

Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie

**Analyse der bakteriellen Kolonialisierung der
Nasenschleimhaut mit Staphylokokken bei 1166 operativ
tätigen Unfallchirurgen**

Julia Melanie Mily

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Jan Friederichs
2. Prof. Dr. Henning A. Bier

Die Dissertation wurde am 06.03.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
06.12.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Aktueller Wissensstand	5
1.1.1 Normalflora der menschlichen Haut und Nase.....	5
1.1.2 Staphylokokken	6
1.1.2.1 Koagulase-negative Staphylokokken	7
1.1.2.2 Staphylokokkus aureus	7
1.1.3 Resistente Staphylokokken	9
1.1.3.1 Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus.....	10
1.1.3.2 Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken	11
1.1.4 Anforderungen an die Krankenhaushygiene in operativen Settings	12
1.1.5 Knochen und Implantat Infekte in der Frakturversorgung und Endoprothetik.....	13
1.2 Fragestellung und Zielsetzung	14
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Finanzierung und Umsetzung der Studie	16
2.2 Probanden.....	16
2.3 Datenbank und Datengewinnung	16
2.4 Probengewinnung	19
2.5 Auswertung im Labor	20
2.6 Verwaltung der Daten und Angaben zur Statistik	27
2.7 Ethikantrag	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Demographie der teilnehmenden Chirurgen	29
3.2 Bakterienwachstum und Resistenzprüfung.....	32
3.2.1 Koagulase-negative Staphylokokken und die Prävalenz von Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken	34
3.2.2 Staphylokokkus aureus und die Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus.....	35
3.3 Einflussfaktoren auf Staphylokokkus aureus und Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken Kolonisationen.....	36
3.3.1 Geographie.....	36
3.3.2 Geschlecht	37

3.3.3	Alter und Dauer im aktiven Dienst.....	38
3.3.4	Art des Krankenhauses	38
3.3.5	Kontakt mit infizierten Patienten.....	38
3.3.6	Antibiotika-Eigetherapie	39
4	Diskussion.....	41
4.1	Staphylokokkus aureus	41
4.2	Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus	42
4.3	Koagulase-negative Staphylokokken	44
4.4	Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken.....	44
4.5	Einflussfaktoren.....	46
5	Methodenkritik	48
6	Ausblick.....	50
7	Zusammenfassung	52
8	Literaturverzeichnis.....	54
9	Anhang	70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Amp/Sulb	Ampicillin/Sulbactam
AO	Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
ca.	circa
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECCMID	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
et al.	et alii, et aliae oder et alia, latein: und andere
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food an Drug Administration
KBE/ml	Koloniebildende Einheit pro Milliliter
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
MDR	Multi Drug Resistance, englisch: Multiresistenz
MIC	minimal inhibitory concentration, englisch: minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin resistente Stapyhlokokkus aureus
MRSE	Methicillin resistente Staphylokokkus epidermidis
MSSA	Methicillin sensitivem S. aureus
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
ORSA	Oxacillin resistente Staphylokokkus aureus
OR-KNS	Oxacillin resistente Koagulase-negative Staphylokokken
PBP2a	Penicillin-bindendes Protein 2a
PDR	Pan Drug Resistance
SCCmec	Staphylococcus cassette chromosome mec
Ssp.	Spezies
sog.	so genannt
S. aureus	Staphylokokkus aureus
S.epidermidis	Staphylokokkus epidermidis
S. capitis	Staphylokokkus capitis
S. cohnii	Staphylokokkus cohnii
S. haemolyticus	Staphylokokkus haemolyticus
S. hominis	Staphylokokkus hominis

Abkürzungsverzeichnis

S. saprophyticus	Staphylokokkus saphrophyticus
S. warneri	Staphylokokkus warneri
S. xylosus	Staphylokokkus xylosus
Ticarc/Clavulans	Ticarcillin/Clävulansäure
Trim/Sulf	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
u.	und
XDR	Extended Drug Resistance
z. B.	zum Beispiel
zw.	Zwischen

1 Einleitung

1.1 Aktueller Wissensstand

Bei Infektionen mit Staphylokokken handelt es sich sehr häufig um nosokomiale Infektionen mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten. Die Anzahl der resistenten Bakterienstämme, speziell des multiresistenten Staphylokokkus aureus (*S. aureus*), ist stark steigend und seine Therapie wird zunehmend problematischer (*Kluytmans et al., 1997*). Wegen der steigenden Zahl an resistenten Stämmen wird es immer wichtiger, die Ausbreitung und das Auftreten von Neuinfektionen zu verhindern (*Wertheim, Melles, et al., 2005*), auch weil Infektionen mit Staphylokokken - vor allem orthopädische Wundinfektionen - eine enorme finanzielle Last für das Gesundheitssystem sind (*Sculco, 1995*).

1.1.1 Normalflora der menschlichen Haut und Nase

Zu der physiologischen Flora des Menschen zählen eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen. Diese kann abhängig vom Lebensalter und Lebensraum des Menschen stark variieren. So konnten zum Beispiel eine Reihe von Studien zeigen, dass es unter Kindern eine höhere Rate an persistenten Trägern von *S. aureus* als bei Erwachsenen gibt (*Armstrong-Esther, 1976; Cunliffe, 1949; Noble et al., 1967*). Die am häufigsten vorkommenden Keime sind aerobe Bakterien mit einer Prozentzahl von ca. 76 - 100% (*Hartog et al., 1995; Jousimies-Somer et al., 1989; Savolainen et al., 1986*). Die häufigsten aeroben Bakterien sind Staphylokokkus epidermidis (*S. epidermidis*) (79%), Corynebakterium diphtheroides (41%), *S. aureus* (26- 34%) und Corynebakterium ssp. (15-100%) (*Rim & Bacon, 2007; Savolainen et al., 1986*). In 1 - 4% findet man Methicillin-resistente *S. aureus* und in bis zu 33% Methicillin-resistente *S. epidermidis* (*Kitao et al., 2010; Panhotra et al., 2005; Rim & Bacon, 2007*). Anaerobe Bakterien wie zum Beispiel Enterobacteriaceae kommen mit ca. 29 - 77% seltener vor (*Hartog et al., 1995; Savolainen et al., 1986*).

Neben potentiell pathogenen Keimen, die in bis zu 77% (*Gluck & Gebbers, 2000*) vorkommen und Infektionen auslösen können, hat die Besiedelung der Haut und Schleimhäute des Menschen auch eine Schutzfunktion. Die physiologische Flora fungiert

1 Einleitung

dabei als eine Art Platzhalter, indem sie durch ihre eigene Besiedelung das übermäßige Wachstum von anderen potenziell pathogenen Bakterien und Pilzen verhindert (Brook, 2005). Lina et al. heraus fanden heraus, dass die nasale Besiedelung mit Corynebakterien und *S. epidermidis* gegen eine Besiedelung mit *S. aureus* protektiv wirken (Lina et al., 2003). Des Weiteren konnte von Noble et al. bereits 1964 gezeigt werden, dass Patienten, die dauerhaft mit *S. aureus* nasal besiedelt sind, einen gewissen Schutz vor Infektionen mit anderen *S. aureus* Stämmen während des Krankenhausaufenthalts hatten (Noble et al., 1964).

1.1.2 Staphylokokken

Staphylokokken sind unbewegliche, nicht sporenbildende, grampositive Kugelbakterien mit einem Durchmesser von 0,5 - 1,5 μm , die einzeln, in Haufen, Tetraden oder Paaren lagern. Sie weisen sowohl einen aeroben als auch einen anaeroben Stoffwechsel auf. Im Labor sind sie bei 37°C auf Basisnährmedien gut durch Übernachtbebrütung anzüchtbar. Sie sind anspruchslos und sehr umweltstabil, v.a. gegen Hitze, Salze und Austrocknung. Ihre ersten Beschreiber waren der Chirurg Theodor Billroth (1874) sowie die berühmten Bakteriologen Robert Koch (1878) und Louis Pasteur (1880), letzterer brachte sie erstmals zur Vermehrung. Im April 1880 prägte der schottische Arzt Alexander Ogston auf dem 9. Kongress der Deutschen Chirurgie Gesellschaft in Berlin den Begriff Staphylococcus und zeigte die Bedeutung der Staphylokokken als Eitererreger auf. Zuletzt unterschied der Chirurg F.J. Rosenbach 1884 auf Grund des Pigmentierhaltens in *Staphylokokkus pyogenes aureus* (elfenbeinfarbene, große Kolonien) und *Staphylokokkus pyogenes albus* (weißliche Farbe, kleinere Kolonien).

Man unterscheidet auf Grund der Bildung von freier Koagulase zwischen *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken. Diese kann in der sogenannten Koagulasereaktion im Labor leicht nachgewiesen werden. Dabei wird eine zu analysierende Bakterienkolonie in ein Reagenzglas mit meist Kaninchenplasma geimpft und bei 37°C inkubiert. Nach spätestens 24 Stunden wird beim Vorliegen von koagulasepositiven Kolonien eine Koagelbildung des Plasmas sichtbar. Als Schnelltest greift man heute jedoch häufig auf den Nachweis des Clumpingfaktors (ein zellwandständiger Virulenzfaktor von *S. aureus*) zurück. Dabei wird eine Kolonie auf einem Objektträger in etwas Kaninchenplasma eingerieben. Beim Vorliegen von *S. aureus* kommt es zu einer sichtbaren Ausfällung des im Plasma enthaltenen Fibrins. Als Negativkontrolle erfolgt parallel das Vermischen in

1 Einleitung

NaCl, es kommt hier zu einer homogenen Mischung. Die Unterscheidung in *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken ist klinisch vor allem wegen der unterschiedlichen Krankheitsbilder, die die verschiedenen Staphylokokken Arten hervorrufen, von Bedeutung (Balows & American Society for Microbiology, 1991; Hof & Dörries, 2014; Suerbaum et al., 2012).

1.1.2.1 Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) sind grampositive Haufenkokken, die anspruchslos sowohl unter aeroben wie auch anaeroben Bedingungen wachsen. Man kann sie anhand der Krankheitsbilder, die sie hervorrufen, in zwei Gruppen unterteilen. Zu der *S. epidermidis* Gruppe, die vor allem Endoplastitiden (Fremdkörper-assoziierte Infektionen), Peritonitis und Sepsis erzeugen, gehören *S. epidermidis*, sowie die Keime *S. hominis*, *S. warneri* und *S. capitis*. Die Keime der *S. saprophyticus* Gruppe rufen vor allem Harnwegsinfektionen hervor, zu ihr gehören *S. saprophyticus*, *S. xylosus* und *S. cohnii*.

Als wichtigsten Vertreter der KNS kann man *S. epidermidis* ansehen. Er ist ein Hauptbestandteil der menschlichen Haut- und Schleimhautflora und verursacht vor allem Infektionen in Zusammenhang mit der Verwendung von Kunststoffimplantaten. „Er verursacht bis zu 40% der Endokarditiden durch künstliche Herzklappen, 10 - 30 % aller gelegten Katheter werden durch *S. epidermidis* besiedelt, was zur Infektion führen kann. Ebenso verursacht *S. epidermidis* 50% der Shunt-assoziierten Meningitiden, 50% der Peritonitiden bei Peritonealdialyse und 50% der Gelenksimplantatinfektionen“ (Suerbaum et al., 2012). Des Weiteren erscheint *S. epidermidis* zunehmend als Hauptakteur in der Verbreitung von Multiresistenzen in der Bevölkerung von Staphylokokken Stämmen (Lebeaux et al., 2012).

1.1.2.2 Staphylokokkus aureus

S. aureus als Hauptvertreter der Koagulase-positiven Staphylokokken ist ein bedeutender humanpathogener Keim, welcher eine Vielzahl von Infektionen verursachen kann. Dazu zählen vor allem Lokalinfektionen der Haut wie Furunkel, Karbunkel, Abszesse und die großblasige Impetigo contagiosa, sowie Endokarditiden, Pneumonien, Sepsis, Osteomyelitiden und toxinbedingte Syndrome, wie das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom, Toxic-Shock-Syndrom und die Nahrungsmittelintoxikation (Hof & Dörries, 2014; Lowy, 1998; Suerbaum et al., 2012). Er unterscheidet sich von den weniger pathogenen

1 Einleitung

Koagulase-negativen Staphylokokken durch eine Reihe von Virulenzfaktoren. Sie dienen dem Keim bei Prozessen der Adhäsion, Invasion, Persistenz sowie bei der Evasion der angeborenen und erworbenen Immunabwehr. Zu ihnen gehören einige zellwandständige Faktoren, z.B. Protein A (Bindung von Immunglobulinen), eine Polysaccharidkapsel (Schutz vor Phagozytose) und mehrere Proteine, die an Matrixproteine eukaryontischer Gewebe binden, wie z. B. Clumping Faktor, Fibronektin, interzelluläres Adhäsion (Grundlage für Biofilmbildung), Kollagenbindepoteine (Hof & Dörries, 2014; Speziale et al., 2009) und verschiedene extrazelluläre Produkte wie unter anderem freie Koagulase, hitzebeständige DNase, Hyaluronidase, Lipase, Hämolsine (α , β , χ , δ , ϵ), Leukozidine z.B. Panton-Valentine-Leukozidin (starker Pathogenitätsfaktor) (Dinges et al., 2000), Exfoliativtoxine A und B (nur ca. 5%), Toxic-Shock-Syndrome Toxin-1 (etwa 5 - 20 % aller Isolate) und Staphylokokken-Enterotoxine (verantwortlich für Lebensmittelvergiftungen) (Becker et al., 2003; Hof & Dörries, 2014), wie auch die für den Nachweis von *S. aureus* beweisenden Koagulase und der Clumping Faktor. Bei der Anzucht auf Blutagar fallen die elfenbeinfarbenen großen rundlichen Kolonien mit deutlich sichtbarem Hämolysehof (β -Hämolyse) auf (Hof & Dörries, 2014; Suerbaum et al., 2012).

Das Hauptreservoir für *S. aureus* stellt die vordere Nasenhöhle dar (Brown et al., 2014; Kluytmans et al., 1997; Peacock et al., 2001). Weitere häufig besiedelte Stellen im Körper sind die Haut, das Perineum und der Pharynx (Armstrong-Esther, 1976; Ridley, 1959; Wertheim, Verveer, et al., 2005; Williams, 1963). Ca. 20 - 80 % der Weltbevölkerung sind mit *S. aureus* asymptomatisch besiedelt (Brown et al., 2014). Dies bedeutet, dass Menschen mit *S. aureus* besiedelt sein können, ohne Krankheitssymptome zu entwickeln. Jedoch gehört *S. aureus* zu den häufigsten fakultativ pathogenen Erregern des Menschen und die Besiedelung mit *S. aureus* ist als Risikofaktor für endogene Infektionen mit dem Erreger bekannt (von Eiff et al., 2001). In einer Studie von Eiff et al. konnte gezeigt werden, dass Proben bei Bakteriämie in 82% der untersuchten Patienten identisch mit Abstrichen aus dem Vestibulum der Nasen der Erkrankten waren. Li, Ma et al. konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der nasalen Besiedelung mit *S. aureus* bei Kindern und dem Auftreten von Impetigo contagiosa gibt (Li et al., 2009). Eine Reihe von Studien erfasste gesunde Probanden als Persistente, Intermittierende und Nicht-Träger von *S. aureus*. Sie fanden im Mittel ca. 30% intermittierende Träger, 50% Nicht-Träger und 20% persistente Träger (Armstrong-Esther, 1976; L. Hu et al., 1995; Kluytmans et al., 1997; Nouwen et al., 2004; Shopsis et al., 2000; VandenBergh et al., 1999). Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, als dass persistente Träger von *S. aureus* eine höhere Last sowie ein erhöhtes Risiko haben, eine Infektion mit *S. aureus* zu erleiden (Nouwen et al., 2005; White, 1963).

1.1.3 Resistente Staphylokokken

In der Literatur wird unterschieden zwischen „Multi Drug Resistance“ (MDR), „Extended Drug Resistance“ (XDR) und „Pan Drug Resistance“ (PDR) von Bakterien. Die genaue Definition dieser Unterteilung variiert in der medizinischen Literatur stark. Im Jahr 2012 wurde von Magiorakos et al. eine Definition für MDR, XDR und PDR für *S. aureus* zur epidemiologischen Nutzung im Gesundheitsbereich veröffentlicht. Diese beruht auf der Entscheidung einer Gruppe von internationalen Experten. Sie wurden durch das *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* und des *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* zusammengerufen, um eine standardisierte international gültige Terminologie für alle Bakterien, die häufig für Infekte im Zusammenhang mit dem Gesundheitswesen verantwortlich sind, zu schaffen. Durch diese einheitliche Definition soll der Vergleich verschiedenster Daten im Bereich Bakterienresistenzen weltweit gewährleistet werden.

Dabei wurde MDR als Unempfindlichkeit gegenüber einem oder mehr Antibiotika in mindestens drei oder mehr Antibiotikagruppen aus Tabelle 1 definiert. Methicillin resistente *S. aureus* werden immer als MDR bezeichnet (Magiorakos et al., 2012). XDR: das Isolat ist unempfindlich gegenüber mindestens einem Antibiotikum aller Kategorien außer zwei oder weniger Kategorien. PDR: Unempfindlichkeit gegen alle Antibiotika in allen Kategorien.

