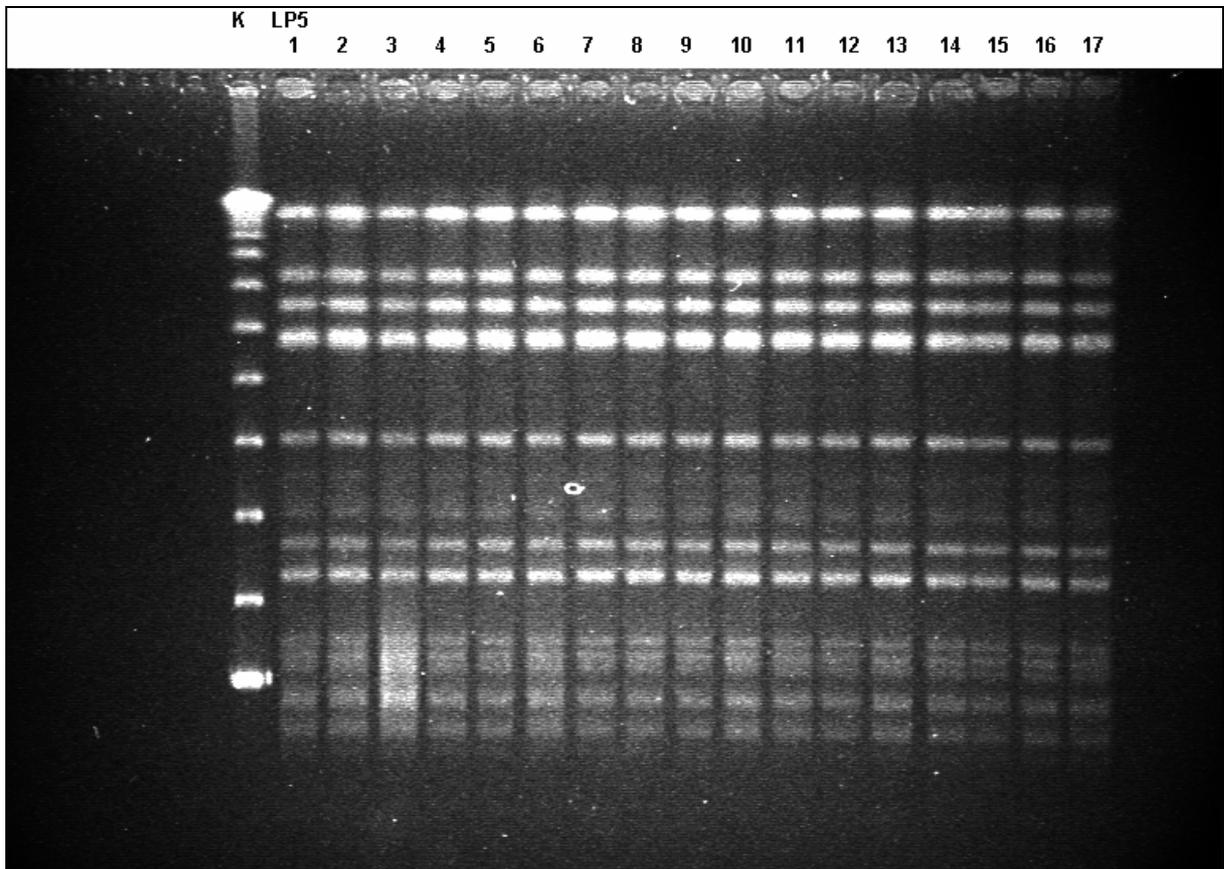


Abb. 7: 3. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von 17 *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 5 (LP5), K=Kontrolle

Hier wird exemplarisch der Fall eines Patienten dargestellt, der über einen Zeitraum von 39,18 Monaten mit einem einzigen Stamm an sieben Lokalisationsorten besiedelt war.

Tab. 24: Legende zum 3. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von 17 *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 5 (LP5)

Langzeitpatient	Isolat	Datum	Lokalisation	Stamm
LP5	1	17.12.2002	Nase	A
	2	17.12.2002	Wunde	A
	3	13.01.2003	Blut	A
	4	31.05.2004	Nase	A
	5	04.06.2004	ZVK	A
	6	05.06.2004	Nase	A
	7	05.06.2004	Perianal	A
	8	07.06.2004	Rachen	A
	9	07.02.2006	Wunde	A
	10	10.02.2006	Rachen	A
	11	16.02.2006	Nase	A
	12	16.02.2006	Perianal	A
	13	20.02.2006	Intraoperativ	A
	14	25.02.2006	Wunde	A
	15	06.03.2006	Wunde	A
	16	10.03.2006	Wunde	A
	17	21.03.2006	Wunde	A

Im klinischen Verlauf kam es zu mehreren Infektionen. Dies war mit Sicherheit der Fall im Januar 2003 (Septikämie), im Juni 2004 (ZVK-Infektion), sowie im Februar 2006 (Wundinfektion).

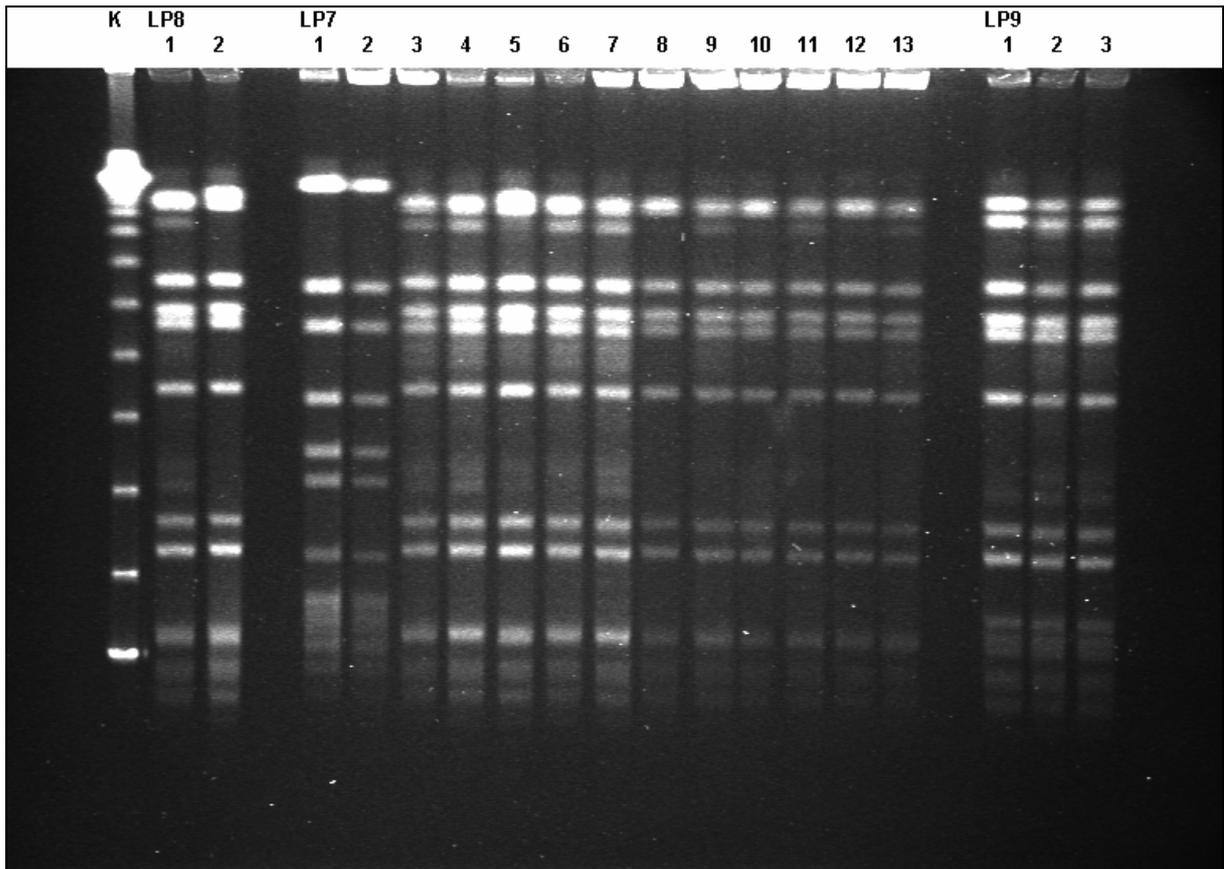


Abb. 8: 4. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von mehreren *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 8 (LP8), des Langzeitpatienten 7 (LP7) und des Langzeitpatienten 9 (LP9), K=Kontrolle

In Abbildung 8 lassen sich mehrere Beobachtungen zeigen.

Zum einen lässt sich an Langzeitpatient 7 der Fall einer Besiedlung mit zwei Stämmen darstellen.

Obwohl die Isolate 2 und 3 an der gleichen Lokalisation (Wunde) abgenommen wurden, gehören sie unterschiedlichen Stämmen an. Während des knappen Jahres, das zwischen den Abnahmedaten der Isolate 2 und 3 liegt, kam es möglicherweise zu einem Wechsel des *MRSA*-Stammes.

Tab. 25: Legende zum 4. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von mehreren *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 8 (LP8), des Langzeitpatienten 7 (LP7) und des Langzeitpatienten 9 (LP9)

Langzeitpatient	Isolat	Datum	Lokalisation	Stamm
LP8	1	12.04.2003	Sputum	A
	2	11.04.2006	Rachen	A'
LP7	1	07.03.2003	Rachen	A
	2	16.05.2003	Wunde	A
	3	12.05.2004	Wunde	B
	4	15.06.2004	Rachen	B
	5	15.06.2004	Haut	B'
	6	29.06.2004	Rachen	B
	7	03.07.2004	Rachen	B
	8	06.07.2004	Wunde	B'
	9	08.07.2004	Rachen	B
	10	13.07.2004	intraoperativ	B'
	11	10.11.2004	Haut	B
	12	15.03.2005	Wunde	B'
	13	17.03.2005	Wunde	B
LP9	1	31.07.2003	Blut	A
	2	03.08.2003	Nase	A
	3	22.02.2006	Nase	A

Langzeitpatient 7 kann zum anderen aber auch als Beispiel für das Auftreten eines Subtyps verwendet werden.

Den Isolaten 5, 8, 10 und 12 fehlt eine Bande im Gegensatz zum ursprünglichen Stamm. Im Laufe der Zeit kann sich also ein Stamm auch verändern.

