

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

**MRSA-Prävalenz bei Patienten des Klinikums rechts der Isar während 3,5 Jahren -
Anamnestische Charakteristika der Patienten bei stationärer Aufnahme und
Genotypisierung der Patientenisolat**

Martin Promm

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. I. Kappstein
2. Univ.-Prof. Dr. D. Busch

Die Dissertation wurde am 10.12.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.

I. Inhaltsverzeichnis

I. INHALTSVERZEICHNIS	1
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
III. TABELLENVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	4
2. MATERIAL UND METHODIK	5
2.1 Retrospektive Auswertung der Krankenblätter	5
2.2 Genotypisierung der MRSA-Isolate	7
2.2.1 Material und Reagenzien	7
2.2.2 Geräte	9
2.2.3 Methodik	10
2.2.3.1 Anzucht	10
2.2.3.2 Herstellung der Inserts	10
2.2.3.3 Lyse der Zellwand	11
2.2.3.4 Schneiden der DNA mit dem Restriktionsenzym SmaI	11
2.2.3.5 Puls-Feld-Gel-Elektrophorese (PFGE)	11
2.2.3.6 Färben und Auswertung des Gels	12
3. ERGEBNISSE	13
3.1 Retrospektive Auswertung der Krankenblätter	13
3.2 Genotypisierung der MRSA-Isolate	20
4. DISKUSSION	23
4.1 Auswahl der Auswertungskriterien für die Patientenakten	23
4.2 Fehlerquellen bei der Auswertung	23
4.3 Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus der Literatur	24
5. ZUSAMMENFASSUNG	37
6. LITERATURVERZEICHNIS	39
7. DANKSAGUNG	50

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	6
Abbildung 2	14
Abbildung 3	14
Abbildung 4	15
Abbildung 5	15
Abbildung 6	16
Abbildung 7	16
Abbildung 8	17
Abbildung 9	17
Abbildung 10	22

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	18
Tabelle 2	19
Tabelle 3	20
Tabelle 4	21

1. Einleitung

Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) wurden erstmals 1961 beschrieben (6, 55). Erst Ende der 1980er Jahre kam es jedoch zu einer relevanten Zunahme dieser Stämme. In Deutschland fand sich ein Anstieg von MRSA von weniger als 2 % im Jahr 1990 über ca. 13 % in 1995, bis hin zu knapp 23 % in 2004 und schließlich mit einem leichten Rückgang als aktuellste Rate 20,3 % in 2007. In Isolaten von Intensivstationen waren es nach derselben Quelle ca. 26 % (68). Vor allem in Industrieländern taucht MRSA regelmäßig als Ursache von nosokomialen Infektionen auf (10, 29, 30, 31, 51, 53, 65, 88, 107). Dabei ist ein deutlicher Nord-Süd-Anstieg innerhalb Europas und der USA zu erkennen. Dieses spiegelt sich für Europa in den EARSS-Daten (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) wider, in denen *S. aureus*-Resistenzen in Blutkulturen dargestellt werden. Dabei variiert das MRSA-Vorkommen von 3 % in Skandinavien und in den Niederlanden bis über 30 % in den südeuropäischen Ländern (2). Dieser Unterschied wird maßgeblich auf den häufigen, oft nicht indizierten Einsatz von Antibiotika in Südeuropa und der dadurch bedingten Selektion resistenter Varianten zurückgeführt. Manche MRSA-Stämme besitzen, wie von *S. aureus* allgemein bekannt, eine besondere Eigenschaft sich schnell auszubreiten, sie haben somit eine gute „epidemische Virulenz“ (94). Diese Eigenschaft ist von der sog. „intrinsischen Virulenz“ (d.h. hohe Widerstandsfähigkeit und Pathogenitätsfaktoren) und von den Umgebungsbedingungen (d.h. Umgang mit Antibiotika und Maßnahmen der Infektionsprävention) abhängig.

Neben den klassischen krankenhauserworbenen MRSA gibt es seit Ende der 1990er Jahre zunehmend Berichte über MRSA-Stämme, die offenbar außerhalb des Krankenhauses erworben werden. Diese sog. community-acquired MRSA (cMRSA oder CA-MRSA) zeichnen sich durch eine geringer ausgeprägte Antibiotikaresistenz aus und lassen sich genotypisch klar von den nosokomialen MRSA unterscheiden.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, epidemiologische und mikrobiologische Daten zu Patienten zu sammeln, die bei Aufnahme in das Klinikum rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) bereits Träger von MRSA sind, um Hinweise darauf zu bekommen, welche Faktoren für die Akquisition von MRSA beitragen. Dazu wurden die Krankenakten nach anamnestischen Charakteristika (z.B. potentielle Risikofaktoren, wie Hämodialyse, Diabetes mellitus, Operation, Krankenhausaufenthalt und Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten), sowie die mikrobiologisch-

molekularbiologische Typisierung der Isolate mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) retrospektiv ausgewertet.

2. Material und Methodik

2.1 Retrospektive Auswertung der Krankenblätter

Die Untersuchung schloss Patienten mit Nachweis von MRSA in den ersten fünf Tagen im gesamten MRI ein und umfasste den Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2003, insgesamt also 3,5 Jahre. In der Auswertung der Krankenblätter, nach wichtigen Patienten- und Anamnesedaten und Risikofaktoren für einen MRSA-Erwerb, wurden alle Akten von Patienten, die bei Aufnahme und innerhalb von 5 Tagen eine positive MRSA-Kultur (im Aufnahmescreening oder in der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik) hatten, eingeschlossen. Patienten, die eine MRSA-Besiedlung in der Anamnese hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Akten von Patienten, deren MRSA-Stämme mit dem Stamm eines anderen Patienten dieser Untersuchung verwandt bzw. identisch waren, ausgewertet. Bei dieser Auswertung wurde der Schwerpunkt auf die Diagnosen gelegt.

Die Literaturrecherche erfolgte über Pubmed unter www.pubmed.com, wobei Artikel mit folgenden Schlüsselwörtern gesucht wurden: MRSA, risk factors, admission, genotyping, CA-MRSA.

Für die Aufzeichnung der Daten wurde ein Erfassungsbogen (Abbildung 1) verwendet, in dem folgende Daten, sofern in der Krankenakte auffindbar, protokolliert wurden:

Teil 1:

Geburtsdatum, laufende Patientenummer (Registriernummer einer institutsinternen MRSA-Erfassungsliste), Station, auf der der Patient nach Aufnahme versorgt wurde und das Geschlecht des Patienten.

Teil 2:

Kam der Patient aus einem externen Krankenhaus, einer Rehabilitationseinrichtung oder einem Altenheim? Wurde der Patient verlegt oder kam er von zu Hause?

Wurde der Patient in den letzten 12 Monaten stationär behandelt? Lag er auf Intensiv- oder Allgemeinstation? Ausgewertet wurde die Fachabteilung: Innere, Chirurgie bzw. eine andere Disziplin. Der Name des Krankenhauses wurde auch erfasst.

Wurde der Patient im letzten Jahr operiert? Wenn ja, in welcher Klinik wurde er operiert, welche Art des Eingriffs, wurde ein Implantat eingesetzt?

Wurde der Patient in den letzten 12 Monaten mit Antibiotika behandelt? Wenn ja, mit welchen und wie lange?

Die wichtigsten Haupt- und Nebendiagnosen wurden erfasst, insbesondere ob Diabetes mellitus bestand oder ob der Patient dialysepflichtig war.

Folgender Erfassungsbogen wurde zur Erhebung der Daten verwendet (Abbildung 1):

ERFASSUNGSBOGEN

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: _____

Lfd. Nummer: _____ Stat.: _____

Geschlecht: m w

Anamnese:

Verlegung aus einer anderen Einrichtung: Ja Nein

Klinik Reha Altenheim Langzeitversorgung

Krankenhaus-Behandlung in den letzten 12 Monaten: Ja Nein

einmalig mehrfach Intensiv Allgeminstation verschiedene Abtl.

chirug. Abtl. intern. Abteilung _____

Name der Klinik: _____

Operationen in den letzten 12 Monaten: Ja Nein

welche Klinik ? _____

Art des Eingriffs: _____

Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten: Ja Nein Dauer: _____

welche? _____

Diagnosen: _____

Diab.insulinpfl. Diab. nicht insulinpfl. Hämodialyse CAPD

Abbildung 1

2.2 Genotypisierung der MRSA-Isolate

2.2.1 Material und Reagenzien

Folgende Materialien und Reagenzien waren für die Laboruntersuchungen erforderlich:

- Columbia-Blut-Agar-Platten: Zusammensetzung pro 1 Liter deionisiertem Wasser: 12 g pankreatisch abgebautes Casein, 5 g peptisch abgebautes Tiergewebe, 3 g Hefeextrakt, 3 g Rindfleischextrakt, 1 g Maisstärke, 5 g Natriumchlorid, 13,5 g Agar, 5% defibriniertes Schafblut (Becton Dickinson, Heidelberg)
- Tryptic Soy Broth (Becton Dickinson, Heidelberg)
- TRIS- HCl (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- EDTA (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- NaCl (Merck eurolab, Ismaning)
- Brij (0,5%) (Schuchardt, Hohenbrunn bei München)
- Na- Desoxycholat (0,2%) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- Na- Laurylsarcosin (0,5%) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- NaOH-Plättchen (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- Lysostaphin (15000 Units) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- RNase (Boehringer, Mannheim)
- Proteinase K (Merck Kg, Darmstadt)
- Puffer A (Roche, Mannheim) 10-fach konzentriert
- SmaI (Roche, Mannheim)
- Sea Plaque Agarose (Bio Whittacker Molecular Applications, Rockland, ME USA)
- TBE-Puffer: Zusammensetzung des 5 x konzentrierten Puffers: 0,45 M TRIS-Borat und 0,01 M EDTA, pH-Wert 8,3 (Eppendorf, Hamburg)
- Agarose LOW-EEO (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- Ethidiumbromid (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- 70 % Ethanol (aus der eigenen Klinikumsapotheke)
- Aqua dest. (aus der eigenen Klinikumsapotheke)

Folgende Puffer, Lösungen und Gele mussten hergestellt werden:

- Tryptose-Soja-Bouillon (TSB): 30 g Tryptic Soy Broth in 1 l Aqua dest. lösen und bei 121°C für 15 min autoklavieren
- TEN-Puffer: Der Puffer besteht aus 12 g TRIS-HCl, 29 g EDTA, 8,7 g NaCl ad 1 l Aqua dest. Der pH-Wert liegt bei 7,5.
- EC-Puffer: Dieser Puffer wurde aus 0,3142 g TRIS-HCl, 58 g NaCl, 37 g EDTA, 5 g Brij (0,5%), 2 g Na-Desoxycholat (0,2%), 5 ml 1% Na-Laurylsarcosin (0,5%) ad 1 l Aqua. dest. hergestellt. Der pH-Wert ist 7,5.
- Lysostaphin-Puffer: Der Puffer wurde aus 300mg TRIS-HCl (0,025 M), 435 mg NaCl (0,075 M) ad 50 ml Aqua dest. hergestellt. Der pH liegt bei 7,5. 5 ml dieser Lösung wurden mit Lysostaphin (15000 Units) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) gemischt.
- RNase-Puffer: Der Puffer besteht aus 120 mg TRIS-HCl (0.01 M), 870 mg NaCl (0,015 M) ad 100 ml Aqua dest.. Der pH ist 7,5. 10 ml dieser Lösung werden mit 100 mg RNase (Boehringer, Mannheim) aufgekocht.
- ES-Puffer: Der Puffer besteht aus 186 g EDTA (0,5 M), 10 ml 1 % Na-Laurylsarcosin ad 1 l Aqua dest.. Der pH-Wert wurde mit NaOH-Plätzchen auf 9,3- 9,5 eingestellt.
- Proteinase-K-Lösung: 50 mg werden in 2,5 ml Aqua dest. gelöst.
- TE-Puffer: Der TE-Puffer wurde aus 5 ml 1 M TRIS- HCl (15,76 g /100 ml; pH 7,6), 1 ml 0,5 M EDTA (19,01 g /100 ml; pH = 8,0) ad 500 ml Aqua dest. hergestellt.
- Puffer-A-Lösung: 270 µl Aqua dest. wurden mit 30 µl 10-fach konzentriertem Enzympuffer A gemischt
- Sea Plaque Agarose: 0,2 g Sea Plaque Agarose in 10 ml EC-Puffer lösen und im Wasserbad über einer Kartouche vorsichtig zum Kochen bringen
- Laufpuffer: 500 ml 5-fach konzentrierten TBE-Fertigpuffer in 2000 ml Aqua dest. lösen
- Laufgel: 1.69 g Agarose (1,3%) in 130 ml 1-fach konzentrierten TBE-Puffer lösen und in der Mikrowelle langsam und unter Rühren schmelzen
- Ethidiumbromid: 0,3 ml Ethidiumbromid wurden in 500 ml Aqua dest. verdünnt.

2.2.2 Geräte

Folgende Geräte wurden für die Laboruntersuchungen verwendet:

- Photometer Gene Quant pro (Biochrom Ltd., Cambridge, England)
- pH-Meter inoLab pH Level 1 (Wissenschaftlich Technische Werkstätten, Weilheim)
- Thermomixer compact (Eppendorf AG, Hamburg)
- Pulsfeldgelelektrophoresegerät CHEF-DR III (Clamped Homogeneous Electric Field) (BioRad, München) bestehend aus Elektrophoresezelle, Kühlaggregat, Pumpe, Steuereinheit
- Gelgießstand (ca. 13 cm x 14 cm) mit Kammhalter und Kamm
- Molds (BioRad, München): Gießformen für die Agaroseblöckchen (Größe der Gießöffnungen: 6 mm x 2 mm x 10 mm)
- GelDoc 2000 Videosystem (BioRad, München)
- Molecular Analyst PC Fingerprinting PLUS Software (Applied Math, Belgien)

Des weiteren wurden folgende Geräte und Labormaterialien verwendet:

Erlenmeyerkolben, Wärmeschrank, Analysenwaage, Präzisionswaage, Kühlzentrifuge, Wasserbad, Schüttelwasserbad, Rotator, Kartusche, Mikrowelle, Parafinpapier, 15 ml Zentrifugen-röhrchen, Eppendorf-Hütchen, sterile Ösen, Metallspatel, Skalpell, Klebestreifen und verschiedene Pipette.

2.2.3 Methodik

2.2.3.1 Anzucht

Die als Lyophilysate archivierten MRSA-Stämme wurden in je 1 ml H₂O wieder gelöst. Mit einer Impföse wurde jeder Stamm auf Columbia-Blut-Agar-Platten ausgestrichen und für 24 h bei 37 °C bebrütet. Von den Über-Nacht-Kulturen wurde am nächsten Tage eine halbe Öse einer Einzelkolonien entnommen und auf eine neue Platte überimpft und für weitere 24 h bei 37 °C inkubiert. Am folgenden Tag wurde von jeder dieser Blutplatten eine halbe Öse einer Einzelkolonie entnommen und in Erlenmeyerkolben mit je 20 ml TSB suspendiert. Diese Bakteriensuspensionen wurden mit Hilfe des Photometers auf eine optische Dichte von 0,150 bei 600 nm eingestellt. Die Suspensionen wurden anschließend bei 37 °C für etwa 2 h bis zu einer optischen Dichte von 0,750 bei 600 nm bebrütet.

2.2.3.2 Herstellung der Inserts

Je 10 ml dieser Bakteriensuspensionen wurden in vorgerichtete Röhrchen pipettiert und in der Kühlzentrifuge 10 min bei 5.500 rpm und 4 °C pelletiert. Der Überstand wurde verworfen und das Pellet in 5 ml TEN-Puffer durch leichtes Schütteln resuspendiert. Das gelöste Pellet wurde nochmals 10 min bei 5.500 rpm und 4 °C zentrifugiert, der Überstand wiederum verworfen und das Pellet mit 2 ml EC-Puffer vorsichtig resuspendiert. Diese Bakteriensuspension wurde zum Anwärmen für 2 min in ein Wasserbad bei 50 °C gestellt. Während der 2-stündigen Inkubation der Bakteriensuspension (siehe 2.2.3.1) wurde eine 2%-ige Sea Plaque Agarose in EC-Puffer aufgekocht. Die Agarose wurde zu je 400 µl in Röhrchen abgefüllt und im Wasserbad bei 50 °C flüssig gehalten. Für die Herstellung, der für die Elektrophorese benötigten Agaroseblöckchen, dienten die sog. Molds als Gießformen. Die Molds wurden vor jeder Verwendung unter fließendem Wasser gereinigt, gut getrocknet und anschließend für 10 min in Alkohol desinfiziert und bei Raumtemperatur auf Zellulosepapier getrocknet. Danach wurden die Öffnungen an der Unterseite mit einem schmalen Klebeband verschlossen.