Tabelle 1: Agenzien, die dazu benutzt wurden, um die Begriffe MDR, PDR und XDR zu definieren. 2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 18, 268–281

Antibiotika Gruppen	Antibiotika
Aminoglycoside	Gentamicin
Ansamycine	Rifampicin
Anti-MRSA Cephalosporine	Ceftarolin
Anti-Staphylokokken β -Lactame (oder Cephamycine)	Oxacillin
Fluoroquinolone	Ciprofloxacin, Moxifloxacin
Folsäure Pathway-Inhibitoren	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Fucidane	Fusidinsäure
Glycopeptide	Vancomycin, Teicoplanin, Telavancin
Glycylcycline	Tigecycline

1 Einleitung

Lincosamide	Clindamycin
Lipopeptide	Daptomycin
Macrolide	Erythromycin
Oxazolidinone	Linezolid
Phenicole	Chloramphenicol
Phosphonsäuren	Fosfomycin
Streptogramine	Quinupristindalfopristin
Tetracycline	Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin

1.1.3.1 Methicillin resistente Staphylokokkus aureus

Das von Alexander Flemming 1928 entdeckte Penicillin konnte Anfang 1940 großtechnisch hergestellt werden. Aber schon 1944 entwickelte *S. aureus* durch die Bildung von Penicillinasen eine Resistenz (Kirby, 1944) gegen Penicillin. Cloxacillin/Methicillin, welches seit geraumer Zeit nicht mehr auf dem Markt ist und wodurch die Bezeichnung Oxacillin resistente *S. aureus* korrekter wäre, wurde 1959 von Beecham zur Bekämpfung von Infektionen mit Penicillin resistenten *S. aureus* entwickelt (Brumfitt & Hamilton-Miller, 1994). Jedoch wurden bereits 1961 in England Fälle beschrieben, bei denen Keime mit Resistenzen gegen Methicillin/Oxacillin isoliert wurden (Barber, 1961; Jevons et al., 1963). Wenig später traten auch in anderen europäischen Staaten sowie in Japan, Australien und Amerika Resistenzen gegen Methicillin/Oxacillin auf. Heute ist MRSA vor allem im Gesundheitswesen einer der bedeutendsten Keime weltweit (Hussain et al., 2000). Im Jahr 2010 berichten Kock et al. von jährlich ca. 150 000 MRSA Patienten in der Europäischen Union und davon ca. 5400 Todesfällen sowie Mehrkosten von ca. 380 Millionen Euro für das Gesundheitswesen (Kock et al., 2010).

Auch wenn die Prävalenz von MRSA in Nordeuropa (Niederlande, skandinavische Länder, Estland, Island) weiterhin sehr gering (< 5%) ist, (Cookson, 2000; Wertheim, Vos, Boelens, et al., 2004) wird die Belastung des Gesundheitssystems durch die zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegen β -Laktam Antibiotika dieser Spezies immer gravierender (Enright et al., 2002). *S. aureus* hat eine sehr hohe Unempfindlichkeit gegenüber dem klassischen Penicillin und seinen Vertretern, klinische Isolate zeigen Resistenzen zwischen 70-80% (Robert-Koch-Institut, 2014). Sie entsteht durch das häufige Vorkommen von β -Laktamasen. Eine besondere Bedrohung ist jedoch die

1 Einleitung

Resistenz des Erregers gegenüber β -Laktamase resistenten Penicillinen (z.B. Methicillin, Oxacillin, Flucloxacillin). Diese resistenten Erreger werden als MRSA (Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus) oder gleichbedeutend als ORSA (Oxacillin-resistente Staphylokokkus aureus) bezeichnet. Die Resistenz ist bedingt durch die Bildung eines Penicillin-bindendes Protein (PBP2a), welches auf dem Resistenzgen *mecA* kodiert ist und sich innerhalb eines mobilen genetischen Elements, des sog. „Staphylococcus cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)“, befindet. An dieses PBP2a können im Gegensatz zu den üblichen Penicillin bindenden Proteinen β -Lactam Antibiotika nur schwach binden und so keine für die Abtötung ausreichende Hemmung der Zellwandsynthese erreichen (Hiramatsu et al., 2001; Suerbaum et al., 2012). Seit einigen Jahren ist Vancomycin das Mittel der ersten Wahl, welches gegen Infektionen mit MRSA eingesetzt werden kann. Jedoch wurden bereits einige Vancomycin-resistente Stämme in den USA entdeckt (Centers for Disease & Prevention, 2004). Zudem gibt es über die letzten Jahre hinweg vermehrt Beobachtungen eines Anstiegs der benötigten minimalen Hemmkonzentration in der Therapie von MRSA mit Vancomycin (Watkins et al., 2012). Unter anderem führte dies dazu, dass im April 2000 die Behörde für Lebens-und Arzneimittel (FDA) in den USA Linezolid, offiziell zur Therapie von Pneumonien, Haut-und Weichteilinfektionen, welche durch MRSA verursacht wurden, zugelassen hat (Moellering, 2003).

1.1.3.2 Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass multiresistente Koagulase-negative Staphylokokken eine zunehmende Bedrohung für unsere Gesellschaft sind. Dennoch sind sie nach wie vor nicht so gut erforscht wie der Keim *S. aureus*. Eine Studie von Lebeaux et al. entdeckte eine Prävalenz an multiresistenten Koagulase-negativen Staphylokokken von ca. 48,7% in einer isoliert lebenden Bevölkerung in Französisch-Guyana. Dabei wurde in der Mehrzahl der Fälle *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* und *S. hominis* gefunden. Aufgrund des Auftretens einer Vielzahl von Methicillin-resistenten *Staphylokokkus epidermidis* Klonen im Zusammenhang mit einer hohen Besiedlungsrate der isoliert lebenden Bevölkerung gehen Lebeaux et al. davon aus, dass multiresistente Koagulase-negative Staphylokokken und speziell *S. epidermidis* dazu in Frage kommen können, als Reservoir von *Staphylococcus cassette chromosome mec* (SCC*mec*) für *S. aureus* zur Resistenzgewinnung zu dienen (Lebeaux et al., 2012). In der Bakterienspezies *Staphylokokken* wird eine Methicillinresistenz/Oxacillinresistenz von einem Gen Namens *mecA* kodiert. Dieses *mecA* Gen liegt auf dem *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCC*mec*) (Ruppe et al., 2009). Jedenfalls haben andere Studien in ein und denselben

untersuchten Gesundheitseinrichtungen ähnliche SCCmec Muster in MRSA wie auch in multiresistenten Koagulase-negativen Staphylokokken gefunden (Berglund & Soderquist, 2008; Hanssen et al., 2004; Ibrahim et al., 2009).

1.1.4 Anforderungen an die Krankenhaushygiene in operativen Settings

Einige Studien haben gezeigt, dass Mitarbeiter der Gesundheitsversorgung ein Reservoir an *Staphylokokkus aureus* und *Staphylokokkus epidermidis* darstellen und die Keime auf ihre Patienten übertragen können (Blok et al., 2003; Tammelin et al., 2003; Wertheim, Vos, Ott, et al., 2004). Olsen et al. konnten zum Beispiel zeigen, dass Krankenhausmitarbeiter ein erhöhtes Risiko haben, *S. aureus* in ihrer Nase zu tragen (Olsen et al., 2013). Vonberg et al. haben gezeigt, dass asymptomatische *S. aureus* Träger als Ursache für die Übertragung von MRSA in Frage kommen und dass des Weiteren ca. 3 % der MRSA Ausbrüche von asymptomatischen Trägern verursacht werden (Danzmann et al., 2013; Vonberg et al., 2006). Auf Grund von Eingriffen in die natürlichen Barrieren (z.B. Haut) des Menschen tragen speziell Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, ein erhöhtes Infektionsrisiko (Wertheim, Melles, et al., 2005). Huang et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit 591 Probanden eines Universitätsklinikums zeigen, dass 33% der Patienten, die neu eine MRSA Besiedelung erlitten hatten, innerhalb eines Jahres ebenfalls eine MRSA-Infektion entwickelten. Dabei waren die am häufigsten vertretenen Infektionen: Pneumonien, Weichteilinfektionen und primäre Infektionen der Blutbahn (Huang et al., 2011). Eine Studie von Bode et al. verfolgte die Frage, ob es sinnvoll und möglich ist, durch Screening Verfahren eine *S. aureus* Infektion zu verhindern. Sie kam zu dem Schluss, dass die Zahl der nosokomialen Infektionen reduziert werden kann, wenn *S. aureus* schon bei Aufnahme identifiziert und eradiziert wird (Bode et al., 2010).

Die genannten Studien sind nur ein kleiner Teil der Studien, die zeigen, warum viele Krankenhäuser nicht nur in operativen Settings ihre Hygienestandards bereits erhöht haben und weiter verbessern. Die aktuelle Empfehlung des Robert Koch Instituts nimmt die seit 1999 gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen auf, ersetzt und erweitert die Empfehlungen von 1999 und 2008. Laut des Robert Koch-Instituts stützt sie sich dabei auf eine bislang unveröffentlichte systematische Literaturlauswertung im Rahmen eines European Centre for Disease Prevention and Control-Tenders (Robert-Koch-Institut, 2014).

1 Einleitung

Die Empfehlungen des Robert Koch-Instituts, um einen ausreichenden Infektionsschutz zu gewährleisten, umfassen Präventionsmaßnahmen in folgenden drei Bereichen: betrieblich-organisatorisch, funktionell-baulich und apparativ-technisch.

Zu den betrieblich-organisatorischen Maßnahmen gehört zum Beispiel ein möglichst kurzer präoperativer Aufenthaltszeitraum des Patienten im Krankenhaus und die, wenn möglich, zuvor erfolgte Behandlung von bestehenden Infektionskrankheiten.

Funktionell-baulich sollte jedes Krankenhaus eine vom restlichen Krankenhausbetrieb abgetrennten Operationsbereich aufweisen. Der Zugang des Personals erfolgt dabei über sogenannte Personalschleusen und der Zugang der Patienten über eine Übergabefläche mit Umbettung. Innerhalb des Operationsbereiches gibt es eine Trennung der Wege für Patienten, Personal und Güter von den sogenannten Sterilgutfluren.

Apparativ-technisch ist vor allem bei aseptischen Eingriffen mit hohem Infektionsrisiko für ein Luftführungssystem mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung von Nöten. Dadurch wird der Bereich des Operations- und Instrumententisches mit extrem keimarmer Luft versorgt (Hansis et al., 2000).

1.1.5 Knochen und Implantat Infekte in der Frakturversorgung und Endoprothetik

Staphylokokken und speziell Staphylokokkus aureus sind die Haupterreger von Knochen- und Implantat-Infektionen weltweit. Des Weiteren sind S. aureus und S. epidermidis die Hauptverursacher Biofilm-assoziiierter Infektionen. Auch wenn der Hauptmechanismus der Biofilmgeneration solcher Bakterien weitgehend bekannt ist, hat bis zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichende Forschung hingehend der Aufklärung spezifischer Faktoren, die diesen Prozess kontrollieren, stattgefunden. Dies liegt unter anderem an dem Mangel und den schwer zu organisierenden in-vivo Modellen (Nishitani et al., 2015; Otto, 2013).

Im Zuge der immer älter werdenden Bevölkerung und die damit immer häufiger werdende Notwendigkeit der Prothesenimplantation ist auch ein Anstieg an Gelenksinfektionen zu beobachten (Gomez et al., 2012). Diese werden meist durch stark resistente, Biofilm produzierende Stämme verursacht, sind schwierig zu therapieren und erfordern einen hohen Behandlungsaufwand, der mit enormen Kosten einhergeht (Wright & Nair, 2010). Zudem gehen Infektionen dieser Art häufig mit einer erhöhten Morbidität, bedingt durch eine entzündliche Zerstörung von Gelenken, Weichteilen und Knochen einher (Berendt & Byren, 2004; Osmon et al., 2013b). Die Hauptinfektionswege bei der Entstehung einer Osteomyelitis oder septischen Arthritis sind entweder hämatogen durch eine Bakteriämie,

1 Einleitung

ausgehend von einem lokalen Infektionsherd oder durch invasive Knochenverletzungen wie sie durch Traumata, Operationen oder Implantationen von Fremdkörpern (z.B. bei Gelenksprothesen) entstehen können (Berendt & Byren, 2004; Lazzarini et al., 2004; Lew & Waldvogel, 2004). Die Therapie von Implantatinfektionen sind meist langwierige, für Patient und Arzt sehr zermürende Unterfangen (Berendt & Byren, 2004). Fast immer ist eine mehrmalige chirurgische Intervention (chirurgisches Debridement) mit lokaler Antibiotikaapplikation und eine lang andauernde intravenöse oder orale Antibiotikatherapie notwendig. Zudem ist ein auf jeden Patienten und Infektion individuell abgestimmter Therapieplan von Vorteil (Darouiche, 2004; Sia et al., 2005; Steckelberg & Osmon, 2000; Zimmerli et al., 2004). Während die Therapien von nativen Gelenksinfektionen und Osteomyelitiden gut etabliert sind (Lew & Waldvogel, 1997; Shirliff & Mader, 2002), ist die Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit Implantaten weniger standardisiert. Dies liegt unter anderem an den sehr variablen klinischen Symptomen, dem oft schweren Nachweis und an wenigen vorhandenen randomisierten und kontrollierten Studien zu diesem Thema. Dennoch gab es in vergangener Zeit einige Fortschritte zu diesem Thema, auch wenn weiterhin einige wichtige Fragen offen und wenig standardisiert bleiben. Dazu gehören z. B. die optimale Art und Dauer einer Antibiotikatherapie (Sanders & Mauffrey, 2013).

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Bis zum aktuellen Zeitpunkt hat nur eine Studie unter der Leitung von Schwarzkopf et al. die nasale Staphylokokkus aureus Besiedelung von chirurgisch tätigen Orthopäden evaluiert. Dabei wurden 135 Chirurgen der New York Universität „Hospital for Joint Diseases“ gescreent. Es wurden Besiedelungsraten von 1,5% MRSA und 35,7% Methicillin sensitivem S. aureus (MSSA) gefunden (Schwarzkopf et al., 2010). Des Weiteren konnte bis zum Zeitpunkt dieser Studie keine Untersuchung gefunden werden, die die Prävalenz von S. epidermidis und speziell Oxacillin-resistentem S. epidermidis bei chirurgisch tätigen Orthopäden untersucht hat.

1 Einleitung

In der vorliegenden Studie sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Welche Prävalenzen der nasalen Besiedelung durch *S. aureus*, *S. epidermidis* und anderen Koagulase-negativen Staphylokokken sind unter den 1166 Chirurgen aus 95 Ländern nachzuweisen?
2. Welches grampositive Bakterien- und Resistenz- Spektrum ist unter den untersuchten Probanden zu finden?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen einem gehäuften Auftreten eines Schleimhautbefalls der Nase mit resistenten Bakterien und der Behandlung von Patienten mit MRSA, Knochen- und/oder Implantatinfekten?
4. Haben Faktoren wie Geschlecht, Alter und Dauer der Beschäftigung der untersuchten Ärzte, die Art des Arbeitsplatzes sowie eine mögliche Antibiotika-Eigentherapie in den letzten sechs Monaten einen Einfluss auf das Resistenzspektrum und/oder auf die nasale Besiedlungsrate?

2 Material und Methoden

2.1 Finanzierung und Umsetzung der Studie

Die folgende Arbeit ist als Teil des von AOTrauma finanzierten Projekts OrthoNose entstanden. Das OrthoNose Projekt ist eine Gemeinschaftsstudie mit folgenden Kooperationspartnern: AO Research Institutes Davos, AO Clinical Investigation and Documentation sowie die klinischen Partner, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau in Deutschland und Universität von Rochester/NY in den USA.

Die Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese (kurz AO) wurde 1958 gegründet und ist eine medizinisch ausgerichtete, gemeinnützige Organisation. Sie wird von einer internationalen Gruppe von Chirurgen, welche in der Behandlung von Traumata und Erkrankungen des Bewegungsapparates spezialisiert sind, geleitet. Die folgende Studie ist im Bereich der Knocheninfektionen beheimatet, welche neben vielen anderen zu den Forschungsbereichen des AO Research Institutes zählen.

Die jährlich stattfindenden AO Kongresse (AO Courses) in Davos stellen auf Grund der hohen Besucherrate an internationalen und weltweit tätigen Chirurgen, die optimale Möglichkeit dar, die anonyme beobachtende prospektive Studie über den Zeitraum 30. November bis 13. Dezember 2013 umzusetzen.

2.2 Probanden

Die Probanden der Studie waren Teilnehmer des internationalen Chirurgie Kongresses in Davos, Schweiz. Es wurden aktiv tätige Unfall-, Wirbelsäulen- und Mund- Kiefer- Gesichts Chirurgen in die Studie mit eingeschlossen. 2000 Teilnehmer aus mehr als 50 verschiedenen Ländern wurden am Kongress erwartet, von denen insgesamt 1166 Chirurgen als Probanden gewonnen werden konnten.


2.3 Datenbank und Datengewinnung

Die Daten und Probengewinnung erfolgte an einem eigens für die Studie aufgebauten Bereich, an dem Infostand des AO Research Institutes. Die Teilnehmer wurden in den Pausen des Kongresses über die Studie informiert und zur freiwilligen Teilnahme gebeten.

Material und Methoden

In einem ersten Schritt füllten die Probanden in englischer Sprache, einen extra für die Studie erstellten Fragebogen (Abbildung 1), auf einem Tablet-Computer aus. Anschließend wurde jeder Fragebogen mit einer Identifikationsnummer versehen, welche eine Verbindung zur gewonnenen Probe ermöglicht. Da es sich um eine anonyme Studie handelt, wurden die persönlichen Daten der Probanden jedoch nicht erfasst. Die gesammelten Datensätze wurden von einem Programm namens RED Cap electronic data capture tool, welches in AOCID, Dübendorf, Schweiz liegt, verwaltet (Harris et al., 2009). Im Anschluss an das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte die Probengewinnung.

Abbildung 1: Original Fragebogen Ortho Nose AO Courses Davos 2013

 AO Foundation	
Practitant ID
In which field of surgery do you work?	<input type="checkbox"/> Orthopaedic/Trauma/Spine <input type="checkbox"/> CMF <input type="checkbox"/> Vet
In which age of range are you?	<input type="checkbox"/> younger than 26 years <input type="checkbox"/> 26-35 years <input type="checkbox"/> 36-45 years <input type="checkbox"/> 46-55 years <input type="checkbox"/> 56-65 years <input type="checkbox"/> older than 65 years
Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
How many years have you been practicing as a surgeon?	<input type="checkbox"/> less than 5 years <input type="checkbox"/> 5-10 years <input type="checkbox"/> 11-25 years <input type="checkbox"/> more than 25 years
What type of hospital do you work at?	<input type="checkbox"/> outpatient department <input type="checkbox"/> local hospital <input type="checkbox"/> university hospital or level one trauma center
Have you been treating patients infected with MRSA (Methicillin-resistant Saphylococcus Aureus) within the last 6 months?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Have you been involved in the treatment of bone or implant infections within the last 6 months?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Have you received antibiotic treatment within the last 6 months?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Region of birth:	<input type="checkbox"/> Africa <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Europe <input type="checkbox"/> North America <input type="checkbox"/> Central America and Caribbean <input type="checkbox"/> South America <input type="checkbox"/> Oceania
Which region in Europe?	<input type="checkbox"/> Northern Europe <input type="checkbox"/> Eastern Europe <input type="checkbox"/> Southern Europe <input type="checkbox"/> Western Europe
Country of birth?
Region of work place?	<input type="checkbox"/> The country I was born <input type="checkbox"/> Africa <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Europe <input type="checkbox"/> North America <input type="checkbox"/> Central America and Caribbean <input type="checkbox"/> South America <input type="checkbox"/> Oceania

2.4 Probengewinnung

Vor Gewinnung der Proben wurden die aktiv tätigen Chirurgen über die Teilnahme an einer klinischen Studie informiert und ihre Erlaubnis, die bakteriologischen Befunde sowie die anonymisierten Daten zu verwenden und zu archivieren, wurde eingeholt.