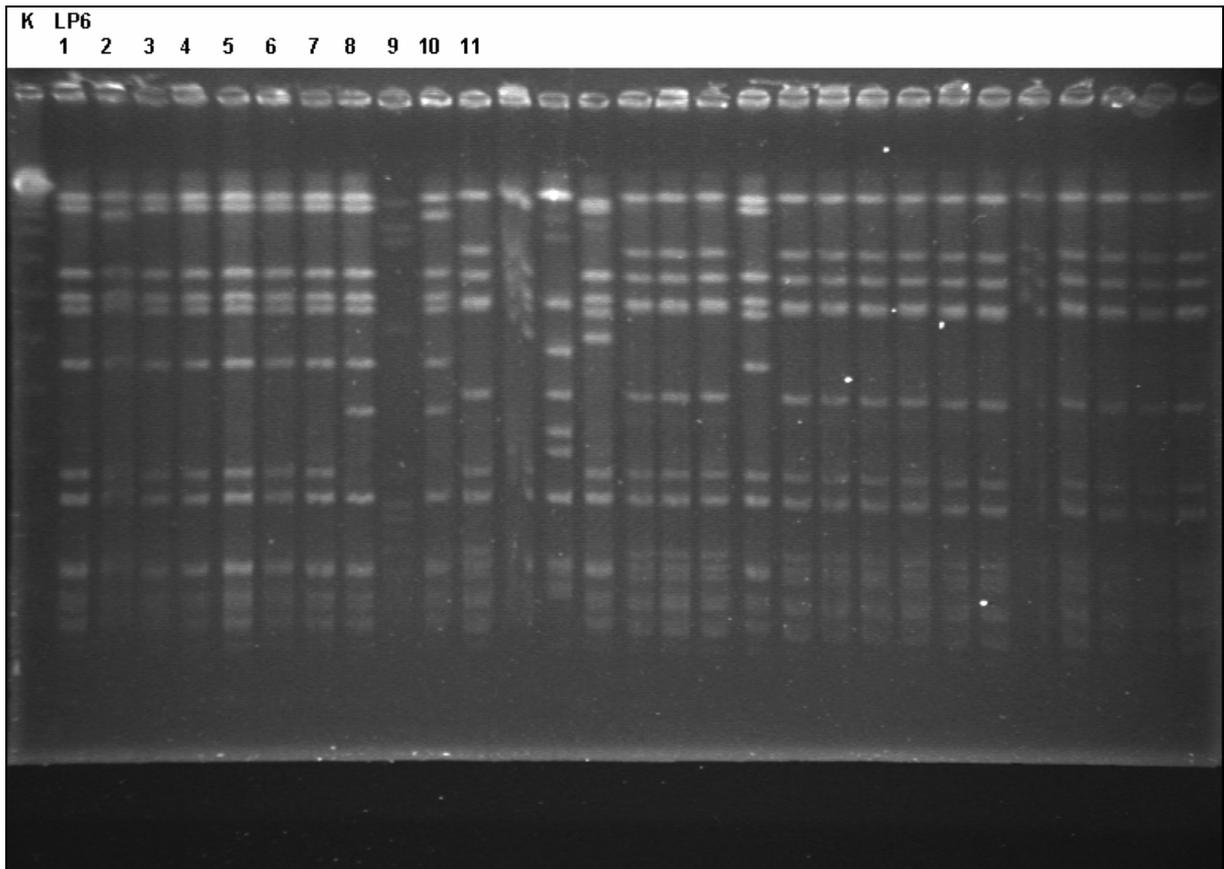


Abb. 9: 9. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von elf *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 6 (LP6), K=Kontrolle

Langzeitpatient 6 zeigt als einziger den Fall der Besiedlung mit drei Stämmen.

Tab. 26: Legende zum 9. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von 11 *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 6 (LP6)

Langzeitpatient	Isolat	Datum	Lokalisation	Stamm
LP6	1	18.01.2003	Wunde	A
	2	18.03.2003	Wunde	A
	3	18.03.2003	Vaginal	A
	4	15.07.2003	Wunde	A
	5	15.07.2003	Perianal	A
	6	15.07.2003	Haut	A
	7	18.03.2004	Nase	A
	8	16.03.2004	Nase	A'
	9	16.03.2004	Wunde	B
	10	22.03.2004	Wunde	A
	11	22.03.2004	Nase	C

An einem Tag (16.03.2004 bzw. 22.03.2004) konnten an zwei Lokalisationen (Nase und Wunde) zwei Stämme nachgewiesen werden.

Bemerkenswert ist dabei noch, dass innerhalb von sieben Tagen an einer Lokalisation (Nase bzw. Wunde) zwei Stämme isoliert wurden.

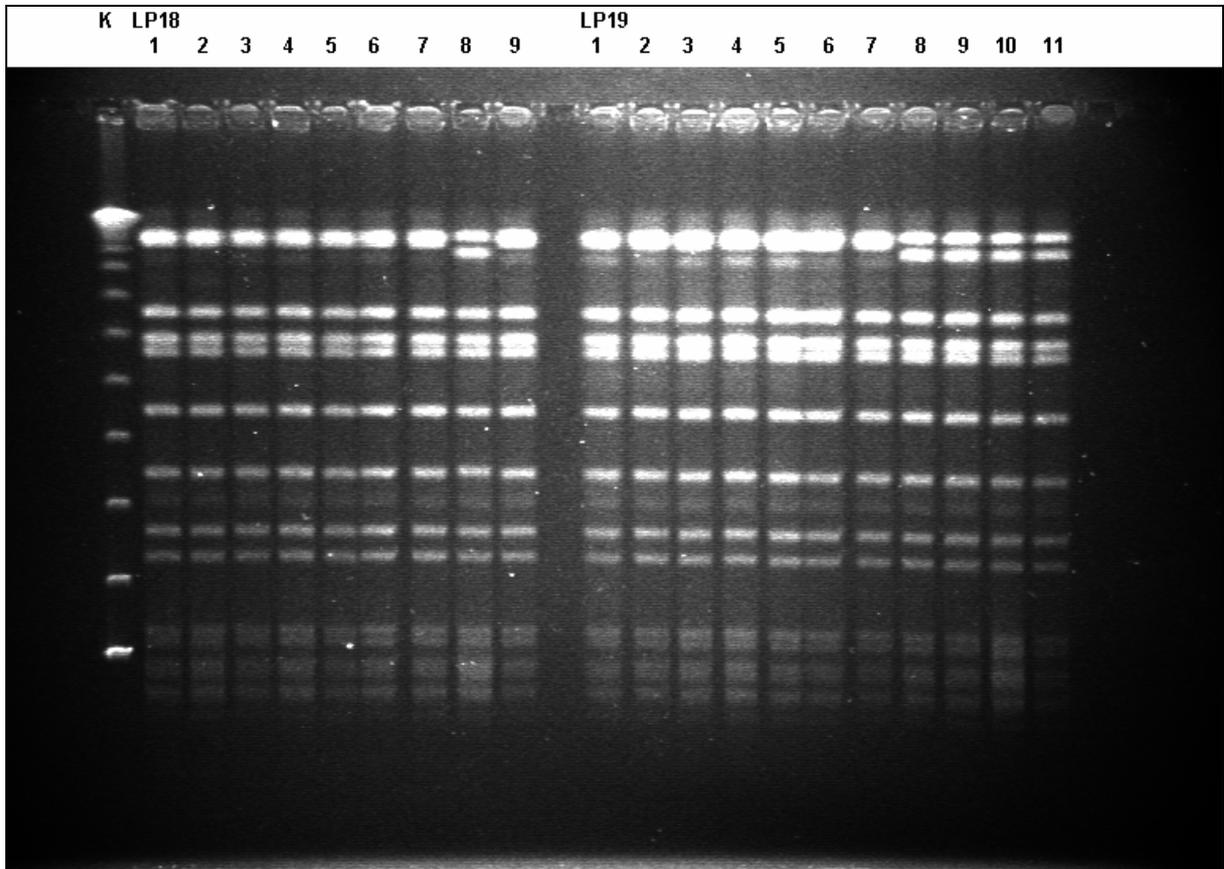


Abb. 10: 5. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von mehreren *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 18 (LP18) und Langzeitpatienten (LP19), K=Kontrolle

Exemplarisch wird hier der Fall gezeigt, dass zwei Patienten mit dem gleichen Stamm kolonisiert sind.

Tab. 27: Legende zum 5. Pulsfeldgelelektrophorese-Gel von mehreren *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Isolaten des Langzeitpatienten 18 (LP18) und Langzeitpatienten 19 (LP19)

Langzeitpatient	Isolat	Datum	Lokalisation	Stamm
LP18	1	20.12.2004	Wunde	A
	2	23.12.2004	Nase	A
	3	23.12.2004	Rachen	A
	4	04.01.2005	Rachen	A
	5	03.06.2005	intraoperativ	A
	6	01.10.2005	Wunde	A
	7	08.02.2006	Wunde	A
	8	15.02.2006	Wunde	A'
	9	17.02.2006	Wunde	A
LP19	1	22.03.2005	Mittelstrahlurin	A
	2	21.06.2005	Mittelstrahlurin	A
	3	30.09.2005	Nase	A
	4	11.10.2005	Rachen	A
	5	11.10.2005	Perianal	A
	6	06.02.2006	Nase	A
	7	10.02.2006	Perianal	A
	8	11.05.2006	Nase	A'
	9	11.05.2006	Rachen	A'
	10	11.05.2006	Perianal	A'
	11	11.05.2006	Wunde	A'

Beide Patienten lagen zur Zeit ihres Erstabstriches auf der Chirurgie.

Nicht nur örtlich, sondern auch zeitlich lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Patienten herstellen. Beide befanden sich Ende September/Anfang Oktober 2005 in der Klinik.

4 Diskussion

In Deutschland ist ein überdurchschnittlicher Anstieg von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* in den letzten Jahren zu vermerken.

Während 1990 der Anteil von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* an allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten noch bei 1,7 Prozent lag, betrug er im Jahr 1998 bereits 15,2 Prozent und 2004 über 20 Prozent (45). Dies entspricht einem rasanten Zuwachs von sechs Prozent jährlich. Diese Entwicklung gilt es aufzuhalten, denn durch *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* ergeben sich vielfältige Probleme.

Für den *MRSA*-Patienten resultiert aus der Kolonisation mit *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)* ein längerer Krankenhausaufenthalt (66; 10; 12) und im Falle einer Infektion eine höhere Morbidität und Mortalität (67; 11; 32; 14; 82; 63).

Für den Mitpatienten besteht die Gefahr sich mit *MRSA* anzustecken, entweder direkt oder beispielsweise durch die Hände des medizinischen Personals als Vektor (76).

Das Auftreten von *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* ist aber auch mit ökonomischen Belastungen verbunden.

4.1 Ökonomische Aspekte von *MRSA* (nach 81)

Durch *MRSA* ergeben sich betriebswirtschaftliche, volkswirtschaftliche und ideelle Kosten.

1. Betriebswirtschaftliche Kosten

Sie entstehen dem Krankenhausbetreiber.

Definiert sind sie als Verbrauch von Gütern und Dienstleistungen für die Herstellung von betrieblichen Leistungen und die Aufrechterhaltung der dafür erforderlichen Kapazitäten.

Dieser Verbrauch lässt sich durch Geldeinheiten quantitativ ausdrücken und kann somit als bewertet bezeichnet werden.

Einen Teilbereich der betriebswirtschaftlichen Kosten bilden die Opportunitätskosten.

Sie sind die Differenz zwischen den Kosten der alternativen Möglichkeiten, die einem Krankenhausträger bei einer Entscheidung zur Verfügung stehen.

Betriebswirtschaftlich werden die Kosten für *MRSA* durch die folgenden vier Punkte bedingt:

a) Erhöhung der Gesamtfektionsrate

Tritt in einem Krankenhaus endemisches *MRSA*-Vorkommen auf, dann erhöht sich die Fallzahl behandlungspflichtiger Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Infektionen (30).

b) Kosten für die Durchführung von Kontaktisolierung und Behandlung der Patienten mit *MRSA*-Kolonisation

Für die Kontaktisolierung werden Verbrauchsgüter, Personal, mikrobiologische Diagnostik, Substanzen zur Dekolonisationstherapie und Einzelzimmer benötigt. Die Kosten für Verbrauchsgüter und Personal belaufen sich bei einer Einschleusungsfrequenz von 25- bis 50-mal pro Tag laut Jernigan et al. auf 25 bis 50 Euro (30). Durch die Verwendung eines eigentlich für einen Privatpatienten vorgesehenen Einzelzimmers bzw. eines Zweibettzimmers, welches aber durch einen einzelnen *MRSA*-Patienten allein belegt ist, können Kosten bis zu über 4000 Euro entstehen (44).

c) Kosten für nosokomiale Infektionen

Zu diesen im Krankenhaus erworbenen Infektionen durch *MRSA* zählen postoperative Wundinfektionen, Pneumonien und Septikämien.

Wundrevisionen, Beatmungspflichtigkeit und notwendige Aufenthalte auf der Intensivstation können die kostenintensiven Folgen dieser Infektionen sein.

Nosokomiale Infektionen sollten in den meisten Fällen antibiotisch behandelt werden.

Patienten mit nosokomialen Infektionen haben statistisch eine längere Krankenhausverweildauer, die für 95 Prozent der Zusatzkosten verantwortlich ist (32).

Die Kosten für die Antibiotikatherapie setzen sich nicht nur aus den Tagestherapiekosten zusammen, sondern auch aus den eventuell eingesparten Kosten, die aus einer früheren Entlassung resultieren. Patienten, die mit oralem

Linezolid behandelt werden, können durchschnittlich drei Tage früher das Krankenhaus verlassen als Patienten, die mit intravenösem Vancomycin therapiert werden (65).