Aus den Röhrchen mit je 2 ml Bakteriensuspension, wurden je 100 µl entnommen, und anschließend wurden jeweils 100 µl Agarose dazugegeben. Nach gründlicher Durchmischung mit einer Pipette wurde das Gel luftblasenfrei in die Öffnungen, der auf Eis gelagerten Molds gefüllt. Die Molds blieben danach zunächst 5 min bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde der in der Zwischenzeit gallertig verfestigte Überstand mit dem Skalpell abgeschnitten

und die Molds für 30 min bei 4 °C zur vollständigen Verfestigung im Kühlschrank aufbewahrt.

2.2.3.3 Lyse der Zellwand

Die erhärtete Agarose wurde nach Ablösen des Klebebandes vorsichtig mit einem speziellen Schieber in der Größe einer Moldvertiefung als ca. 6 mm x 2 mm x 10 mm großes sog. Blöckchen aus dem Mold in ein Röhrchen mit 10 ml EC-Puffer geschoben. Zur Lyse der in die Gelblöckchen eingeschlossenen Bakterienstämme wurden 100 µl Lysostaphin (30-45 U/ml) und 6 µl RNase (10mg/ml Tris-HCl-NaCl-Lösung) hinzugefügt. Die Röhrchen wurden anschließend in ein Schüttelwasserbad für 14 h bei 37 °C gestellt. Am nächsten Tag wurde die Lösung vorsichtig abgegossen, die Röhrchen mit den Blöckchen mit je 10 ml ES-Puffer und je 125 µl Proteinase K aufgefüllt und für etwa 20 h bei 50 °C im Schüttelwasserbad inkubiert. Danach wurde die Lösung abgegossen und die Röhrchen mit den dort verbliebenen Blöckchen mit je 10 ml TE-Puffer aufgefüllt. Die Röhrchen kamen nun für 1 h auf den Rotator, wobei sie sich gleichmäßig um die eigene Achse drehten. Diesen Vorgang nennt man auch `Waschen`, das heißt aus den Blöckchen werden Reste der Zellwand und weitere bei der Elektrophorese störende Zellbestandteile herausgewaschen. Das Waschen wurde dreimal für je 1 h wiederholt.

2.2.3.4 Schneiden der DNA mit dem Restriktionsenzym SmaI

Eppendorf-Hütchen wurden mit Puffer A (270 µl Aqua dest. und 30 µl 10-fach konzentrierter Enzypuffer A) vorbereitet. Nach dem Waschen wurden die Blöckchen aus den Röhrchen in die Hütchen gegeben und für 30 min bei Raumtemperatur äquilibriert. Danach wurden die Agaroseblöckchen für die Restriktion in frische, gleichermaßen vorbereitete Eppendorf-Hütchen gegeben. Sie inkubierten mit 300 µl Puffer A und 1 µl SmaI (400 Units) für 4 h bei 25 °C im Thermomixer. Danach wurden die Hütchen in den Kühlschrank gestellt, um die Enzymaktivität zu stoppen.

2.2.3.5 Puls-Feld-Gel-Elektrophorese (PFGE)

Es wurden 2,5 l Laufpuffer (siehe 2.2.1) gemischt und in der Elektrophoresezelle auf 14 °C vorgekühlt. Das Agarosegel wurde aus Laufpuffer und Agarose hergestellt. Vom Agarosegel wurden 10 ml in einen Erlenmeyerkoben abgefüllt und im Wasserbad aufbewahrt, um damit später die eingebetteten Blöckchen zu verschließen. Der Gelgießstand wurde vorbereitet und

der Kamm für die 15 Vertiefungen, in die die Blöckchen mit den DNA-Proben eingebettet werden, eingespannt. Das Agarosegel wurde vorsichtig von einer Ecke aus in den Gelgießstand gegossen. Das zunächst flüssige ca.1 cm dicke Gel ließ man in der Gießform für 30 min bei Raumtemperatur erstarren und sollte anschließend für 1 h bei 4 °C in den Kühlschrank gestellt werden. Danach konnte der Kamm durch vorsichtiges Hin- und Herkippen herausgezogen werden.

Zur Beladung der 15 Taschen mit den DNA-Proben wurde von jedem Agaroseblöckchen auf einem Parafinpapier je eine 1-2 mm dünne Scheibe abgeschnitten und mit Hilfe eines Metallspatels sorgfältig an der vorderen Wand der Geltasche eingebettet. Die Scheibe musste absolut luftblasenfrei am Gel anliegen. Anschließend wurden die Geltaschen mit dem im Wasserbad flüssig gehaltenen Agarosegel luftblasenfrei aufgefüllt, und für 15 min ließ man es bei Raumtemperatur erhärten. Danach wurde das Gel an seinen Platz zwischen den Elektroden der Elektrophoresezelle gelegt.

Die CHEF-Elektrophorese besitzt eine Elektrophoresezelle, welche 6 hexagonal angeordnete Elektroden hat. Der Strom wechselt in einem Winkel von 120° nach kurzer Zeit (Pulszeit) zwischen den Elektroden. Die Pulszeit steigt während des Laufs von der Pulsanfangszeit linear bis zur Pulsendzeit an. Das Programm für den Elektrophoreselauf beträgt insgesamt 26 h. Der erste Block des Programms dauert 7 h und hat eine Pulsanfangszeit von 5 sec und eine Pulsendzeit von 15 sec, der zweite Block dauert 19 h und hat eine Pulsanfangszeit von 15 sec und eine Pulsendzeit von 60 sec. Die Spannung beträgt bei beiden Blöcken 6 V/cm. Während des Laufs werden die Basen der DNA nach ihrem Gewicht aufgetrennt und bilden somit jeweils ihre eigene typische Sequenz.

2.2.3.6 Färben und Auswertung des Gels

Nach Beendigung der elektrophoretischen Auftrennung wurde das Gel für 10 Minuten in Ethidiumbromid-Lösung angefärbt und mit einem 30minütigen Wasserbad das überschüssige Ethidiumbromid herausgewaschen. Danach wurde die Gelplatte auf die Schublade des Videosystems gelegt, diese geschlossen und durch eine Öffnung seitlich der Fotokammer die Lage des Gels manuell eingestellt. Mittels UV-Transilluminator wurde das Gel bei 302 nm mit der Kamera fotografiert, eingescannt und als TIFF-Datei gespeichert.

Mit Hilfe der Molecular Analyst PC Fingerprinting PLUS Software wurde der Kontrast und die Schärfe des Bildes eingestellt. Anschließend wurde in mehreren Schritten die Verwandtschaft der Stämme bestimmt:

- Konvertieren. Beim sog. Konvertieren wurden die Außengrenzen des Gels definiert und die gelaufenen Stämme einzeln beschriftet. Damit das Programm das Bandenmuster eines Stammes automatisch markieren kann, musste zuvor die Mitte der Strips mit einer Linie festgelegt werden. Als Fragmente erkannte Artefakte konnten manuell korrigiert werden können.
- Normalisieren. Um die Isolate auf den Verwandtschaftsgrad vergleichen zu können, wurde beim sog. Normalisieren, die Wanderungsgeschwindigkeit der DNA-Bruchstücke vom Standardstamm auf dem neuen Gel an den bereits im Programm gespeichertem, vordefinierten alten Standardstamm angeglichen. Dies ist für eine quantitative Beurteilung des Laufverhaltens und den Vergleich der Stämme auf verschiedenen Gels in allen Versuchen notwendig.
- Analysieren. Beim sog. Analysieren wurden schließlich die Banden festgelegt und die Verwandtschaft zwischen den einzelnen Stämmen bestimmt. Die Ähnlichkeit der Fragmentlängenmuster zweier Stämme wird mit Hilfe des Dice-Koeffizienten (Verhältnis der doppelten Anzahl gemeinsamer Banden zur Summe aller Banden in beiden Mustern) durch den Computer bei der quantitativen Auswertung berechnet. Für diese Auswertung wurde eine Toleranz von 1,0%, ein Optimum von 0,5% und eine minimale Area von 0% gewählt.

Die so identifizierten Stämme erlauben eine Zuteilung in gleiche, verwandte Stämme und nicht verwandte Stämme. Bei gleichen Stämmen sind die Fragmentlängenmuster identisch, bei verwandten Stämmen, d.h. bei Stämmen, die zum selben Klon gehören, liegt eine Übereinstimmung von $\geq 80\%$ vor. Bei einer Ähnlichkeit von weniger als 80 % spricht man von nicht verwandten Stämmen. Die Verwandtschaftsverhältnisse der Stämme untereinander konnten mit Hilfe eines Dendrogramms anschaulich dargestellt werden.

3. Ergebnisse

3.1 Retrospektive Auswertung der Krankenblätter

Die demographischen, klinischen und epidemiologischen Charakteristika sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Die wichtigsten Ergebnisse der Auswertung der Krankenblätter zeigen die Abbildungen (Nr. 2 bis Nr. 9).