Die Probanden entnahmen unter Anleitung (Abb. 2) einen sterilen Nasenabstrich aus den vorderen 1,5 - 2 cm beider Nasenlöcher durch mehrmaliges Drehen. Die sterilen Baumwollabstriche (*MASTASWAB™ Mast Group Ltd., Italy*) wurden mit anonymisierten Barcodes versehen und in ein steriles Transportmedium verpackt. Um eventuelle Verunreinigungen zu vermeiden, wurden Nasenabstriche, die durch Kontakt mit der Gesichtshaut oder anderweitig verunreinigt wurden, verworfen und die Abstrich-Entnahme wurde wiederholt. Anschließend wurden die Nasenabstriche in einem speziellen Behältnis bei einer Temperatur von 4 - 6 °C aufbewahrt und wöchentlich in das Mikrobiologische Labor in das Unfallklinikum BGU Murnau gebracht.



Abbildung 2

Daten und Probengewinnung in Davos, Schweiz.



Abbildung 3

gesammelte Proben im Unfallklinikum BGU Murnau angekommen und bereit zur Auswertung.

2.5 Auswertung im Labor

Die gewonnenen Proben wurden im Labor des Unfallklinikum BGU Murnau nach allgemein gültigen Standards ausgewertet. Bevor die Abstriche ausgestrichen werden konnten, erfolgte das Scannen der anonymisierten Barcodes. Das Barcodesystem druckte anschließend zugehörige Aufkleber, mit denen die Agarplatten gekennzeichnet wurden, damit die Platten im Anschluss immer noch den anonymisierten Probanden bzw. Fragebögen zugeordnet werden konnten. Zum Ausstreichen der gewonnenen Nasenabstriche wurden zwei verschiedene Medien verwendet. Ein Columbia CNA Agar +5% Schafblut von *bioMérieux* (Abb. 4, Zusammensetzung und Referenznummer siehe Anhang 1), welches ein selektives Medium zur Anzucht der häufigsten grampositiven Bakterien aus klinischem Untersuchungsmaterial darstellt (Flandrois & Chomarat, 1988; Murray & Microbiology, 1999), und ein chromIDTM MRSA Agar von *bioMérieux* (Abb. 5, Zusammensetzung siehe Anhang 1), welcher ein chromogenes Medium zum Screening auf Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus* bei chronischen Trägern oder Risikopatienten darstellt (Nahimana et al., 2006; Perry et al., 2004).

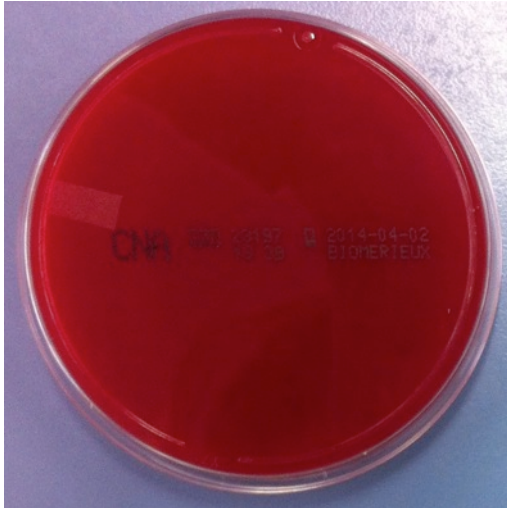


Abbildung 4

Columbia CNA Agar +5% Schafblut von *bioMérieux*



Abbildung 5

chromIDTM MRSA Agar von *bioMérieux*

Es folgte das Bekleben der beiden Agarplatten mit den jeweiligen Aufklebern der anonymisierten Probanden. Anschließend wurden die Abstriche nacheinander auf jeweils zwei Platten mit sterilen Impfösen überimpft. Zuerst auf dem chromIDTM MRSA Agar (Abb. 5) und anschließend auf dem CNA Agar +5%Schafblut (Abb. 4). Danach wurden die beimpften Platten im Brutschrank bei ca. 37° C für mindestens 20 Stunden bebrütet.

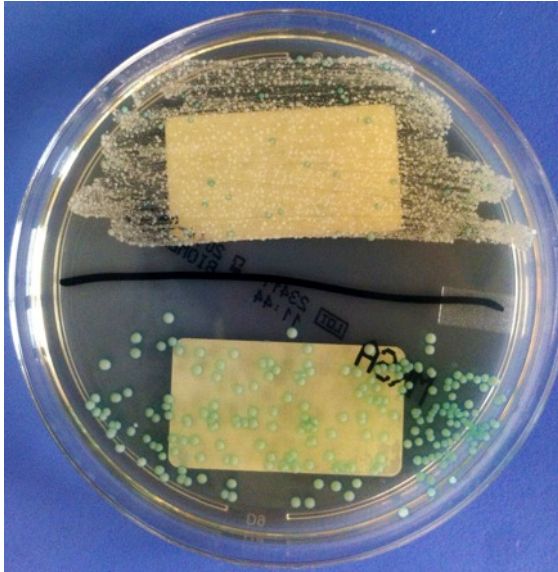


Abbildung 6

In der unteren Hälfte sind deutlich die grünlichen Kolonien zu erkennen, in der oberen Hälfte ein neg. MRSA Befund

Nach ca. 24 Stunden ist meist die manuelle Beurteilung der bebrüteten Agarplatten möglich. Bei Vorliegen von MRSA bilden sich auf dem chromIDTM MRSA Agar grünlich verfärbte Kolonien (Abb. 6). Diese Beurteilung erfolgt als sog. Screeningtest auf MRSA.

Auf der Columbia CNA Agar +5% Schafblut (Abb. 4) wachsen speziell grampositive Keime, das Wachstum von den meisten gramnegativen Keimen sowie Bacillus Arten wird durch die Anwesenheit von Nalidixinsäure und Colimycin gehemmt (Delmas and Freney 1989). Durch die Anwesenheit von Schafsblut kann das Hämolyseverhalten nachgewiesen werden, welches ein wichtiges Kriterium bei der orientierenden Bakterienidentifizierung ist (Delmas P., 1989) (Facklam et al., 1979). Die Beurteilung wurde im System erfasst.

Die computergestützte Identifikation und Resistenzbestimmung der gewachsenen Keime erfolgte in der VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11), dazu wurde erneut von jeder Probe der Barcode, zur weiteren Gewährleistung der Identifikation, eingelesen. Eine gut abgrenzbare, einzelne Kolonie wurde mit einem Watteträger von der Columbia CNA Agar +5% Schafblut (Abb. 4) abgenommen und in 2,5 ml Kochsalzlösung eingemischt. Damit eine valide Messung vorgenommen werden konnte, musste ein McFarland-Standard (einheitlichen Keimdichte (KBE/ml) einer Bakteriensuspension) von 0,5- 0,64 erreicht werden. Die Überprüfung des McFarland erfolgte nach Vermischen im Vortex® Mixer (Abb. 7, links) mit dem VITEK® densiChek (Abb. 7, rechts). Dabei wird die

Ermittlung des McFarland über eine photometrische Messung der Trübung, die auf Grund der eingemischten Keimanzahl in der Kochsalzlösung entstand, gemessen.



Abbildung 7

Vortex® Mixer und VITEK® densiChek (re.)



Abbildung 8

Es sind eingesetzte Reagenzgläser, eine Identifikationskarte auf Pos. 1 sowie der Vitek® 2 smart Carrier zu sehen

Sobald man einen McFarland von 0,5- 0,63 erhielt, steckte man das Reagenzglas mit der Mischung in die vorgesehene Vorrichtung im VITEK® 2 smartCarrier (Abb. 8) welche zuvor durch Übertragung der Daten über den eingelesenen Barcode mit den dazugehörigen Daten kombiniert wurde.

Material und Methoden

Pro gewonnenem Nasenabstrich konnten mehrere Staphylokokken-Arten auf der Agarplatte wachsen. Pro Keim legte man im VITEK® 2 smartCarrier (Abb. 8) ein Reagenzglas mit jeweils einer eingemischten Kolonie auf Position eins an. Diese Isolate wurden mit Iso 1-10 gekennzeichnet. Auf Position zwei stellte man ein leeres Reagenzglas, in diesem mischte der VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) für die Resistenzbestimmung selbst eine Verdünnung.

Anschließend wurde in das Reagenzglas auf Position eins eines Isolats eine Identifikationskarte (Abb. 8 u. 9) eingelegt und auf Position zwei (leeres Reagenzglas) eine Resistenzkarte (Abb. 10). Auf Grund dessen, dass ausschließlich grampositive Keime analysiert wurden, erfolgte die Bestimmung mit spezifischen Karten (Identifikationskarte: VITEK® 2 GP REF 21 342, bioMérieux Vitek Inc, Hazelwood, MO, USA, Resistenzkarte: VITEK® 2 AST-P611 REF 22 358, bioMérieux Vitek Inc, Hazelwood, MO, USA) für grampositive Keime.

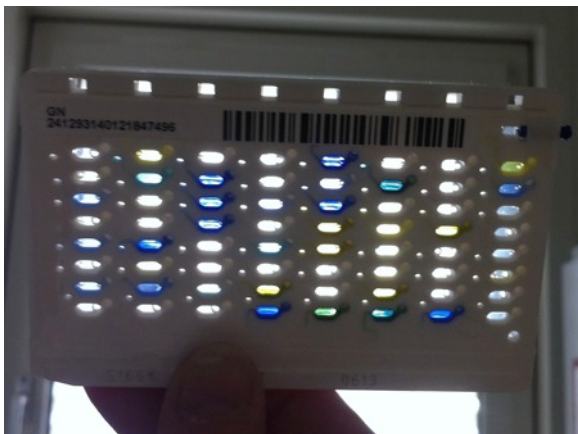


Abbildung 9

Identifikationskarte nach Ablauf der biochemischen Reaktionen



Abbildung 10

Resistenzkarte mit vorhandenen Trübungen, Zustand nach Auswertung

Im Anschluss wurden die vorbereiteten und registrierten Proben, die Identifikationskarten und die Resistenzkarten (Abb. 10) in der Vorrichtung des VITEK® 2 smartCarrier in den VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) gestellt.



Abbildung 11

geöffneter VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing mit eingesetzter Vorrichtung des VITEK® smart Carrier und Reagenzgläsern

Die Identifizierung wurde vom System anhand von zwei Vorgehensweisen getroffen. Erstens durch Betrachtung und Vergleichen der speziellen Merkmale der Bakterien mit aktuellen Daten und Wissen, welche im System gespeichert sind und zweitens anhand von biochemischen Reaktionen.

Die Resistenzbestimmung erfolgte über photometrische Messung der Trübung. Eine Trübung sprach dabei für ein Wachstum des Bakteriums, was wiederum für die Resistenz des Bakteriums gegenüber dem enthaltenen Antibiotikum sprach. Die Grenzen für die Resistenzbestimmung, nach denen sich der VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) richtet, ist die minimale Hemmkonzentration (MIC), die von dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) europaweit festgelegt wird.

Bei jedem Isolat wurden folgende vier Schritte durchgeführt: 1. Prüfung auf Vorhandensein von Oxacillin-Resistenz; 2. Anzahl der Resistenzen gegenüber Antibiotika (28 Antibiotika); 3. Anzahl der Resistenzen gegenüber ganzer Antibiotika Klassen (14 Klassen); 4. Klassifikation von multidrug-drug resistenten Bakterien nach der Definition des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) und dem Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Magiorakos et al., 2012). Es wurde die Empfindlichkeit gegenüber 28 Antibiotika getestet, wodurch der VITEK® 2 Automated

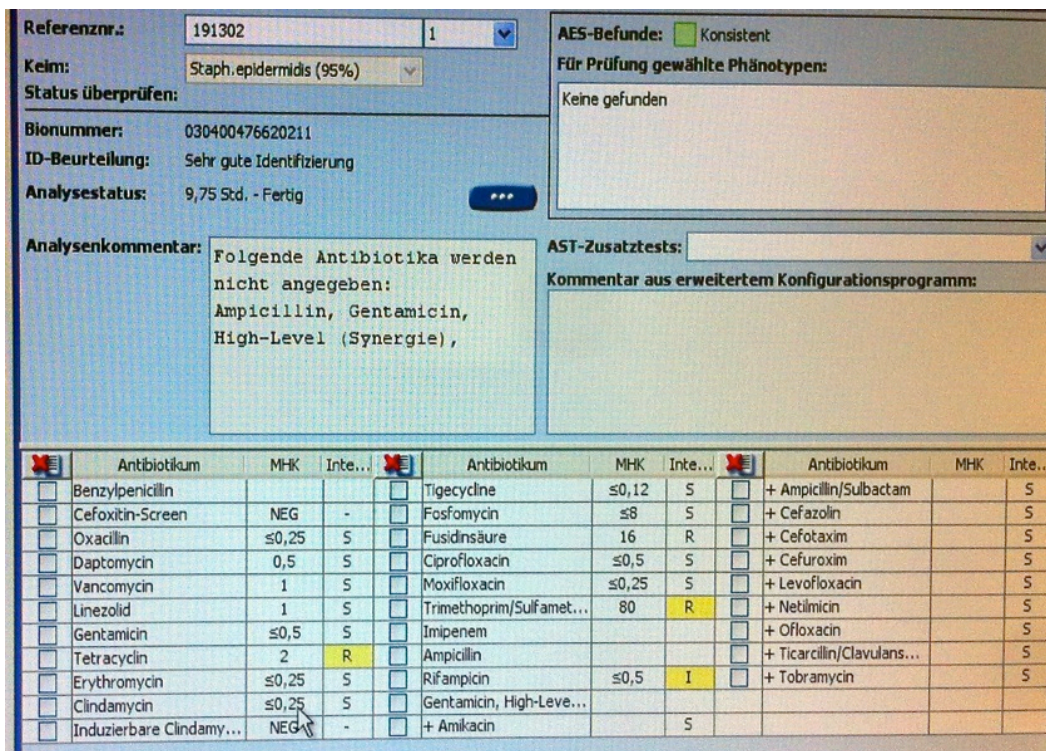
instrument for ID/AST testing (Abb. 11) auf weitere Resistenzen, sofern vorhanden, schließen konnte.

Sobald der VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) die Bestimmung abgeschlossen hatte, sendete er die Ergebnisse (Abb. 12) an den dazugehörigen Rechner. Mit der Flüssigkeit aus den beimpften Reagenzgläsern (Resistenzbestimmung), die nach Gebrauch wieder aus dem VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) zu entnehmen waren, wurden Reinkulturen auf Columbia Agar + Schafsblood 'PLUS' von Thermo Scientific (Zusammensetzung und Referenznummer siehe Anhang 2), welche abermals mit der Isolatnummer beschriftet wurden, angelegt.

Dieser Schritt war eine Kontrollmaßnahme, ob tatsächlich eine Reinkultur zur Beurteilung des Keims im VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) vorgelegen hat. Wenn festgestellt wurde, dass es sich um keine Reinkultur gehandelt hat, erfolgten alle Schritte nochmals von vorne.

Standard und Ziel ist es, alle Keime vom VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) in Reinkulturen analysieren zu lassen. Die Reinkulturen wurden manuell unter Beisein der Ärzte mit den Ergebnissen (Abb. 12) aus der VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (Abb. 11) besprochen und anschließend als Befund freigegeben.

Abbildung 12: Ergebnis aus VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing:



S. epidermidis, der drei Resistenzen (R) aufweist und gegenüber Rifampicin eine intermediäre (I) Empfindlichkeit aufweist.

2.6 Verwaltung der Daten und Angaben zur Statistik

Die Studiendaten wurden mittels REDCap electronic data capture tools hosted at AOCID, Dübendorf, Schweiz gesammelt und archiviert. RedCap ist ein sicheres, web basiertes System, welches dafür entwickelt wurde, Daten von Forschungsstudien zu sammeln. Um die Einflussfaktoren der Chirurgen, sowie deren Zusammenhang mit den Resistenzprofilen der isolierten Bakterien zu analysieren, wurde deskriptive Statistik verwendet. Die Prävalenzen sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) der einzelnen getesteten Bakteriengruppen wurden errechnet. Um signifikante Unterschiede bezüglich der Prävalenzen der Einflussfaktoren, der Untergruppen der getesteten Chirurgen sowie Abweichungen der Prävalenzen bezüglich einer vorhandenen Multiresistenz der getesteten Bakterien auszuwerten, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Sofern geringere Anzahlen von Beobachtungen gemacht wurden (erwartete Zellzahl unter fünf aus 20% in einer oder mehr Zellen) und der Chi-Quadrat-Test seine

Aussagekraft dadurch verloren hätte, wurde der Exakte Fischer-Test zur Errechnung des p-Wertes verwendet. Unterschiede in der Anzahl der Resistenzen (aus 28 getesteten Antibiotika) wurden mit dem Kruskal-Walli-Test (auch H-Test) getestet. P-Werte kleiner als 0.05 wurden hierbei als statistisch „signifikant“ und p-Werte kleiner als 0.01 als statistisch „sehr signifikant“ angesehen. Mit Hilfe der Software SAS (Version 9.2; Cary, NC, USA) wurden die statistischen Auswertungen der Daten durchgeführt.

2.7 Ethikantrag

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission "Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer" (Mühlbauerstr. 16, 81677 München, Deutschland) zugelassen. Die Zulassungsnummer lautet 13090.