Die Paul-Ehrlich Gesellschaft empfiehlt die *MSSA*-Sepsis mit Oxacillin oder Cefuroxim zu behandeln. Die Tagestherapiekosten liegen hier bei rund 58 Euro (57).

Die *MRSA*-Sepsis sollte nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit Vancomycin und Rifampicin therapiert werden. Hier liegen die Tagestherapiekosten bei rund 119 Euro (57), und damit um mehr als die Hälfte höher als bei der Behandlung der *MSSA*-Sepsis.

Nach der Einführung der Diagnosis Related Groups (DRG) spielen die Kosten durch nosokomiale *MRSA*-Infektionen eine Rolle für den Krankenhausträger, da die Zusatzkosten nicht länger durch die längere Krankenhausverweildauer kompensiert werden können.

Nach einer Schätzung von Wendt et al. entstehen dem Krankenhausträger durch einen Patienten mit einer nosokomialen *MRSA*-Infektion Kosten zwischen 5500 und 6000 Euro (78).

d) Kosten für Labordiagnostik

Die Kosteneffektivität von Labortests hängt von der Sensitivität, der Spezifität, der *MRSA*-Prävalenz, den Sachkosten und dem Zeitaufwand ab.

Eine hohe Sensitivität der Tests ist wichtig, um keine *MRSA*-Patienten zu übersehen. Tests mit niedriger Spezifität verursachen unnötige Kosten für Isolierung etc., weil auch Patienten, die eigentlich nicht *MRSA*-positiv sind, als *MRSA*-Patienten deklariert werden. Somit sollten möglichst Tests mit hoher Spezifität verwendet werden. Der Zeitaufwand für die Tests sollte möglichst gering gehalten werden, da, wenn man keine präventive Kontaktisolierung zu Grunde legt, ein hoher Zeitaufwand für die Tests mit einer deutlich höheren *MRSA*-Transmission vergesellschaftet ist (34). Für die Kosteneffektivität von Labortests ist eine hohe *MRSA*-Prävalenz im Krankenhaus zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme günstig.

Bei einer hohen *MRSA*-Prävalenz zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, können mehr Kontaktisolierungen vorgenommen werden und mehr nosokomiale

Infektionen verhindert werden und durch die ersparten Kosten, Labortests mit höheren Sachkosten benutzt werden.

Opportunitätskosten

Jernigan (30) und Chaix et al. (9) zeigten mit mathematischen Mitteln, dass sich durch die Einführung eines *MRSA*-Screenings Kosten sparen lassen.

Aber erst eine Untersuchung in einem 700 Betten Krankenhaus mit Schwerpunkt Traumatologie in Berlin konnte eine tatsächliche Abnahme der *MRSA*-Übertragung durch ein Screening Programm beweisen (79).

In dieser Studie wurde auch deutlich, dass es notwendig ist geeignete Risikogruppen zu definieren, die man dem Screening unterziehen möchte, damit die Kosten so niedrig wie möglich gehalten werden können.

Durch eine Sensitivitätsanalyse dieser Studie konnte ermittelt werden, ab wann ein Screening kosteneffektiv wird.

Es zeigte sich, dass sich ein Screening bereits bei einer *MRSA*-Prävalenz von 0,03 Prozent rentiert. Deswegen kann man unabhängig von den Kosten, die von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren, die Einführung eines Screenings als sinnvoll und kosteneffektiv bezeichnen.

2. Volkswirtschaftliche Kosten

Definiert sind sie als Kosten, die der Gemeinschaft entstehen, ohne dass derjenige, der die Kosten verursacht, für diese aufkommt.

Zu ihnen zählen die Kosten für nosokomial und ambulant erworbene Infektionen, die Kosten für zusätzliche Arbeitstage des Pflegepersonals (1,8 Arbeitstage einer Pflegekraft pro *MRSA*-Patient) und Kosten für die Verlängerung der Krankenhausverweildauer (18,1 Tage (77)).

Dazu müssen noch die Surveillance-Kosten, die Kosten für Screeningprogramme, Untersuchung und Behandlung von Personal, Auszahlungen von Lebensversicherungen, Renten- und Berufsunfähigkeitsversicherungen etc. gezählt werden.

Insgesamt gehen Wernitz et al. in Deutschland von 300 bis 350 Millionen volkswirtschaftlicher Kosten jährlich aus (80).

3. Ideelle Kosten

Dies sind Kosten, die sich nicht in Geldeinheiten quantitativ ausdrücken lassen.

Sie betreffen die *MRSA*-Patienten.

Nicht nur eine längere Krankenhausverweildauer und Unannehmlichkeiten durch die Kontaktisolierung, sondern auch eine erhöhte Morbidität und Mortalität resultieren für sie durch die Infektion bzw. Kolonisation mit *MRSA*. Das „Superbakterium“ verbreitet Angst und Unsicherheit in Laienkreisen.

Das Thema *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus* ist mittlerweile auch in den Laienmedien ein Thema geworden (4; 69; 74; 85). Angehörige bzw. Betroffene versuchen sich per Zeitung oder Internet über das Bakterium zu informieren. Wenn man beispielsweise in die Internetsuchmaschine Google „*MRSA*“ eingibt, erhält man 2 790 000 Treffer. Krankenhäuser versuchen dieser Angst der Laien entgegenzuwirken, indem sie als Kriterium für die Qualität ihres Hauses die Häufigkeit von nosokomialen Infektionen angeben (81). In dieser ist die Zahl der *MRSA*-Fälle enthalten.

Diese Daten werden jährlich in den Qualitätsberichten der Krankenhäuser veröffentlicht. Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) sammelt aus den verschiedensten Risikobereichen der Krankenhäuser diese Zahlen und errechnet daraus Referenzdaten für Deutschland. Zudem ist jedes Klinikum in Deutschland per Gesetz verpflichtet am BQS-Verfahren (Verfahren der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH), einer externen vergleichenden Qualitätssicherung teilzunehmen, so auch das Universitätsklinikum Ulm (6).

4.2 Management von *MRSA*-Patienten

Um das Problem *MRSA* in den Griff zu bekommen, wurden vom Robert Koch Institut Strategien zur Kontrolle festgelegt und erstmals 1999 im Merkblatt: „Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Stämmen (*MRSA*) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ herausgegeben (48). Seitdem erschien 2004 ein Ergänzungsblatt: „Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Stämmen (*MRSA*) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ (52). Jedes Jahr wird

im Epidemiologischen Bulletin die *MRSA*-Situation des letzten Jahres betrachtet und Ergänzungen zu den Empfehlungen hinzugefügt.

Die Grundpfeiler, auf denen diese Kontrollstrategien basieren, sind:

- Screening und Surveillance
- Geeignete Hygienemaßnahmen
- Sanierung von *MRSA*-Trägern
- Kontrollierter Einsatz von Antibiotika (53)

Besonders wichtig erscheint der Punkt Surveillance.

Die *MRSA*-Fälle im Krankenhaus sollten erfasst werden, damit die jeweilige *MRSA*-Situation beurteilbar ist (7).

Somit kann man:

- Cluster von *MRSA* erkennen
- die hausinterne Resistenzentwicklung und den Kolonisationsdruck quantifizieren
- Risikobereiche identifizieren
- das medizinische Personal und die Kostenträger für das Problem sensibilisieren (53).

Die Empfehlungen des RKI bilden die Grundlage des *MRSA*-Managements im Klinikum Ulm.

Die Hygiene- und Sanierungsmaßnahmen sind im Hygieneplan festgelegt, der allen Mitarbeitern des Klinikum Ulms zur Verfügung steht (siehe Anhang).

Die Punkte Screening und Surveillance werden wie folgt umgesetzt:

Screeningabstriche werden zunehmend bei Risikopatienten genommen.

Durch die am Uniklinikum Ulm verwendete Software „SAP Patient Management“ wird die Surveillance am Klinikum Ulm gewährleistet.

Dieses Programm ermöglicht es dem Klinikpersonal alle patientenrelevanten Informationen, auch den *MRSA*-Status an jedem Klinikarbeitsplatz einzusehen (59; 60).

Durch die gelbe Liste, die dem medizinischen Fachpersonal online zur Verfügung steht und die infektiologische Beratung der Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität wird der adäquate, kontrollierte und limitierte Einsatz von Antibiotika zu erreichen versucht. (24; 2)

4.3 Surveillance-Systeme (nach 22)

Um die *MRSA*-Situation genau überwachen zu können, wurden so genannte Surveillance Systeme eingeführt, die epidemiologische Daten liefern. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrer Zielsetzung.

4.3.1 Maßzahlen

Die Surveillance Systeme verwenden unterschiedliche Maßzahlen.

a) Anteil *MRSA/S.aureus*

Zum einen wird die alte konventionelle Maßzahl „Anteil *MRSA* an *S.aureus*“ in Prozent verwendet. Sie hat den Vorteil durch Labordaten einfach ermittelbar zu sein.

Aber durch sie können keinerlei Aussagen im Bezug auf die *MRSA*-Belastung für die Klinik gemacht werden. Auch kann keine Unterscheidung zwischen Infektionen und Kolonisationen getroffen werden. Die Einsendegewohnheiten der einzelnen Abteilungen/Krankenhäuser sind in dieser Maßzahl nicht enthalten.

b) *MRSA*-Inzidenz und *MRSA*-Inzidenzdichte

Die *MRSA*-Inzidenz bezieht sich auf 100 Patienten und die *MRSA*-Inzidenzdichte wird pro 1000 Patiententage angegeben.

Mit diesen Maßzahlen kann die *MRSA*-Belastung für die Klinik beschrieben werden.

Auch ist eine Unterscheidung zwischen Infektionen und Kolonisationen bzw. zwischen im Krankenhaus erworbenen und außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen/Besiedlungen möglich.

Der Einfluss der importierten Fälle auf das Infektionsrisiko und der Einfluss der Screening-Gewohnheiten der Abteilungen können mit diesen Werten nicht berücksichtigt werden.

c) Mittlere tägliche *MRSA*-Last und *MRSA*-Tage assoziierte *MRSA*-Rate

Die beiden Maßzahlen sind wie folgt definiert:

Mittlere tägliche *MRSA*-Last = $MRSA\text{-Tage} / \text{Patiententage} \times 100$

MRSA-Tage assoziierte *MRSA*-Rate = $\text{nosokomiale } MRSA\text{-Fälle} / MRSA\text{-Tage} \times 1000$.

4.3.2 Systeme

a) PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft) – Resistenzstudie (45)

Eines der Aufgaben der Arbeitsgemeinschaft „Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft ist es, im Abstand von mehreren Jahren über die Erreger- und Resistenzsituation im mitteleuropäischen Raum im Sinne einer Longitudinalstudie zu informieren.

Isolate von klinisch wichtigen Bakterien-Spezies werden in 20 bis 30 Laboratorien von Krankenhäusern der Maximalversorgung gesammelt, nach einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert (Mikrodilution nach DIN) und auf Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika getestet.

Dieses System verwendet als Maßzahl: Anteil *MRSA/S.aureus*, wobei bei *S. aureus* die Empfindlichkeit gegenüber Oxacillin geprüft wird.

b) GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) (25)

Dieses Surveillance System soll epidemiologische Daten zur Resistenzsituation in Deutschland erheben und auswerten. Einige mikrobiologische Institute deutscher Universitätskliniken, auch Ulm, steuern kontinuierlich Daten aus der Laborroutine bei, so dass eine zeitnahe Auswertung möglich ist.

Die Gesamtheit des klinischen Materials wird berücksichtigt und nach einheitlicher Methode (MHK = Minimale Hemmkonzentration) untersucht. Nur validierte Werte werden in das System aufgenommen.

Die Daten werden in Anteil *MRSA/S.aureus* angegeben.

c) EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) (18)

Die klinische und epidemiologische Resistenzentwicklung von wichtigen Erregern in Europa soll mit diesem System aufgezeigt werden.

Resistenzdaten von klinisch invasiven Isolaten aus über 1300 Laboratorien in 31 Ländern werden seit 1999 gesammelt.

Somit erhält man valide Werte für Orte und Zeiten, die sich gut vergleichen lassen. Als Maßzahl wird auch hier Anteil *MRSA/S.aureus* benutzt.

d) KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) (33)

Seit 1997 werden wichtige nosokomiale Indikatorinfektionen aus verschiedenen Risikobereichen des Krankenhauses in Deutschland erfasst.