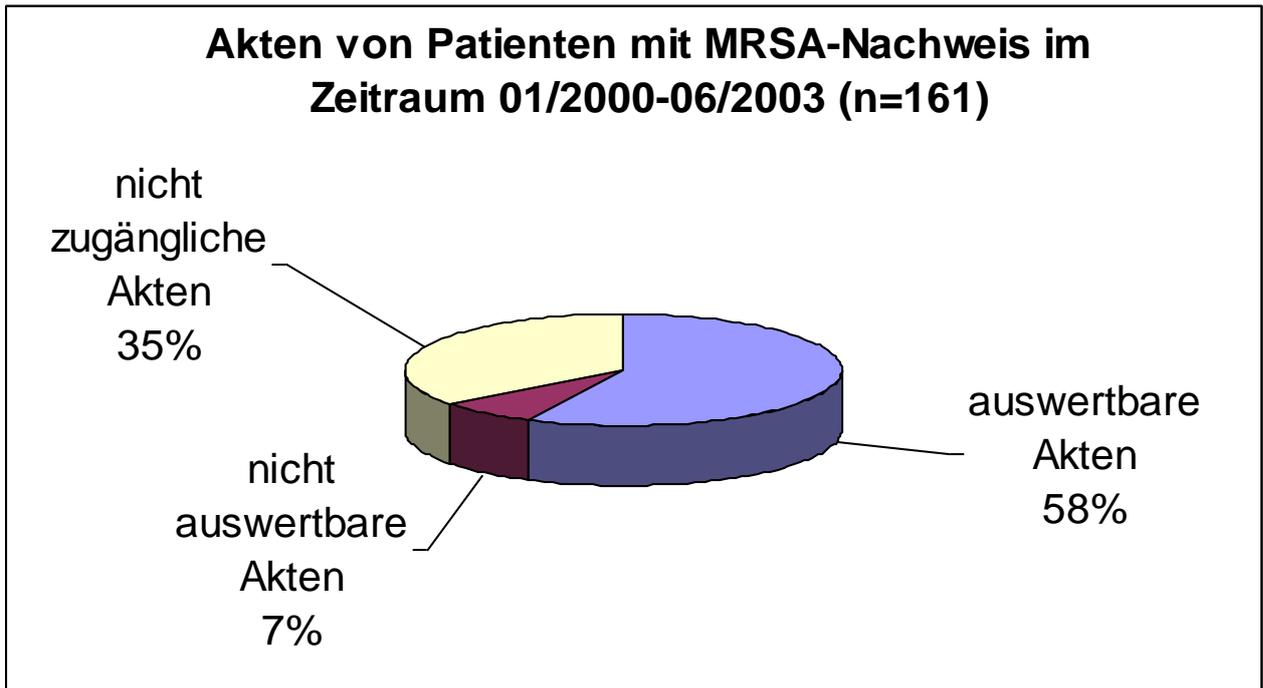


Abbildung 2

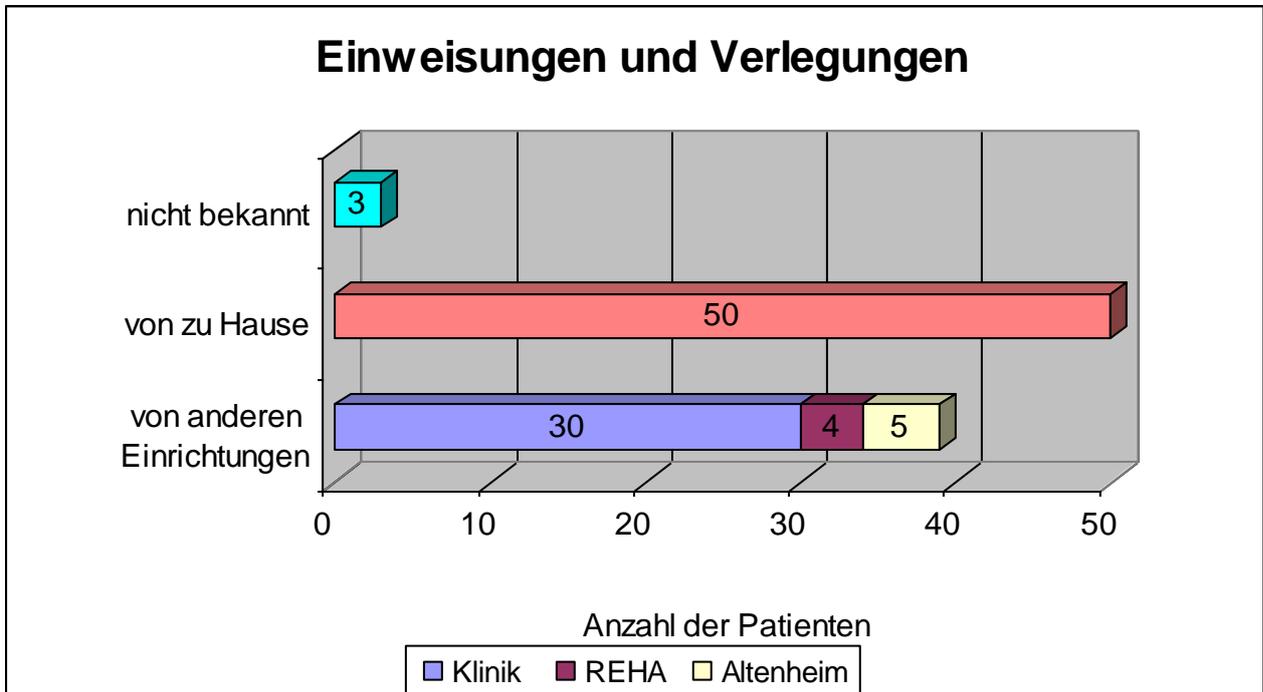


Abbildung 3

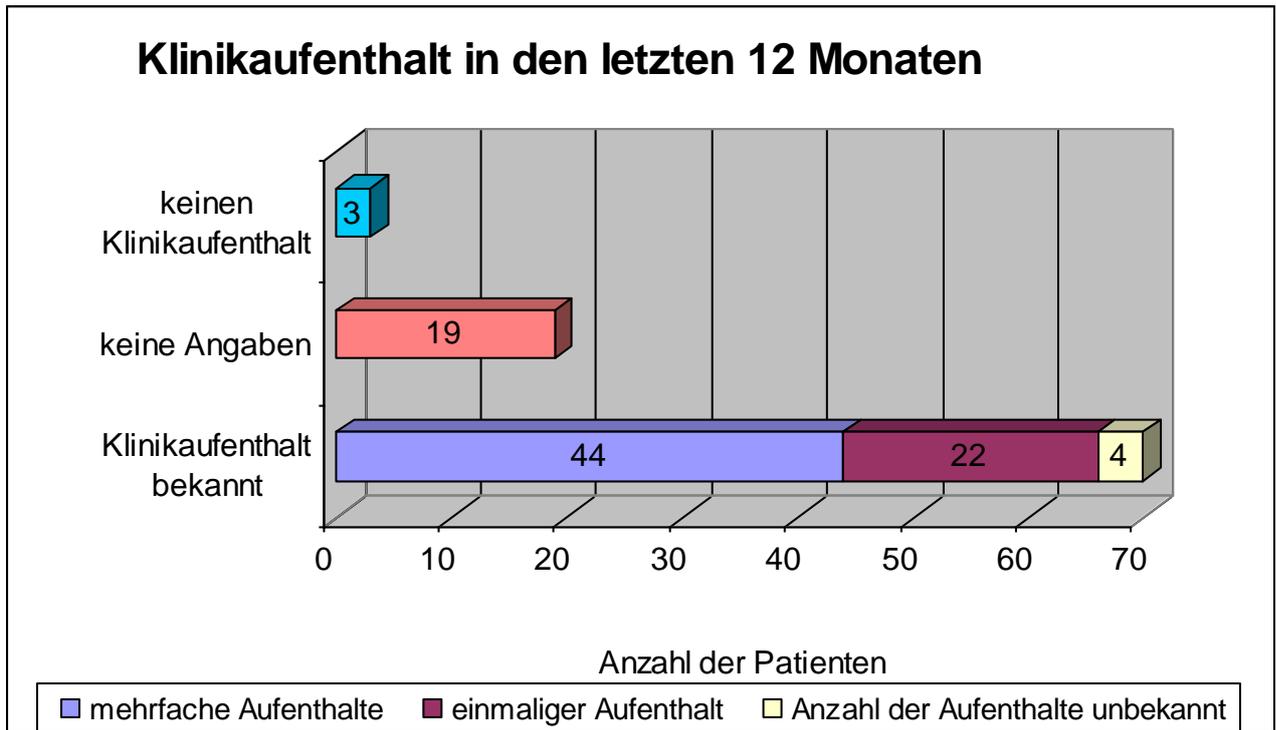


Abbildung 4

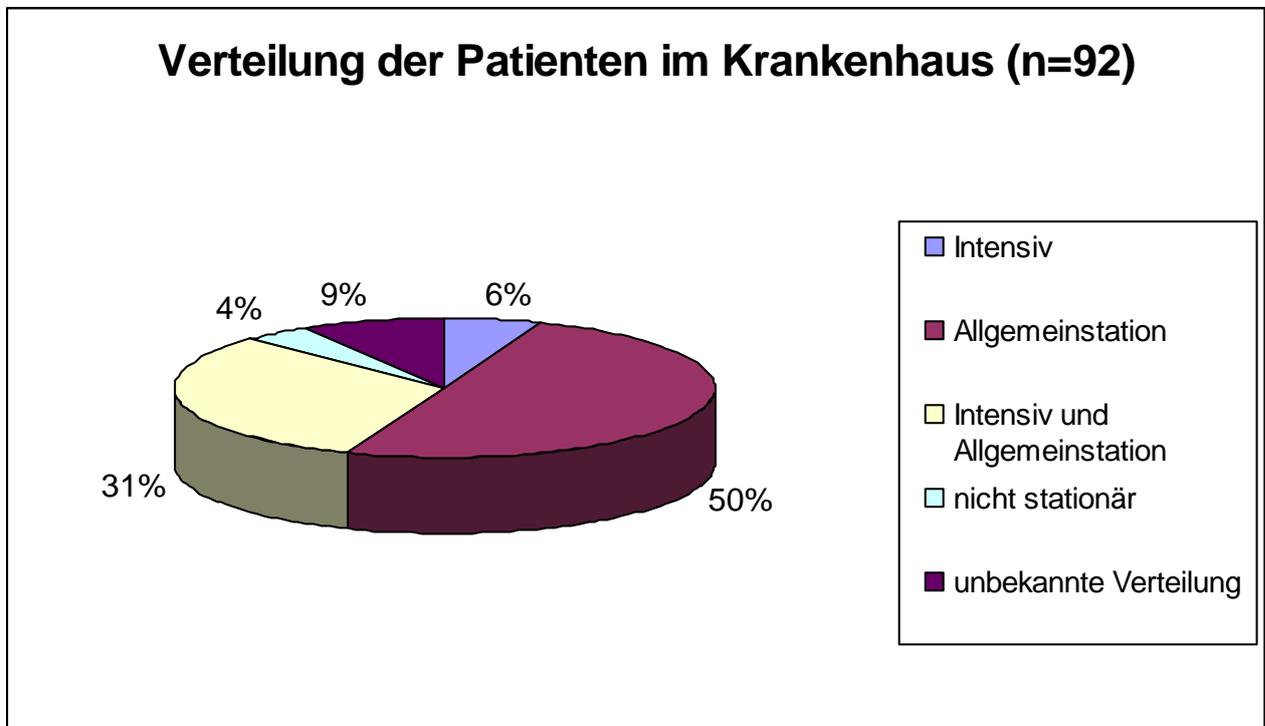


Abbildung 5

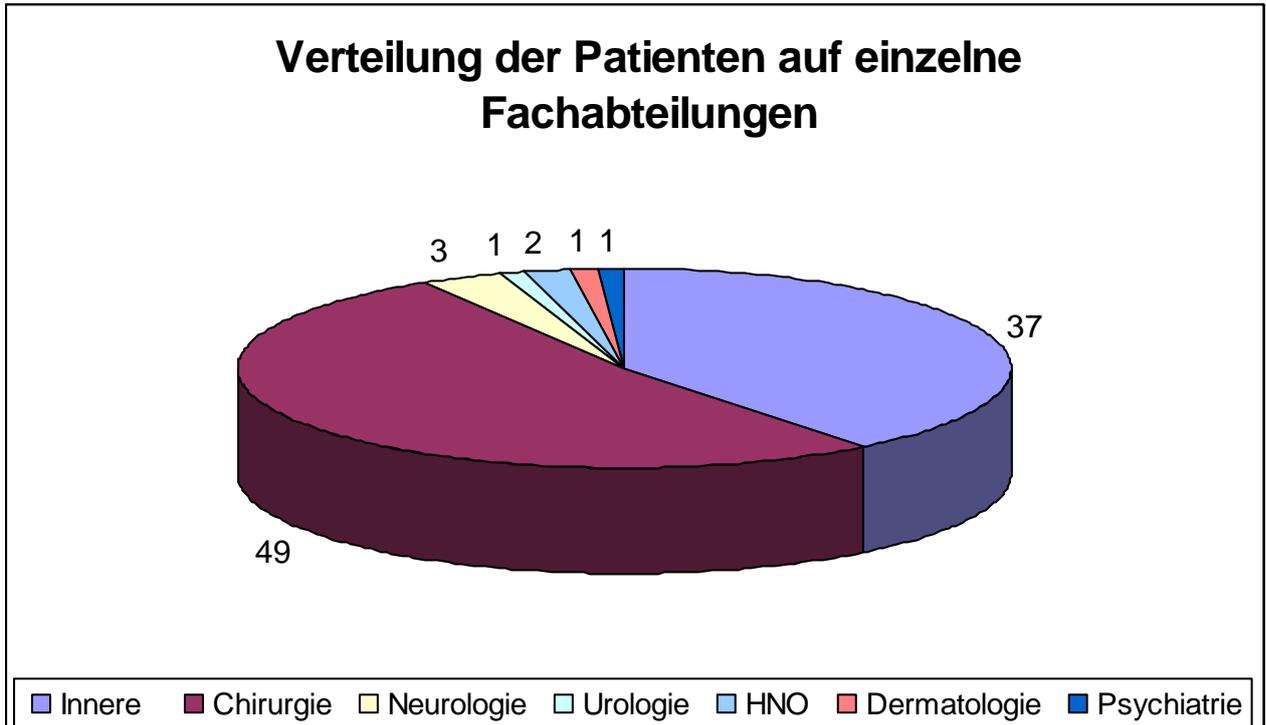


Abbildung 6

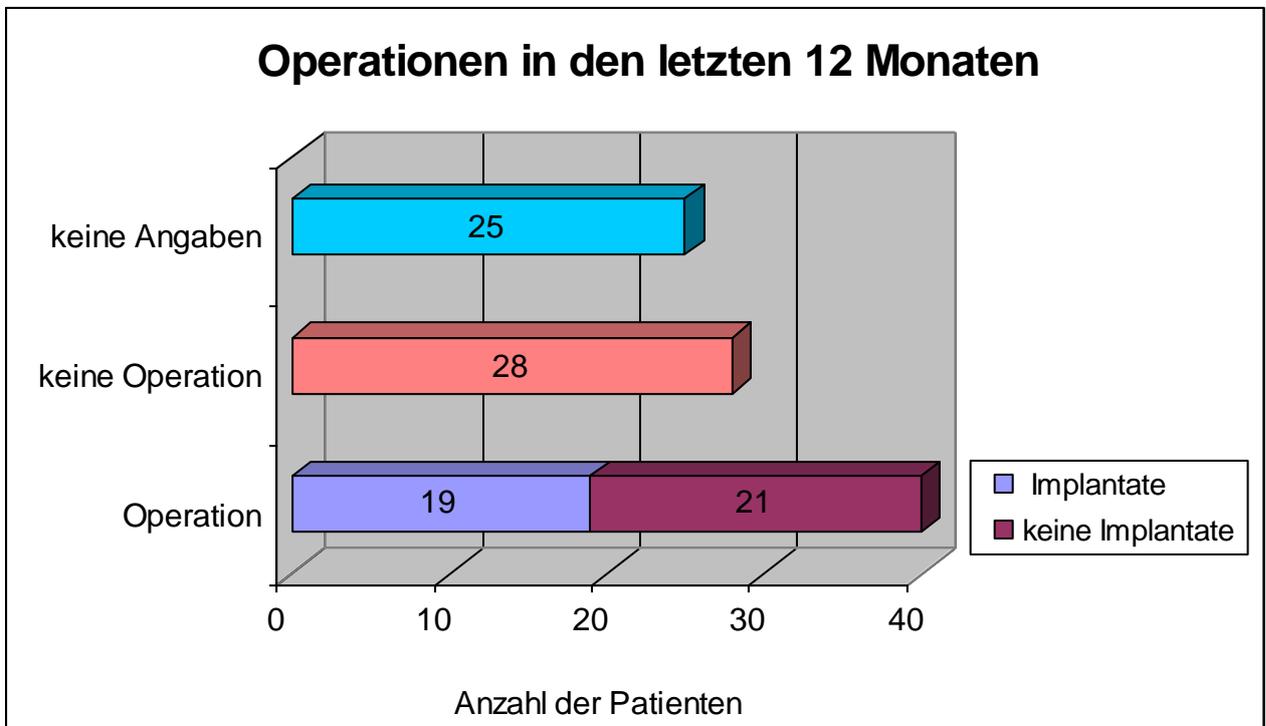


Abbildung 7

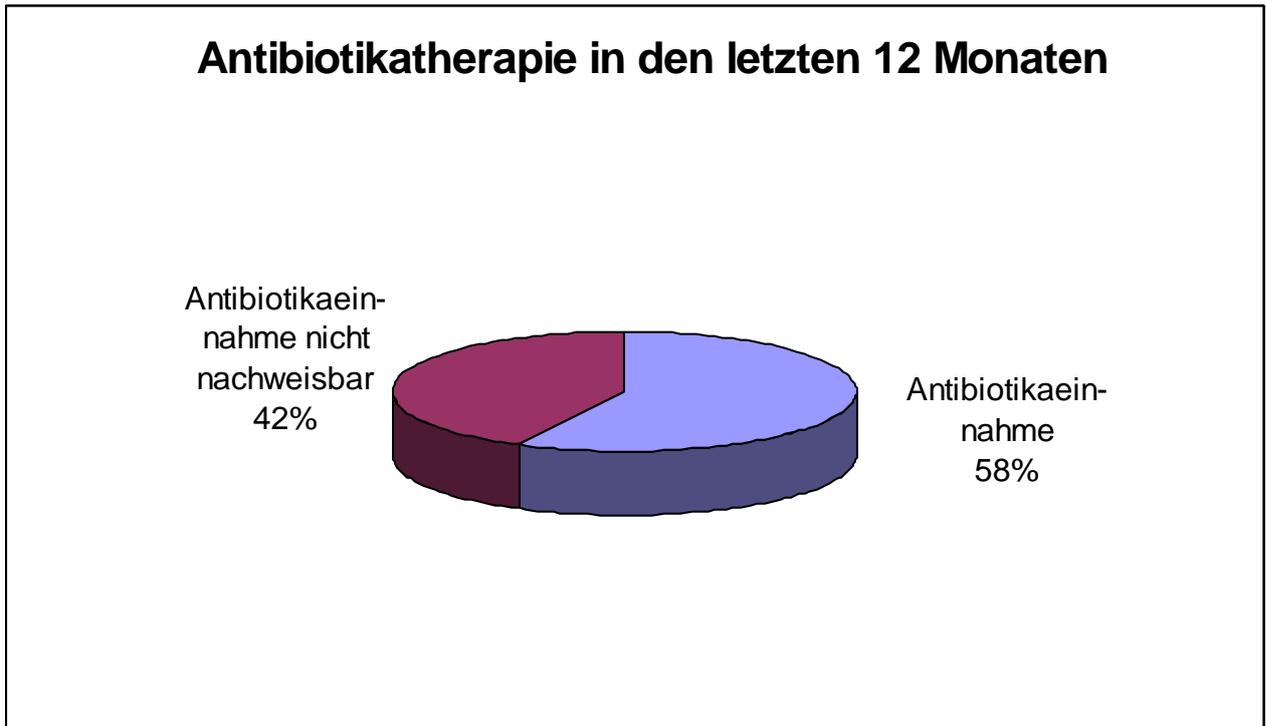


Abbildung 8

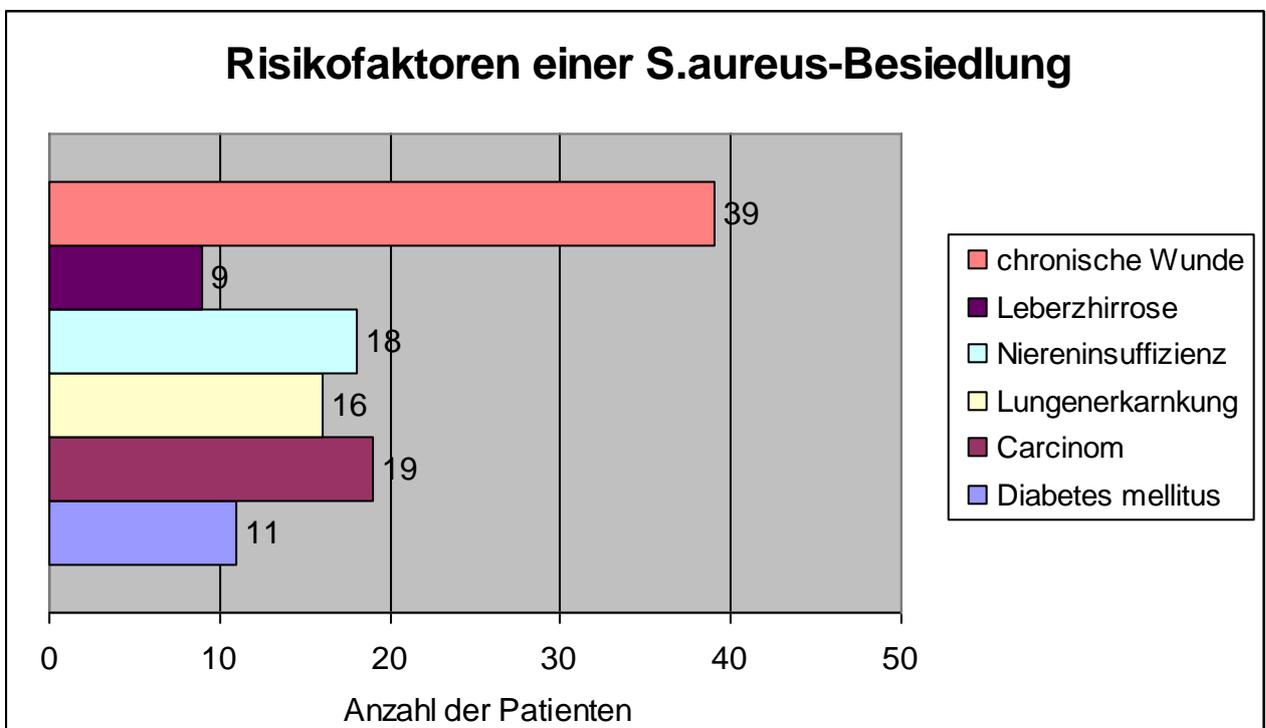


Abbildung 9

Auswertung von 92 Akten von Patienten mit MRSA	
	N (%)
Geschlechtsverteilung der Patienten	
Frauen	31 (34)
Männer	61 (66)
Einweisung und Verlegung der Patienten	
Einweisung von zu Hause	50 (54)
Verlegungen aus anderen Einrichtungen insgesamt	39 (42)
Verlegung aus einem externes KH	30 (33)
Verlegung aus einer Reha-Klinik	4 (4)
Verlegung aus einem Altenheim	5 (5)
Einweisung und Verlegung der Patienten unklar	3 (3)
Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten	
Krankenhausaufenthalte insgesamt	70 (76)
einmaliger Krankenhausaufenthalt	44 (48)
mehrmalige Krankenhausaufenthalte	22 (24)
Anzahl der Aufenthalte unklar	4 (4)
Krankenhausaufenthalt unklar	19 (21)
kein Krankenhausaufenthalt	3 (3)
Verteilung der Patienten im Krankenhaus in den letzten 12 Monaten	
Allgemeinstation	35 (38)
Intensivstation	4 (4)
Allgemein- und Intensivstation	22 (24)
nur ambulant	3 (3)
unklare Verteilung im Krankenhaus	6 (7)
Verteilung der Patienten auf einzelne Fachabteilungen	
Innere Medizin	37 (40)
Chirurgie	49 (53)
Neurologie	3 (3)
HNO	2 (2)
Urologie	1 (1)
Dermatologie	1 (1)
Psychiatrie	1 (1)
Operationen in den letzten 12 Monaten	
Operierte Patienten	40 (43)
operierte Patienten mit Implantat	19 (21)
Nicht operierte Patienten	28 (30)
Operation nicht bekannt	25 (27)
Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten	
Antibiotikatherapie bekannt	53 (58)
Antibiotikatherapie nicht geklärt	39 (42)
Risikofaktoren einer S. aureus-Kolonisation	
Diabetes mellitus	11 (12)
Karzinome	19 (21)
Lungenerkrankungen (Pneumonie, Bronchitis etc.)	16 (17)
Niereninsuffizienz	18 (20)
Leberzirrhose	9 (10)
Chronische Wunden (Dekubitus, Ulcus etc.)	39 (42)

Tabelle1

Die Gruppe der Patienten, die verwandte bzw. identische Stämme aufwiesen (siehe unten) wurde zusätzlich gesondert ausgewertet. Zu den bisherigen im Erfassungsbogen dokumentierten Merkmalen wurde hier v.a. die Diagnosen, die als Risikofaktoren einer S. aureus-Kolonisation gelten, beachtet (Tabelle 2):

	N(%)
Geschlechtsverteilung der Patienten	
Männer	21 (66)
Frauen	11 (34)
Einweisung und Verlegung der Patienten	
Einweisung von zu Hause	12 (38)
Verlegungen aus anderen Einrichtungen	19 (59)
Einweisung und Verlegung unklar	1 (3)
Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten	
Krankenhausaufenthalte insgesamt	26 (81)
Krankenhausaufenthalt unklar	6 (19)
Operationen in den letzten 12 Monaten	
Operierte Patienten	13 (41)
operierte Patienten mit Implantat	9 (28)
Nicht operierte Patienten	7 (22)
Operation nicht bekannt	12 (38)
Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten	
Antibiotikatherapie bekannt	20 (63)
Antibiotikatherapie nicht geklärt	12 (38)
Risikofaktoren einer S. aureus-Kolonisation	
Diabetes mellitus	6 (19)
insulinpflichtig	1 (3)
Nicht insulinpflichtig	5 (16)
Karzinome	3 (9)
Lungenerkrankungen (Pneumonie, Bronchitis etc.)	11 (34)
Niereninsuffizienz	10 (31)
Leberzirrhose	4 (13)
Chronische Wunden (Dekubitus, Ulcus etc.)	10 (31)
Hypertonus	16 (50)
KHK	11 (34)
PAVK	5 (16)
Koma/Apallisches Syndrom	3 (9)
Plegie	5 (16)
Schilddrüsenerkrankungen	6 (16)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (28)
Transplantation	1 (3)

Tabelle 2

3.2 Genotypisierung der MRSA-Isolate

Innerhalb des Untersuchungszeitraums von 01/2000 bis 06/2003 waren insgesamt 161 Patienten zum Zeitpunkt der bzw. bis 5 Tage nach Aufnahme im Klinikum rechts der Isar mit MRSA kolonisiert oder infiziert. Von diesen 161 Patienten konnten 92 Krankengeschichten ausgewertet und 69 Isolate molekularbiologisch mittels PFGE (siehe 2.2) untersucht werden. Die DNA der typisierten Stämme wurden untereinander und mit 8 in Deutschland häufig auftretenden Epidemiestämmen (süd-, nord- und südwestdeutscher, Hannoversche, Wiener, Berliner, Rhein-Hessen und Barnim-Epidemiestamm) verglichen. Die Abbildung 10 zeigt die molekularbiologischen Fingerabdrücke der 69 Patientenstämme und der 8 Epidemiestämme. Das Dendrogramm zeigt die Verwandtschaftsverhältnisse der einzelnen MRSA-Isolate (siehe Abbildung 10). Die Auswertung der Isolate nach ihrem Verwandtschaftsverhältnis untereinander ergab, dass 29 der 69 typisierten Stämme, also 42%, untereinander verwandt, identisch oder mit einem Epidemiestamm verwandt sind. Man kann diese 29 MRSA-Stämme in 3 Hauptgruppen unterteilen, wobei sich die Gruppe von Stämmen, die miteinander verwandt, aber nicht untereinander identisch sind, am größten ist. Diese Gruppe beinhaltet insgesamt 21 Isolate (8 Untergruppen). Die zweite Gruppe besteht aus insgesamt 7, teils identisch, teils verwandten MRSA-Stämmen (2 Untergruppen). Die dritte Hauptgruppe zeigt ein Isolat, das mit einem Epidemiestamm (Berliner Epidemiestamm) verwandt ist. Tabelle 3 zeigt eine schematische Darstellung der 3 Hauptgruppen und deren jeweiligen Untergruppen:

Art der Gruppe	Gruppennummer	Anzahl der Stämme
Gruppe mit verwandten Stämme:	1	4
	2	3
	3	3
	4	2
	5	2
	6	2
	7	2
	8	2
Gruppe mit identischen und verwandten Stämme:	11	2 identische und 2 verwandte Stämme
	12	2 identische und 1 verwandter Stamm
Gruppe mit verwandtem Epidemiestamm:	13	1 Stamm mit Berliner Stamm verwandt

Tabelle 3

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der MRSA-Fälle auf die einzelnen Jahre und eine Unterteilung in:

- bereits bei Aufnahme bekannten MRSA-Trägern (MRSA bekannt)
- MRSA-Patienten, deren Akten ausgewertet wurden, aber deren Isolat nicht genotypisiert wurden (keine PFGE)
- MRSA-Patienten, deren Akten ausgewertet und Isolat genotypisiert wurden, aber die Stämme keine Verwandtschaft untereinander aufwiesen (Stamm nicht verwandt)
- MRSA-Patienten, deren Akten ausgewertet und Isolat genotypisiert wurden und die Stämme miteinander identisch oder verwandt sind (Stamm verwandt)
- MRSA-Patienten, deren Akten nicht zugänglich waren und auch nicht genotypisiert wurden (keine Akte)

Jahr	MRSA bekannt	keine PFGE	Stamm nicht verwandt	Stamm verwandt	Keine Akte	Summe
2000	1	4	8	1	15	29
2001	6	10	10	4	14	44
2002	5	7	15	14	18	59
2003	0	2	4	13	10	29
Summe	12	23	37	32	57	161

Tabelle 4

Abbildung 10 zeigt die untersuchten Stämme mit ihren Verwandtschaftsgraden in %-Angaben:

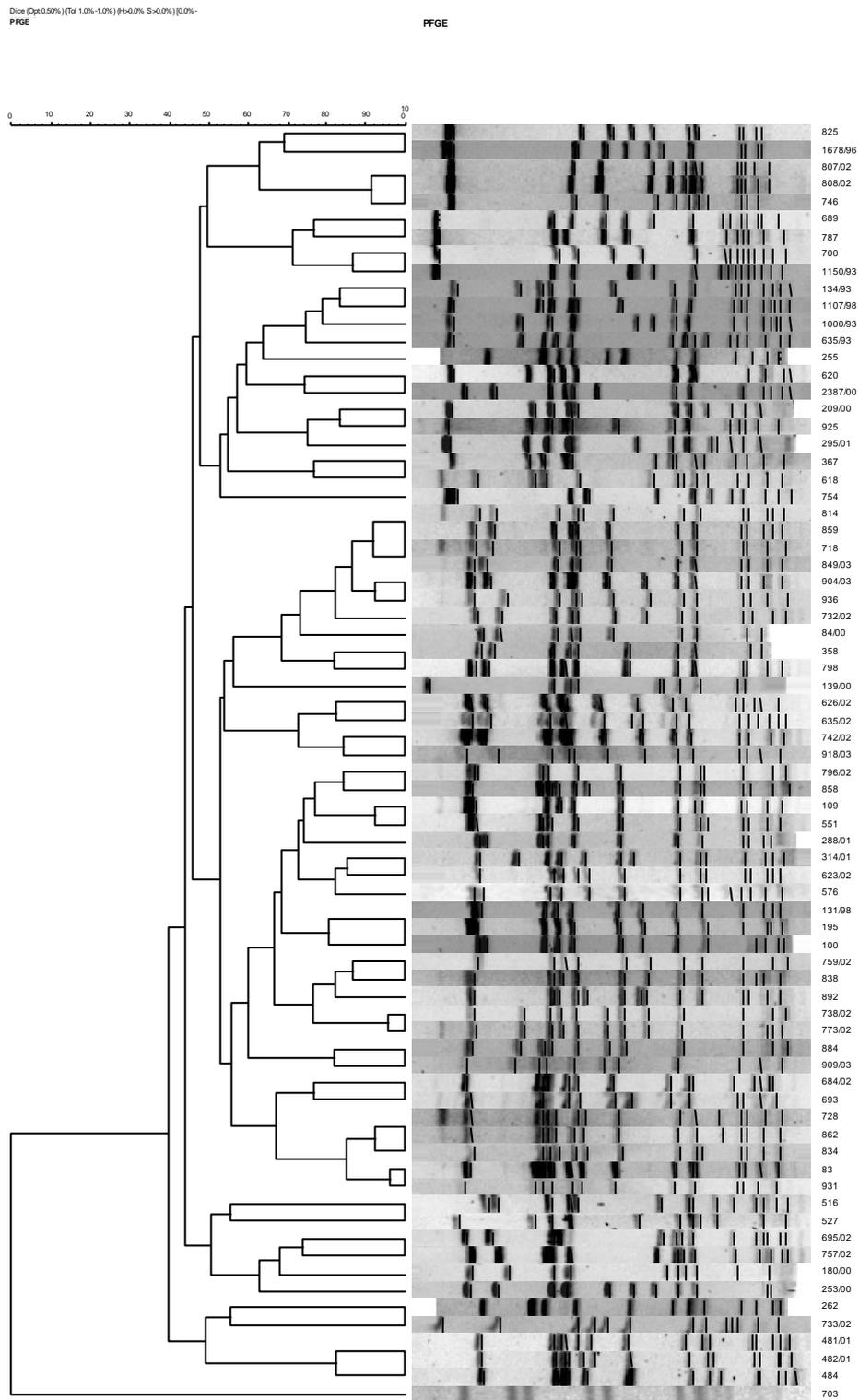


Abbildung 10

4. Diskussion

4.1 Auswahl der Auswertungskriterien für die Patientenakten

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Untersuchung über den Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2003 sind Patienten, welche zum Zeitpunkt der oder bis zu 5 Tage nach Aufnahme ins MRI eine MRSA-Kolonisation oder Infektion hatten. Von diesen Patienten war davon auszugehen, dass sie MRSA bereits vor diesem Krankenhausaufenthalt erworben hatten. Bei der Auswertung der Patientenakten wurde speziell auf Risikofaktoren für eine MRSA-Akquisition geachtet. Die Auswahl dieser Faktoren orientierte sich an den Angaben in der Fachliteratur (27, 38, 50, 54, 98, 108, 112). Dabei gelten vor allem folgende Faktoren als relevant:

Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten

Verteilung der Patienten in den Fachabteilungen

Diagnosen, die häufig mit einer MRSA-Infektion stehen, wie z. B. Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Malignome, Diabetes mellitus und chronische Hauterkrankungen

Operation in den vorangegangenen 12 Monaten

Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten vor der stationären Aufnahme.

4.2 Fehlerquellen bei der Auswertung

Bei der Auswertung der Patientenakten konnten wegen mangelnder bzw. evtl. mangelhaften Dokumentation Fehler auftreten. Die Einweisung und Verlegung der Patienten konnte man oft gut an Hand von z.B. Einweisungsscheinen bzw. Verlegungsberichten nachvollziehen; nur bei 3 % der Patienten war dies nicht zu klären. Schwieriger gestaltete sich das Suchen nach Krankenhausaufenthalten in den letzten 12 Monaten. Oft (78 %) konnte man einen Krankenhausaufenthalt zwar durch alte Arztbriefe nachweisen, aber v.a. bei Einweisungen von zu Hause und bei mangelnder Anamnese blieb ein Krankenhausaufenthalt im letzten Jahr unklar (19 %). Die Verteilung der Patienten im Krankenhaus und auf einzelne Fachabteilungen war meist gut zu zuordnen, da auf dem Entlassungsbrief immer die Fachabteilung und auch meist die Verteilung auf Allgemein- und Intensivstation vermerkt war. Mittels guter Anamnesen und vollständiger früherer Arztbriefe konnten Operationen

bzw. ein Ausschluss von Operationen in den letzten 12 Monaten sicher geklärt werden (74 %), bei 26 % der Patienten waren keine sicheren Angaben vorhanden. Die Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten wurde mittels Arztbriefen, Anamnese und bekannten Antibiotikumregimen bei bestimmten Operationen (z.B. TEP) klar (59 %), bei den restlichen Patienten konnte eine Antibiotikaeinnahme aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Deshalb sind die 59 % eine Mindestanzahl an Patienten mit Antibiotikatherapie. Es wurden zusätzlich wichtige Diagnosen der Patienten, die als Risikofaktoren einer *S. aureus*-Kolonisation gelten untersucht. Diese Diagnosen wurden an Hand der Anamnese bzw. Entlassbriefe ermittelt. Zusätzlich wurden die Akten von Patienten gesondert ausgewertet, deren MRSA-Stamm mit anderen im MRI vorkommenden Stämmen verwandt oder identisch bzw. mit einem Epidemiestamm verwandt war. Außer den Patientenakten wurden SAP-Falllisten dieser Personen ergänzend ausgewertet. Bei dieser zweiten Auswertung wurde der Schwerpunkt auf Diagnosen, die als Risikofaktor zum Erwerb von *S. aureus* gelten, gelegt.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus der Literatur

Nachdem MRSA erstmals 1961 in der Fachliteratur beschrieben wurde, traten solche Stämme bis Ende der 1980er Jahre zunächst nur sporadisch auf. Seit dieser Zeit aber zeigte sich eine deutliche Zunahme mit einer weltweiten Ausbreitung, und mittlerweile zählt MRSA zu häufigen Verursachern nosokomialer Infektionen (6, 68, 55). Als Ursache für die Methicillinresistenz bei *S. aureus* wird das *mecA*-Gen, das auf dem SCCmec (Staphylococcal chromosomal cassette) liegt, für die Kodierung dieser Resistenz verantwortlich gemacht. Ursprünglich war die Theorie vorherrschend, dass das *mecA*-Gen primär von vereinzelt *S. aureus*-Stämmen horizontal, evtl. über Transposen, erworben wurde (20, 73). Durch den dadurch entstandenen Selektionsvorteil konnten sich *S. aureus*-Stämme mit dem *mecA*-Gen infolge des zunehmenden Einsatzes von Breitspektrumantibiotika sowie aufgrund mangelnder Beachtung der Regeln der Standardhygiene bei der Patientenversorgung zusehends ausbreiten (20, 73). Es gibt aber auch Untersuchungen, die dafür sprechen, dass *S. aureus*-Stämme das *mecA*-Gen durch lateralen Gen-Transfer erwerben können, d.h. MRSA-Stämme können sich unabhängig voneinander und zu verschiedenen Zeitpunkten entwickelt haben und müssen nicht von einzelnen zur gleichen Zeit entstandenen Stämmen hervorgegangen sein (39).