3 Ergebnisse

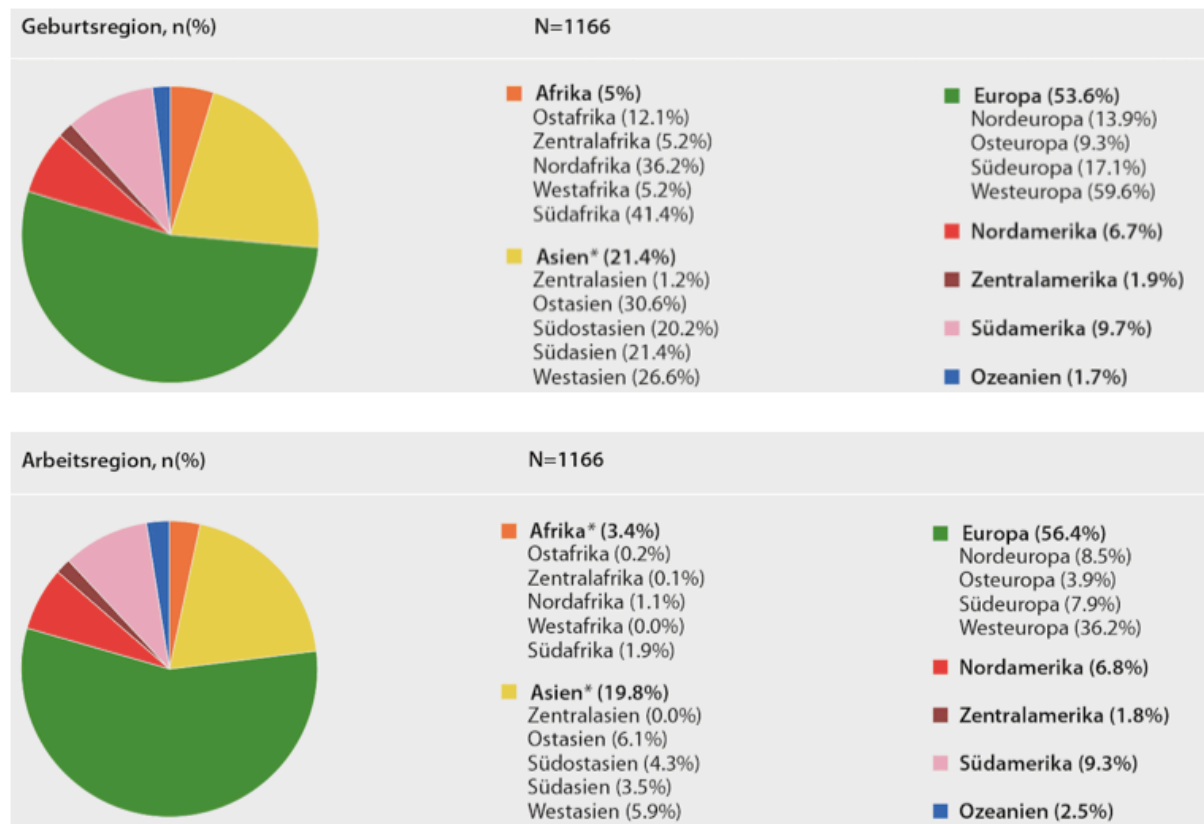
3.1 Demographie der teilnehmenden Chirurgen

Die Teilnehmer der Studie waren aktiv tätige Chirurgen aus den Bereichen Unfallchirurgie, Orthopädie, Wirbelsäulenchirurgie und Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie. Es konnten insgesamt 1176 Probanden mit unterschiedlich langer Berufserfahrung für die Studie gewonnen werden. Das entspricht 78% der insgesamt 1200 Chirurgen und 350 ärztlichen Mitarbeitern der AO Courses 2013 in Davos. Die restlichen Teilnehmer verweigerten entweder eine Teilnahme oder passten nicht in das Studienprofil, wie z. B. die anwesenden Veterinärmediziner. Von den 1176 Daten/Proben, die während der vierzehntägigen Kongressdauer gesammelt wurden, mussten sechs auf Grund von Datenverlust und vier auf Grund des Verlusts des Nasenabstrichs ausgeschlossen werden. Einige nicht vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden jedoch in die Wertung mit aufgenommen.

Abbildung 13: Weltkarte mit verwendeter regionaler Einteilung



Abbildung 14: Geburts- und Arbeitsregionale Verteilung der Probanden



So konnten schlussendlich 1166 Proben ausgewertet werden. Krankenhausangestellte aus 75 verschiedenen Ländern sind in der Studie vertreten. Die meisten Teilnehmer waren an Krankenhäusern in der Schweiz beschäftigt (n=178), gefolgt von den Niederlanden (n=86), Deutschland (n=56), den USA (n=53), Brasilien (n=50) und China (n=47). Aus den 95 vertretenen Geburtsländern wurden die meisten Teilnehmer in Deutschland (n=101), gefolgt von der Schweiz (n=86), den Niederlanden (n=83), den USA (n=57), Brasilien (n=49) und China (n=48) geboren. Es waren Ärzte beider Geschlechter und allen Altersbereichen in unterschiedlichen Ausbildungsstufen unter den Probanden. Die in den Fragebögen verwendete Einteilung der Weltkarte in die einzelnen Regionen sowie die genaue regionale Verteilung der Probanden zeigen Abbildung 13 und Abbildung 14. Eine vollständige Übersicht der Demographie (Alter, Geschlecht, Geburtsregion, Arbeitsregion, Berufserfahrung und Arbeitsstelle) der teilnehmenden Ärzte zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Demographie der teilnehmenden Chirurgen

Charakteristiken	N=1166	n (%)
Alter	Jünger als 36 Jahre	422 (36.2)
	36-45 Jahre	360 (30.9)
	46-55 Jahre	272 (23.3)
	Älter als 55 Jahre	112 (9.6)
Geschlecht	männlich	1026 (88.0)
	weiblich	140 (12.0)
Geburtsregion, N=1164	Afrika	58 (5.0)
	Asien	249 (21.4)
	Europa	624 (53.6)
	Nordamerika	78 (6.7)
	Zentralamerika und Karibik	22 (1.9)
	Südamerika	113 (9.7)
	Ozeanien	20 (1.7)
Arbeitsregion, N=1164	Afrika	39 (3.4)
	Asien	231 (19.8)
	Europa	657 (56.4)
	Nordamerika	79 (6.8)
	Zentralamerika und Karibik	21 (1.8)
	Südamerika	108 (9.3)
	Ozeanien	29 (2.5)
Berufsjahre als Chirurg	Weniger als 5 Jahre	295 (25.3)
	5-10 Jahre	292 (25.0)
	11-25 Jahre	423 (36.3)
	Mehr als 25 Jahre	156 (13.4)
Krankenhaustyp, N=1154	Ärztliches Versorgungszentrum	0 (0.0)
	Örtliches Krankenhaus	334 (28.9)
	Universitätsklinik oder Level eins Traumazentrum	801 (69.4)
	Ärztliches Versorgungszentrum + örtliches Krankenhaus	4 (0.3)
	Ärztliches Versorgungszentrum + Universitätsklinik oder Level eins Traumazentrum	3 (0.3)
	Örtliches Krankenhaus + Universitätsklinik oder Level eins Traumazentrum	8 (0.7)
	Alle drei	4 (0.3)

Charakteristiken	N=1166	n (%)
Behandlung von Patienten mit MRSA, innerhalb der letzten sechs Monate?	Nein	255 (21.9)
	Ja	911 (78.1)
Beteiligung an der Behandlung von Knochen oder Implantat-Infektionen innerhalb der letzten sechs Monate?	Nein	165 (14.2)
	Ja	1001 (85.8)
Antibiotikaeigentherapie in den letzten sechs Monaten?	Nein	909 (78.0)
	Ja	257 (22.0)

3.2 Bakterienwachstum und Resistenzprüfung

Die Auswertung der Bakterienkulturen zeigte, dass in 55 (4,7%) der insgesamt 1166 gewerteten Abstriche kein Bakterienwachstum festgestellt wurde. In den restlichen 1111 (95%) konnte grampositives Bakterienwachstum nachgewiesen werden. Auf gramnegatives Wachstum wurde in dieser Studie nicht getestet. Zwei verschiedene Stämme konnten in 162 Abstrichen kultiviert werden, davon waren 148 Fälle mit *Staphylokokkus aureus* und einem Koagulase-negativem Bakterium und 14 Fälle mit zwei verschiedenen Koagulase-negativen Bakterien besiedelt. Daraus resultiert eine Gesamtanzahl von 1273 Bakterienisolaten aus insgesamt 1166 eingeschlossenen Nasenabstrichen. Die Prävalenzen der einzelnen Bakteriengruppen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Prävalenzen grampositiver Bakteriengruppen, n= 1273

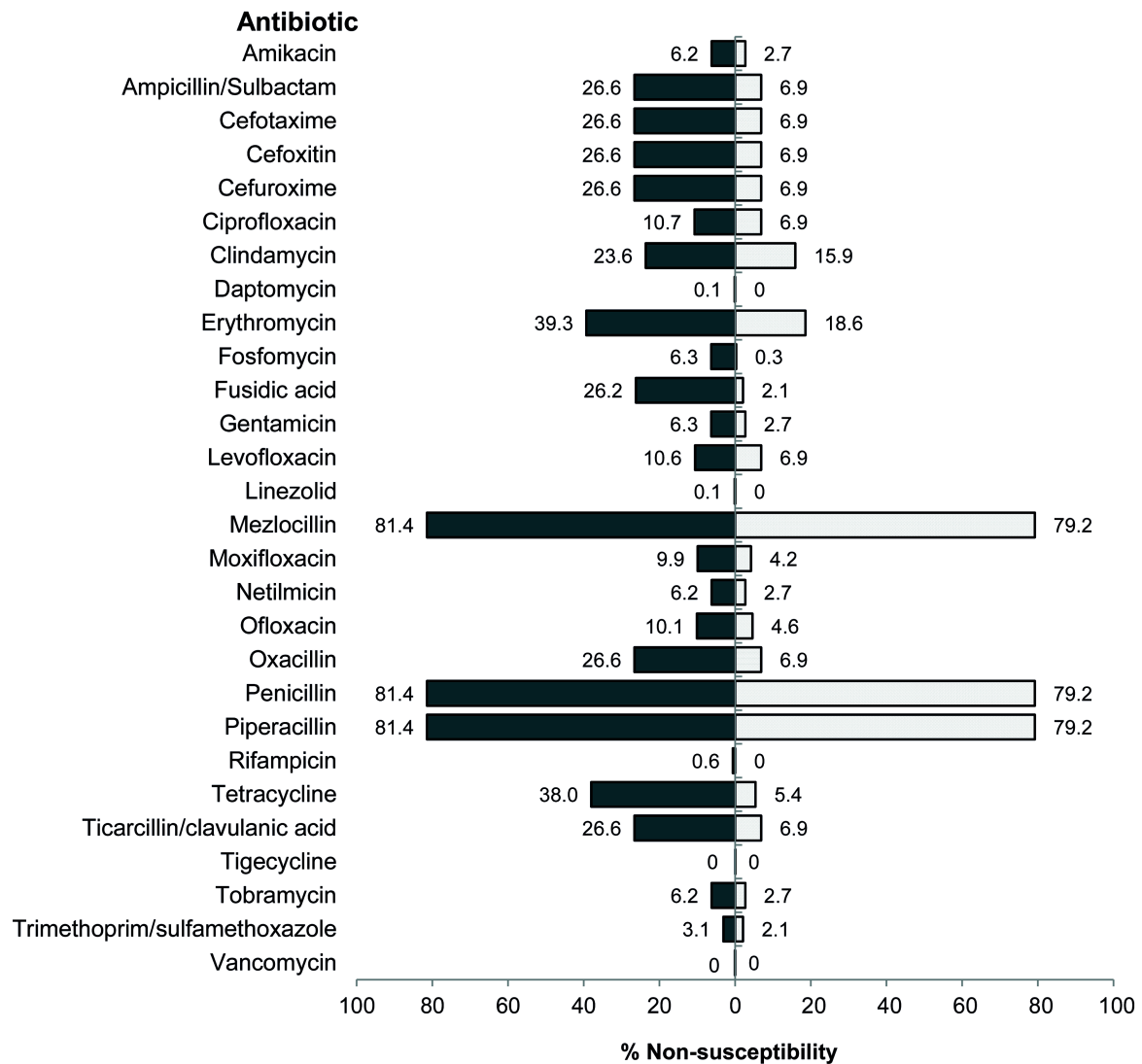
Prävalenz der nasalen Kolonisation	n	% (95% KI)
Kein grampositives Bakterienwachstum	55	4.7 (3.6;6.1)
Staphylokokkus aureus	326	28.0 (25.4;30.6)
MRSA	23	2.0 (1.3;2.9)
MSSA	303	26.0 (23.5;28.6)
Staphylokokkus epidermidis	591	50.7 (47.8;53.6)
MRSE	173	14.8 (12.8;17.0)
MSSE	418	35.8 (33.1;38.7)
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	933	80.0 (77.6;82.3)
OR-KNS*	250	21.4 (19.1;23.9)
OS-KNS*	681	58.4 (55.5;61.3)

* Einzelne Chirurgen bei denen sowohl Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken und Oxacillin-sensible KNS gefunden wurden, wurden in beiden Kategorien eingeschlossen (n=2). Zwei Abstriche mit KNS und fehlende Information für eine Oxacillin-Resistenz wurden ausgeschlossen.

Die Resistenzprüfung wurde für die 28 getesteten Antibiotika in 96,7% der Isolate abgeschlossen. Einige bemerkenswerte Resistenzen wurden in der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken gefunden. Darunter kamen Resistenzen gegen Antibiotika wie Rifampicin (n=6), Daptomycin (n=1), Linezolid (n=1) und Tigecycline (n=3) vor. „Multi Drug Resistance“ (MDR), laut der Definition des CDC und ECDC, wurden in 36,0% aller getesteten Isolate gefunden, nämlich in 16,0% aller *S. aureus* Isolate, in 42,0% aller *S. epidermidis* und in 42,0% aller Koagulase-negativen Staphylokokken. Keine Isolate wiesen allerdings eine „Extended Drug Resistance“ (XDR) und „Pan Drug Resistance“ (PDR) auf (Definitionen, siehe Material und Methode 1.1.3. Resistente Staphylokokken).

Es wurde festgestellt, dass die gefundenen *S. aureus* Isolate im Durchschnitt entweder intermediär resistent oder resistent gegenüber 3,5 Antibiotika waren. Hingegen zeigte die Gruppe der isolierten Koagulase-negativen Staphylokokken und *S. epidermidis* im Durchschnitt Resistenzen gegen 6,1 beziehungsweise 6,3 Antibiotika. Bezogen auf die zuvor beschriebenen Antibiotikaklassen konnten durchschnittliche Resistenzen gegenüber 0,6 Antibiotikaklassen (siehe S.5; Material und Methode) bei *S. aureus* und 1,8 Klassen bei Koagulase-negativen Staphylokokken und *S. epidermidis* festgestellt werden. Die Abb. 15 zeigt die prozentuale Verteilung von Resistenzen bei Koagulase-negativen Staphylokokken inklusive *S. epidermidis* (links) und *S. aureus* (rechts).

Abbildung 15: Resistenzen von Koagulase-negativen Staphylokokken inklusive Staphylokokkus epidermidis (schwarz) und Staphylokokkus aureus (weiss) in n (%)



3.2.1 Koagulase-negative Staphylokokken und die Prävalenz von Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken

Neben den 591 gewachsenen Staphylokokkus epidermidis Isolaten konnten weitere Koagulase-negative Spezies, wie Staphylokokkus auricularis (n=8 Chirurgen, OR=0%); Staphylokokkus capitis (n=12, OR=0%); Staphylokokkus haemolyticus (n=46, OR=28.9%); Staphylokokkus hominis (n=264, OR=24.8%); Staphylokokkus intermedius (n=2, OR=0%); Staphylokokkus lentus (n=4, OR=0%); Staphylokokkus lugdunensis (n=12, OR=0.1%); Staphylokokkus saprophyticus (n=1, OR=0%); und Staphylokokkus

warneri (n=7, OR=0%), gefunden werden. Insgesamt konnten 173 Isolate mit Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken nachgewiesen werden. Die genaue Prävalenz der OR-KNS wird in Tabelle 3 aufgelistet.

3.2.2 Staphylokokkus aureus und die Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus

Es zeigte sich eine durchschnittliche nasale Besiedelungsrate mit *S. aureus* von 28% (95%- Konfidenzintervall 25,4; 30,6) (Tabelle 3). In nur 23 Fällen (2%, 95%-Konfidenzintervall 1,3; 2,9) davon konnte MRSA nachgewiesen werden, wobei mit Abstand die höchste Rate, die Arbeitsregion betreffend, in Asien (6,1%), gefolgt von Afrika (5,1 %) und Zentralamerika (4,8%) gefunden wurde. Auffallend war, dass in den 79 Abstrichen von in Nordamerika geborenen und/oder arbeitenden Chirurgen kein MRSA gefunden wurde, ebenso wie in den Abstrichen aus Ozeanien. Des Weiteren fand sich eine sehr geringe Rate (0,6%) von MRSA unter den in Europa geborenen und/oder arbeitenden Chirurgen (Tabelle 5). Eine Auflistung aller gefundenen MRSA Fälle zeigt Tabelle 4.

Die höchsten Besiedelungsraten, die Geburtsregion betreffend, wurden an Methicillin-sensitiven *S. aureus* (MSSA) in Südamerika (31,9%), gefolgt von Ozeanien (30,0%) und Europa (29,5%) gefunden (Tabelle 5).

Tabelle 4: MRSA Fälle, n=23 (Arbeitsregion n=23 und Geburtsregion n=23)

Land	Anzahl n	Land	Anzahl n
Ägypten	2	Mexiko	1
Argentinien	1	Singapur	2
Belgien	1	Indien	3
Brasilien	1	Japan	2
China	3	Südkorea	1
Dänemark	1	Spanien	1
England	1	Sri Lanka	1
Jordanien	2		

3.3 Einflussfaktoren auf Staphylokokkus aureus und Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken Kolonisationen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der untersuchten Einflussfaktoren auf eine Besiedelung und auf das Resistenzspektrum von *S. aureus* (MRSA und MSSA) und Koagulase-negative Staphylokokken (OR-KNS, MSSE und MRSE) vorgestellt.