Risikobereiche beziehen sich entweder auf bestimmte Patienten (z.B. NEO-KISS) oder auf spezielle Stationen (z.B. ITS-KISS).

Somit kann eine größere Aussagekraft der Surveillance-Daten erreicht werden. Es werden bei nosokomialen Infektionen auch die Resistenzen dokumentiert.

ITS-KISS

Dieses Modul erfasst die Infektionssituation auf Intensivstationen.

Seit 2003 gibt es die MRE Komponente, die zusätzlich *MRSA* kolonisierte und bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation infizierte Patienten erfasst.

Die *MRSA*-Situation wird hier per *MRSA*-Inzidenz und *MRSA*-Inzidenzdichte ausgedrückt.

MRSA-KISS

MRSA-Daten aus dem gesamten Krankenhaus werden gesammelt.

Kolonisationen, Infektionen, nosokomial und ambulant erworbene *MRSA* werden berücksichtigt.

Als Größen werden die Inzidenz, die Inzidenzdichte, die mittlere tägliche *MRSA*-Last und die *MRSA*-Tage-assoziierte *MRSA*-Rate bestimmt.

Somit können Aussagen gemacht werden, wie gut ein Krankenhaus mit seinem *MRSA*-Kolonisationsdruck umgehen kann.

Die einzelnen Krankenhäuser können miteinander verglichen werden. (5)

e) SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) (70)

Durch die Korrelation von Antibiotikaaanwendung und Resistenzentwicklung, die in diesem Surveillance System verwirklicht wird, soll der Antibiotikaverbrauch und das Infektionsmanagement verbessert werden.

Dazu werden die Resistenzsituation und der Antibiotikaverbrauch auf Intensivstationen erfasst.

Als *MRSA*-Maßzahl wird Anteil *MRSA/S.aureus* verwendet.

f) Zukünftige Surveillance Systeme

Die Daten der zukünftigen Surveillance Systemen sollten die Konsequenzen von *MRSA* im Krankenhaus beschreiben, damit Präventionsmaßnahmen eher bzw. besser eingesetzt werden können.

Deswegen sollte, wie in Ulm bereits seit langem umgesetzt, zum einen die monatliche bzw. jährliche Zahl der *MRSA*-Patienten ermittelt werden und die nosokomialen Infektionen und die Zahl der *MRSA*-Tage erfasst werden.

Die Daten sollten dazu motivieren zusätzliche Präventionsmaßnahmen einzuführen. Deshalb sollten wesentliche Risikofaktoren und der Umfang der Screening-Untersuchungen berücksichtigt werden.

Interventionsmaßnahmen sollten mittels Surveillance Daten beurteilbar sein. Das RKI setzt dieses schon durch die Registrierung so genannter Indikatorinfektionen um.

Hierfür ist die Erfassung der Zahl der nosokomialen *MRSA*-Infektionen hilfreich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zukünftige Surveillance Systeme Informationen aus Labor, Epidemiologie und Klinik miteinander kombinieren sollten, um die an sie gestellten Anforderungen zu erreichen.

4.3.3 Surveillance in Ulm

Es stellt sich die Frage, wie das Management von *MRSA* an einem Klinikum konkret aussehen sollte, das einerseits eine möglichst hohe Patientensicherheit gewährleisten, aber andererseits die Dokumentationslast des medizinischen Personals möglichst gering halten kann.

Für das Klinikum Ulm wurde 2006 aufgrund der Einführung des OPS 8-987 ein verbessertes System für MRE-Fälle eingeführt (47).

Die zugrunde liegende Idee war, verfügbare korrekte Informationen für die Kliniker bereit zu stellen, die Sektion Klinikhygiene als zentrale Koordinationsstelle für die Isolierungsmaßnahmen zu etablieren und zudem ein zentrales Monitoring der Patientenbewegungen zu schaffen.

Im Zuge dieses Projekts wurden verschiedene Werkzeuge entwickelt.

In Risikofaktortabellen werden Besiedlungsstatus, Datum des Erstdachweises und des letzten positiven Nachweises erfasst.

Durch die Verbesserung des Informationsprogrammes können Kliniker am Arbeitsplatz erkennen, ob es sich um „aktuellen *MRSA*“ oder um „Zustand nach *MRSA*“ handelt.

Ein neu entwickeltes Programm liefert der Klinikhygiene zweimal täglich eine Liste mit allen MRE-Patienten, die stationär aufgenommen, verlegt oder entlassen wurden.

Die Klinikhygiene wird somit in die Lage versetzt, wenn nötig wegen eventueller Isolationsmaßnahmen mit der Station in Kontakt zu treten und den Weg der MRE Patienten im Krankenhaus mittels eines so genannten „MRE-Dokumentationsbogens“ genau zu dokumentieren (Isolierungstage, auf welchen Stationen, Therapie, Therapieerfolg, Kontaktpatienten etc.). Der zu erwartende Mehraufwand der Pflegenden wurde berechnet und entspricht den laut DRG geforderten zwei Stunden. Deswegen reicht es aus, in der Pflegedokumentation „*MRSA* Isolierung laut Hygieneplan“ zu vermerken.

4.4 *MRSA*-Patienten

Am Klinikum Ulm wurden im Zeitraum Januar 2002 bis Mai 2006 440 *MRSA*-Patienten behandelt.

Um die Häufigkeit des Auftretens von *MRSA* am Universitätsklinikum Ulm näher beschreiben zu können, wurden die *MRSA*-Prävalenz und die *MRSA*-Inzidenzdichte berechnet.

Die *MRSA*-Prävalenz beträgt in Ulm im Beobachtungszeitraum zwischen 6,28 Prozent (2003) und 7,98 Prozent (2002), wobei ab 2003 wieder eine deutliche Zunahme zu verzeichnen ist.

Vergleichen kann man diese Zahlen zum einen mit den Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS):

2002: 18,5%

2003: 18,3%

2004: 19,6%

2005: 21,4% (18).

Diese Zahlen liegen deutlich über denen vom Universitätsklinikum Ulm. Interessanterweise zeigt sich auch hier eine kurzfristige Abnahme der *MRSA*-Prävalenz von 2002 zu 2003 und dann wieder ein Anstieg der Rate.

Das German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS), zu dem auch das Universitätsklinikum Ulm Daten beisteuert, hat für die jeweiligen Jahre folgende Werte berechnet:

2002: 1. Halbjahr: 9,1%; 2. Halbjahr: 9,9%

2003: 1. Halbjahr: 10,7%; 2. Halbjahr: 9,9%

2004: 1. Halbjahr: 11,6%; 2. Halbjahr: 14,5%

2005: 1. Halbjahr: 14,7%; 2. Halbjahr: 15,6% (25).

Die Werte von GENARS liegen näher an denen vom Universitätsklinikum Ulm, wobei die Werte von Ulm auch hier unter denen vom GENARS liegen.

Die allgemeine Entwicklung der Zunahme der *MRSA*-Prävalenz in Deutschland ist in allen Erhebungen ersichtlich.

Als weitere *MRSA*-Maßzahl wurde die *MRSA*-Inzidenzdichte für Ulm berechnet.

Sie lag in den Jahren 2002 bis 2005 zwischen 0,28 im Jahr 2003 und 0,34 *MRSA*-Fällen pro 1000 Patiententage im Jahr 2002.

Im Vergleich dazu hat das NRZ (Nationale Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen) im Rahmen des *MRSA*-KISS-Moduls folgende Mittelwerte für die *MRSA*-Inzidenzdichte in diesen Jahre herausgegeben:

2003: 0,47 Fälle pro 1000 Patiententage (40),

2004: 0,63 Fälle pro 1000 Patiententage (41),

2005: 0,74 Fälle pro 1000 Patiententage (42).

Es lässt sich sagen, dass Ulm immer unter dem deutschlandweiten Mittelwert lag.

Nun werden die *MRSA*-Patienten des Universitätsklinikum Ulms näher beschrieben.

Das männliche Geschlecht war vorherrschend: 58 Prozent in Ulm im Beobachtungszeitraum.

Im Vergleich dazu waren es bei Vriens et al. in Utrecht: 63 Prozent (73); bei Marschall et al. in Bern: 69,8 Prozent (36); bei Scanvic et al. in Paris: 68 Prozent (61); bei Kenner et al. auf Hawaii: 75 Prozent (31); bei Huang et al. in Boston, Massachusetts: 57 Prozent (29) und bei Davis et al. in Texas: 53 Prozent (13). Die Population, die MacKinnon et al. in Prescot, UK untersuchte, bestand eher aus Frauen, nur 43 Prozent waren Männer (35).

Das Durchschnittsalter in Ulm lag bei 62 Jahren (MacKinnon: 70 bis 80 Jährige (35); Vriens: 41 (73); Marschall: 45 bis 64 Jährige (36); Scanvic: 63 (61); Engemann: 63,9 (16); Trividic: 70,89 (72); Huang: 68 (29); Davis: 56 (13)).

Der ältere Patient scheint anfälliger zu sein sich mit *MRSA* zu infizieren (8).

Ursächlich dafür könnte sein, dass der ältere Patient häufiger Kontakt mit dem Gesundheitswesen pflegt, eher auf Hilfe von Pflegepersonal angewiesen ist und zudem auch vermehrt unter prädisponierenden Krankheiten, wie z.B. Altersdiabetes leidet.

Die meisten *MRSA*-Erstnachweise wurden am Universitätsklinikum Ulm im Beobachtungszeitraum in der Chirurgie genommen: 32 Prozent, ähnlich wie bei Vriens et al. (73). Das chirurgische Fachgebiet stellt durch sein Arbeitsspektrum einen Risikofaktor für *MRSA* dar. Patienten mit offenen Wunden bzw. nach Operationen sind anfälliger für *MRSA* (38).

Die meisten Patienten befanden sich zur Zeit ihres Erstabstriches im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Krankenhaus: 75 Prozent in Ulm (Vriens: 72 Prozent (73); Huang: 96 Prozent (29)).

Problematisch ist hierbei, dass nicht alle stationären Patienten das Kriterium mindestens 48 Stunden im Krankenhaus in dieser Studie erfüllen, wie es für die Definition „nosokomiale Infektion“ nötig ist. Somit kann man nur sagen, diese Zahl schließt die Zahl der nosokomialen Infektionen mit ein.

Bei rund 43 Prozent der Patienten stammte der Erstnachweis aus einer Wunde. In der Studie Marschall et al. wurden auch die meisten Erstnachweise aus einer Wunde abgestrichen: 39 Prozent (36). Jedoch bei Scanvic et al. (91 Prozent) und Julie Kenner (88 Prozent): waren es die Nase (61; 31). Laut dem Workshop der DGHM zu Methoden des *MRSA*-Screenings im Jahre 2005 ist die Kombination aus Nase und Wunde als Erstabstrichsorte am sensitivsten (54). Die Erstabstriche bei Huang et al. stammten vorwiegend aus den Lokalisationen Nase und Respirationstrakt (62 Prozent) (29).

Am Tag des Erstabstriches wurde bei 87 Prozent der Patienten *MRSA* nur an einer Lokalisation nachgewiesen. Dies ist als positiv einzustufen, da die

Besiedlung von MRSA an mehreren Orten die Sanierung des Patienten erschwert (78; 37).

Die Effektivität der *MRSA*-Abstriche, sprich der Anteil der Positivabstriche an den Gesamtabstrichen pro Patient, nahm in den Jahren 2002 bis 2006 am Universitätsklinikum Ulm von 20 Prozent auf 34 Prozent zu. Das bedeutet, es wurde gezielter nach *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus* gesucht. Während im Jahr 2002 im Schnitt noch rund 22 Abstriche pro Patient genommen wurden, waren es im Jahr 2006 nur noch durchschnittlich elf Abstriche pro Patient. Die Zahl der Positivabstriche pro Patient hielt sich aber über die Jahre hinweg relativ konstant bei fünf.

Die Patienten der Universität Ulm waren durchschnittlich 1,68 Monate mit *MRSA* kolonisiert. Diese Zahl ist in Relation zu der Tatsache zu setzen, dass bei vielen Patienten die weitere Entwicklung des Besiedlungsstatus nicht weiterverfolgt werden konnte.