Die größte Anzahl an MRSA-Übertragungen finden zwar in Krankenhäusern statt, aber mittlerweile gewinnt immer mehr der community-acquired MRSA (CA-MRSA), also MRSA der außerhalb von Krankeneinrichtungen entstanden und übertragen wird, an Bedeutung (21,

60, 97, 102). CA-MRSA unterscheidet sich in folgenden wichtigen Punkten von den nosokomialen MRSA-Stämmen.

Kolonisation und Infektionen mit „hospital-acquired“ (HA-) MRSA-Stämme zeichnen sich im Gegensatz zu den CA-MRSA-Stämmen u. a. durch das Vorhandensein von typischen Risikofaktoren, wie Vorerkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz) und Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten vor Krankenhausaufnahme aus (16, 22, 23, 27, 38, 48, 54, 97, 98, 101, 112). Genetisch besitzen die CA-MRSA-Stämme einen anderen SCCmec-Typ. Im Vergleich zu den HA-MRSA-Stämmen, welche den SCCmec-Typ II haben, tragen die CA-MRSA-Stämme den SCCmec-Typ IV. Dieser unterscheidet sich zum einen von der Größe, er ist kleiner, und zum anderen von der genetischen Zusammensetzung (4, 74). CA-MRSA sind meist nicht multiresistent gegenüber Antibiotika, sie sprechen u. a. auf Chloramphenicol und Clindamycin gut an. HA-MRSA ist nur noch auf Reserveantibiotika, wie z. B. Vancomycin sensibel (24). Ein weiterer v. a. klinisch sehr wichtiger Unterschied ist, dass zahlreiche CA-MRSA-Stämme das Pantone-Valentine-leukocidin-toxin-Gen tragen, das für schwerwiegende, häufig rezidivierende abszedierende Infektionen verantwortlich ist (79, 114). In einer der ersten Beschreibungen von CA-MRSA wurde 1993 über eine Frau mit einer MRSA bedingten Endokarditis ohne für den Erwerb von HA-MRSA typischen Risikofaktoren in New York berichtet (11). Eine umfangreiche Umgebungsuntersuchung wurde durchgeführt, dabei konnte bei einer ihrer Enkelsöhne im Nasenabstrich MRSA nachgewiesen werden. Der Stamm wurde molekularbiologisch untersucht und zeigte überraschenderweise nur eine Resistenz gegenüber Methicillin und nicht wie für die bis zu dieser Zeit bekannten MRSA-Stämme üblich eine Resistenz gegen mehrere Standardantibiotika (11). Seit dieser Zeit gewinnt das CA-MRSA immer mehr an Bedeutung. V. a. in definierten Gruppen, die häufig in körperlichen Kontakt treten, wie z.B. Sportmannschaften wird CA-MRSA gehäuft beschrieben (19). Mittlerweile können auch bei stationären Aufnahmen CA-MRSA-Stämme nachgewiesen werden. Häufig sind diese Stämme mit Haut- und Weichteilinfektionen assoziiert.

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit Daten aus der Fachliteratur

Die vorliegende retrospektive Studie wurde im Zeitraum Januar 2000 bis einschließlich Juni 2003 im Klinikum rechts der Isar in München durchgeführt. Aufgenommen wurden Patienten die innerhalb von 5 Tagen nach Aufnahme mit MRSA kolonisiert bzw. infiziert waren, das heißt Patienten, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie MRSA bereits vor dem Aufenthalt erworben haben. Die Auswertung zeigte mit 66 % einen höheren Anteil der

Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 61,5 Jahre. Bei Einweisung kamen über die Hälfte der Patienten von zu Hause (54 %) und 42 % aus Versorgungseinrichtungen. Aus externen Krankenhäuser kamen 33 %, 4 % aus REHA-Einrichtungen und 5 % aus Pflege- und Altenheimen.

Die Anzahl der Patienten, die sich innerhalb von 12 Monaten vor jetziger Aufnahme im Krankenhaus behandeln ließen, ist mit 76 % hoch, wobei zu beachten ist, dass bei weiteren 21 % ein Aufenthalt nicht sicher auszuschließen ist. Die ermittelte Rate 76 % ist also als Mindestanzahl anzusehen. Von diesen Patienten lagen 37 % zumindest zum Teil auf einer Intensivstation. 43 % wurden und 30 % wurden nicht operiert, bei 27 % war es nicht zu klären, das heißt wiederum, dass die 43 % wieder als Mindestanzahl anzusehen ist. Auffällig ist auch der hohe Anteil der Patienten (49 % der operierten Personen), die ein Implantat bekommen haben. Nachweislich 58 % der Patienten hatten in den letzten 12 Monaten ein Antibiotikum eingenommen, da es aber retrospektiv an Hand von Akten sehr schwierig ist, diese Information zu gewinnen, muss man davon ausgehen, dass die tatsächliche Rate höher ist. Bei 42 % der Patienten lagen eine chronische Wunde, Dekubitus oder andere dermatologische Erkrankungen vor, 12 % Diabetes mellitus, 21 % ein Malignom, 20 % eine Niereninsuffizienz, 17 % eine Lungenerkrankung und 10 % eine Lebererkrankung.

Samad et al. beschrieben 2002 die Prävalenz von MRSA-Kolonisation von chirurgischen Patienten in Wales bei stationärer Aufnahme (98). Von den 430 untersuchten Patienten hatten 23 positive MRSA-Kulturen. Die Prävalenz an Patienten mit MRSA lag demnach bei 5,3 %, darunter waren 69,6 % Männer. Das mittlere Alter dieser Patienten war 60 Jahre, wobei das Spektrum von 16-100 Jahre reichte. 74% waren 70 Jahre und älter. Von den 23 Patienten mit MRSA bei Aufnahme waren 15 nasale Träger des Keims. Alle diese nasalen MRSA-Träger waren im vorausgegangenem Jahr im Krankenhaus. 43 % der MRSA-Patienten kamen aus einer Pflegeeinrichtung. Die Autoren gaben das männliche Geschlecht, Alter über 70, Patienten aus Pflegeheimen und ein Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr als Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA.

Eine Veröffentlichung aus dem Jahre 2005 von Hidron et al. zeigte bei 726 untersuchten Personen bei Aufnahme eine MRSA-Prävalenz (CA- und HA-MRSA) von 7,3 % (50). 21 % der Patienten der Studie von Hidron et al. mit MRSA bei Aufnahme hatten Diabetes mellitus und 72 % nahmen im vergangenen Jahr mindestens ein Antibiotikum ein. 68 % befanden sich in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in stationärer Behandlung und 85 % befanden sich in ambulanter Behandlung. An Haut- oder Weichteilinfektion litten 21 % der MRSA-Patienten. Bei 8 % der betroffenen Patienten ist eine MRSA-Vorgeschichte bekannt. Haut-

und Weichteilinfekte gelten als unabhängiger Risikofaktor für den Erwerb eines CA-MRSA-Stammes. Ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten und Einnahme von Antibiotikum gelten als unabhängige Risikofaktoren für den Erwerb eines HA-MRSA-Stammes. 89 % der MRSA-Patienten hatten mindestens einen Risikofaktor. 89 % der gewonnenen MRSA-Stämme wurde mittels PFGE untersucht. Dabei ergab sich bei 30 % der MRSA-Patienten ein CA-MRSA-Stamm. Insgesamt bedeutet das eine Prävalenz von CA-MRSA von 2,2 % bei den stationär aufgenommenen Patienten.

Eine in den USA durchgeführte Fall-Kontroll-Studie von Jernigan et al. aus dem Jahr 2003 mit 974 Patienten zeigte eine Prävalenz einer MRSA-Kolonisation von 2,7 % bei stationärer Aufnahme (54). 80,8 % dieser Patienten befanden sich 12 Monate vor Aufnahme in stationärer Behandlung bzw. in einem Pflege- oder Altenheim. Die restlichen knapp 20 % der Patienten litten unter mindestens einer schweren Erkrankung, die auf einen nicht dokumentiertem Krankenhausaufenthalt zumindest einen ambulanten Klinikbesuch schließen lassen konnten. Die Autoren hoben schließlich hervor, dass alle Patienten dieser Studie mit MRSA bei Aufnahme typische Risikofaktoren für einen HA-MRSA hatten, wiesen aber darauf hin, dass sich unter den Patienten keine Kinder oder für CA-MRSA typischen Bevölkerungsgruppen befanden. Die Untersuchung zeigte auch, dass gut dreiviertel der Patienten mit MRSA nicht durch die üblichen Routineuntersuchungen entdeckt worden wären.

1998 untersuchten Troillet et al. in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 387 Patienten bei Aufnahme auf MRSA (112). Das Durchschnittsalter betrug 58,2 Jahre mit einer Spannweite von 17-93 Jahren. Die Prävalenz an Patienten mit MRSA betrug 2,6 %. Von den MRSA-Patienten hatten 40 % bereits eine bekannte MRSA-Kolonisation bzw. Infektion in ihrer Vorgeschichte. Bei 60 % war folglich bisher kein MRSA bekannt, bei einer fehlenden Surveillance, die in dieser Studie durchgeführt wurde, wären 50 % davon unentdeckt geblieben. 80 % der Patienten mit MRSA bei Aufnahme hatten offene Wunden. Von allen Patienten dieser Studie mit offenen Wunden waren 8,4 % von MRSA betroffen. Darüber hinaus zeigte die Untersuchung, dass alle Patienten mit MRSA bei Aufnahme Diabetiker waren, einen Krankenhausaufenthalt im vorangegangenen Jahr und eine Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten hinter sich hatten. Dabei zeigte sich im Vergleich zu den Patienten ohne MRSA-Nachweis eine signifikant erhöhte Liegedauer mit 40,5 statt 11,9 Tagen und eine deutlich erhöhte Dauer der Antibiotikatherapie mit 81,3 statt 46,3 Tagen auf. Insgesamt hatten 20,7 % gesamten der Studienpatienten alle drei Risikofaktoren. 11,6 % der Studienpatienten wiesen diese drei Risikofaktoren und eine offene Wunde auf.

Eine in Sri Lanka 2003 durchgeführte Studie (27) aus dem Jahre 2003 mit 271 Patienten zeigte eine MRSA-Prävalenz bei Aufnahme von 7,4 %. Das mittlere Alter betrug 44,8 Jahre, wobei es sich um Patienten von 13-85 Jahre handelte. Bei 95 % der Patienten mit MRSA bei Aufnahme konnte man in 95 % einen Krankenhausaufenthalt im letzten Jahr nachweisen. 55 % bekamen eine Antibiotikatherapie in den letzten 2 Monaten. Insgesamt zeigen sich in dieser Untersuchung neben den beiden oben genannten Risikofaktoren die Länge des vorangegangenen Krankenhausaufenthaltes, die Länge der Antibiose, die Verwendung des Antibiotikums als Prophylaxe oder Therapie, Diabetes mellitus und das Alter als weitere Kriterien zum Erwerb von MRSA.

Eine prospektive Studie, auch aus dem Jahre 2003, wies in einem US-amerikanischen Militärkrankenhaus bei Aufnahme eine MRSA-Prävalenz von 3,7 % auf (38). Dabei wurde bei Aufnahme von 535 Patienten eine Kultur angelegt. Das mittlere Alter der MRSA-Patienten mit 56,9 Jahre. 75 % der MRSA-Patienten waren männlich, eine Antibiotikaeinnahme im letzten Jahr konnte bei 85 % nachgewiesen werden. 85 % der betroffenen Patienten befanden sich in den letzten drei Jahren vor dieser Aufnahme in stationärer Behandlung. 20 % der Patienten mit MRSA hatten eine positive MRSA-Anamnese.

Um die Epidemiologie von MRSA zu untersuchen führte Tacconelli et al. 2004 eine Fall-Kontroll-Studie von Patienten mit MRSA-Bakteriämie bei stationärer Aufnahme durch (108). Dabei konnte gezeigt werden, dass sich unter den 127 Patienten mit MRSA bei Aufnahme kein Patient mit einem CA-MRSA befand. Alle Patienten hatten kurz vor der stationären Aufnahme Kontakt zu einer Gesundheitseinrichtung. Als Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA wurden zusätzlich eine chronische Hämodialyse (24 %), ein Diabetes mellitus (45 %), eine positive MRSA-Anamnese (35 %), Hautulcera (25 %), Cellulitis (18 %) und eine Antibiotikumtherapie (51 %) in den letzten 30 Tagen beschrieben. Die Prozentangaben stellen die Häufigkeit der einzelnen Faktoren dar. Es konnte mit dieser Untersuchung gezeigt werden, dass im Vergleich zu den Patienten ohne MRSA bei stationärer Aufnahme die genannten Risikofaktoren signifikant häufiger auftraten.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die bei stationärer Aufnahme diagnostizierten MRSA wahrscheinlich hauptsächlich während früherer Aufenthalte in Kliniken und Pflege- und Altenheimen und ein geringer Anteil, wenn überhaupt, ohne Bezug zu einer medizinischen Behandlung oder Versorgung in einer Pflegeeinrichtung erworben wurden. Dieses Ergebnis fand sich auch in anderen Untersuchungen von Patienten, die bei Aufnahme mit MRSA kolonisiert bzw. infiziert waren (54, 98). Diese Überlegung wird durch einige

Studien gestützt, die beschreiben, dass eine MRSA-Kolonisation über Monate bis Jahre andauern kann (100, 101, 111). Harbath et al. stellten ein Vorkommen an mehreren Körperstellen und eine vorangegangene Fluorchinolonthherapie als potentielle Risikofaktor für eine dauerhafte MRSA-Kolonisation dar (46). Scanvic et al. beschrieben weitere zwei potentielle Risikofaktoren, die mit der Persistenz von MRSA assoziiert sein sollen: Übernahme aus einer anderen Gesundheitseinrichtungen und Verletzungen der Haut (101). Dies wurde auch Sanford et al. postuliert (100). Vor allem aber offene Wunden bzw. Hautverletzungen scheinen eine wichtige Rolle für die MRSA-Persistenz oder zumindest für die MRSA-Präsenz zu spielen (9, 44, 112).

Von den 161 Patienten aus der vorliegenden Arbeit, die bei Aufnahme bzw. innerhalb von 5 Tagen mit MRSA kolonisiert bzw. infiziert waren, wurden 69 Isolate molekular-biologisch mittels PFGE untersucht. Die typisierten Stämme wurden miteinander und mit acht in Deutschland häufig auftretenden Epidemiestämmen (süd-, nord- und südwestdeutscher, Hannoversche, Wiener, Berliner, Rhein-Hessen und Barnim-Epidemiestamm) verglichen. Bei der Auswertung der Isolate nach ihrem Verwandtschaftsverhältnis untereinander zeigte sich, dass 32 von den 69 typisierten Stämme, also 46 %, untereinander verwandt, identisch oder mit einem Epidemiestamm verwandt sind. Die erste große Gruppe besteht aus 24 Stämmen, die mit einander verwandt sind. Diese lassen sich in zehn Untergruppen mit zwei bis vier Stämmen pro Gruppe einteilen. Eine zweite Gruppe mit sieben Stämmen kann man in eine Untergruppe mit zwei identischen und zwei verwandten Stämmen und eine weitere Untergruppe mit zwei identischen und einem verwandten Stamm unterteilen. Die dritte Gruppe zeigt einen MRSA-Stamm, der mit dem Berliner-Stamm verwandt ist. Insgesamt zeigt sich ein hoher Anteil von Stämmen, die miteinander identisch oder verwandt sind. Es ist aber nur ein Stamm dieser Untersuchung mit dem Berliner-Epidemiestamm verwandt und kein Stamm mit einem anderen untersuchten Epidemiestamm identisch. Ein Vergleich mit bekannten CA-MRSA-Stämmen erfolgte nicht, deshalb kann auch keine verbindliche Aussage zum Anteil von CA-MRSA-Stämmen in dieser Untersuchung gemacht werden. Aber auf Grund des z. T. auch mehrfachen Vorliegens von HA-MRSA assoziierten potentiellen Risikofaktoren wird daher eher kein zumindest ein niedriges Vorkommen von CA-MRSA erwartet.