3.3.1 Geographie

Die Prävalenz von *S. aureus* (MRSA und MSSA) und MRSA alleine variierte signifikant in Bezug auf die Arbeits- und Geburtsregion (Tabelle 5). Analog dazu haben Arbeits- und Geburtsregion einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz der OR-KNS als Ganzes, wie auch auf die Prävalenz von Methicillin-resistenten *S. epidermidis*.

Interessanterweise wurden innerhalb Europas - wo geographische Unterschiede in Bezug auf die Bakterien *S. aureus*, MRSA, OR-KNS, MRSE hätten erwartet werden können - kein signifikanter interregionaler Unterschied, z.B. zwischen Nord- und Südeuropa, sichtbar. Innerhalb Europas gab es lediglich vier MRSA Fälle. Diese wurden in Proben von Teilnehmern aus Belgien, Dänemark, England und Spanien gefunden. Die meisten MRSE Fälle innerhalb Europas wurden mit einer Anzahl von 41 (11.0%) in Westeuropa (Karte siehe Abb. 13) gefunden, wobei - wie zuvor erwähnt - auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Regionen innerhalb Europas nachzuweisen war.

Vergleichbar dazu wurde die Ausbreitung von Resistenzen (laut den in Kapitel 2. Material und Methode (Seite 6) genannten vier Kriterien) und das Vorhandensein von Multiresistenzen (MDR) in allen getesteten Bakteriengruppen von der Arbeits- und Geburtsregion beeinflusst ($p < 0,001$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: signifikante Prävalenzen von *S. aureus*, MRSA, OR-KNS und MRSE N=1166

		<i>S. aureus</i>		MRSA		OR-KNS		MRSE	
		<i>n</i> (%)	P Wert	<i>n</i> (%)	P Wert	<i>n</i> (%)	P Wert	<i>n</i> (%)	P Wert
Geburtsregion N=1164	Afrika	8 (13.8)	0.050	2 (3.4)	<0.001	21 (36.2)	<0.001	13 (22.4)	<0.001
	Asien	60 (24.1)		14 (5.6)		92 (37.1)		67 (26.9)	
	Europa	188 (30.1)		4 (0.6)		97 (15.6)		67 (10.7)	
	Nordamerika	17 (21.8)		0 (0.0)		9 (11.5)		6 (7.7)	
	Zentral-amerika	7 (31.8)		1 (4.5)		7 (31.8)		5 (22.7)	
	Südamerika	38 (33.6)		2 (1.8)		19 (17.0)		12 (10.6)	
	Ozeanien	6 (30.0)		0 (0.0)		5 (25.0)		3 (15.0)	
Arbeitsregion N=1164	Afrika	6 (15.4)	0.041	2 (5.1)	<0.001	19 (48.7)	<0.001	12 (30.8)	<0.001
	Asien	55 (23.8)		14 (6.1)		92 (40.0)		67 (29.0)	
	Europa	191 (29.1)		4 (0.6)		99 (15.1)		68 (10.4)	
	Nordamerika	16 (20.3)		0 (0.0)		9 (11.4)		5 (6.3)	
	Zentral-amerika	7 (33.3)		1 (4.8)		7 (33.3)		5 (23.8)	
	Südamerika	40 (37.0)		2 (1.9)		17 (15.9)		11 (10.2)	
	Ozeanien	10 (34.5)		0 (0.0)		7 (24.1)		5 (17.2)	
Antibiotika-eigentherapie in den letzten 6 Monaten	Nein	267 (29.4)	0.043	12 (1.3)	0.003	157 (17.4)	<0.001	109 (12.0)	<0.001
	Ja	59 (23.0)		11 (4.3)		93 (36.3)		64 (24.9)	

3.3.2 Geschlecht

Die nasale Besiedelung mit *S. aureus* war signifikant niedriger bei weiblichen (18,6%) als bei den männlichen Teilnehmern (29,2%). Dabei lag der signifikante Unterschied in der Geschlechterverteilung in der Gruppe der MSSA ($p=0,019$) und nicht in der Fraktion der MRSA ($p=0,510$). In der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung feststellen. Ebenso konnte kein bedeutsamer Einfluss durch das Geschlecht auf eine vorhandene Resistenz festgestellt werden.

3.3.3 Alter und Dauer im aktiven Dienst

Alter hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz von *S. aureus* ($p=0,207$), MRSA ($p=0,258$) und den Koagulase-negativen Staphylokokken ($p=0,125$). Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss auf Antibiotikaresistenzen irgendeiner getesteten Bakterienart festgestellt werden. Im Gegensatz dazu ließ sich ein Einfluss zwischen den in der Chirurgie aktiv tätigen Jahren und dem Auftreten von Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken ($p=0,028$) und MRSE ($p=0,022$) feststellen. Dabei geht eine kürzere Beschäftigungszeit in der Chirurgie (<5 Jahre) mit geringeren Resistenzwerten einher, die dann mit längerer Beschäftigungszeit zunehmen und mit sehr langer Berufserfahrung (>25 Jahre) wieder zu den Ausgangswerten sinken. *S. aureus* ($p=0,207$), MRSA ($p=0,258$) und *S. epidermidis* ($p=0,578$) zeigten keine Beeinflussung durch die als Chirurg aktiv tätigen Jahre.

3.3.4 Art des Krankenhauses

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Art und Größe der Krankenhäuser (ärztliches Versorgungszentrum, örtliches Klinikum oder Universitätsklinikum), in denen die Probanden arbeiteten und der Prävalenz, wie auch der Resistenzlage von *S. aureus* sowie der anderen getesteten Bakterienstämme, festgestellt werden.

3.3.5 Kontakt mit infizierten Patienten

Die bis zu sechs Monaten zurückliegende Beteiligung der Chirurgen an der Behandlung von Patienten, welche mit MRSA infiziert waren, hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz der untersuchten Bakterienstämme sowie deren Resistenzlage. Genauso verhielt es sich mit dem Effekt durch die Teilnahme an der Behandlung von Patienten mit Knochen- oder Implantat-Infektionen in den letzten sechs Monaten.

3.3.6 Antibiotika Eigentherapie

Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass mehr als ein Fünftel (22,0%) der Studienteilnehmer eine systemische Antibiotikatherapie in den letzten sechs Monaten vor der Teilnahme an der Studie einnahmen (Tabelle 2). Das Erhalten einer Antibiose bewirkte keinen Anstieg der negativ getesteten Nasenabstriche ($p=0,161$).

Es wurde jedoch beobachtet, dass signifikant geringere Raten an Antibiotika-sensitiven, grampositiven Bakterien bei diesen Teilnehmern auftraten. Die Prävalenz von Methicillin-sensitivem *S. aureus* nach Erhalt einer Antibiose lag bei 18,7% im Vergleich dazu ohne Antibiose bei 28,1% mit einem p -Wert $<0,002$, bei 26,8% (ohne Antibiose 38,4%, $p<0,001$) an Methicillin-sensitivem *S. epidermidis* und 47,7% (ohne Antibiose 62,00%, $p<0,001$) an Oxacillin-sensitiven Koagulase-negativen Staphylokokken. Gleichzeitig führte eine Antibiotikatherapie zu auffallend höheren Prävalenzen von MRSA, MRSE und OR-KNS und der Anzahl von Resistenzen ($p<0,001$) allgemein für alle getesteten Bakteriengruppen (Tabelle 5). Zum Beispiel lag die MRSA Prävalenz bei Chirurgen mit Antibiotikatherapie bei 4,3% im Vergleich zu 1,3% bei Chirurgen ohne Erhalt einer vorangegangenen Antibiose und bei MSSA mit Antibiotikatherapie bei 18,7% und ohne bei 28,1% (Abbildung 16-18). Vergleichbares ist bei einer vorhandenen „Multi Drug Resistance“ (MDR) jeder einzelnen getesteten Bakterienart und für alle Bakterienarten zusammen festgestellt worden ($p<0,001$) (Abb.19).

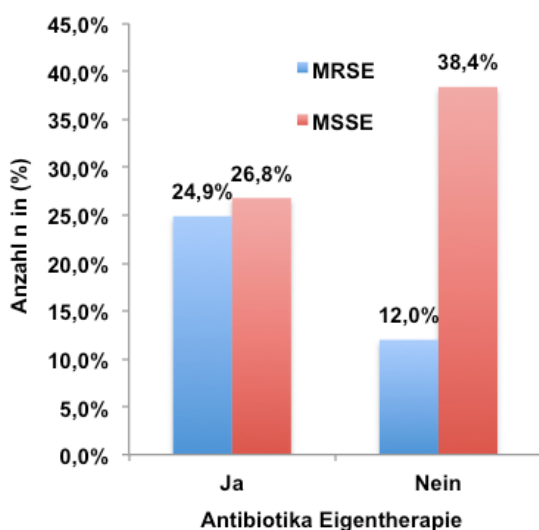


Abbildung 16

Anzahl der Probanden mit nasaler Besiedelung an resistenten oder sensiblen *Staphylokokkus epidermidis* in Abhängigkeit einer Antibiotika-Eigentherapie in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme ($n=591$).

Ergebnisse

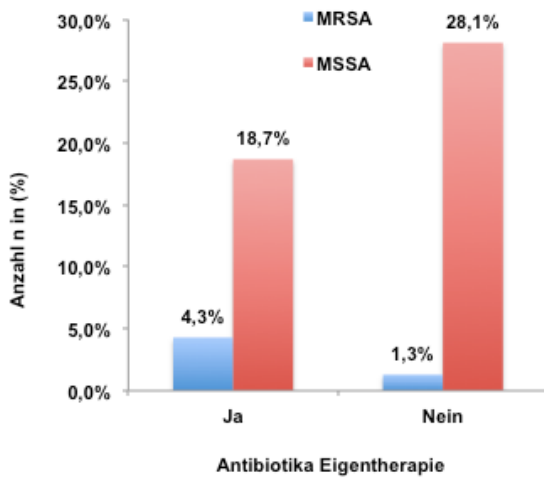


Abbildung 17

Anzahl der Probanden mit nasaler Besiedelung an resistenten oder sensiblen Staphylokokkus aureus in Abhängigkeit einer Antibiotika-Eigentherapie in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme (n=326).

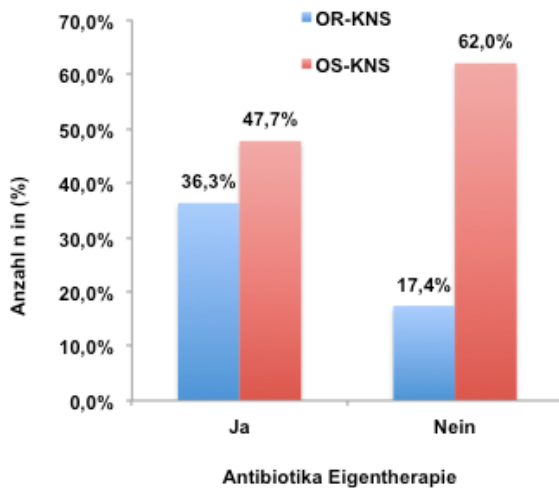


Abbildung 18

Anzahl der Probanden mit nasaler Besiedelung an resistenten oder sensiblen Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) in Abhängigkeit einer Antibiotika-Eigentherapie in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme (n=933).

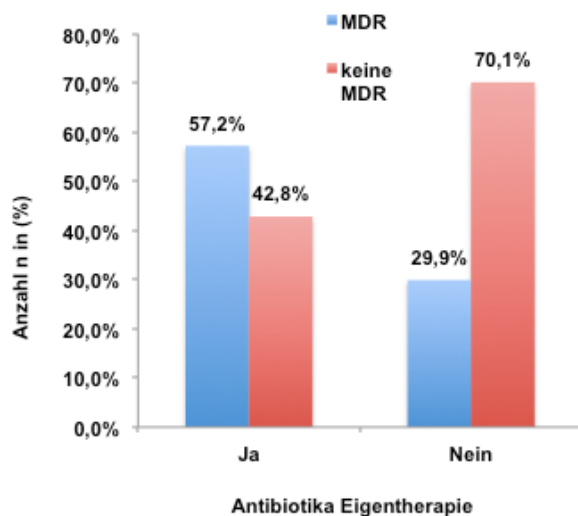


Abbildung 19

Anzahl aller getesteten Bakterienarten mit vorliegender Multi Drug Resistance (MDR) in Abhängigkeit einer Antibiotika-Eigentherapie in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme (n=1266). Für 12 Bakterien fehlt die Information über eine vorliegende MDR.

4 Diskussion

Vorherige Studien bezüglich der Prävalenz von Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* im Gesundheitswesen haben gezeigt, dass Chirurgen auf Grund einer relativ hohen Besiedlungsrate von MRSA eine zentrale Rolle bei Infektionen unter Mitarbeitern im Gesundheitswesen spielen (Brady et al., 2009). Zudem therapieren sie die Gruppe von Patienten, die am häufigsten von ambulant erworbenen Infektionen betroffen sind (Dantes et al., 2013). Unter diesem Gesichtspunkt will diese Arbeit eine globale Übersicht der Nasenkolonisation mit multiresistenten Staphylokokken - welche nicht nur die wohl bekannte Bedrohung durch MRSA, sondern auch die stetig zunehmende Gefahr durch multiresistente Koagulase-negative Staphylokokken betrifft - in einer Kohorte von internationalen, weltweit tätigen Unfallchirurgen zeigen.

Unter Einbeziehung bereits veröffentlichter Studien, die die Besiedelung mit Staphylokokken in der Allgemeinbevölkerung, unter Mitarbeitern im Gesundheitswesen und/oder unter Chirurgen im Speziellen untersucht haben, werden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse dieser Studie diskutiert .

4.1 *Staphylokokkus aureus*

Unter allen 1116 getesteten Chirurgen wurde eine nasale *Staphylokokkus aureus* Besiedlungsrate von 28% (95%-Konfidenzintervall 25,4; 30,6) nachgewiesen. Dieser Wert ist vergleichbar mit früher beschriebenen Besiedlungsraten in der Allgemeinbevölkerung, wie z.B. 27% in England (Gamblin et al., 2013) und 29- 32% in den Vereinigten Staaten von Amerika (Gorwitz et al., 2008; Kuehnert et al., 2006).

Vergleichbare Werte von 25,7- 29,7% zeigten Studien über die *S. aureus* Besiedlungsrate bei Krankenhausmitarbeitern aus dem Iran (Askarian et al., 2009), Norwegen (Olsen et al., 2013) und Thailand (Treesirichod et al., 2014). Einige Studien jedoch haben angedeutet, dass Mitarbeiter medizinischer Einrichtungen höhere Besiedlungsraten an *S. aureus* aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Dabei wurde in einer Studie von Nulens et al., bei der Proben von Teilnehmern aus 49 verschiedenen Ländern des 13ten European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Glasgow ausgewertet wurden, Werte von 21,7% unter nicht medizinischem

Personal und bis zu 37,4% unter medizinischem Personal gefunden (Nulens et al., 2005), eine weitere Studie untersuchte 200 Mitarbeiter eines Krankenhauses der Maximalversorgung in den USA auf die Besiedlung mit *S. aureus* und fand geringere Werte von 28% (Johnston et al., 2007). Diese Prozentangaben unterscheiden sich jedoch von dem Ergebnis dieser Arbeit und konnten somit bei chirurgischem Personal nicht bestätigt werden.

Nur einige wenige Studien haben bis jetzt die nasale Besiedelungsrate an *S. aureus* unter Chirurgen im Speziellen untersucht. Schwarzkopf et al. haben 135 Ärzte (orthopädisch tätige Chirurgen und chirurgische Auszubildende) in einem New Yorker Universitätskrankenhaus untersucht und eine relativ hohe Besiedelungsrate von 35,7% mit *S. aureus* unter ihnen gefunden (Schwarzkopf et al., 2010). Sie verglichen die Prävalenz von *S. aureus* der Chirurgen mit der von Hochrisikopatienten in demselben Krankenhaus und fanden unter ihnen eine signifikant niedrigere *S. aureus* Besiedelungsrate.

Durch die Berechnung der regionsspezifischen Prävalenzen der orthopädisch tätigen Chirurgen aus über 95 Ländern konnte in dieser Studie eine starke Varianz an *S. aureus* Besiedelungsraten gezeigt werden. Die niedrigste Besiedelungsrate lag dabei mit 15,4% in Afrika und die höchste mit 37% in Südamerika. In Nordamerika zeigte sich eine Prävalenz an *S. aureus* von 20,3%, womit sie stark unter früher berichteten Prävalenzen von 29- 32% (siehe oben) in der Allgemeinbevölkerung in dieser Region liegt. In Europa betrug die Prävalenz 29,1%.

4.2 Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus

Der Resistenzstatus der getesteten Isolate ist durch die immer größer werdenden Probleme mit multiresistenten Bakterien mit Sicherheit der klinisch bedeutendere Untersuchungspunkt dieser Arbeit. Die in der Vergangenheit berichteten Prävalenzen von Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* in der Allgemeinbevölkerung beliefen sich im Durchschnitt auf 1,9% (Abudu et al., 2001; Gamblin et al., 2013; Gorwitz et al., 2008). Die MRSA Prävalenz in dieser Studie lag im Durchschnitt bei 2,0% (95%-Konfidenzintervall 1,3; 2,9), dabei wurden jedoch starke interregionale Unterschiede, sowohl die Arbeits- wie auch die Geburtsregion betreffend sichtbar.

Die höchsten MRSA Raten die Arbeitsregion betreffend wurden in dieser Studie in Asien (6,1%), Afrika (5,1%) und Zentralamerika (4,8%) gefunden. Die Tendenz an hohen

Prävalenzen in Afrika und Asien haben auf Grund der zuvor berichteten hohen Raten auf diesen Kontinenten nicht überrascht (Kateete et al., 2011; Vinodhkumaradithyaa et al., 2009). Unter den 659 getesteten, in Europa arbeitenden Chirurgen zeigte sich eine sehr geringe nasale Besiedlungsrate von 0,6% mit MRSA. Zudem fielen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen in Europa ins Gewicht, welches im Gegensatz zu vorher erhobener Daten ein auffallendes Ergebnis darstellt. Eine Studie von Tiemersma et al. sammelte über drei Jahre Daten bezüglich des Resistenzstatus von *Staphylokokkus aureus*. Die Daten bezogen sie von ausgewerteten Proben aus 495 Krankenhäusern aus 26 Ländern in Europa. Es wurde eine starke Variation der MRSA Prävalenzen zwischen den einzelnen Regionen in Europa, von <1% in Nordeuropa bis >40% in Südeuropa und Westeuropa, festgestellt (Tiemersma et al., 2004). Andere Studien zeigten ebenfalls sehr geringe Prävalenzen in Krankenhäusern in Nordeuropa (z.B. dänische und skandinavische) und die höchsten MRSA Prävalenzen in mediterranen Regionen Europas (Borg et al., 2012; Cookson, 2000).

Bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit haben einige kleinere Studien Daten von Mitarbeitern im Gesundheitswesen veröffentlicht, die nur bestimmte Regionen betrafen. Dabei wurden Prävalenzen von 0% in Norwegen (Olsen et al., 2013), 2% in den USA (Johnston et al., 2007), 5,3% im Iran (Askarian et al., 2009) und einer sehr hohen Prävalenz von über 70% in Saudi Arabien (Iyer et al., 2014) genannt. Über die Entwicklung zu immer höheren MRSA Prävalenzen im amerikanischen Gesundheitswesen wurde in der Vergangenheit häufig berichtet. Gorwitz et al. verglichen anhand der Daten einer national-repräsentativen Untersuchung nasaler Kolonisierung mit *S. aureus* in den USA (National Health and Nutrition Examination) die Ergebnisse der Zeiträumen 2001 bis 2002 und 2003 bis 2004 miteinander. Sie stellten fest, dass es zu einem signifikanten Anstieg der MRSA Besiedlungsrate von 0,8% in den Jahren 2001 bis 2002 auf 1,5% in 2003 bis 2004 gekommen war (Gorwitz et al., 2008).

Im Gegensatz stellte diese Arbeit eine Prävalenz von 0% unter den 79 Chirurgen fest, die in Nordamerika geboren oder tätig waren. Damit kann diese Arbeit die berichteten Daten der New Yorker Studie von 2010 mit einer MRSA Prävalenz von 2,7% unter dem getesteten chirurgisch tätigen Personal im New Yorker Universitätskrankenhaus nicht bestätigen (Schwarzkopf et al., 2010).

4.3 Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-negative Staphylokokken wurden traditionell als niedrigvirulente Krankheitserreger bezeichnet. Seit 1980 wird man sich immer mehr der Relevanz dieser Bakterien als Auslöser nosokomialer Infektionen bewusst. Zudem haben sie auch unter den ambulant erworbenen Erregern an Bedeutung zugenommen (Diekema et al., 2001).

Unter allen Probanden dieser Arbeit wurde eine nasale Besiedelungsrate von 80% (95%-Konfidenzintervall 77.6; 82.3) an KNS bestimmt. Neben den 591 gewachsenen *Staphylokokkus epidermidis* Isolaten konnten weitere Koagulase-negative Spezies, wie *Staphylokokkus auricularis*, *Staphylokokkus capitis*, *Staphylokokkus haemolyticus*, *Staphylokokkus hominis*, *Staphylokokkus intermedius*, *Staphylokokkus lentus*, *Staphylokokkus lugdunensis*, *Staphylokokkus saprophyticus* und *Staphylokokkus warneri* gefunden werden. Eine Studie von Becker et al. untersuchte die vorderen Nasenhöhlen von 235 Patienten der Kardiologie auf Staphylokokken und fand eine geringere Rate (71,1%) an KNS unter stationären Patienten, jedoch mit weitestgehend vergleichbaren Spezies (Becker et al., 2006).

Auch auf Grund des immer größer werdenden Bewusstseins der gesundheitlichen Bedrohung durch den Gentransfer von Resistenzmustern durch *S. epidermidis* und anderer Koagulase-negative Staphylokokken auf *S. aureus* (Berglund & Soderquist, 2008) legte diese Studie ebenfalls spezielles Gewicht auf die Analyse KNS und deren Resistenzspektren.

4.4 Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken

Diese Studie ermittelte eine Prävalenz an Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken (OR-KNS) von im Durchschnitt 21,4%. Vereinzelt berichten weit geringere nasale Besiedelungsraten mit OR-KNS unter ambulanten Patienten. Dabei werden Werte beginnend von 11% bis hin zu 31% genannt (Barbier et al., 2010; Ruppe et al., 2009). Einige Studien haben weltweit sehr hohe Raten von 75%- 80% an Oxacillin-Resistenzen aus kultivierten Koagulase-negativen Staphylokokken infizierter Blutkulturen gefunden (Diekema et al., 2001; Edmond et al., 1999; Fridkin et al., 1999). Im Bezug auf chirurgisch tätiges Personal ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nur eine geringe Anzahl von Daten über die Prävalenzen OR-KNS verfügbar. Die in dieser Arbeit ermittelte Anzahl von 173 Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken unter den 1166 getesteten

Chirurgen befindet sich im oberen Bereich der in der Allgemeinbevölkerung berichteten Prävalenzen.

Signifikante geographische Differenzen wurden wiederholt in dieser Arbeit deutlich, mit erneut auffallend geringen Werten in Nordamerika und Europa sowie hohen Prävalenzen in Asien und Afrika. Unter der Methicillin/Oxacillin-Resistenz der KNS fielen im Gegensatz zu den MRSA ebenfalls interregionale Unterschiede innerhalb Europas auf. Die niedrigste Prävalenz zeigte sich in Nordeuropa mit 4% und bis zu 15,6% in Osteuropa. Jedoch waren die ermittelten Unterschiede nicht signifikant. Eine Studie von Diekema et al. hat weltweit (USA, Kanada, Latein Amerika, Europa und in den Regionen des Westpazifik) hohe Raten an Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken bei Patienten mit Blutinfektionen nachgewiesen. Diekema et al. haben im Gegensatz zu den regionalen Variationen bezüglich einer Methicillin Resistenz bei *S. aureus* keine signifikanten interregionalen Unterschiede bei den Resistenzen der KNS festgestellt (Diekema et al., 2001). Hingegen wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl unter *S. aureus* als auch unter den Koagulase-negativen Staphylokokken sowie ihrer Resistenzen starke interregionale Unterschiede gefunden.

In Bezug auf weitere Antibiotikaresistenzen waren einzelne isolierte Koagulase-negative Staphylokokken in dieser Studie gegen Rifampicin, Vancomycin, Daptomycin, Linezolid und Tigecycline resistent. Dies stellt insofern ein Problem dar, als dass bei Infektionen mit Oxacillin-resistenten Staphylokokken und MRSA genau diese Antibiotika als alternative Substanzen bei einer Therapie zum Einsatz kommen (Brodt et al., 2013; Darai et al., 2012). Zudem ist Rifampicin gut gegen Biofilm produzierende Stämme an Staphylokokken wirksam und wird von der Infectious Diseases Society of America unter anderem zur Therapie von Implantatinfektionen empfohlen (Mihailescu et al., 2014; Osmon et al., 2013a). Eine Studie von Ayepola et al. untersuchte Stämme Koagulase-negativer Staphylokokken von verschiedensten klinischen Patienten und fand die höchsten Resistenzen gegen Tetracycline gefolgt von Penicillin und Fosfomycin (Ayepola et al., 2014). In der Literatur ist beschrieben, dass die Methicillin-/Oxacillinresistenz unter den KNS über die Jahre einen Anstieg verzeichnet hat. Schaberg et al. fanden allein zwischen den Jahren 1980 und 1989 einen Anstieg von 20% auf 60% in den Daten des National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) (Schaberg et al., 1991).

4.5 Einflussfaktoren

Eine der wichtigsten Entdeckungen machte diese Studie im Bezug auf den Einfluss einer vorangegangenen Antibiotikaeinnahme der Probanden. 22% der 1166 getesteten Chirurgen erhielten eine systemische Antibiose in den vorangegangenen sechs Monaten der Studie. Dies hatte im Vergleich zu den Chirurgen, die kein Antibiotikum einnahmen, keinen Anstieg an negativen getesteten Kulturen zur Folge. Eine frühere, experimentelle Studie konnte einen kurz andauernden Anstieg an negativen Kulturen nach vorangegangener Antibiotikatherapie zeigen (Aly et al., 1970).

In der vorliegenden Studie wurde jedoch festgestellt, dass eine vorangegangene Antibiotikatherapie eine lang andauernde Reduktion von Methicillin-sensitiven grampositiven Bakterien, wie *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken bewirkt. Gleichzeitig führt diese aber auch zu einem Anstieg von resistenten Bakterien (MRSA und Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken) im Vergleich zu den unbehandelten Chirurgen. Dies ist das erste Mal, dass eine Studie sich mit dieser Fragestellung im Bezug auf chirurgisch tätiges Personal beschäftigte. Eine interessante Meta-Analyse über erwachsene Patienten wurde zu diesem Thema 2008 von *Tacconelli et al.* veröffentlicht. Sie sammelte Daten betreffend der Rolle von Antibiotika als Risikofaktor für eine Besiedelung mit MRSA aus Studien zwischen 1976 und 2007 in den wissenschaftlichen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Dabei schlossen sie 76 Studien, die 24 230 Patienten beinhalteten, in die Auswertung ein. Im Gegensatz zu dem in dieser Studie gewählten Zeitraum - einer Antibiotikaeinnahme in den letzten 6 Monaten vor Abnahme der Nasenabstriche - schlossen sie Probanden mit einer Antibiotikaeinnahme ein, die im Mittel 126 Tage vor der jeweiligen MRSA Isolierung lag. Das Risiko MRSA zu erwerben, war nach vorangegangener Antibiotikaeinnahme dabei 1,8 mal höher als bei Patienten ohne Antibiotikatherapie. Spezifische Antibiotikaklassen betreffend fand Tacconelli et al. ein signifikant höheres Risiko bei Quinolonen (RR 3), Glycopeptiden (RR 2.9), Cephalosporinen (RR 2.2) und anderen β -Lactamen (RR 1,9) (Tacconelli et al., 2008).

Die nasale Besiedelung mit *S. aureus* war signifikant niedriger bei weiblichen (18,6%) als bei den männlichen Teilnehmern (29,2%). Dabei lag der signifikante Unterschied in der Geschlechterverteilung in der Gruppe der MSSA ($p=0,019$) und nicht in der Fraktion der MRSA ($p=0,510$). Andere Studien zeigten unterschiedliche Daten zu der geschlechterspezifischen Besiedelung mit *S. aureus* und MRSA. Eine Studie von Pahotra

et al. untersuchte 600 Patienten vor ihrer Aufnahme ins Krankenhaus. Sie fanden mit 10,8% MSSA und 0,8% MRSA signifikant höhere Prävalenzen an *S. aureus* (MSSA und MRSA) unter den weiblichen Teilnehmern der Studie (Panhotra et al., 2005). Eine Studie von Harrison et al. untersuchte 72 Neugeborene über einen Zeitraum von 18 Monaten ab ihrer Geburt bezüglich der Entwicklung der nasalen Besiedelung bei Säuglingen und fand wiederum signifikant höhere Besiedelungsraten bei den männlichen Säuglingen. Harrison et al. konnten zudem zeigen, dass es im Laufe der Entwicklung der Kinder zur Abnahme der *S. aureus* Besiedelungsrate kam (Harrison et al., 1999). In der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken ließ sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung feststellen. Ebenso konnte kein bedeutsamer Einfluss durch das Geschlecht auf eine vorhandene Resistenz festgestellt werden.

Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Studie die Besiedelung von Chirurgen mit Koagulase-negativen Staphylokokken im Speziellen untersucht hat, lässt sich kein Vergleich mit anderen Studien bezüglich der Zeit im aktiven Dienst als Chirurg ziehen. In dieser Arbeit ließ sich ein Einfluss zwischen den in der Chirurgie aktiv tätigen Jahren und dem Auftreten von Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken ($p=0,028$) und MRSE ($p=0,022$) feststellen.

Im Bezug auf Einflussfaktoren wie dem Alter, dem Kontakt mit infizierten Patienten und dem Typ des Krankenhauses, in denen die Probanden tätig waren, konnten in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Gleichwohl haben vorangegangene Studien gezeigt, dass das Alter von Testpersonen eine signifikante Rolle in der nasalen Besiedelung mit *S. aureus* spielt (Harrison et al., 1999; Parnaby et al., 1996). Armstrong-Esther et al. stellten einen allgemeinen Übergang von persistenter Besiedelung mit *S. aureus* zu gelegentlicher Besiedelung zwischen dem Alter von zehn und zwanzig Jahren in einer Studie fest, die Nasen-, Hals- und Handabstriche auf *S. aureus* von gesunden Schülern und Erwachsenen untersuchte (Armstrong-Esther, 1976). Obgleich in dieser Studie kein signifikanter Einfluss durch das Alter festgestellt werden konnte.

5 Methodenkritik

Nach der Ausführung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse in den vorangegangenen Kapiteln dieser Arbeit werden im folgenden Abschnitt einige kritische Punkte hinsichtlich der angewandten Untersuchungsmethodik erörtert. Dieser Abschnitt hat den Zweck, die dieser Studie innewohnenden Einschränkungen und denkbaren Fehlerquellen zu verdeutlichen.

Die Entnahme des Nasenabstrichs wurde in dieser Studie auf Wunsch der meisten Probanden selbständig von ihnen durchgeführt. Durch eine detaillierte Beschreibung samt Bildmaterial wurde eine möglichst standardisierte Probengewinnung angestrebt. Trotzdem kann es bei einer Studiengröße mit 1176 Teilnehmern zu unterschiedlichen Abnahmetechniken mit schlecht verwertbarem Probenmaterial gekommen sein.

Die Sammlungsperiode der Proben belief sich auf zwei Wochen. Um eine zu lang andauernde Lagerung der Proben während der Sammlungsperiode zu vermeiden, wurden diese regelmäßig in einer isolierten Kiste geschützt, in das mikrobiologische Labor des Unfallklinikums BGU Murnau gebracht und bereits vor Abschluss der Sammlungsperiode mit der Auswertung begonnen. Nichtsdestotrotz kann es durch die Lagerung, den Transport oder etwaiger Temperaturschwankungen währenddessen zu Veränderungen des gewonnenen Materials (z.B. durch ein mögliches Absterben von empfindlichen Mikroorganismen) gekommen sein. Da in dieser Studie jedoch ausschließlich auf Staphylokokken getestet wurde, die allgemein als sehr umweltstabile und gut anzüchtbare Bakterien gelten (Suerbaum et al., 2012), kann eine Beeinflussung durch Transport oder Lagerung weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Probengewinnung dieser Studie erfolgte in den ersten beiden Dezemberwochen im Jahr 2013 auf einem internationalen Chirurgenkongress in der Schweiz auf einer Höhe von 1400 m über dem Meeresspiegel. Zu diesem Zeitpunkt herrschten kalte Temperaturen und viele Teilnehmer hatten gerade einen Langstreckenflug und/oder eine Zug- oder Autofahrt im Rahmen der Anreise hinter sich gebracht. Auch wenn die nasale Besiedelung mit Bakterien generell eher unabhängig von den Jahreszeiten, der Temperatur und der Höhe ist, können z.B. Langstreckenflüge das Immunsystem beeinflussen und es kommt bei ca. 20% der Reisenden in einem Zeitraum von bis zu einer Woche nach einem Langstreckenflug zu Symptomen einer respiratorischen Infektion (Wilder-Smith et al., 2012), solche Infekte könnten möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine weitere Fehlerquelle liegt in der Auswertung der angezüchteten Bakterienkulturen durch den *VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing (bioMérieux)*. Eine Studie von Becker et al. verglich Ergebnisse zur Differenzierung von Staphylokokken auf molekularer Ebene - wie bei der ribosomalen Differenzierung - mit Ergebnissen, die auf biochemischen Reaktionen beruhen - wie der hier verwendete *VITEK 2 (bioMérieux)* - miteinander. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 34,5% der gesuchten Staphylokokken auf Speziesebene durch biochemischen Reaktionen nicht identifiziert werden konnten, sei es wegen inkorrekt identifizierter und/oder einer Kategorisierung unterhalb akzeptabler Werte (Becker et al., 2004).

Die teilnehmenden Probanden waren zum Teil über mehrere Tage - eventuell sogar über die vollen zwei Wochen - Teilnehmer an den AO Courses in Davos, so dass theoretisch auch ein Austausch von verschiedenen Bakterien und deren Resistenzspektren unter den Teilnehmern, z.B. durch Händekontakt stattgefunden haben könnte. So zeigte beispielsweise eine Studie von *Cvetnic et al.*, dass die anfangs noch sterile Nase von Neugeborenen, sowohl die Bakterienflora des Geburtskanals der Mutter als auch die Mikrobiota der Haut und des Respirationstraktes der das Neugeborene pflegenden Personen annimmt. Auch wenn Neugeborene im Gegensatz zu Erwachsenen noch keine konkurrierende Bakterienflora aufweisen, zeigt diese Studie, dass eine Anpassung und Weitergabe der menschlichen Bakterienflora zwischen Individuen stattfinden kann (Cvetnic et al., 1991). Wie bereits erwähnt ist der Austausch von Resistenzen gerade zwischen Staphylokokken-Spezies durch Gentransfer möglich (siehe Material und Methode 1.1.3.1. MRSA und 1.1.3.2. Oxacillin resistente KNS).

Die Studie ist eine anonyme beobachtende prospektive Studie, die zu einem einzigen Zeitpunkt durchgeführt wurde. Auf Grund der großen Anzahl an unterschiedlichen, internationalen Chirurgen ist es nicht möglich, eine wiederholte Probenabnahme dieser großen Kohorte an Chirurgen zu bekommen. Eine Langzeitbeobachtung der nasalen Besiedelung ist aus diesem Grund nicht überprüfbar, wäre aber wichtig, da 47-60% der Menschen intermittierend mit Staphylokokken besiedelt sind (Kluytmans et al., 1997) und somit auch die nasale Besiedelung der Probanden dieser Studie variabel sein kann.

Auch in Anbetracht der möglichen Fehlerquellen konnte diese Studie erstmals Nasenabstriche von einem sehr großen Kollektiv an internationalen Chirurgen erfassen und auswerten. Dadurch gelang es eine repräsentative Übersicht nasaler Besiedelungsraten an *S. aureus*, Koagulase-negativen Staphylokokken und ihren Resistenzen unter weltweit tätigen Unfallchirurgen durch diese Studie zu präsentieren.