Zum einen konnte dies nicht geschehen, weil Patienten aus dem Krankenhaus entlassen wurden, zum anderen, weil sie verstarben (37).

Korrekterweise kann man vom Ende einer Kolonisation nur dann sprechen, wenn erfolgreich Sanierungsmaßnahmen beim *MRSA*-Patienten durchgeführt wurden.

Die Sanierung der Nase sollte mit Mupirocin-Nasensalbe erfolgen, die Sanierung einer Besiedlung der Haut durch Ganzkörperwaschungen mit antiseptisch wirkenden Seifen und Lösungen. Um eine zeitnahe Rekolonisation zu vermeiden, wird empfohlen während der Sanierungsmaßnahmen täglich die Bettwäsche, Bekleidung und Utensilien der Körperpflege zu wechseln.

Den Sanierungserfolg wird überprüft, indem man an drei aufeinanderfolgenden Tagen Abstriche an den zuvor befallenen Orten nimmt.

Sind diese alle negativ, kann die Isolierung des Patienten aufgehoben werden (48).

Diese Empfehlungen werden am Klinikum Ulm nur unzureichend umgesetzt.

Nur bei 64 Prozent der Patienten wurde ein Kontrollabstrich an der Primärlokalisation abgenommen.

Bei 55 Prozent der Patienten wurden keine vollständigen Abstrichrunden durchgeführt.

Nur bei 21 Prozent der Fälle wurde den Kontrollempfehlungen entsprochen. Ein Grund für diese erschreckenden Zahlen ist unter anderem, wie oben beschrieben, das „lost-to-follow-up“ der Patienten. Patienten wurden mit *MRSA* entlassen und es ergab sich keine Gelegenheit mehr, Kontrollabstriche durchzuführen.

Zum Teil wurde es aber auch vom Krankenhaus versäumt Kontrollabstriche durchzuführen. Dies ist auf ein Organisationsproblem des Klinikums zurückzuführen.

Über den gesamten Zeitraum der Kolonisation mit *MRSA* waren 53 Prozent der Patienten in der Wunde infiziert und 47 Prozent in der Nase besiedelt.

Diese Daten decken sich mit den Aussagen, dass die meisten Erstnachweise in der Chirurgie und aus einer Wunde isoliert wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Ulmer Patienten nicht wesentlich von *MRSA*-Patienten anderer Kliniken in Deutschland bzw. weltweit unterscheiden.

4.5 Langzeitpatienten

Patienten, die länger als zwölf Monate mit *MRSA* besiedelt oder infiziert waren bzw. sind, wurden als Langzeitpatienten definiert.

Der Zeitraum wurde berechnet ab dem ersten positiven Nachweis bis zum letzten positiven Nachweis von *MRSA* bzw. bis zum Ende der Beobachtungszeit.

Diese Definition orientiert sich an der Empfehlung von Jonas Marschall und H.M.E. Frénay et al. (36; 21)

19 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum als Langzeitpatienten identifiziert. Dies entspricht einem Prozentsatz von 35 Prozent bei 55 *MRSA*-Patienten, die auf Grund von Wiederaufnahmen und Screenings lange genug beobachtet werden konnten (mindestens zwölf Monate) und bestätigt die Beobachtung, dass ein nicht unerheblicher Anteil der *MRSA*-Patienten von diesem Problem betroffen ist.

Bei Marschall waren es 20 Prozent (36), bei Frénay acht Prozent (21) und bei MacKinnon rund 45 Prozent (35).

Diese unterschiedlichen Prozentsätze könnten zum einen dadurch zu Stande kommen, dass Marschall und Fréney *MRSA*-Patienten zum Screening wieder einbestellten.

Wohingegen in dieser Studie, wie auch bei MacKinnon, die Patientendaten retrospektiv ermittelt wurden, so dass nur die Patienten als Langzeitpatienten identifiziert werden konnten, die noch einmal in der Klinik auf *MRSA* untersucht wurden.

Bei MacKinnon wurden nur elf Patienten nach zwölf bis 18 Monaten gescreent (35).

Insgesamt waren bei allen erwähnten Studien die Fallzahlen sehr niedrig.

Langzeitpatienten unterschieden sich bezüglich Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter und *MRSA*-Erstnachweis nicht wesentlich vom übrigen Patientenkollektiv.

68 Prozent der Patienten waren männlich und 32 Prozent weiblich. Die Altersspannbreite der Patienten reichte von acht bis 82. Das Durchschnittsalter betrug 59,5 Jahre.

Die ersten Nachweise von *MRSA* wurden meist aus Wunden (26 Prozent) isoliert. Am Tag des Erstabstriches wurde *MRSA* bei 84 Prozent der Langzeitpatienten an einem Ort gefunden.

Aber es zeigten sich auch Unterschiede.

Der Erstnachweis wurde bei 42 Prozent der Patienten in der Inneren Klinik entnommen, im Gegensatz zu den übrigen *MRSA*-Patienten, bei denen er in der Chirurgie entnommen wurde. 89 Prozent der Patienten befanden sich stationär im Krankenhaus, bei dem restlichen Patientenkollektiv waren es nur 75 Prozent.

Bei 63 Prozent der Patienten wurden drei Kontrollabstrichrunden durchgeführt, im Gegensatz zu 21 Prozent der übrigen *MRSA*-Patienten.

Im Mittel waren die Langzeitpatienten 23 Monate mit *MRSA* infiziert bzw. kolonisiert. Die Spannbreite reichte von zwölf Monaten bis 49 Monaten.

Bei 17 Patienten wurde zum Vergleich der Isolate eine Pulsfeldgelelektrophorese durchgeführt. Bei 65 Prozent dieser Patienten gehörten die Isolate einem Stamm an, bei 35 Prozent waren es zwei oder mehr Stämme.

Marschall et al. untersuchten die Isolate bei Patienten mit intermittierend negativen *MRSA*-Abstrichen (36). Die Isolate vor und nach dem negativen Screening gehörten in dieser Studie dem gleichen Stamm an.

79 Prozent der Patienten bei Scanvic et al. waren ebenfalls mit einem *MRSA*-Stamm besiedelt (61). Die restlichen 21 Prozent kamen aus Langzeitpflegeheimen und waren mit unterschiedlichen Stämmen kolonisiert.

Frénay et al. untersuchte auch, ob Langzeitpatienten mit unterschiedlichen Stämmen besiedelt sein können. Er untersuchte allerdings nur drei Patienten. Die Isolate dieser Patienten gehörten jeweils nur einem Stamm an (21).

Es stellt sich die Frage wie ein Patient mit zwei oder mehr Stämmen kolonisiert sein kann. Eine Hypothese wäre, er trägt alle Stämme endogen und zum Schluss setzt sich einer durch (wie auch in der Literatur bei Mykobakterien beschrieben).

Eine andere Sichtweise wäre, ein endogener Langzeitstamm hat den Patienten besiedelt und ein weiterer Stamm tritt intermittierend auf. Dies kann durch unzureichende Hygienemaßnahmen geschehen.

Es lässt sich also zusammenfassen, dass *MRSA*-Patienten von mehreren Stämmen besiedelt werden können. Die Hygienemaßnahmen sind damit nicht nur zum Schutz des medizinischen Personals und der Mitpatienten wichtig, sondern auch zum Schutz des *MRSA*-Patienten.

Zu den Risikofaktoren, *MRSA* lange zu behalten, zählten in dieser Arbeit: Amputation, Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit, Vorhandensein eines Fremdkörpers, Immunsuppression, Paraplegie, pAVK und Verletzung der Haut.

Jeder Patient hatte mindestens einen dieser Risikofaktoren.

67 Prozent der Patienten hatten ein und zwei Risikofaktoren.

Am häufigsten war der Risikofaktor Vorhandensein eines Fremdkörpers (56 Prozent). Zu der Kategorie „Fremdkörper“ wurden unter anderem Katheter, PEG-Anlagen, Herzschrittmacher und Osteosynthesematerial gezählt.

In den Studien von Vriens et al. und Jonas Marschall war die Anwesenheit von mindestens einem unabhängigen Risikofaktor mit einer längeren *MRSA*-Kolonisationszeit verbunden (73; 36).

Bei Scanvic et al. wie auch bei MacKinnon et al. war eine Verletzung der Haut signifikant mit einer persistierenden *MRSA*-Kolonisation assoziiert (61; 35)

17 Prozent der Patienten sind in der Zwischenzeit in Ulm verstorben, 28 Prozent wurden wieder positiv getestet (Stand Mai 2007).

MRSA-Langzeitpatienten sind potentielle Infektionsquellen für andere Mitmenschen, seien es andere Patienten, medizinisches Personal oder Angehörige.

In dieser Studie stellte sich die Frage, wie lange man davon ausgehen muss, dass diese Patienten noch *MRSA* positiv sind und somit im Falle einer Wiederaufnahme ins Krankenhaus auch als infektiös zu behandeln wären.

Es stellte sich heraus, dass 35 Prozent der Patienten Langzeitpatienten waren.

Daraus ergibt sich, dass ein bekannter ehemaliger *MRSA*-Patient mit Risikofaktoren bei Neuaufnahme wie *MRSA*-positiv zu behandeln ist, also alle notwendigen Isolations- und Hygienemaßnahmen anzuwenden sind bis zum Beweis des Gegenteils.

Eine besondere Bedeutung kommt auch der Kennzeichnung des *MRSA*-Patienten zu, so dass bei Neuaufnahme sofort Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Studie von Mattner et al. (37) geht in diesem Punkt noch weiter ins Detail.

40 Prozent der *MRSA*-Patienten wurden nach ihrem Erstnachweis wieder ins Krankenhaus aufgenommen. Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse von allen Aufnahmen, die *MRSA*-positiv waren, ergab, dass 50 Prozent der Patienten erst 362 Tage nach ihrer ersten Aufnahme *MRSA*-frei waren. Wobei es bei Patienten, die nur in der Nase mit *MRSA* kolonisiert waren, wesentlich wahrscheinlicher war, *MRSA* zu verlieren als bei Patienten, die an anderen Körperstellen bzw. einer Kombination aus diesen kolonisiert waren.

Dekolonisation war laut dieser Studie am effektivsten, wenn sie während des ersten Krankenhausaufenthaltes durchgeführt wurde.

4.6 Klinischer Verlauf

Ein Teil der *MRSA*-Patienten am Klinikum Ulm wurden laut Dokumentation erfolgreich saniert. Erfolgreich saniert bedeutet, dass an drei aufeinander folgenden Tagen negative Abstriche an den zuvor befallenen Orten genommen wurden (48).

Dies waren in den Jahren 2002 bis 2005 durchschnittlich acht Prozent. Das Jahr 2006 wurde aus dieser Berechnung herausgenommen, weil die Beobachtung nur bis einschließlich Mai 2006 durchgeführt wurde.

Die obige Aussage gilt nur für einen kleinen Teil der Ulmer Patienten, für den vollständige Kontrollabstriche durchgeführt wurden. Dies war nur bei 21 Prozent der Patienten der Fall.

Es scheint also auch in Ulm so zu sein, dass Patienten mit Risikofaktoren kaum zu sanieren sind (36; 73)

Weiter lässt sich beobachten, dass langzeitkolonisierte Patienten im Verlauf ihrer Kolonisation Infektionen mit *MRSA* bekamen (29).

Bei den 19 Langzeitpatienten, die im Zuge dieser Arbeit näher untersucht wurden, hatten insgesamt 15 (79 Prozent) wahrscheinlich eine Infektion. Dies war der Großteil der Patienten.

Dabei konnte man bei zehn Patienten *MRSA* während einer Operation, in einer Wunde, an einem Zentralen-Venen-Katheter oder im Urin nachweisen. In diesen Fällen kann man nur von einer wahrscheinlichen Infektion mit *MRSA* ausgehen, da an diesen Lokalisationen auch nur eine Kolonisation mit *MRSA* vorliegen könnte. Fünf Patienten hatten eine *MRSA*-Septikämie. In diesem Fall kann man sicher von einer Infektion ausgehen.