Aus den Ergebnissen lassen sich wichtige klinisch-relevante Erkenntnisse ziehen: es zeigte sich u. a. in der vorliegenden Untersuchung, dass ein Großteil der MRSA-Patienten in den letzten 12 Monaten operiert wurde. Wichtig ist es, bei Patienten mit Risikofaktoren für den MRSA-Erwerb, die sich einer Operation unterziehen müssen, eine MRSA-Kolonisation oder

Infektion auszuschließen, da diese Personengruppe häufiger eine postoperative Infektion entwickelt als nicht kolonisierte Personen (18, 25). In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einer nasalen *S. aureus* bzw. MRSA-Kolonisation und einer postoperativen intraabdominellen Sepsis oder Wundinfektionen auf Grund des Keims gezeigt werden (13, 37, 117). In dieser Studie beträgt die Anzahl an operierten Patienten mit Implantatversorgung (knapp 50 %). Gerade in dieser Gruppe ist die Vermeidung einer postoperativen Infektionen sehr wichtig. Dabei ist zu überlegen, ob bei chirurgischen Patienten mit potentiellen Risikofaktoren präoperativ ein Screening durchgeführt werden soll. Dies wurde schon wiederholt auch bei stationären Aufnahme empfohlen (42, 43, 92, 95, 100, 101, 112, 113). Ein Screening ist deshalb so wichtig, da nur ein Bruchteil der MRSA-Patienten durch die Routinediagnostik identifiziert wird (19, 109). Die Abstriche sollten dabei aus den Nasenvorhöfen und chronischen Wunden gemacht werden, andere Stellen erwiesen sich als weniger sinnvoll (54, 56, 66, 83).

Dabei ist wahrscheinlich ein wie oben beschriebenes selektives Screening von Risikopatienten (z. B. lange und wiederholte Krankenhausaufenthalte, Antibiotikatherapie, chronische Wunden und invasive Maßnahmen) bei Neuaufnahme oder während des Krankenhausaufenthaltes, z. B. bei Langlieger ein wöchentliches Screening am sinnvollsten (15, 83, 95, 103).

20-60 % aller MRSA-Fälle werden bereits 48-72 Stunden nach Aufnahme diagnostiziert (70, 91). Da unter den Neuaufnahmen eine Großzahl an Patienten mit positiver MRSA-Anamnese steckt, werden vermehrt Systeme entwickelt, die ehemalige MRSA-Patienten identifizieren (91). Eine in Atlanta 2005 durchgeführte Untersuchungen geht davon aus, dass diese Stämme meist während eines vorangegangenen Klinikaufenthaltes erworben wurden, aber ein gewisser Anteil der nosokomialen Infektionen auch von CA-MRSA verursacht werden und sich folglich in Gesundheitseinrichtungen weiter ausbreiten wird (50, 61, 67, 96). Dabei ist ein weiterer interessanter Aspekt der MRSA-Epidemiologie zu erwähnen. Eine Veröffentlichung von Calfee et al. aus dem Jahre 2003 zeigt eine MRSA-Kolonisation von nahezu 15 % in Haushalten, die mit MRSA-Patienten Kontakt haben (17). Dabei wurden zwei wichtige Punkte dargestellt. Zum einen ist bei einem unentdeckten MRSA-Träger die Gefahr erhöht ein permanenter Träger zu bleiben, da der Keim zwischen dem ursprünglichen MRSA-Träger und seiner Umgebung gegenseitig wieder neu übertragen wird, zum anderen dass dieser in der Klinik erworbene Keim, also ein HA-MRSA, weiter in der Bevölkerung verbreitet wird. Der weitere Anstieg und das Verhalten von MRSA, in und auch außerhalb von Kliniken, kann mit der Epidemiologie von *S. aureus* nach Einführung des Penicillins

verglichen werden (62). Zunächst trat dieser Penicillin-resistente *S. aureus* nur in Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen auf, aber als ca. 50 % der *S. aureus*-Infektionen durch diese neuen Stämme verursacht wurden, wurden sie nun auch außerhalb von Kliniken gehäuft beobachtet (21). Auf Intensivstationen in den Vereinigten Staaten wurden bereits 1999 nahezu 50 % (84) und 2004 in allen Gesundheitseinrichtungen fast 60 % aller *S. aureus*-Infektionen durch MRSA verursacht (85). Mittlerweile sind auch außerhalb des Krankenhauses diese Stämme vorherrschend, Betalaktamase-negative *S. aureus* sind dagegen die große Ausnahme. Dies bedeutet eine steigende Anzahl von Patienten, deren MRSA-Besiedlung bei stationärer Aufnahme unbekannt ist. Je mehr man über die Prävalenz und die potentiellen Risikofaktoren von MRSA außerhalb von Kliniken weiß, um so mehr kann man zur Vermeidung und Bekämpfung tun und so eine weitere Verbreitung eindämmen (54). Je höher die Anzahl an MRSA-kolonisierten Personen in der Bevölkerung ist, desto höher wird auch die Zahl von Patienten sein, die bei Aufnahme mit diesem Keim besiedelt sind. Die Gefahr besteht darin, um so mehr Patienten bereits mit MRSA aufgenommen werden, um so mehr MRSA-positive Personen werden unentdeckt bleiben und so als Reservoir zur weiteren Ausbreitung dienen. Außerdem kann man vom epidemiologischen Verhalten des MRSA auch Rückschlüsse über das Verhalten von Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* ziehen und so Versuchen dessen weitere Ausbreitung unterbinden oder zumindest begrenzen.

Im folgenden Abschnitt sollen Strategien zur Lösung der ansteigenden MRSA-Problematik dargestellt werden:

Da die Epidemiologie von MRSA mit der Epidemiologie von *S. aureus* gleichgestellt werden kann, werden hier auch Untersuchungen von *S. aureus* für das bessere Verständnis von MRSA-Übertragungswegen herangezogen.

Bei der Besiedlung von Körperstellen scheint die vordere Nasenhöhle eine sehr wichtige Rolle zu spielen, da ca. 20% persistierend und ca. 60% intermittierend mit *S. aureus* besiedelt sind (18, 66). Die Personen mit einer dauerhaften *S. aureus*-Besiedlung scheinen, so lange sie nicht mit Antibiotika behandelt werden, vor MRSA geschützt zu sein (66). Die Gründe dafür, dass bestimmte Personen zu einer Besiedlung neigen, sind wahrscheinlich genetisch bedingt, da spezielle Oberflächenstrukturen von *S. aureus* sich an komplementäre Oberflächenstrukturen der Epithelzellen binden können (66, 105). Die nasale Besiedlung unterscheidet sich je nach untersuchter Personengruppe sehr, selbst innerhalb der Gruppen stellt sich ein großer Unterschied dar: dabei unterscheiden sich das Vorkommen bei Normalbevölkerung und Krankenhauspersonal nicht (18, 66). Besonders auffällig hohe

Trägerraten zeigen hingegen Gruppen, die bereits hospitalisiert waren oder häufiger oder dauerhafter Punktion der Haut ausgesetzt sind, wie z. B. Dialysepatienten oder insulinpflichtige Diabetiker (18, 66). Genaue Ursachen hierfür konnten bisher nicht geklärt werden. Im Prinzip kann man zwei Hauptübertragungswege aufzeigen, um Patienten mit MRSA zu kolonisieren bzw. infizieren (98). Zu einem von einem Angestellten zum Patienten, zum anderen von Patient zu Patient. Die weitere Ausbreitung ist dann nur noch eine Frage der Zeit und führte bereits zu weltweit zahllosen Epidemien in Kliniken (45), sowie in Langzeitpflegeeinrichtungen (81).

Strenge Hygienemaßnahmen (z. B. Isolierung) sind in Krankenhäusern weit verbreitet, in den Niederlanden wird u. a. damit ihre relativ niedrige MRSA-Inzidenz begründet (115). Die dabei verfolgte sog. „search-and-destroy“-Strategie beinhaltet daneben auch den streng indizierten Einsatz von Antibiotika, in einigen Kliniken wird eine intravenöse Antibiose sogar erst nach Absprache mit klinischen Mikrobiologen gegeben (106, 115). Untersuchungen zeigen aber, dass sich eine gute Standardhygiene günstiger für eine weitere Verbreitung auswirkt als die weit verbreiteten extremen Isolierungsmaßnahmen (8, 14, 15, 78, 83). Selbst in den Niederlanden ist mittlerweile eine leichte Zunahme der MRSA-Rate festzustellen (116).

Für den Verzicht auf diese extremen Hygienemaßnahmen und stattdessen für eine sorgfältige Beachtung der Regeln der Standardhygiene im Umgang mit allen Patienten sprechen die niedrigen und weiter abnehmenden Zahlen an MRSA-Patienten im Klinikum rechts der Isar (57). Die konsequent durchgeführte Standardhygiene nimmt auch deshalb einen so hohen Stellenwert ein, da die Isolierungsmaßnahmen nur bei einem diagnostiziertem MRSA-besiedelten Patienten angewendet werden können, der Großteil der Patienten mit MRSA aber unerkannt bleibt. Die Unterbringung im Einzelzimmer darf neben einer sozialen Isolierung, unzureichender pflegerischen und medizinischen Versorgung, auch aus psychologischer Sicht (z. B. Auslösen von Ängsten, Verletzung der Würde) nicht unterschätzt werden (34, 49, 71). Selbst Empfehlungen aus den USA und Großbritannien zeigen, dass ein flexiblerer Umgang (Einbeziehung der Räumlichkeiten und der Individualität des Patienten) mit MRSA angemessen ist (32).

Ein Einzelzimmer wäre v.a. für Patienten mit mangelnder persönlicher Hygiene, die ihre Umgebung kontaminieren, wichtig, dies sind u.a. Kinder und geistig verwirrte Personen, aber z.B. auch für Patienten mit großen sezernierenden Wunden, die man nicht sicher mit einem Verband abdecken kann (41). Dabei wäre zu beachten, dass Gegenstände, solange im Zimmer

zu belassen, solange sie gebraucht werden. Benötigt man die Gegenstände auch für andere Patienten, so müssen diese dementsprechend wieder gereinigt, desinfiziert oder sterilisiert werden.

Die seit langem empfohlene Isolierung von MRSA-Patienten in Einzelzimmern, in Kohorten-Isolierung (32, 34, 41) oder sogar auf Isolierstationen (32, 40) dient nicht zur Lösung des Problems, stattdessen wird eine gute Standardhygiene bei allen Patienten empfohlen. Veröffentlichungen zeigen, dass die Händehygiene des Personals bei Betreuung von isolierten Patienten besser befolgt wurde als bei Betreuung von nicht isolierten Patienten (64, 69). Eine Studie bestätigt auch die bessere Einhaltung der Händehygiene, zeigte aber gleichzeitig, dass das Pflegepersonal um etwa die Hälfte weniger die Zimmer der isolierten Patienten betreten (64). Die Isolation sollte aber nicht als Erinnerung an die Standardhygienemaßnahmen erfolgen. Vier Studien sprechen sogar von einem Rückgang der MRSA-Rate nach Lockerung bzw. Aufhebung der strikten Isolierungsmaßnahmen (1, 72, 78, 93). Dafür spricht auch die ab 2000 von Kappstein et al. durchgeführte, sechs Jahre dauernde prospektive Surveillance von Patienten mit MRSA-Nachweis im Klinikum rechts der Isar (MRI) (59). Dabei sollte das Risiko von Patienten des MRI für eine MRSA-Akquisition mit veröffentlichten Zahlen verglichen werden. Zu erwähnen ist, dass im MRI nicht die von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut (RKI) 1999 empfohlenen Maßnahmen bei Auftreten von MRSA durchgeführt werden, sondern auf die strikte Einhaltung einer Standardhygiene (56) geachtet wird, wie z. B. sorgfältige Händehygiene, Einmalhandschuhe bei Wundkontakt und Schürze bei Verbandwechsel. Der Verbrauch von Händedesinfektionsmitteln und Einmalhandschuhen wurde als Maß der Compliance mit der Standardhygiene verwendet. In dieser Untersuchung zeigte sich bei signifikantem Anstieg im Verbrauch von Händedesinfektionsmitteln und Schutzhandschuhen ein kontinuierlicher Rückgang der MRSA-Zahlen am MRI und insgesamt niedrigere MRSA-Raten im Vergleich zu Referenzdaten (PEG: <http://www.P-E-G.org> und KISS: <http://www.nrz-hygiene.de>). Diese Studie konnte zeigen, dass bei Einhaltung der Standardhygiene und Verzicht auf strikte Isolierungsmaßnahmen das Risiko für eine MRSA-Akquisition nicht erhöht ist. In der Übersichtsarbeit von Kirkland aus dem Jahr 2009 wird der Kontaktisolierung zur Vermeidung einer HA-Infektion nur in bestimmten Fällen (offene Wunden, schwer zu behandelnde Keime, unzureichende Händehygiene beim Personal, Epidemie, überfüllte Station und Infektanfälligkeit) ein möglicher Nutzen zugeschrieben (63). Bisher konnte ein klarer Vorteil der strengen Isolierung nie bewiesen werden. Auch diese aktuelle Veröffentlichung verdeutlicht erneut wie entscheidend die Einhaltung einer strikten

Händehygiene zur Prävention von Erregerübertragungen ist. In zwei Übersichtsartikeln wird klar, dass sich die empfohlenen Isoliermaßnahmen hauptsächlich aus Erfahrungen von Epidemien stammen und selten das endemische Auftreten von MRSA näher beleuchten (26, 75). Diese Rückschlüsse sind deshalb für die Vermeidung einer MRSA-Übertragung nicht für den Klinikalltag ohne Modifizierung zu übernehmen. Die Isoliermaßnahmen werden u.a. vom Robert-Koch-Institut und verschiedenen Ländern (insbesondere Niederlande) empfohlen (58). Eine weitere, oft unterbewertete Problematik der Isolierung stellt die zum Teil hohe psychische Belastung des Patienten dar. Der Artikel von Tarzi et al. zeigt, dass die Isolierung zu Unzufriedenheit, Aggression, Ängste und Depressionen bei den betroffenen Patienten führen kann (110). Daneben zeigt sich aber auch eine große Verunsicherung der Angehörigen gegenüber des Patienten, die weiter die Psyche und somit den Heilungsverlauf negativ beeinflussen (89). Zusätzlich werden neben der Isolierung strenge Schutzmaßnahmen mit Kittel, Masken und Handschuhen praktiziert. Einen Beleg dafür, dass Kittel und Handschuhe vor der Besiedlung mit MRSA schützen, gibt es nicht. (28, 86). Obwohl bei mikrobiologischen Untersuchungen von Arbeitskleidung oft Erreger von den zu versorgenden Patienten nachgewiesen wurden, fehlen epidemiologische Hinweise für einen Zusammenhang der Übertragung über diesen Weg (5, 15, 77, 83).

Empfohlen wird, dass man die Arbeitskleidung bei Verschmutzung, so schnell wie möglich wechselt. Zusätzliche Schutzkleidung (Schürzen und langärmelige Kittel) soll man deshalb dann benutzen, wenn eine sichtbare Verunreinigung der Arbeitskleidung zu erwarten ist, aber nicht grundsätzlich bei allen Patienten mit MRSA-Nachweis (15, 32, 34, 41). Bei der Arbeitskleidung aus Baumwolle wurde zwar eine Kontamination mit potentiell pathogenen Keimen wiederholt festgestellt, aber ein epidemiologischer Zusammenhang mit der Übertragung von Erregern konnte nie gezeigt werden (5, 15, 77, 83). Auch die Bedeutung von Masken bei der Vorbeugung einer MRSA-Übertragung ist unsicher, selbst bei Umgang mit Verbrennungsoffern und Patienten mit MRSA-Pneumonie werden sie nicht generell empfohlen (15, 34, 83).