6 Ausblick

Die vorliegende Dissertation ist die erste Studie, die die Prävalenz von Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* und Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken in einem Kollektiv von 1166 internationalen und weltweit tätigen Chirurgen ermittelte. Anhand der umfangreichen Probenanzahl und der Ergebnisse dieser Studie können in der Zukunft interessante und für ein weiteres Vorgehen im Kampf gegen multiresistente Bakterien wichtige Analysen durchgeführt werden. Zu diesen Verfahren könnten folgende gehören:

Erstens vor dem Hintergrund, dass einige schwerwiegende Knochen- und Gelenksinfektionen von gramnegativen Bakterien verursacht werden (Kucisec-Tepes, 1996; Valour et al., 2013), wäre eine Analyse der Nasenabstriche auf gramnegative Bakterien und ihrer Resistenzspektren vorstellbar. Ein in diesem Bezug detaillierteres Wissen über die nasale Besiedelung von Chirurgen im Bezug auf gramnegative Bakterienspektren beim Kampf gegen Infektionen wäre daher von Vorteil.

Zweitens ist es vorstellbar, die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer Analyse der Nasenabstriche der Veterinärmediziner (n=60) zu vergleichen. Aktuelle Studien aus den Jahren 2012 und 2014 konnten nachweisen, dass Antibiotikagebrauch in der Haltung von Masttieren einen größeren Einfluss auf die Entstehung von Antibiotikaresistenzen in Menschen hat, als der eigentlich humanmedizinische Gebrauch von Antibiotika. Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass dieselben Resistenzmuster aus Boden und Tieren in Menschen gefunden werden können (Forsberg et al., 2012; Y. Hu et al., 2014).

Drittens wäre es außerdem möglich, eine Bestimmung des Pheno- und Genotyps (z.B.: Biofilmproduktion, Hämolyse, Endotoxine, Exotoxine) der gefundenen Methicillin resistenter *S. aureus* (n= 23) und Oxacillin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken durchzuführen. In diesem Zusammenhang ist besonders die Biofilmproduktion von Koagulase-negativen Staphylokokken von Bedeutung, da sie heute als der bedeutendste Virulenzfaktor der Staphylokokken gilt. Sie stellt eine große Bürde bei der Therapie von Implantatinfekten dar und dient dabei als Schutz des Bakteriums vor Angriffen durch Antibiotika und dem Immunsystem (Kloos & Bannerman, 1994).

Viertens ist es von Interesse, eine Genanalyse der SCCmec und einen Vergleich mit den Resistenzmustern der isolierten KNS durchzuführen. Sowohl Berglund und Soderquist als auch Lebeaux et al. haben nachgewiesen, dass KNS aufgrund eines Gentransfers als Reservoir für *S. aureus* an Resistenzmustern dienen können (Berglund & Soderquist,

2008; Lebeaux et al., 2012). Aus diesem Grund sollte das Vorkommen von OR- KNS und ihren jeweiligen SCCmec weiter untersucht werden. Das Ziel sollte dabei sein, den Rahmen für eine mögliche Reduktion an OR- KNS zu definieren, um dieses Reservoir an Resistenzen und einen Erreger vieler invasiver Infektionen zu minimieren.

Ein weiterer Punkt ist die Fortführung einer Analyse der Ursachen der in dieser Studie festgestellten starken regionalen Schwankungen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist der Grund für diese starken regionalen Schwankungen der Methicillin-/Oxacillinresistenz unter Staphylokokken im Allgemeinen schwer festzumachen und ist sicherlich multifaktorieller Genese. Einige Gründe dafür könnten die starke Variation (übermäßiger Gebrauch und Fehlgebrauch) von Antibiotika und unterschiedliche Infektionskontrollprogramme sein. So hat sich zum Beispiel in den Niederlanden eine aggressive Strategie der strengen Überwachung und Infektionskontrolle als sehr effektiv im Kampf gegen die Ausbreitung von MRSA erwiesen (Verhoef et al., 1999).

Des Weiteren hat diese Studie eine signifikante Verlagerung der nasalen Besiedelung zu resistenteren Staphylokokken-Stämmen nach vorangegangener Antibiotika Eigentherapie der Chirurgen feststellen können. Dieses Ergebnis zeigt abermals, dass eine intensivierete Überwachung des Antibiotikagebrauchs im ambulanten wie auch im stationären Bereich stattfinden sollte.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation, die als Teil des von AOTrauma finanzierten Projekts OrthoNose entstand, beruht auf dem Hintergrund, dass Staphylokokken häufig für Infektionen, gerade im orthopädischen Bereich, verantwortlich sind. Aufgrund der steigenden Anzahl an resistenten Stämmen ist es immer wichtiger, die Ausbreitung und das Auftreten von Neuinfektionen zu verhindern. Da die Rolle der Besiedelung mit multiresistenten Bakterien von Chirurgen dabei weitgehend unklar ist, wurden im Rahmen dieser Studie 1166 Nasenabstriche von Chirurgen aus 95 Ländern auf dem jährlich angebotenen AO Kongress vom 30. November bis 13. Dezember 2013 in der Schweiz gesammelt und auf die Besiedelung mit Staphylokokkus aureus und Koagulase-negativen Staphylokokken sowie deren Resistenzspektren getestet. Dazu wurde ein prospektives beobachtendes Studienmodell, welches zu einem einzigen Zeitpunkt durchgeführt wurde, gewählt.

Primäres Ziel dieser Studie war es, die Prävalenzen sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) der einzelnen getesteten Bakteriengruppen (Antibiotika sensible und resistente) zu ermitteln. Ein weiteres Vorhaben bestand darin, statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den ermittelten Prävalenzen und einigen erfragten Einflussfaktoren, wie Arbeits- und Geburtsregion, Alter, Geschlecht, Zeit im aktiven Dienst als Chirurg, Behandlung von Patienten mit MRSA, Knochen- und/oder Implantatinfekten und Antibiotikaeigentherapie zu überprüfen. Dazu wurde von den Probanden ein anonymes Nasenabstrich abgenommen, sowie um das Ausfüllen eines angefertigten Fragebogens gebeten.

Es zeigten sich nasale Besiedelungsraten mit *S. aureus* von 28% (95%-Konfidenzintervall 25,4; 30,6) und MRSA von 2% (95%-Konfidenzintervall 1,3; 2,9) unter den 1166 ausgewerteten Abstrichen. Diese Besiedelungsraten sind vergleichbar mit den gegenwärtig bekannten Werten aus der Allgemeinbevölkerung. Außerdem konnten signifikante geographische Unterschiede, die nasalen Besiedelungsraten betreffend, in allen getesteten Bakteriengruppen ($p < 0,001$) festgestellt werden. Die höchsten Raten an MRSA wurden in Asien, Zentral Amerika und Afrika gefunden. Auffallend war zudem, dass in den 79 Abstrichen von in Nordamerika geborenen und/oder arbeitenden Chirurgen kein MRSA gefunden wurde, sowie eine sehr geringe Rate (0,6%) von MRSA unter den in Europa geborenen und/oder arbeitenden Chirurgen nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erstmalig eine hohe Besiedelungsrate von 21,4%

Zusammenfassung

(95%-Konfidenzintervall 19,1; 23,9) mit Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken unter Chirurgen. Außerdem konnte diese Studie nachweisen, dass eine kurz vor dem Nasenabstrich eingenommene Antibiose der Probanden zu signifikant geringeren Prävalenzen an sensitiven Staphylokokken führte, die mit signifikant höheren Raten an resistenten Staphylokokken einherging ($p < 0,001$).

8 Literaturverzeichnis

- Abudu, L., Blair, I., Fraise, A., and Cheng, K. K. (2001). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a community-based prevalence survey. *Epidemiol Infect*, 126(3), 351-356.
- Aly, R., Maibach, H. I., Strauss, W. G., and Shinefield, H. R. (1970). Effects of a systemic antibiotic on nasal bacterial ecology in man. *Appl Microbiol*, 20(2), 240-244.
- Armstrong-Esther, C. A. (1976). Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann Hum Biol*, 3(3), 221-227.
- Askarian, M., Zeinalzadeh, A., Japoni, A., Alborzi, A., and Memish, Z. A. (2009). Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis*, 13(5), e241-247. doi: 10.1016/j.ijid.2008.11.026
- Ayepola, O. O., Olasupo, N. A., Egwari, L. O., and Schaumburg, F. (2014). Antibiotic susceptibility pattern and biofilm formation in coagulase negative staphylococci. *J Infect Dev Ctries*, 8(12), 1643-1645. doi: 10.3855/jidc.5008
- Balows, A., and American Society for Microbiology. (1991). *Manual of clinical microbiology* (5th ed ed.). Washington, D.C.: American Society for Microbiology.
- Barber, M. (1961). Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol*, 14, 385-393.
- Barbier, F., Ruppe, E., Hernandez, D., Lebeaux, D., Francois, P., Felix, B., Desprez, A., Maiga, A., Woerther, P. L., Gaillard, K., Jeanrot, C., Wolff, M., Schrenzel, J., Andremont, A., and Ruimy, R. (2010). Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IVa between *Staphylococcus epidermidis* and major clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*, 202(2), 270-281. doi: 10.1086/653483
- Becker, K., Friedrich, A. W., Lubritz, G., Weilert, M., Peters, G., and Von Eiff, C. (2003). Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins

- among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol*, 41(4), 1434-1439.
- Becker, K., Harmsen, D., Mellmann, A., Meier, C., Schumann, P., Peters, G., and von Eiff, C. (2004). Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol*, 42(11), 4988-4995. doi: 10.1128/JCM.42.11.4988-4995.2004
- Becker, K., Pagnier, I., Schuhen, B., Wenzelburger, F., Friedrich, A. W., Kipp, F., Peters, G., and von Eiff, C. (2006). Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains occur frequently enough to represent a risk of false-positive methicillin-resistant *S. aureus* determinations by molecular methods? *J Clin Microbiol*, 44(1), 229-231. doi: 10.1128/JCM.44.1.229-231.2006
- Berendt, T., and Byren, I. (2004). Bone and joint infection. *Clin Med*, 4(6), 510-518.
- Berglund, C., and Soderquist, B. (2008). The origin of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate at a neonatal ward in Sweden-possible horizontal transfer of a staphylococcal cassette chromosome mec between methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*, 14(11), 1048-1056. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02090.x
- Blok, H. E., Troelstra, A., Kamp-Hopmans, T. E., Gigengack-Baars, A. C., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Weersink, A. J., Verhoef, J., and Mascini, E. M. (2003). Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 10-year evaluation from a Dutch university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(9), 679-685. doi: 10.1086/502275
- Bode, L. G., Kluytmans, J. A., Wertheim, H. F., Bogaers, D., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Roosendaal, R., Troelstra, A., Box, A. T., Voss, A., van der Tweel, I., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., and Vos, M. C. (2010). Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, 362(1), 9-17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939

- Borg, M. A., Camilleri, L., and Waisfisz, B. (2012). Understanding the epidemiology of MRSA in Europe: do we need to think outside the box? *J Hosp Infect*, 81(4), 251-256. doi: 10.1016/j.jhin.2012.05.001
- Brady, R. R., McDermott, C., Graham, C., Harrison, E. M., Eunson, G., Fraise, A. P., Dunlop, M. G., and Gibb, A. P. (2009). A prevalence screen of MRSA nasal colonisation amongst UK doctors in a non-clinical environment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(8), 991-995. doi: 10.1007/s10096-009-0718-4
- Brodt, H.-R., Stille, W., and Smollich, M. (2013). *Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*: Schattauer.
- Brook, I. (2005). The role of bacterial interference in otitis, sinusitis and tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(1), 139-146. doi: 10.1016/j.otohns.2005.03.012
- Brown, A. F., Leech, J. M., Rogers, T. R., and McLoughlin, R. M. (2014). Staphylococcus aureus Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Front Immunol*, 4, 507. doi: 10.3389/fimmu.2013.00507
- Brumfitt, W., and Hamilton-Miller, J. M. (1994). The challenge of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Drugs Exp Clin Res*, 20(6), 215-224.
- Centers for Disease, C., and Prevention. (2004). Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus--New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 53(15), 322-323.
- Cookson, B. D. (2000). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the community: new battlefronts, or are the battles lost? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21(6), 398-403. doi: 10.1086/501781
- Cunliffe, A. C. (1949). Incidence of Staphylococcus aureus in the anterior nares of healthy children. *Lancet*, 2(6575), 411-414.
- Cvetnic, V., Kucisec-Tepes, N., Seper, I., and Sips, D. (1991). Bacteriological nasal flora in newborns indicating health and/or development of infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 22(2), 151-160.

- Dantes, R., Mu, Y., Belflower, R., Aragon, D., Dumyati, G., Harrison, L. H., Lessa, F. C., Lynfield, R., Nadle, J., Petit, S., Ray, S. M., Schaffner, W., Townes, J., Fridkin, S., and Emerging Infections Program-Active Bacterial Core Surveillance, M. S. I. (2013). National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med*, 173(21), 1970-1978. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10423
- Danzmann, L., Gastmeier, P., Schwab, F., and Vonberg, R. P. (2013). Health care workers causing large nosocomial outbreaks: a systematic review. *BMC Infect Dis*, 13, 98. doi: 10.1186/1471-2334-13-98
- Darai, G., Handermann, M., Hinz, E., and Sonnta, H.-G. n. (2012). Lexikon Der Infektionskrankheiten Des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie Und Prophylaxe Author: G. Darai, M.
- Darouiche, R. O. (2004). Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*, 350(14), 1422-1429. doi: 10.1056/NEJMra035415
- Delmas P., F. J. (1989). Les streptocoques. *Lyon Pharmaceutique*, vol. 40(n°5), 353-369.
- Diekema, D. J., Pfaller, M. A., Schmitz, F. J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R. N., Beach, M., and Group, S. P. (2001). Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*, 32 Suppl 2, S114-132. doi: 10.1086/320184
- Dinges, M. M., Orwin, P. M., and Schlievert, P. M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*, 13(1), 16-34, table of contents.
- Edmond, M. B., Wallace, S. E., McClish, D. K., Pfaller, M. A., Jones, R. N., and Wenzel, R. P. (1999). Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*, 29(2), 239-244. doi: 10.1086/520192
- Enright, M. C., Robinson, D. A., Randle, G., Feil, E. J., Grundmann, H., and Spratt, B. G. (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(11), 7687-7692. doi: 10.1073/pnas.122108599
- Facklam, R. R., Padula, J. F., Wortham, E. C., Cooksey, R. C., and Rountree, H. A. (1979). Presumptive identification of group A, B, and D streptococci on agar plate media. *J Clin Microbiol*, 9(6), 665-672.
- Flandrois, J. P., and Chomarar, M. (1988). *Bactériologie médicale pratique*: Medsi-McGraw-Hill.
- Forsberg, K. J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E. M., Sommer, M. O., and Dantas, G. (2012). The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 337(6098), 1107-1111. doi: 10.1126/science.1220761
- Fridkin, S. K., Steward, C. D., Edwards, J. R., Pryor, E. R., McGowan, J. E., Jr., Archibald, L. K., Gaynes, R. P., and Tenover, F. C. (1999). Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*, 29(2), 245-252. doi: 10.1086/520193
- Gamblin, J., Jefferies, J. M., Harris, S., Ahmad, N., Marsh, P., Faust, S. N., Fraser, S., Moore, M., Roderick, P., Blair, I., and Clarke, S. C. (2013). Nasal self-swabbing for estimating the prevalence of *Staphylococcus aureus* in the community. *J Med Microbiol*, 62(Pt 3), 437-440. doi: 10.1099/jmm.0.051854-0
- Gluck, U., and Gebbers, J. O. (2000). The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope*, 110(3 Pt 1), 426-428. doi: 10.1097/00005537-200003000-00019
- Gomez, E., Cazanave, C., Cunningham, S. A., Greenwood-Quaintance, K. E., Steckelberg, J. M., Uhl, J. R., Hanssen, A. D., Karau, M. J., Schmidt, S. M., Osmon, D. R., Berbari, E. F., Mandrekar, J., and Patel, R. (2012). Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*, 50(11), 3501-3508. doi: 10.1128/JCM.00834-12

- Gorwitz, R. J., Kruszon-Moran, D., McAllister, S. K., McQuillan, G., McDougal, L. K., Fosheim, G. E., Jensen, B. J., Killgore, G., Tenover, F. C., and Kuehnert, M. J. (2008). Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*, 197(9), 1226-1234. doi: 10.1086/533494
- Hansis, M., Christiansen, B., Jürs, U., Zastrow, K., and Unger, G. (2000). Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 43(8), 644-648.
- Hanssen, A. M., Kjeldsen, G., and Sollid, J. U. (2004). Local variants of Staphylococcal cassette chromosome mec in sporadic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci: evidence of horizontal gene transfer? *Antimicrob Agents Chemother*, 48(1), 285-296.
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., and Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. of Biomedical Informatics*, 42(2), 377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Harrison, L. M., Morris, J. A., Telford, D. R., Brown, S. M., and Jones, K. (1999). The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 25(1-2), 19-28.
- Hartog, B., Degener, J. E., Van Benthem, P. P., and Hordijk, G. J. (1995). Microbiology of chronic maxillary sinusitis in adults: isolated aerobic and anaerobic bacteria and their susceptibility to twenty antibiotics. *Acta Otolaryngol*, 115(5), 672-677.
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., and Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*, 9(10), 486-493.
- Hof, H., and Dörries, R. (2014). *Medizinische Mikrobiologie* (5., vollständig überarbeitete Auflage ed.). Stuttgart: Thieme.