Die schwerste Komplikation im klinischen Verlauf eines *MRSA*-Patienten ist, wie vorher erwähnt, die Sepsis, die nicht selten tödlich ausgeht.

In der Literatur wird die Mortalität der *MRSA*-Sepsis etwa doppelt so hoch wie die der *MSSA*-Sepsis angegeben (22; 46) in jedem Fall aber signifikant höher (67; 11; 32; 14; 82; 63; 16).

Die Sterblichkeit bei *MRSA*-Bakteriämie lag im Klinikum Ulm im Beobachtungszeitraum bei 40 Prozent. Patienten mit *MSSA*-Bakteriämie verstarben dagegen nur zu 22 Prozent (64).

4.7 Ausblick

Nun stellt sich die Frage, welche Punkte des *MRSA*-Managements nach dieser Studie besonders wichtig erscheinen.

Höchste Priorität hat das Screening.

Es sollte am Klinikum Ulm in allen Abteilungen konsequent durchgeführt werden. Ideal wäre es bei Aufnahme alle Patienten zu screenen. Dies ist allerdings wirtschaftlich problematisch. Daher sollte zumindest das Screening von Risikopatienten konsequent durchgeführt werden.

Als Risikopatienten würden wir in Anlehnung an das RKI definieren (52):

- Patienten mit bekannter *MRSA*-Anamnese
- Verlegung aus Regionen/Einrichtungen mit bekannter hoher *MRSA*-Prävalenz
- Patienten, die Kontakt zu *MRSA*-Trägern hatten (z.B. Unterbringung im gleichen Zimmer)
- Patienten, die mindestens zwei der nachfolgenden Risikofaktoren aufweisen:
 - Chronische Pflegebedürftigkeit
 - Liegende Katheter (z.B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde)
 - Dialysepflichtigkeit
 - Hautulkus / Gangrän / chronische Wunden / tiefe Weichteilinfektion
 - Brandverletzung

Eine besondere Betonung liegt auf den Patienten mit bekannter *MRSA*-Anamnese. Dies hat nicht zuletzt unsere Betrachtung der *MRSA*-Langzeitpatienten ergeben. Es sollten bei Risikopatienten zumindest Abstriche von Nase (rechter und linker Nasenvorhof), Rachen, Perianal und gegebenenfalls von vorhandenen Wunden genommen werden.

Die mangelhafte Umsetzung der Kontrollabstrichrunden am Klinikum Ulm hat mehrere Ursachen:

- fehlendes Wissen um die Problematik der medizinischen Mitarbeiter
- Kontrollen werden aus Zeitgründen bei angespannter Arbeitsbelastung vergessen.
- Kontrollen werden aus Kostengründen nicht durchgeführt.

- Patienten werden häufig verlegt oder entlassen bevor die Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden.

Eine verbesserte Information und Schulung der Mitarbeiter würde zu einem tieferen Verständnis der *MRSA*-Hygienemaßnahmen führen und zu einer Optimierung deren Umsetzung.

Es stellte sich im Laufe dieser Arbeit heraus, dass Hygienemaßnahmen nicht nur dem Schutz des Kontaktpatienten dienen, sondern auch dem Schutz des *MRSA*-Patienten. Dieser kann sich auch mit weiteren *MRSA*-Stämmen infizieren.

In jedem Falle stellen Patienten mit *MRSA* ein klinisches Risiko dar, deswegen sollte es das höchste Ziel sein, sie zu sanieren und Kontaktpatienten vor ihnen zu schützen.

Die Basis des gesamten *MRSA*-Managements ist die Surveillance, die Überwachung der *MRSA*-Situation.

Durch die Einführung des neuen Management Systems 2006 an der Universität Ulm ist diese mit der Klinikhygiene als Schaltzentrale sehr gut gewährleistet, muss jedoch klinisch auch konsequent umgesetzt werden (47).

5 Zusammenfassung

Einleitung

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) ist zwischenzeitlich das bedeutendste nosokomiale Pathogen sowohl in Deutschland als auch weltweit. Der Nachweis von *MRSA* hat große Konsequenzen sowohl individuell für den Patienten (Isolierungsmaßnahmen, Organisation von Untersuchungen, eingeschränkte Therapiemöglichkeiten mit daraus resultierender erhöhter Morbidität und Mortalität) als auch für das Krankenhaus. Hier stehen erhöhte finanzielle Aufwendungen für Isolierungsmaßnahmen, Personalbedarf und Kontroll- sowie Umgebungsuntersuchungen im Vordergrund.

Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit hat daher Prävalenz, mikrobiologische Diagnostik und klinischen Verlauf bei *MRSA*-Patienten am Universitätsklinikum Ulm in einem Zeitraum von vier Jahren (2002 bis 2006) untersucht. Hierfür wurden alle mikrobiologischen Befunde von *MRSA* geprüft und ausgewertet. Anhand von Patientenakten wurden klinische Informationen ergänzt. Des Weiteren beschäftigte sich die Arbeit mit der Frage der Dauer der Kolonisation bei *MRSA*-Patienten, wobei zu berücksichtigen ist, dass nur ein gewisser Teil der *MRSA*-Patienten über die gesamte Verlaufsdauer im Uniklinikum Ulm betreut wurde. Im experimentellen Teil der Arbeit wurden dann von 18 der 19 Langzeitpatienten mit Hilfe der Pulsfeldgelelektrophorese alle verfügbaren Isolate genotypisch typisiert, um zu klären, ob diese mit identischen oder unterschiedlichen *MRSA*-Stämmen besiedelt waren.

Ergebnisse

Es zeigte sich, dass pro Jahr zwischen 89 und 111 *MRSA*-Patienten betreut wurden entsprechend einer Inzidenzdichte von 0,28-0,34. Hierbei waren überwiegend Männer betroffen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren. Die meisten neuen *MRSA*-Patienten wurden in der Chirurgischen Klinik identifiziert. Die Erstdiagnose erfolgte bei etwa 70-80% der Patienten während ihres stationären Aufenthaltes. Der häufigste Erstdiagnoseerfolg erfolgte im Respirationstrakt (76%), gefolgt von Nase (75%) und Wunde (73%). Bei sieben

Prozent der *MRSA*-positiven Patienten kam es zu einer *MRSA*-Bakteriämie. Im Zusammenhang mit diesem Infektionsereignis verstarben etwa 40% der Patienten. Des Weiteren wurde geprüft, bei wie vielen Patienten Kontrollabstrichrunden zum Erfolg von Sanierungsmaßnahmen durchgeführt wurden. Auf der Grundlage dreier vollständig negativer Abstrichrunden können Patienten als *MRSA*-frei betrachtet werden. Dies war im Beobachtungszeitraum nur bei 20% der *MRSA*-Patienten der Fall. Zudem wurden 19 Langzeitpatienten, das heißt Patienten, bei denen mindestens über zwölf Monate eine Kolonisation bzw. Infektion mit *MRSA* nachgewiesen wurde, identifiziert. Die Besiedlungsdauer lag bei dieser Patientengruppe zwischen zwölf und 49 Monaten. Bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten kam es zu einer *MRSA*-Infektion. Alle *MRSA*-Langzeitpatienten wiesen zudem mindestens einen der beschriebenen Risikofaktoren für Langzeitbesiedlung mit hoch-resistenten Erregern auf. Am häufigsten waren dies Fremdkörper wie zentrale Venenkatheter oder Urindauerkatheter. Es zeigte sich, dass bei 13 *MRSA*-Patienten nur ein *MRSA*-Stamm nachweisbar war, bei vier Patienten konnten zwei unterschiedliche Stämme nachgewiesen werden, bei einem Patienten ließen sich drei genetisch differente *MRSA*-Stämme nachweisen.

Diskussion

Es lassen sich somit folgende Aussagen treffen: Bezüglich des Auftretens von *MRSA* liegen die Raten im Universitätsklinikum Ulm durchweg unter dem deutschen Mittelwert. Die Ulmer *MRSA*-Patienten unterscheiden sich erwartungsgemäß bezüglich ihrer demographischen und klinischen Eigenschaften nicht von den in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven. Bezüglich Screening und Kontrolluntersuchung von *MRSA*-Patienten besteht Verbesserungsbedarf. Hier kommt Schulung und Information des medizinischen und pflegerischen Personals zum Umgang mit *MRSA*-Patienten eine große Rolle zu.

Die Arbeit konnte als eine der ersten Untersuchungen nachweisen, dass *MRSA*-Patienten in ihrem klinischen Verlauf von mehreren *MRSA*-Stämmen besiedelt sein können. Dies bedeutet, dass nicht nur Mitpatienten und Personal vor einem nosokomialen Erwerb von *MRSA* zu schützen sind, sondern auch bei *MRSA*-Patienten das Risiko einer Transmission von weiteren *MRSA*-Stämmen vermieden werden muss.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham EP, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 146: 837 (1940)
2. Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Ulm: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/medizinische-mikrobiologie-und-hygiene.html> (Stand 29.01.2008)
3. Barrett FF, McGehee RF Jr, Finland M: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. N Engl J Med 279: 441-448 (1968)
4. Bartens W: *MRSA* - Neuer Problemkeim. Süddeutsche Zeitung 17.01.2008 <http://www.sueddeutsche.de/wissen/artikel/411/153021/> (Stand 29.01.2008)
5. Behnke M, Chaberny I, Rüden H, Gastmeier P: *MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus)* -Surveillance in Deutschland, Implementierung und erste Ergebnisse. Meeting Abstract 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmms) 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (dae) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie 12. bis 15.09.2005, Freiburg im Breisgau (<http://www.e-gms.de/en/meetings/gmms2005/05gmms359.shtml#Text>) (2005)
6. BQS-Verfahren (Verfahren der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH) www.bqs-online.de (Stand 25.01.2008)
7. Bundesministerium der Justiz: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen = Infektionsschutzgesetz (IFSG): <http://bundesrecht.juris.de/ifsg/> (Stand 29.01.2008)

8. Casas I, Sopena N, Esteve M, Quesada MD, Andrès I, Matas L, Blanco S, Pedro-Botet ML, Caraballo M, Ausina V, Sabrià M: Prevalence of and risk factors for *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* Carriage at Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 1314-1317 (2007)
9. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C: Control of endemic *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 282: 1745-1751 (1999)
10. Cowie SE, Ma I, Lee SK, Smith RM, Hsiang YN: Nosocomial *MRSA* infection in vascular surgery patients: impact on patient outcome. *Vasc Endovascular Surg* 39: 327-334 (2005)
11. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y: Comparison of mortality associated with *methicillin-resistant* and *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 36: 53-59 (2003)
12. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y: The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26: 166-174 (2005)
13. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent *MRSA* Infection. *Clin Infect Dis* 39: 776-782 (2004)
14. De Oliveira Conterno L, Wey SB, Castelo A: *Staphylococcus aureus* bacteremia: comparison of two periods and a predictive model of mortality. *Braz J Infect Dis* 6: 288-297 (2002)

15. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreau-Remington F: Widespread Skin and Soft-Tissue Infections Due to Two *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* Strains Harboring the Genes for Panton-Valentine Leucocidin. *Journal of Clinical Microbiology* May 42: 2080-2084 (2004)
16. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DJ, Kaye KS: Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 36: 592-598 (2003)
17. Etienne J: Panton-Valentine leukocidin: a marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection? *Clin Infect Dis* 41: 591-593 (2005)
18. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS):
<http://www.rivm.nl/earss/>
19. Fleming A: On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenzae. *Br J Exp Pathol* 10: 226-36 (1929)
20. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ: Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 39: 3727-3732 (2001)
21. Frénay HM, Vandembroucke-Grauls CM, Molkenboer MJ, Verhoef J: Long-term carriage, and transmission of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* after discharge from hospital. *J Hosp Infect* 22: 207-215 (1992)
22. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, Herrero JA, Valdés M: A comparative study of patients with *methicillin susceptible* versus *methicillin resistant Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factor. *Med Clin (Barc)* 128: 681-686 (2007)