Deshalb sollten auch Patienten, die länger im Krankenhaus bleiben müssen und mobil sind, ihr Zimmer zu Spaziergängen verlassen dürfen. Selbst bei nasaler Besiedlung müssen sie keine Masken bei Verlassen des Zimmers tragen (78). Der Schutz vor MRSA durch Masken wird zum einen durch den direkten Hand-Gesicht bzw. Hand-Nasen Kontakt begründet, d.h. die Keime werden durch die kontaminierte Hand weiter u. a. in die Nase übertragen (15, 83). Selbst dann ist aber eine ausreichende Händehygiene unerlässlich, da sonst nach Entfernung der Masken das Gesicht kontaminiert werden kann. Zum anderen gibt es die Vorstellung, dass

eine Übertragung über die Raumluft erfolgt, eine sog. aerogene Übertragung. Eine Studie, die häufig als Beleg für diese Übertragung herangezogen wird, konnte eine Übertragung über die Luft nur in max. 10 % nachweisen, und selbst diese stützen sich auf Vermutungen (80).

In den 1950er und 1960er Jahren wurde die Luft als wichtiger Übertragungsweg vermutet, dies wahrscheinlich auch deshalb, weil für die Epidemien nur einzelne Phagentypen verantwortlich waren. Es ist die aerogene Übertragungstheorie auch deshalb unwahrscheinlich, da ein polyklonales Auftreten bei endemischen und epidemischen Fällen häufig ist. Dies bestätigt wiederum, dass Übertragungen durch die endogene Flora und exogene Übertragung durch Hände wesentlich wahrscheinlicher sind (99). Wichtig zu erwähnen ist, dass heutzutage die vermeintliche aerogene Übertragung von Staphylokokken nur bei MRSA für wichtig gewertet wird, bei MSSA aber nicht mehr davon gesprochen wird. Weiterhin sind aber die normal empfindlichen *S. aureus*-Stämme für die meisten Infektionen verantwortlich (3, 7, 103) und nicht MRSA. An Neugeborenen wurde gezeigt, dass diese die *S. aureus*-Stämme besiedelter Krankenschwestern erwarben, aber keine *S. aureus*-Stämme von besiedelten Kindern (118). Dies verstärkt die Übertragung über die Hände und nicht über die Luft oder per Tröpfchen. Dies wird dadurch unterstrichen, dass die Schwestern sogar Masken trugen. Das Verhältnis von nasaler Kolonisierung mit *S. aureus* und einer viralen Infektion der oberen Atemwege zu einer hohen Streuung von *S. aureus* in die Umgebung (,cloud baby' bzw. ,cloud adult' , also quasi eine Wolke um den Patienten herum), wurde nur in zwei Artikeln beschrieben (36, 104). Die Bedeutung dieser Theorie zur Ausbreitung von MRSA ist dadurch nicht bewiesen. Wahrscheinlich ist bei nasalen Trägern mit Schnupfen eine Übertragung durch die Hände, durch deren öfteren Kontakt mit dem Gesicht (Schnutzen, Husten mit Hand vor dem Mund), wie bereits eben schon erwähnt eher für eine Neukontamination verantwortlich zu machen, als eine Wolke aus *S. aureus* um die Person herum.

Die Händehygiene spielt bei Übertragungen von MRSA aber wohl die wichtigste Rolle, dies zeigte sich in mehreren Publikationen. Selbst einfaches Händewaschen bewirkt eine erhebliche Reduktion der Keime (52). In Langzeitpflegeeinrichtungen bei der Versorgung von MRSA-Patienten z. B. wird ausdrücklich das Händewaschen mit normaler Seife empfohlen (15, 33, 83), denn nicht womit, sondern ob man sie überhaupt wäscht ist wichtig (83). Untersuchungen in Gesundheitseinrichtungen zeigen, dass die empfohlene Händehygiene nur sehr gering befolgt wird und dies v. a. vom ärztlichen Personal (76). Eine Veröffentlichung aus Genf aus dem Jahr 2000 zeigt, dass sich die Händehygiene nach guter Aufklärungsarbeit

signifikant erhöhte (90). Es wurden dabei neben Fortbildungen Poster zur Erinnerung an den wichtigen Übertragungsweg angebracht.

Ein weiterer wichtiger Punkt zur Vermeidung einer weiteren MRSA-Ausbreitung ist ein sinnvoller Umgang mit Antibiotika (47, 87). Für die Zunahme der MRSA-Problematik in den letzten Jahrzehnten ist neben der unzureichenden Hygiene in der Patientenversorgung der häufige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika verantwortlich, da MRSA durch ihren Selektionsvorteil regelrecht ‚herausgezüchtet‘ werden (12, 47, 82, 105). Ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Besiedlung bei Patienten stellt die systemische Antibiose dar, die u.a. die natürliche Nasenflora ändert (18, 35, 66). Wahrscheinlich ist die Selektion von MRSA durch Antibiotika genauso wichtig für ihre Verbreitung, wie die mangelnde Hygiene bei der Patientenversorgung. Man geht davon aus, dass der häufige Antibiotikaeinsatz der eigentlich kausale Faktor ist und die Hygienemängel dann durch die veränderte Normalflora wirksam werden. Möglicherweise kann man sich dadurch das auffällige Süd-Nord-Gefälle der MRSA-Prävalenz in Europa erklären, denn in Nordeuropa werden Antibiotika nicht so großzügig eingesetzt (105).

Zusammenfassend zeigt die Diskussion der Ergebnisse mit Veröffentlichungen zu diesem Thema, dass v. a. Patienten, die im letzten Jahr stationär behandelt wurden, insbesondere auf einer Intensivstation lagen und/oder operiert wurden (nochmals erhöht bei Einlage eines Implantates) ein Risiko haben MRSA zu erwerben. Als zusätzliche Risikofaktoren erscheinen eine vorangegangene Antibiotikatherapie und Nebendiagnosen, die eine Immunsuppression bewirken (z. B. Karzinome, Leberzirrhose, terminale Niereninsuffizienz) und Erkrankungen, die eine häufige Irritation der Dermis mit sich bringen (z. B. insulinpflichtiger Diabetes mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz).

Von den untersuchten Patienten konnten 69 mittels PFGE untersucht werden und mit gängigen Epidemiestämmen verglichen werden. Bei knapp der Hälfte der Stämme konnten Verwandtschaftsverhältnisse oder eine genetische Identität festgestellt werden. Nur einer dieser MRSA-Stämme wies ein Verwandtschaftsverhältnis zum Berliner-Stamm auf. Eine Genotypisierung auf CA-MRSA-Stämme erfolgte nicht, deshalb kann auch keine Aussage bzw. einen Vergleich zu CA-MRSA-Stämmen gemacht werden. Auf Grund des z. T. auch mehrfachen Vorliegen von HA-MRSA assoziierten potentiellen Risikofaktoren, ist von einem niedrigen Vorkommen von CA-MRSA auszugehen. Zur Vermeidung einer weiteren MRSA-Ausbreitung scheint die weitverbreitete räumliche Isolierung von betroffenen Patienten nicht gerechtfertigt zu sein. Hingegen sollte ein erhöhter Stellenwert auf die Standardhygiene, insbesondere der Händehygiene gelegt werden. Ausserdem ist ein gezielter Einsatz von

Antibiotika als weiter wichtiger Baustein anzusehen. Ein generelles MRSA-Screening sollte durch ein gezieltes, wissenschaftlich basiertes Screening bei Risikopatienten ersetzt werden.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Untersuchung von Januar 2000 bis einschließlich Juni 2003 befasste sich mit epidemiologischen und mikrobiologischen Daten von Patienten, die bereits bei stationärer Aufnahme ins MRI einen MRSA-Nachweis hatten. Von den 161 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten konnten 92 Krankengeschichten ausgewertet und 69 MRSA-Isolate molekularbiologisch mittels PFGE untersucht werden.

Bei der Auswertung der Patientenakten wurde hauptsächlich in der Anamnese auf potentielle Risikofaktoren für die Akquisition von MRSA und auf die aktuelle Fachabteilung geachtet (z. B. Hämodialyse, Diabetes mellitus, chronische Hauterkrankung, Malignom, Operation, Krankenhausaufenthalt und Antibiotikatherapie in den letzten 12 Monaten). Über die Hälfte der Patienten wurden auf eine chirurgische Station und 40 % auf eine innere Station aufgenommen. Bei mehr als dreiviertel dieser Patienten war mindestens ein Klinikaufenthalt im vorangegangenen Jahr bekannt, mindestens ein Viertel der Patienten lagen auf einer Intensivstation. Über 40 % der erkrankten Personen wurden in den letzten 12 Monaten operiert, knapp die Hälfte von ihnen bekam ein Implantat eingepflanzt. Mindestens nahezu 60% aller bei Aufnahme MRSA-Patienten hatten im letzten Jahr eine oder mehrere Antibiosen, die tatsächliche Anzahl dürfte aber weit höher liegen. Als wichtige Diagnosen stellen chronische Wunden mit 42%, Karzinome mit 21%, Niereninsuffizienz mit 20%, Diabetes mellitus mit 12%, Lungenerkrankungen mit 17% und Leberzirrhose mit 10% wesentliche potentielle Risikofaktoren für den MRSA-Erwerb dar.

Die DNA der genotypisierten Stämme wurden untereinander und mit acht in Deutschland häufig auftretenden Epidemiestämmen (süd-, nord- und südwestdeutscher, Hannoversche, Wiener, Berliner, Rhein-Hessen und Barnim-Epidemiestamm) verglichen. Dabei stimmten identische Stämme zu 100% in ihrem Bandenmuster überein, Stämme ab einer Übereinstimmung von 80% waren miteinander verwandt und Stämme mit geringerem Ähnlichkeitsgrad galten als nicht verwandt. 42% der Stämme waren untereinander verwandt, identisch oder mit einem Epidemiestamm verwandt sind. 21 Isolate waren dabei miteinander verwandt, 7 Isolate waren teils identisch, teils verwandte Stämme und ein Isolat war dem Berliner Epidemiestamm verwandt. Ein Vergleich mit CA-MRSA-Stämmen erfolgte nicht,

deshalb konnten sie nicht mit epidemischen CA-MRSA-Stämmen verglichen werden. Da bei den untersuchten Patienten häufig HA-MRSA assoziierte potentielle Risikofaktoren zu beobachten waren, ist eher von einem niedrigen Vorkommen von CA-MRSA in dieser Arbeit auszugehen.

Die Veröffentlichungen zeigen, dass zur Vermeidung einer MRSA-Ausbreitung die Isolierung von MRSA-Patienten keine Vorteile bringt, stattdessen ist eine gute Standardhygiene bei allen Patienten entscheidend. Dabei scheint v. a. die Händehygiene die wesentliche Rolle zu spielen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der gezielte Einsatz von Antibiotika. Zum einen stellt der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika einen Selektionsvorteil für MRSA (und andere resistente Erreger) dar, zum anderen ändert sich durch eine systemische Antibiotikatherapie u. a. die natürliche Besiedlung des Menschen (z.B. in der Nasen- oder Darmflora) durch Eliminierung der hochempfindlichen Normalflora, wodurch MRSA in seiner Ausbreitung weniger behindert ist. Bei der MRSA-Prävalenz ist ein auffälliges Süd-Nord-Gefälle in Europa zu sehen, wobei vermutlich auch der gezieltere Einsatz von Antibiotika in Nordeuropa eine wichtige Rolle spielt.

Zur Erkennung von MRSA wird anstelle eines generellen MRSA-Aufnahmescreenings meist ein gezieltes Screening von Risikopatienten empfohlen. Allerdings ist ein Screening nicht erforderlich, wenn das System der Standardhygiene praktiziert wird, weil damit jeder Patient als potentiell mit multiresistenten Stämmen wie MRSA besiedeltes Individuum die gleiche Aufmerksamkeit vom medizinischen Personal erhält.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Adeyemi-Doro, FAB., Scheel, O., Lyon, DJ., Cheng, AFB. Living with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 7-year experience with endemic MRSA in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (1997) 765-767.
- (2) Anonymus. *Staphylococcus aureus*. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2001. Bilthoven (2001) 39-47.
- (3) Archer, GL., Climo MW. *Staphylococcus aureus* bacteremia-consider the source. *NEJM* 344 (2001) 55-56.
- (4) Baba, T., Takeuchi, F., Kuroda, M., Yuzawa, H., Aoki, K., Oguchi, A., Nagai, Y., Iwama, N., Asano, K., Naimi, T., Kuroda, H., Cui, L., Yamamoto, K., Hiramatsu, K. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquires MRSA. *Lancet* 359 (2002) 1819-1827.
- (5) Babb, JR., Davies, JG., Ayliffe, GAJ. Contamination of protective clothing and nurses' uniforms in an isolation ward. *J Hosp Infect* 4 (1983) 149-157.
- (6) Barber, M. Methicillin resistant staphylococci. *J Clin Path* 14 (1961) 385-393.
- (7) Barrett SP., Mummery, RV., Chattopadhyay, B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. *J Hosp Infect* 39 (1998) 85-93.
- (8) Barrett SP., Teare, EL., Sage, R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three adjacent health districts of south-east England 1986-91. *J Hosp Infect* 24 (1993) 313-325.
- (9) Beaujean, DJ., Weersink, AJ., Blok, HE., Frénay, HM., Verhoef, J. Determining risk factors for methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* carriage after discharge from hospital. *J Hosp Infect* 42 (1999) 213-218.
- (10) Benner, EJ., Kayser, FH. Growing clinical significance of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. 2 (1968) 741-744.
- (11) Berman, DS., Eisner, W., Kreiswirth, B. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 329 (1993) 1896.
- (12) Boyce, JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13 (1992) 725-737.

- (13) Boyce, JM. Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 775-779.
- (14) Boyce, JM. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 48 (2001) Suppl. A: 9-14.
- (15) Boyce, JM., Jackson, MM., Pugliese, G., Batt, MD., Fleming, D., Garner, JS., Hartstein, AJ., Kauffman, CA., Simons, M., Weinstein, R., O'Boyle Williams, C., AHA Technical Panel on Infections within Hospitals. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15 (1994) 105-115.
- (16) Buckingham, SC., McDougal, LK., Cathey, LD., Comeaux, K., Craig, AS., Fridkin, SK., Tenover, FC. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 23 (2004) 619-624.
- (17) Calfee, DP., Durbin, LJ., Germanson, TP. Toney, DM., Smith, EB., Farr, BM. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24 (2003) 422-426.
- (18) Casewell, MW., Hill, RLP. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother (Suppl. A)* 18 (1986) 1-12.
- (19) Centers of Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants-Colorado, Indiana, Pennsylvania and Los Angeles County, 2000-2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 52 (2003) 793-795.
- (20) Chambers, HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 10 (1997) 781-791.
- (21) Chambers, HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 7 (2001) 178-182.
- (22) Charlebois, ED., Perdreau-Remington, F., Kreiswirth, B., Bangsberg, DR., Ciccarone, D., Diep, BA., Ng, VL., Chansky, K., Edlin, BR., Chambers, HF. Origins of Community Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* (2004) 47-54.

- (23) Chaves, F., Garcia-Martinez, J., de Miguel, S., Sanz, F., Otero, JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26 (2005) 150-156.
- (24) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 15th informational supplement M100-S15. Wayne, PA.: Clinical and Laboratory Standards Institute (2005).
- (25) Coello, R., Glynn, JR., Gaspar, C., Picazo, JJ., Fereres, J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 37 (1997) 39-46.
- (26) Cooper, BS., Stone, SP., Kibbler, CC., Cookson, BD., Roberts, JA., Medley, GF., Duckworth, G., Lai, R., Ebrahim, S. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 329 (2004) 533-541.
- (27) Corea, E., De Silva, T., Perera, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence, incidence and risk Factors associated with colonization in Sri Lanka. *J Hosp Infect* 55 (2003) 145-148
- (28) Cosseron-Zerbib, M., Roque Alfonso, AM., Naas, T., Durand, P., Meyer, L., Costa, Y., Helali, N., Huault, G., Nordmann, P. A control programme for MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) containment in a paediatric intensive care unit: evaluation and impact on infections caused by other micro-organisms. *J Hosp Infect* 40 (1998) 225-235.
- (29) Craven, DE., Reed, C., Kollisch, N., De Maria, A., Lichtenberg, D., Shen, K., McCabe, WR. A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. *Am J Med* 71 (1981) 53-58.
- (30) Crossley, K., Landesman, B., Zaska, D. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides II. Clinical studies. *J Infect Dis* 139 (1979) 280-287.
- (31) Crossley, K., Loesch, D., Landesman, B., Mead, K., Chern, M., Strate, R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides I. Clinical studies- *J Infect Dis*. 139 (1979) 273-279.
- (32) Duckworth, G., Cookson, B., Humphreys, H., Heathcock, R. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 39 (1998) 253-290.

- (33) Duckworth, G., Heathcock, R. Guidelines on the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *J Hosp Infect* 31 (1995) 1-12.
- (34) Edmond M. Isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (1997) 58-64.
- (35) Ehrenkranz, NJ. Person-to-person transmission of *Staphylococcus aureus* – quantitative characterization of nasal carriers spreading infection. *N Engl J Med* 271 (1964) 225-230.
- (36) Eichenwald, HF., Kotsevalov, O., Fasso, LA. The ‘cloud baby’: an example of bacterial-viral interaction. *Am J Dis Child* 100 (1960) 161-173.
- (37) Fierobe, L., Decre, D., Müller, C., Lucet, JC., Marmuse, JP., Mantz, J., Desmonts, JM. Methicillin-resistant *S. aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. *Clin Infect Diss.* 29 (1999) 1231-1238.
- (38) Fihbain, J.T., Lee, J.C., Honghung, D.N., Mikita, J.A., Mikita, C.P., Uyehara, C.F.T., Hospenthal, D.R. Nosocomial Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a blinded study to establish baseline acquisition rates. *Inf Control and Hosp Epid* 6 (2003) 415-421
- (39) Fitzgerald, JR., Sturdevant, DE., Mackie, SM., Gill, SR., Musser, JM. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. *Proc Nat Acad Sc* 98 (2001) 8821-8826.
- (40) Fitzpatrick, F., Murphy, OM., Brady, A., Prout, S., Fenelon, LE. A purpose built MRSA cohort unit. *J Hosp Infect* 46 (2000) 271-279.
- (41) Garner, JS. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 53-80.
- (42) Girou, E., Azar, J., Wolkenstein, P., Cizeau, F., Brun-Buisson, C., Roujeau, J-C. Comparison of systemic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (2000) 583-587.
- (43) Girou, E., Pujade, G., Legrand, P., Cizeau, F., Brun-Buisson, C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 27 (1998) 543-550.
- (44) Goetz, A., Poesy, K., Fleming, J., Jacobs, S., Boody, L., Wagener, MM., Muder, RR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1999) 689-691.

- (45) Haley, RW., Hightower, AW., Khabbaz, RF. Thornsberry, C., Martone, WJ., Allen, JR., Hughes, JM. The emergence of methicillin resistant *S. aureus* infections in United States Hospitals. *Ann Intern Med* 97 (1982) 297-308.
- (46) Harbarth, S., Liassine, N., Dharan, S., Herrault, P., Auckenthaler, R., Pittet, D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 31 (2000) 1380-1385.
- (47) Hartstein, AI., Mulligan, ME. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: Mayshall GC (Hrsg.). *Hospital epidemiology and infection control*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 2. Auflage, 347-364.
- (48) Herold, BC., Immergluck, LC., Maranan, MC., Lauderdale, DS., Gaskin, RE., Boyle-Vavra, S., Leitch, CD., Daum, RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 279 (1998) 593-598.
- (49) Herwaldt, LA. Ethical aspects of infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 108-113.
- (50) Hidron, A.I., Kourbatova, E.V., Halvosa, J.S., Terell, B.J., McDougal, L.K., Tenover, F.C., Blumberg, H.M., King, M.D. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Inf Dis* 41 (2005) 159-166
- (51) Hone, R. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical management and laboratory aspects". Cafferkey MT. (Ed.), Marcel Dekker, New York, 1992, 91-105.
- (52) Huang, Y., Oie, S., Kamiya, A. Comparative effectiveness of hand-cleaning agents for removing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from experimentally contaminated fingertips. *Am J Infect Control* 22 (1994) 224-227.
- (53) Jenssen, O., Rosendal, K., Bulow, P., Faver, V., Eriksen, KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections-a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med* 281 (1969) 627-635.
- (54) Jernigan, J.A., Pullen, A.L., Flowers, L., Bell, M., Jarvis, W.R. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Inf Control and Hosp Epid* 6 (2003) 409-414
- (55) Jevons MP. "Celbenin-resistant" staphylococci. *BMJ* 1 (1961) 124-125.

- (56) Kappstein, I. „Nosokomiale Infektionen-Prävention, Labor-Diagnostik, Antimikrobielle Therapie“, Zuckerschwerdt Verlag, München, 2002.
- (57) Kappstein, I. Aktuelle MRSA-Problematik. *Chirurg* 77 (2006) 499-505.
- (58) Kappstein, I. Prävention von MRSA-Übertragungen 1 (2006) 9-20.
- (59) Kappstein, I., van der Mühlen, K., Meschzan, D, Vatou, V., Bieg-Habermann, S. Prävention von MRSA-Übertragungen: Standardhygiene statt Isolierung. *Chirurg* (2009) 49-61.
- (60) Karchmer, TB. Prevention of health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: Adapting to a changing epidemiology. *Clin Inf Dis* 41 (2005) 167-169.
- (61) King, MD., Terell, BJ., Wang, YF., Kourbatova, EV., Ray, SM., Blumberg, HM. Emergence of community-acquired MRSA USA 300 clone as the predominant cause of *S. aureus* skin and soft tissue infections in Atlanta. *Ann Intern Med* 144 (5) (2006) 309-17.
- (62) Kirby, W. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 99 (1944) 452-453.
- (63) Kirkland, KB. Taking off the gloves: Toward a less dogmatic approach to the use of contact isolation. *Clin Infect Dis* 48 (2009) 766-771.
- (64) Kirkland, KB., Weinstein, JM. Adverse effects of contact isolation. *Lancet* 354 (1999) 1177-1178.
- (65) Klimek, JJ., Marsik, FJ., Bartlett, RC., Weir, B., Shea, P., Quintiliani, R. Clinical epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large community hospital. *Am J Med* 61 (1976) 340-345.
- (66) Kluytams, J., van Belkum, A., Verbrugh, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10 (1997) 505-520.
- (67) Kourbatova, EV., Halvosa, JS., King, MD., Ray, SM., White, N., Blumberg, HM. Community-associated (CA) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) USA 300 clone as a cause of nosocomial prosthetic joint infections. *Am J Infect Control* 7 (2005) 385-91.
- (68) Kresken, M., Hafner, D., Schmitz, FJ., Wichelhaus, TA. Für die Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer

- multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2001. *Antiinfectives Intelligence*, 2003.
- (69) Lai, KK., Kelley, AL., Melvin, ZS., Belliveau, PP., Fontecchio, SA. Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19 (1998) 647-652.
- (70) Layton, MC., Hierholzer, WJ., Patterson, JA. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16 (1995) 12-17.
- (71) Lewis, AM., Gammon, J., Hosein, I. The pros and cons of isolation and containment. *J Hosp Infect* 43 (1999) 19-23.
- (72) Linnemann Jr., CC., Mason, M., Moore, P., Korfhagen, TR., Staneck, JL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: experience in a general hospital over four years. *Am J Epidemiol* 115 (1982) 941-950.
- (73) Lyon, BR., Skurray, R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev* 51 (1987) 88-134.
- (74) Ma, XX., Ito, T., Tiensasitorn, C., Jamklang, M., Chongtrakool, P., Boyle-Vavra, S., Daum, RS., Hiramatsu, K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002) 1147-1152.
- (75) Marshall, C., Wesselingh, S., McDonald, M., Spelman, D. Control of endemic MRSA- what is the evidence? A personal view. *J Hosp Infect* 56 (2004) 253-268.
- (76) Meengs, MR., Giles, BK., Chisholm, CD., Cordell, WH., Nelson, DR. Hand washing frequency in an emergency department. *J Emerg Nurs* 20 (1994) 183-188.
- (77) Meers, P., McPherson, M., Segwick, J. "Infection control in healthcare", Stanley Thornes (Publisher) Ltd., Cheltenham, second edition, 1997.
- (78) Mishal, J., Sherer, Y., Levin, Y., Katz, D., Embon, E. Two-stage evaluation and intervention program for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Scand J Infect Dis* 33 (2001) 498-501.
- (79) Moran, GJ., Krishnadasan, A., Gorwitz, RJ., Fosheim, GE., McDougal, LK., Carey, RB., Talan, DA. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355 (2006) 666-674.

- (80) Mortimer, EA. Jr., Wolinsky, E., Gonzaga, AJ., Rammelkamp, CH. Jr. Role of airborne transmission in staphylococcal infections. *BMJ* 1 (1966) 319-322.
- (81) Muder, RR., Brennen, C., Wagener, MM., Vickers, RM., Rihs, JD., Hancock, GA., Yee, YC., Miller, JM., Yu, VL. Methicillin resistant staphylococcal colonization and infection in a long term care facility. *Ann Intern Med* 114 (1991) 107-112.
- (82) Mulligan, ME., Murray-Leisure, KA., Ribner, BS., Standiford, HC., John, JF., Korvick, JA., Kauffman, CA., Yu, VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 94 (1993) 313-328.
- (83) Mylotte, JM. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the ambivalence persists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15 (1994) 73-77.
- (84) National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System. NNIS System report, data from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 27 (1999) 520-532.
- (85) National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System. NNIS System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32 (2004) 470-485.
- (86) Nettleman, MD., Trilla, A., Fredrickson, M., Pfaller, M. Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 91 (1991) 228S-232S.
- (87) Nicolle, LE., Bentley, DW., Garibaldi, R., Neuhaus, EG., Smith, PW. And the SHEA Long-Term-Care Committee. Antimicrobial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (2000) 537-545.
- (88) Peacock, JE., Marsik, FJ., Wenzel, RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 93 (1980) 526-532.
- (89) Peel, RK., Stolarek, I., Elder, AT. Isolating patients with MRSA can have long term implications. *Letters. British Med Journal* 315 (1997) 58.
- (90) Pittet, D., Hugonnet, S., Harbath, S., Mourouga, P., Sauvan, V., Touveneau, S., Perneger, TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 356 (2000) 1307-1312.
- (91) Pittet, D., Safran, E., Harbarth, S., Borst, F., Copin, P., Rohner, P., Scherrer, JR., Auckenthaler, R. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 496-502.

- (92) Price, MF., Carlini, M., Houston, S., Gentry, LO. Prevalence of nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in selected patient populations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (2000) 603-605.
- (93) Ribner, BS., Landry, MN., Gholson, GL. Strict versus modified isolation for prevention of nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control* 7 (1986) 317-320
- (94) Robert-Koch-Institut. „Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA“ (Erstveröffentlichung im *Epid Bull* 08/2000; ergänzt und aktualisiert: Februar 2007).
- (95) Rubinovtich, B., Pittet, D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? *J Hosp Infect* 47 (2001) 9-18.
- (96) Saiman, L., O’Keefe, M., Graham, PL. 3rd, Wu, F., Saïd-Salim, B., Kreiswirth, B., LaSala, A., Schlievert, PM., Della-Latta, P. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 37 (2003) 1313-1319.
- (97) Salgado, C.D., Farr, B.M., Calfee, D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Inf Dis* 36 (2003) 131-139
- (98) Samad, A., Banerjee, D., Carbarns, N., Ghosh, S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. *J of Hosp Inf* 51 (2002) 43-46
- (99) Sands, KEF., Goldman, DA. Epidemiology of *Staphylococcus* and group A streptococci. In: “Hospital Infections”, Bennett, JV., Brachman, PS. (Hrsg.). Lippincott – Raven, Philadelphia – New York, 1998, 4. Auflage, 621-636.
- (100) Sanford, MD., Widmer, AF., Bale, MJ., Jones, RN., Wenzel, RP. Efficient detection and long-term persistence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 19 (1994) 1123-1128.
- (101) Scanvic, A., Denic, L., Gaillon, S., Giry, P., Andremon, A., Lucet, J-C. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 32 (2001) 1393-1398.
- (102) Seybold, U., Kourbatova, EV., Johnson, JG., Halvosa, SJ., Wang, YF., King, MD., Ray, SM., Blumberg, HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* USA300 Genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 42 (2006) 647-656.
- (103) Sheppard, MJ. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 32 (1996) 73-75.
- (104) Sherertz, RJ., Reagan, DR., Hampton, KD., Robertson, KL., Streed, SA., Hoen, HM., Thomas, R., Gwaltney, JM. Jr. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction. *Ann Int Med* 124 (1996) 539-547.
- (105) Solberg, CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 32 (2000) 587-595.
- (106) Spicer, WJ. Three strategies in the control of staphylococci including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 5 (1984), Supplement A 45-49.
- (107) Stewart, GT. Holt, RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillin. *BMJ* 1 (1963) 308-311.
- (108) Tacconelli, E., Venkataraman, L., De Girolami, P.C., D'Agata, E.M.C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 53 (2004) 474-479
- (109) Talon, DR., Bertrand, X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in geriatric patients: usefulness of screening in a chronic-care setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22 (2001) 505-509.
- (110) Tarzi, S., Kennedy, P., Stone, S., Evans, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J Hosp Infect* 49 (2001) 250-254.
- (111) Thompson, RL., Cabezudo, I., Wenzel, RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 27 (1982) 309-317.
- (112) Troillet, N., Carmeli, Y., Samore, MH., Dakos, J., Eichelberger, K., DeGirolami, PC., Karchmer, AW. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19 (1998) 181-185.
- (113) Vandenbroucke-Grauls, CMJE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: the Dutch experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 512-513.
- (114) Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, MC., Lina, G., Nimmo, GR., Heffernan, H., Liassine, N., Bes, M., Greenland, T., Reverdy, ME., Etienne, J. Community-acquired

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 9 (2003) 978-984.
- (115) Verhoef, J., Beaujean, H., Baars, A., Meyler, A., van der Werken, C., Weersink, A. A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 18 (1999) 461-466
- (116) Wannet, WJB., Spalburg, E., Heck, ME., Pluister, GN., Willems, RJ., De Neeling, AJ. Widespread dissemination in The Netherlands of the epidemic Berlin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone with low-level resistance to oxacillin. *J Clin Microbiol* 42 (2004) 3077-3082.
- (117) Weinstein, HJ. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med* 260 (1959) 1303-1308.
- (118) Wolinsky, E., Lipsitz, PJ., Mortimer, EA. Jr., Rammelkamp, CH. Jr. Acquisition of staphylococci by newborns-direct versus transmission. *Lancet* 2 (1960) 620-622.

7. Danksagung

Herzlichen Dank allen Personen, die mich während dieser Arbeit unterstützt haben.

Frau Prof. Dr. Ines Kappstein für die Vergabe des Themas und die stets freundliche und fachlich kompetente Betreuung.

Frau Dipl.-Biol. V. Vatou, Frau M. Chihaiia und allen Mitarbeitern des infektionshygienisches Labor am Klinikum rechts der Isar für die geduldige und kompetente Unterstützung bei der Ausführung der Experimente und das sehr gute Arbeitsklima.

Meinem Kodoktorand Oliver Hüttinger, mit dem die Zusammenarbeit immer sehr viel Spaß gemacht hat.

Meinen Freunden.

Meiner Familie danke ich für die bedingungslose Unterstützung zu allen Zeiten meiner Ausbildung.

Ebenso möchte ich allen, die mir während der Jahre meiner Doktorarbeit ein offenes Ohr und aufmunternde Worte geschenkt haben, meinen Dank aussprechen.