- Hu, L., Umeda, A., Kondo, S., and Amako, K. (1995). Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol*, 42(2), 127-132.
- Hu, Y., Yang, X., Lu, N., and Zhu, B. (2014). The abundance of antibiotic resistance genes in human guts has correlation to the consumption of antibiotics in animal. *Gut Microbes*, 5(2), 245-249. doi: 10.4161/gmic.27916
- Huang, S. S., Hinrichsen, V. L., Datta, R., Spurchise, L., Miroshnik, I., Nelson, K., and Platt, R. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection. *PLoS One*, 6(9), e24340. doi: 10.1371/journal.pone.0024340
- Hussain, F. M., Boyle-Vavra, S., Bethel, C. D., and Daum, R. S. (2000). Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J*, 19(12), 1163-1166.
- Ibrahim, S., Salmenlinna, S., Virolainen, A., Kerttula, A. M., Lyytikäinen, O., Jägerroos, H., Broas, M., and Vuopio-Varkila, J. (2009). Carriage of methicillin-resistant *Staphylococci* and their SCCmec types in a long-term-care facility. *J Clin Microbiol*, 47(1), 32-37. doi: 10.1128/JCM.01085-08
- Iyer, A., Kumosani, T., Azhar, E., Barbour, E., and Harakeh, S. (2014). High incidence rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among healthcare workers in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries*, 8(3), 372-378. doi: 10.3855/jidc.3589
- Jevons, M. P., Coe, A. W., and Parker, M. T. (1963). Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet*, 1(7287), 904-907.
- Johnston, C. P., Stokes, A. K., Ross, T., Cai, M., Carroll, K. C., Cosgrove, S. E., and Perl, T. M. (2007). *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers at a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(12), 1404-1407. doi: 10.1086/523865

- Jousimies-Somer, H. R., Savolainen, S., and Ylikoski, J. S. (1989). Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol*, 27(12), 2736-2743.
- Kateete, D. P., Namazzi, S., Okee, M., Okeng, A., Baluku, H., Musisi, N. L., Katabazi, F. A., Joloba, M. L., Ssentongo, R., and Najjuka, F. C. (2011). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the surgical units of Mulago hospital in Kampala, Uganda. *BMC Res Notes*, 4, 326. doi: 10.1186/1756-0500-4-326
- Kirby, W. M. (1944). Extraction of a Highly Potent Penicillin Inactivator from Penicillin Resistant *Staphylococci*. *Science*, 99(2579), 452-453. doi: 10.1126/science.99.2579.452
- Kitao, T., Ishimaru, M., and Nishihara, S. (2010). Detection of biofilm-producing and methicillin resistance genes in *Staphylococcus epidermidis* isolated from healthy humans and in blood culture tests. *J Infect Chemother*, 16(3), 170-173. doi: 10.1007/s10156-010-0037-9
- Kloos, W. E., and Bannerman, T. L. (1994). Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*, 7(1), 117-140.
- Kluytmans, J., van Belkum, A., and Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*, 10(3), 505-520.
- Kock, R., Becker, K., Cookson, B., van Gemert-Pijnen, J. E., Harbarth, S., Kluytmans, J., Mielke, M., Peters, G., Skov, R. L., Struelens, M. J., Tacconelli, E., Navarro Torne, A., Witte, W., and Friedrich, A. W. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*, 15(41), 19688.
- Kucisec-Tepes, N. (1996). Bone and joint infections caused by gram-negative bacteria. *Acta Med Croatica*, 50(1), 37-44.
- Kuehnert, M. J., Kruszon-Moran, D., Hill, H. A., McQuillan, G., McAllister, S. K., Fosheim, G., McDougal, L. K., Chaitram, J., Jensen, B., Fridkin, S. K., Killgore, G., and

- Tenover, F. C. (2006). Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis*, 193(2), 172-179. doi: 10.1086/499632
- Lazzarini, L., Mader, J. T., and Calhoun, J. H. (2004). Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg Am*, 86-A(10), 2305-2318.
- Lebeaux, D., Barbier, F., Angebault, C., Benmahdi, L., Ruppe, E., Felix, B., Gaillard, K., Djossou, F., Epelboin, L., Dupont, C., Renard, M., Peroz, G., Vandenesch, F., Wolff, M., Andremont, A., and Ruimy, R. (2012). Evolution of nasal carriage of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a remote population. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(1), 315-323. doi: 10.1128/AAC.00547-11
- Lew, D. P., and Waldvogel, F. A. (1997). Osteomyelitis. *N Engl J Med*, 336(14), 999-1007. doi: 10.1056/NEJM199704033361406
- Lew, D. P., and Waldvogel, F. A. (2004). Osteomyelitis. *Lancet*, 364(9431), 369-379. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
- Li, Y. Z., Ma, L., and Kong, F. R. (2009). [Homology of *Staphylococcus aureus* isolated from skin lesions and nose of patients with impetigo]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 31(1), 10-12.
- Lina, G., Boutite, F., Tristan, A., Bes, M., Etienne, J., and Vandenesch, F. (2003). Bacterial competition for human nasal cavity colonization: role of *Staphylococcal agr* alleles. *Appl Environ Microbiol*, 69(1), 18-23.
- Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*, 339(8), 520-532. doi: 10.1056/NEJM199808203390806
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., and Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18(3), 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

- Mihailescu, R., Furustrand Tabin, U., Corvec, S., Oliva, A., Betrisey, B., Borens, O., and Trampuz, A. (2014). High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(5), 2547-2553. doi: 10.1128/AAC.02420-12
- Moellering, R. C. (2003). Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med*, 138(2), 135-142.
- Murray, P. R., and Microbiology, A. S. f. (1999). *Manual of clinical microbiology*: ASM Press.
- Nahimana, I., Francioli, P., and Blanc, D. S. (2006). Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-Select and CHROMagar MRSA) and ORSAB for surveillance cultures of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect*, 12(12), 1168-1174. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01534.x
- Nishitani, K., Sutipornpalangkul, W., de Mesy Bentley, K. L., Varrone, J. J., Bello-Irizarry, S. N., Ito, H., Matsuda, S., Kates, S. L., Daiss, J. L., and Schwarz, E. M. (2015). Quantifying the natural history of biofilm formation in vivo during the establishment of chronic implant-associated Staphylococcus aureus osteomyelitis in mice to identify critical pathogen and host factors. *J Orthop Res*. doi: 10.1002/jor.22907
- Noble, W. C., Valkenburg, H. A., and Wolters, C. H. (1967). Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population. *J Hyg (Lond)*, 65(4), 567-573.
- Noble, W. C., Williams, R. E., Jevons, M. P., and Shooter, R. A. (1964). Some Aspects of Nasal Carriage of Staphylococci. *J Clin Pathol*, 17, 79-83.
- Nouwen, J. L., Fieren, M. W., Snijders, S., Verbrugh, H. A., and van Belkum, A. (2005). Persistent (not intermittent) nasal carriage of Staphylococcus aureus is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int*, 67(3), 1084-1092. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00174.x
- Nouwen, J. L., Ott, A., Kluytmans-Vandenbergh, M. F., Boelens, H. A., Hofman, A., van Belkum, A., and Verbrugh, H. A. (2004). Predicting the Staphylococcus aureus

- nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin Infect Dis*, 39(6), 806-811. doi: 10.1086/423376
- Nulens, E., Gould, I., MacKenzie, F., Deplano, A., Cookson, B., Alp, E., Bouza, E., and Voss, A. (2005). Staphylococcus aureus carriage among participants at the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24(2), 145-148. doi: 10.1007/s10096-004-1258-6
- Olsen, K., Sangvik, M., Simonsen, G. S., Sollid, J. U., Sundsfjord, A., Thune, I., and Furberg, A. S. (2013). Prevalence and population structure of Staphylococcus aureus nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromso Staph and Skin Study. *Epidemiol Infect*, 141(1), 143-152. doi: 10.1017/S0950268812000465
- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., and Infectious Diseases Society of, A. (2013a). Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 56(1), e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803
- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R., and Infectious Diseases Society of, A. (2013b). Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 56(1), 1-10. doi: 10.1093/cid/cis966
- Otto, M. (2013). Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med*, 64, 175-188. doi: 10.1146/annurev-med-042711-140023
- Panhotra, B. R., Saxena, A. K., and Al Mulhim, A. S. (2005). Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus nasal colonization among patients at the time of admission to the hospital. *Ann Saudi Med*, 25(4), 304-308.

- Parnaby, R. M., O'Dwyer, G., Monsey, H. A., and Shafi, M. S. (1996). Carriage of *Staphylococcus aureus* in the elderly. *J Hosp Infect*, 33(3), 201-206.
- Peacock, S. J., de Silva, I., and Lowy, F. D. (2001). What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol*, 9(12), 605-610.
- Perry, J. D., Davies, A., Butterworth, L. A., Hopley, A. L., Nicholson, A., and Gould, F. K. (2004). Development and evaluation of a chromogenic agar medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, 42(10), 4519-4523. doi: 10.1128/JCM.42.10.4519-4523.2004
- Ridley, M. (1959). Perineal carriage of *Staph. aureus*. *Br Med J*, 1(5117), 270-273.
- Rim, J. Y., and Bacon, A. E., 3rd. (2007). Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a random sample of healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(9), 1044-1046. doi: 10.1086/519934
- Robert-Koch-Institut. (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Vol. 57. *Bundesgesundheitsbl* 2014 (pp. 696–732).
- Ruppe, E., Barbier, F., Mesli, Y., Maiga, A., Cojocar, R., Benkhalfat, M., Benchouk, S., Hassaine, H., Maiga, I., Diallo, A., Koumare, A. K., Ouattara, K., Soumare, S., Dufourcq, J. B., Nareth, C., Sarthou, J. L., Andremont, A., and Ruimy, R. (2009). Diversity of staphylococcal cassette chromosome mec structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(2). doi: 10.1128/AAC.00724-08
- Sanders, J., and Mauffrey, C. (2013). Long bone osteomyelitis in adults: fundamental concepts and current techniques. *Orthopedics*, 36(5), 368-375. doi: 10.3928/01477447-20130426-07
- Savolainen, S., Ylikoski, J., and Jousimies-Somer, H. (1986). The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology*, 24(4), 249-255.

- Schaberg, D. R., Culver, D. H., and Gaynes, R. P. (1991). Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*, 91(3B), 72S-75S.
- Schwarzkopf, R., Takemoto, R. C., Immerman, I., Slover, J. D., and Bosco, J. A. (2010). Prevalence of *Staphylococcus aureus* colonization in orthopaedic surgeons and their patients: a prospective cohort controlled study. *J Bone Joint Surg Am*, 92(9), 1815-1819. doi: 10.2106/JBJS.I.00991
- Sculco, T. P. (1995). The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics*, 18(9), 871-873.
- Shirliff, M. E., and Mader, J. T. (2002). Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev*, 15(4), 527-544.
- Shopsin, B., Mathema, B., Martinez, J., Ha, E., Campo, M. L., Fierman, A., Krasinski, K., Kornblum, J., Alcabes, P., Waddington, M., Riehman, M., and Kreiswirth, B. N. (2000). Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis*, 182(1), 359-362. doi: 10.1086/315695
- Sia, I. G., Berbari, E. F., and Karchmer, A. W. (2005). Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am*, 19(4), 885-914. doi: 10.1016/j.idc.2005.07.010
- Speziale, P., Pietrocola, G., Rindi, S., Provenzano, M., Provenza, G., Di Poto, A., Visai, L., and Arciola, C. R. (2009). Structural and functional role of *Staphylococcus aureus* surface components recognizing adhesive matrix molecules of the host. *Future Microbiol*, 4(10), 1337-1352. doi: 10.2217/fmb.09.102
- Steckelberg, J. M., and Osmon, D. R. (2000). Prosthetic joint infections. *Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology*, 173-209.
- Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G.-D., Kaufmann, S. H. E., and Schulz, T. F. (2012). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie Springer-Lehrbuch*

- Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M. A., Pozzi, E., and Cauda, R. (2008). Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 61(1), 26-38. doi: 10.1093/jac/dkm416
- Tammelin, A., Klotz, F., Hambraeus, A., Stahle, E., and Ransjo, U. (2003). Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in staff at a Department for Thoracic and Cardiovascular Surgery: endogenous or exogenous source? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(9), 686-689. doi: 10.1086/502277
- Tiemersma, E. W., Bronzwaer, S. L., Lytikainen, O., Degener, J. E., Schrijnemakers, P., Bruinsma, N., Monen, J., Witte, W., Grundman, H., and European Antimicrobial Resistance Surveillance System, P. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*, 10(9), 1627-1634. doi: 10.3201/eid1009.040069
- Treesirichod, A., Hantagool, S., and Prommalikit, O. (2014). Nasal carriage and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* among medical students at the HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Thailand: a follow-up study. *J Infect Public Health*, 7(3), 205-209. doi: 10.1016/j.jiph.2013.12.003
- Valour, F., Dutronc, H., Dinh, A., Cazorla, C., Pavese, P., Lesens, O., Uckay, I., Chidiac, C., Ferry, T., and Colistin, B. S. G. (2013). Difficult-to-treat Gram-negative bone and joint infections: efficacy and safety of prolonged intravenous colistin. *Int J Antimicrob Agents*, 41(2), 197-199. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.016
- VandenBergh, M. F., Yzerman, E. P., van Belkum, A., Boelens, H. A., Sijmons, M., and Verbrugh, H. A. (1999). Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. *J Clin Microbiol*, 37(10), 3133-3140.
- Verhoef, J., Beaujean, D., Blok, H., Baars, A., Meyler, A., van der Werken, C., and Weersink, A. (1999). A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18(7), 461-466.

- Vinodhkumaradithyaa, A., Uma, A., Shirivasan, M., Ananthalakshmi, I., Nallasivam, P., and Thirumalaikolundusubramanian, P. (2009). Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among surgical unit staff. *Jpn J Infect Dis*, 62(3), 228-229.
- von Eiff, C., Becker, K., Machka, K., Stammer, H., and Peters, G. (2001). Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*, 344(1), 11-16. doi: 10.1056/NEJM200101043440102
- Vonberg, R. P., Stamm-Balderjahn, S., Hansen, S., Zuschneid, I., Ruden, H., Behnke, M., and Gastmeier, P. (2006). How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27(10), 1123-1127. doi: 10.1086/507922
- Watkins, R. R., Lemonovich, T. L., and File, T. M., Jr. (2012). An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid*, 7, 131-143. doi: 10.2147/CE.S33430
- Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., and Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 5(12), 751-762. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4
- Wertheim, H. F., Verveer, J., Boelens, H. A., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., and Vos, M. C. (2005). Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(4), 1465-1467. doi: 10.1128/AAC.49.4.1465-1467.2005
- Wertheim, H. F., Vos, M. C., Boelens, H. A., Voss, A., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Meester, M. H., Kluytmans, J. A., van Keulen, P. H., and Verbrugh, H. A. (2004). Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*, 56(4), 321-325. doi: 10.1016/j.jhin.2004.01.026

- Wertheim, H. F., Vos, M. C., Ott, A., van Belkum, A., Voss, A., Kluytmans, J. A., van Keulen, P. H., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Meester, M. H., and Verbrugh, H. A. (2004). Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*, 364(9435), 703-705. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16897-9
- White, A. (1963). Increased Infection Rates in Heavy Nasal Carriers of Coagulase-Positive Staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*, 161, 667-670.
- Wilder-Smith, A., Mustafa, F. B., Peng, C. M., Earnest, A., Koh, D., Lin, G., Hossain, I., and MacAry, P. A. (2012). Transient immune impairment after a simulated long-haul flight. *Aviat Space Environ Med*, 83(4), 418-423.
- Williams, R. E. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev*, 27, 56-71.
- Wright, J. A., and Nair, S. P. (2010). Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol*, 300(2-3), 193-204. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.10.003
- Zimmerli, W., Trampuz, A., and Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *New England Journal of Medicine*, 351(16), 1645-1654.

9 Anhang

Anhang 1: Hilfsmittel zur Anzucht der gewonnenen Proben

Verwendete Laborgeräte und Hilfsmittel	<ul style="list-style-type: none"> - Einmalhandschuhe - Impföse - Bunsenbrenner - chromID MRSA Agar (MRSA) <i>bioMérieux</i> - Columbia-CNA-Agar + 5% Schafblut <i>bioMérieux</i> - Brutschrank
Zusammensetzung: chromID MRSA Agar (MRSA) REF.43451/43459 von <i>bioMérieux</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Tierische und pflanzliche Peptone (Rind oder Schwein) 20,1g - Tris 0,65g - Chromogene Mischung 0,4g - Selektivmischung 4,1g - Agar 13g - Gereinigtes Wasser 1l
Zusammensetzung: Columbia-CNA-Agar + 5% Schafblut REF. 43071/ 43079 von <i>bioMérieux</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Casein- und Fleischpepton (Rind & Schwein) 10g - Tierisches (Rind oder Schwein) Proteinhydrolysat 10g - Herzpepton (Rind oder Schwein) 3g - Maisstärke 1g - Natriumchlorid 5g - Agar 13,5g - Blut (Schaf) 50ml - Nalidixinsäure 0,015g - Colimycin 0,010g - Gereinigtes Wasser 1l

Anhang 2: Laborgeräte zur Identifizierung und Resistenzbestimmung der Bakterien

Befüllen des VITEK® 2 System	<ul style="list-style-type: none"> - Einmalhandschuhe - Watteträger - 0,5% sterile Kochsalzlösung, pH 5,0-7,2 - 12 x 75 mm Einmalteströhrchen aus XXVI Polysterol
VITEK® 2 System (Fa. bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	<ul style="list-style-type: none"> - Barcode Lesegerät VITEK® 2 - Vortex® Mixer Neo.Lab 7-2020 - VITEK® 2-DensiCheck-Kit REF 21255 - VITEK® 2-smartCarrier REF 27700 - Identifikationskarte VITEK® 2 GP REF 21 342, bioMérieux Vitek Inc, Hazelwood, MO, USA - Resistenzkarte VITEK® 2 AST-P611 REF 22 358, bioMérieux Vitek Inc, Hazelwood, MO, USA - VITEK® 2 Automated instrument for ID/AST testing
Anlegen der Reinkultur	<ul style="list-style-type: none"> - Einmalhandschuhe - Impfösen - Bunsenbrenner - Columbia Agar + Schafsblut 'PLUS', REF PB3039A von Thermo Scientific
Zusammensetzung: Columbia Agar + Schafsblut 'PLUS', REF PB3039A von Thermo Scientific	<ul style="list-style-type: none"> - Spezial Peptone 23g - Stärke 1g - Natriumchlorid 5g - Agar 10g - defibriniertes Schafsblut 50ml
Ergebnisdokumentation	<ul style="list-style-type: none"> - Computer zum Anzeigen der Software - Drucker zum Ausdrucken der Ergebnisse