23. Gastmeier P: *MRSA-Surveillance-Systeme*. In: Quintel M, Witte W (Hrsg): *MRSA-eine interdisziplinäre Herausforderung*, 1. Auflage 2005, Socio medico, Wessobrunn, S. 37-57
24. Gelbe Liste: <http://www.gelbe-liste.de/>
25. German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS):
www.genars.de
26. Gillet Y, Issartel B, Vanhema P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J: Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359: 753-759 (2002)
27. Goering RV: Molecular epidemiology of nosocomial infection : analysis of chromosomal restriction fragment patterns by pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14: 26-50 (1993)
28. Hiramatsu K: Molecular evolution of *MRSA*. *Microbiol Immunol* 39: 531-543 (1995)
29. Huang SS, Platt R: Risk of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 36: 281-285 (2003)
30. Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, Farr BM: Control of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 686-696 (1995)
31. Kenner J, O'Connor T, Piantanida N, Fishbain J, Eberly B, Viscount H, Uyehara C, Hospenthal D: Rates of carriage of *methicillin-resistant* and *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* in an outpatient population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 439-444 (2003)

32. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW: Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. Clin Infect Dis 37: 794-799 (2003)
33. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS): www.nrz-hygiene.de
34. Kunori T, Cookson B, Roberts JA, Stone S, Kibbler C: Cost effectiveness of different *MRSA* screening methods. J Hosp Infect 51: 189-200 (2002)
35. MacKinnon MM, Allen KD: Long-term *MRSA* carriage in hospital patients. J Hosp Infect 46: 216-221 (2000)
36. Marschall J, Mühlemann K: Duration of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factor for acquisition. Infect Control Hosp Epidemiol 27: 1206-1212 (2006)
37. Mattner F, Biertz F, Hecker H, to Baben-Yang M, Ziesing S, Sürbaum S, Gastmeier P, Chaberny F: Long-term *MRSA*-persistence determined by *MRSA* surveillance of subsequent hospital stays. Vortrag bei der 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e.V. (30.09. - 04.10.2007)
38. Menon KV, Whitely MS, Burden P, Galland RB: Surgical patients with *methicillin resistant staphylococcus aureus* infection: an analysis of outcome using P-POSSUM. J R Coll Surg Edinb 44: 161-163 (1999)
39. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, Tang AW, Phung TO, Spellberg B: Necrotizing fasciitis caused by community-associated *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 352: 1445-1453 (2005)
40. Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) *MRSA* KISS-Modul: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/mrsa.htm> : Referenzdaten 2003 (Stand 29.01.2008)

41. Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) *MRSA* KISS-Modul: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/mrsa.htm>: Referenzdaten 2004 (Stand 29.01.2008)
42. Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) *MRSA* KISS-Modul <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/mrsa.htm>: Referenzdaten 2005 (Stand 29.01.2008)
43. Ogston A: Micrococcus poisoning. *J Anat Physiol* 17: 24-58 (1882)
44. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE: Screening high-risk patients for *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 473-477 (1999)
45. Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG): www.p-e-g.de
46. Perovic O, Koornhof H, Black V, Moodley I, Duse I, Galpin: *Staphylococcus aureus* bacteraemia at two academic hospitals in Johannesburg. *S Afr Med J* 96: 714-717 (2006)
47. Pietzcker T, Fiedler K, Schlauss K, Färber T, Vögel B, Kniehl E, von Baum H: Steuerung, Überwachung und Dokumentation der Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern. *HygMed* 31: 325-331 (2006)
48. Robert Koch Institut: Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA)* in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 42: 954-958 (1999)
49. Robert Koch Institut: *Staphylokokken*-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch *MRSA*. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte (www.rki.de), *Epid Bull* 08: 61-65 (2000), ergänzt und aktualisiert im Februar 2007

50. Robert Koch Institut: *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)* in deutschen Alten- und Pflegeheimen - zur Situation. Epid Bull 19: 145-148 (2003)
51. Robert Koch Institut: Community acquired *MRSA* weltweit und in Deutschland. Epid Bull 5: 33-36 (2004 a)
52. Robert Koch Institut: Kommentar zu den „Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus*-Stämmen (*MRSA*) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. Epid Bull 46: 396 (2004 b)
53. Robert Koch Institut: Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei *MRSA*. Epid Bull 5: 31-38 (2005 a)
54. Robert Koch Institut: Workshop der DGHM (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie) zu Methoden des *MRSA*-Screenings. Epid Bull 42: 385-391 (2005 b)
55. Robert Koch Institut: Zur *MRSA*-Situation in Deutschland 2005 und 2006. Epid Bull 6: 41-47 (2007)
56. Rosenbach FJ.: Microorganismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. Bergmann JF, Wiesbaden S.1–122 (1884)
57. Rote Liste Service GmbH Frankfurt/Main: Rote Liste 2004
58. Rüden H, Gastmeier P, Wischnewski N, Kampf G, Hauer T: Prävalenz der wichtigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland. Ergebnisse der NIDEP-Studie. Bundesgesundheitsbl 40: 198-203 (1997)
59. SAP AG: SAP Patient Management – Der Patient im Mittelpunkt Ihres Krankenhauses. <http://www.sap.com/germany/media/50016277.pdf> (2003)

60. SAP AG: Universitätsklinikum Ulm – Wettbewerbsvorsprung mit SAP NetWeaver Business Intelligence.
<http://www.sap.com/germany/media/50076172.pdf> (2006)
61. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andreumont A, Lucet J-C: Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factor for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 32: 1393-1398 (2001)
62. Schwartz DC, Cantor CR: Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gel electrophoresis. *Cell* 37: 67-75 (1984)
63. Selvey LA, Whitby M, Johnson B: Nosocomial *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 645-648 (2000)
64. Sektion Klinikhygiene am Universitätsklinikum Ulm: Interne Auswertung der *MSSA* Sterblichkeit
65. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr.: Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of *MRSA*-complicated, lower extremity skin and soft-tissue infections caused by *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 189: 425-428 (2005)
66. Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 34: 700-706 (2006)
67. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC: Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to *methicillin-resistant* and *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 273-279 (2007)

68. Skinner D, Keefer CS: Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 68: 851-875 (1941)
69. Stolze C: Erst waschen. Die Zeit 17 (2005) <http://www.zeit.de/2005/17/M-MRSA> (Stand 29.01.2008)
70. Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI): www.sari-antibiotika.de
71. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field-gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 33: 2233-2239 (1995)
72. Trividic M, Gauthier ML, Sparsa A, Ploy MC, Mounier M, Boulinguez S, Bedane C, Bonnetblanc JM: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* in dermatological practice: origin, risk factors and outcome. Ann Dermatol Venerol 129: 27-29 (2002)
73. Vriens MR, Blok HE, Gigengack-Baars AC, Mascini EM, van der Werken C, Verhoef J, Troelstra A: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* carriage among patients after hospital discharge. Infect Control Hosp Epidemiol 26: 629-633 (2005)
74. Wagenvoort JHT: Eindämmung einer eineinhalbjährigen MRSA-III-29-Epidemie. Hyg Med 22: 314-330 (1997)
75. Walther B, Friedrich AW, Brunner L, et al.: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) in veterinary medicine: a „new emerging Pathogen“? Berl Munch Tierarztl Wochenschr 119: 222-232 (2006)
76. Wang JT, Chang SC, Ko WJ, Chang YY, Chen ML, Pan HJ, Luh KT: A hospital-acquired outbreak of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. J Hosp Infect 47:104-109 (2001)

77. Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, McGeer A, Likhoshvay Y, Prescott JF, Low DE: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 430-435 (2005)
78. Wendt C, Schinke S, Wurttemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, von Baum H.: Value of Whole-Body Washing with Chlorhexidine for the Eradication of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*: A Randomized, Placebo-controlled, Double Blind Clinical Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 1036-1043 (2007)
79. Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK: Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for *methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 11: 466-471 (2005)
80. Wernitz M, Veit S: Der Einfluss von *MRSA* auf die deutsche Volkswirtschaft. *Management und Krankenhaus* 6: 16 (2005 a)
81. Wernitz M, Veit SK: Ökonomische Aspekte von *MRSA*. In: Quintel M, Witte W (Hrsg): *MRSA - eine interdisziplinäre Herausforderung*, 1. Auflage 2005, *Socio medico*, Wessobrunn, S. 227-261 (2005 b)
82. Whitby M, McLaws ML, Berry G: Risk of death from *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 175: 264-267 (2001)
83. Witte W, Bräulke C, Cuny C, Heuck D, Kresken M: Changing pattern of antibiotic resistance in *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* from German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 683-686 (2002)
84. www.myDRG.de-Webforum:
<http://web0.p15110835.pureserver.info/apboard/thread.php?id=6817> (2006)

85. Yamauchi M: Japan struck by resistant *S. aureus*. BMJ 306: 740 (1993)

Anhang –

Auszug aus dem Hygieneplan der Universität Ulm

Sonderregelung bei MRSA für die Kinderklinik

(Hygienebesprechung vom 12.07.07)

Eltern oder nahen Verwandten MRSA-positiver Kinder ist es gestattet, bei ihrem Besuch im Einzelzimmer auf Handschuhe und Mundschutz zu verzichten. Die Besucher tragen einen Überkittel, um eine Kontamination der Kleidung zu vermeiden und werden ausführlich über die Notwendigkeit und Durchführung der korrekten hygienischen Händedesinfektion belehrt.

Allen Eltern MRSA-positiver Kinder ist ein MRSA-Screening anzubieten. Dies sollte obligatorisch bei kleinen Kindern erfolgen, bei denen eine nosokomiale Acquirierung des Keimes sehr unwahrscheinlich ist. In jedem Falle müssen die Eltern in Eradikationsmaßnahmen der Kinder mit einbezogen werden. Dies kann im Einzelfall bedeuten, dass auch Eltern und Geschwisterkinder eradiziert werden müssen.

Schnelltests zum MRSA-Screenings mittels PCR.

Gescreent werden können Nasen- und Wundabstriche (auch z.B. PEG-Einstichstelle). Risikokollektiv, das in jedem Falle bei Aufnahme gescreent werden sollte:

- Kinder aus Hochendemiegebieten (Griechenland, Portugal, Italien)
- Kinder aus neurologischen Langzeiteinrichtungen, insbesondere wenn sie PEG- oder Dauerkatheter tragen
- Kinder, die bereits in mehreren klinischen Zentren betreut wurden.

Geschwisterbesuch auf den Stationen.

Für die Stationen mit Akutversorgung ist ein Besuch von Kindern < 14 Jahre nicht gestattet.

Selbstverständlich sind Ausnahmen möglich.

Auf den Stationen, die chronisch kranke Kinder betreuen, ist der Besuch von Geschwisterkindern < 14 Jahren möglich. Hier muss eine Rücksprache durch den Stationsarzt erfolgen.

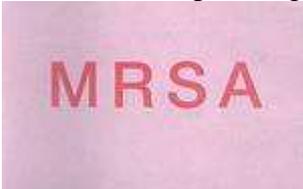
Nachweis von Methicillin / Oxacillin- resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)

Hochresistente MRSA Stämme neigen zu einer raschen Ausbreitung im Krankenhaus und können zu schweren Infektionen führen. Geeignete Verhaltensmaßnahmen tragen dazu bei, dieses Problem zu beherrschen. Der folgende Übersichtsplan stellt die Verhaltensregeln

zusammen, die bei der pflegerischen und ärztlichen Versorgung von Patienten, die mit einem hochresistenten Staphylococcus aureus-Stamm besiedelt oder infiziert sind, befolgt werden sollten, um die Ausbreitung des Stammes zu verhindern.

Isolierungsmaßnahmen

1. Unterbringung im Einzelzimmer mit geschlossener Tür. Der Patient soll möglichst im Zimmer bleiben. Mehrere MRSA-besiedelte oder infizierte Patienten können zusammengelegt werden (sog. Kohortenisolierung).
2. Schutzkittel sind erforderlich, d.h. ein Überkittel sollte im Patientenzimmer getragen werden, der im Patientenzimmer verbleibt und 1 x täglich, auf der Intensivstation 3 x täglich, gewechselt werden muss.
3. Händehygiene: Handschuhe für Arbeiten am Patienten. Hygienische Händedesinfektion nach dem Ausziehen der Handschuhe. Händedesinfektion nach Tätigkeiten am Patienten vor Umgang mit Pflegeutensilien, Medikamenten und Gerätschaften. Alle, auch der Patient selber und die Besucher, müssen vor Verlassen des Zimmers die Hände desinfizieren.
4. Ein Mund-Nasen-Schutz ist für das Personal bei Betreten des Zimmers notwendig.
5. Separate Toilette für den Patienten. Falls dies nicht möglich ist, muss nach jeder Toilettenbenutzung der Toilettensitz, die Türgriffe etc. mit einem Flächendesinfektionsmittel desinfiziert werden. Ggf. patienteneigenes Steckbecken.
6. Notwendige diagnostische und kleinere therapeutische Eingriffe sollten soweit vertretbar im Patientenzimmer durchgeführt werden.
7. Beim Transport im Krankenhaus eines MRSA-besiedelten oder infizierten Patienten sollte dieser möglichst vom Bett auf eine Liege umgelagert werden, damit das als kontaminiert anzusehende Bett nicht durch die Klinik geschoben werden muss. Dieselbe Liege bzw. derselbe Rollstuhl sollte für Hin- und Rücktransport benutzt und anschließend mittels Wisch-Desinfektion (Incidin[®] plus, Terralin[®] oder Biguamed[®] perfekt, 0,5%/1h) desinfiziert werden. Der Patient erhält einen Schutzkittel und (bei nasopharyngealer bzw. trachealer Besiedelung) einen Mundschutz. Wisch-Desinfektion der Flächen, mit denen der Patient in Berührung gekommen ist (z.B. Röntgentisch). Die Zieleinrichtung muss vorab über die MRSA-Infektion unterrichtet werden. Bei Transport in andere Abteilungen des Klinikums (andere Berge) oder externe Einrichtungen muss der Transportschein des Patienten speziell gekennzeichnet werden (Post-it Aufkleber).



MRSA

8. Stethoskope, Thermometer u. ä. sind patientenbezogen zu verwenden und unmittelbar nach dem Gebrauch zu desinfizieren.
9. Tägliche Flächendesinfektion mit den üblichen Desinfektionsverfahren, d.h. gründliche Scheuer-Wisch-Desinfektion aller Flächen mit einem Flächendesinfektionsmittel (Incidin[®] plus, Terralin[®] oder Biguamed[®] perfekt, 0,5% / 1h). Die Reinigungskraft versorgt zuerst alle übrigen Räume, bevor sie in das Zimmer mit dem betroffenen Patienten geht. Die Reinigungsutensilien sind anschließend zu desinfizieren.
10. Wischdesinfektion (Biguamed[®] perfekt, Incidin[®] Plus, Terralin[®], 0,5% / 1h) der persönlichen Gegenstände bei den täglichen Dekontaminationsmaßnahmen (z.B.: Uhr, Kamm/Bürste, Hörgerät, Brille, Rasierapparat).

11. Weitere persönliche Gegenstände in einem gesonderten Raum deponieren oder den Angehörigen mitgeben.
12. Geschirr: Tablett zurück in den Essenswagen (Geschirrspülmaschine bei 60°C ist ausreichend).
13. Wäschewechsel täglich, ggf. koordiniert mit dem Duschen.
14. Müllentsorgung: Kontaminierte Abfälle ("infektiöses" Material oder damit kontaminierte Einmalgegenstände/Utensilien) sind als Abfälle der Gruppe B zu entsorgen. Der Müll muss bis zum Abtransport im Zimmer verbleiben. Er wird nur nach Anforderung der Station durch den Transportdienst entsorgt. Zu erreichen ist der Transportdienst unter folgenden Piepsnummern:
SB: 80-0420;
MB: 80-0421; OE: 80-0011.
Der Transportdienst betritt das Krankenzimmer nicht!, er meldet sich im Stationszimmer.
15. Wäscheentsorgung:
Wäsche, Handtücher, Schutzkleidung usw. werden in den entsprechenden Säcken eingesammelt und verbleiben bis zur Entsorgung im Patientenzimmer. Zum Transport außerhalb des Zimmers muß ein klarer Plastikübersack über den entsprechenden Wäschesack gegeben werden. Der Abtransport erfolgt entsprechend der Müllentsorgung. Routine-Waschverfahren für Krankenhauswäsche (Standard-Hygiene) sind ausreichend.

Screening des infizierten Patienten

16. Abstrich von:
Nase (beide Nasenlöcher mit einem Tupfer abstreichen), *Rachen*, *Perineum*, ggf. Trachealsekret, ggf. Tracheostoma, ggf. Wunden.

Screening von Kontaktpatienten

17. Bei allen Kontaktpatienten von MRSA positiven Patienten muß eine Screeninguntersuchung auf das Vorliegen von MRSA durchgeführt werden.
18. Abstrich von:
Nase (beide Nasenlöcher mit einem Tupfer abstreichen), ggf. Wunden.
Für die Screeninguntersuchung steht ein Schnelltest, anzufordern unter "MRSA-Screening (PCR)" zur Verfügung
19. Es ist nur 1 Screening Runde notwendig.
20. Kontaktpatienten sollten bis zum Vorliegen des Screeningergebnisses isoliert werden.

Routinemäßiges Screening bei Aufnahme von Patienten mit V. a. MRSA

21. Abstrich von:
Nase (beide Nasenlöcher mit einem Tupfer abstreichen), ggf. Wunden.
Für die Screeninguntersuchung steht ein Schnelltest, anzufordern unter "MRSA-Screening (PCR)" zur Verfügung

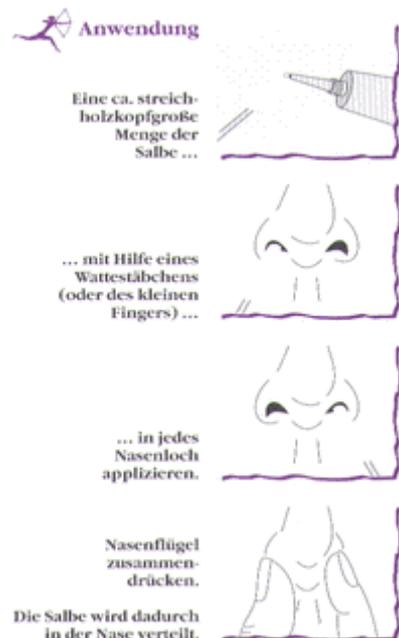
Routinemäßiges Screening von Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese bei Wiederaufnahme

22. Abstrich von:
Nase (beide Nasenlöcher mit einem Tupfer abstreichen), *Rachen*, *Perineum*, ggf. Trachealsekret, ggf. Tracheostoma, ggf. Wunden.
23. Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes 1 x wöchentlich Screening durchführen.

Behandlung der MRSA-besiedelten oder infizierten Patienten

24. Bei Besiedlung der Nase: Mit Sanalind[®]-steril Lösung werden 2 x täglich die vorderen Nasenhöhlen behandelt. Jede der beiden Behandlungen besteht aus 3 Einzelmaßnahmen, die mit einem zeitlichen Abstand von 1 Stunde verrichtet werden; oder Turixin[®]-Salbe (Mupirocin 2%) 5 Tage lang 3 x täglich anwenden. Wenn die frühestens 48 h nach Beendigung der Erradikationsbehandlung entnommenen Kontrollabstriche noch oder wieder Staph. aureus-positiv sind, Anwendung wiederholen.
25. Gurgeln mit Gum Paroex[®] Chlorhexidin-Mundspülung 0,12% 5 Tage lang 3 x täglich. Wenn die frühestens 48 h nach Beendigung der Erradikationsbehandlung entnommenen Rachen-Kontrollabstriche noch oder wieder Staph. aureus-positiv sind, Anwendung wiederholen.
26. Tägliches Waschen, Duschen oder Baden mit Skinsan[®] scrub, oder mit Octenisept[®]-Lösung, möglichst einschließlic Haarewaschen. Gleichzeitig Wechseln von Kleidung und Bettwäsche; das Handtuch und die kontaminierte Kleidung aus der Dusche wird über das Patientenzimmer entsorgt. Während der Dauer der Erradikation sind Einmalzahnbürsten zu verwenden.
27. Zur Behandlung MRSA-infizierter Wunden eignen sich z.B. Octenisept[®] oder Lavasept[®]. Die Behandlung sollte generell bis zum Erhalt der negativen Abstrichergebnisse erfolgen.
Siehe auch: "Leitfaden zur offenen Wundbehandlung"
Herausgeber: Arzneimittelkommission des Universitätsklinikums Ulm
28. Bei klinischen Anzeichen einer Infektion: Systematische Antibiotikatherapie, z.B. mit Vancomycin[®]. Die Dauer der Therapie einer Infektion mit Oxacillin-resistentem Staph. aureus unterscheidet sich nicht von der bei einer Infektion mit Oxacillin-sensiblen Keim.

Dosierung und Anwendung von Turixin Nasensalbe



 **Dosierung**
2 – 3 x täglich

 **Dauer der Anwendung**
5 – 7 Tage

Beendigung der Isolierungsmaßnahmen

29. Wenn 3 Abstriche, die an unterschiedlichen Tagen frühestens 24 h nach der letzten Antibiotikagabe und / oder frühestens 48 h nach Beendigung der Erradikationsmaßnahmen entnommen wurden, keinen Nachweis von MRSA erbringen, kann die Isolierung des Patienten beendet werden. Bei den Kontrollabstrichen sollte auf jeden Fall die Körperregion mit primär positivem MRSA Nachweis eingeschlossen werden.
Abstriche, die unter einer laufenden Antibiotikatherapie entnommen wurden, sind NICHT verwertbar!
30. Der verstorbene Patient: Es genügt, jede Läsion oder Wunde mit einem impermeablen Verband zu bedecken. Für den Transport in die Pathologie muß das Personal einen frischen Schutzkittel und Handschuhe anlegen. Anschließend ist das Bett in der Bettenzentrale aufzubereiten. Das Bett muß mit "i" gekennzeichnet werden. Die übrige Wäsche und Materialien sind wie unter Punkt 14. und 15. aufgelistet, zu entsorgen.
31. Schlussdesinfektion: Gründliche Wisch-Desinfektion aller möglicherweise kontaminierten Flächen vor der neuen Belegung des Isolierzimmers. Matratzen

und Bettzeug gehen gekennzeichnet in die Bettenzentrale bzw. Desinfektion, Vorhänge gehen zur Wäscherei/Reinigung. Medikamente müssen nicht verworfen werden, sofern sie in einer geschlossenen Umverpackung aufbewahrt waren.

Umgebungsuntersuchungen und weitere Maßnahmen

Bei gehäuftem Auftreten von MRSA-Infektionen könnte unter dem Personal des jeweiligen Bereiches ein sog. St. aureus-Streuer sein. In Absprache mit der Klinikhygiene werden geeignete Maßnahmen ergriffen, um eine mögliche Kolonisation des Personals mit St. aureus zu beseitigen.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau PD Heike von Baum für ihre hervorragende Betreuung. Ihre großzügige Unterstützung und ihre zahlreichen Hinweise zur Durchführung der Arbeit, ihre große Bereitschaft meine zahlreichen Fragen zu beantworten und ihre stets zügigen Korrekturen waren mir eine sehr große Hilfe. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei ihr für ihre geduldige, herzliche und überaus freundliche Umgangsweise mit uns Studenten.

Herrn Prof. Dr. Steffen Stenger, dem ärztlichen Direktor der Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Ulm, möchte ich danken, dass ich diese Arbeit unter hervorragenden Bedingungen in seiner Abteilung anfertigen durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Frau Angelika Möricke für die ausgezeichnete Einarbeitung in die PFGE, ihre freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit und für ihre große Geduld. Mit ihrer Erfahrung und Kompetenz war sie mir eine sehr große Hilfe.

Auch allen anderen Mitarbeitern der Sektion Klinikhygiene des Universitätsklinikum Ulms möchte ich für die freundliche Aufnahme und ständige Hilfsbereitschaft herzlich danken.

Meinem Freund Martin Schabel danke für seine große Unterstützung, Motivation und computertechnische Hilfe.

Meinen Eltern gilt mein letzter Dank. Sie ermöglichen mir ein sorgenfreies Studium und durch ihre zahlreiche Aufmunterungen und Anregungen haben sie auch mit zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen.