

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K. Pfeffer

Epidemiologie von MRSA in einem Universitätsklinikum

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Imke Krohn

2016

Als Inauguraldissektion gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Imke Krohn

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Roland Schulze-Röbbecke

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ralf Waßmuth

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund der Arbeit	1
1.2. MRSA	2
1.2.1. Klinik	5
1.2.2. Epidemiologie	7
1.3. Genotypisierung (<i>spa</i> -Typisierung/PFGE)	8
1.4. Ziel der Arbeit	8
2. Material, Patienten und Methoden	10
2.1. MRSA-Datenbank des Universitätsklinikums.....	10
2.1.1. Erfasste Daten und Definitionen	11
2.1.2. Zeitraum der Untersuchung	16
2.2. Datenauswertung mit SPSS	16
2.3. MRSA- <i>spa</i> -Typisierung.....	16
2.3.1. DNA-Extraktion mit InstaGene™ Matrix.....	16
2.3.2. Gewinnung eines PCR-Produktes für die nachfolgende Sequenzierung.....	17
2.3.3. Ablauf der PCR im Thermocycler.....	18
2.3.4. Detektion der Amplifikationsprodukte.....	20
2.3.5. Aufreinigung von PCR-Produkten für die Sequenzierung	21
2.3.6. Sequenzierung und Auswertung von PCR-Produkten	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Häufigkeiten der erfassten Parameter	23
3.1.1. MRSA-Fälle 2007 und 2008.....	23
3.1.2. <i>spa</i> -Typen	25
3.1.3. Fachrichtungen	28
3.1.4. Aufnahmediagnosen	31
3.1.5. Untersuchungsmaterial	33
3.2. Analyse.....	34
3.2.1. Übertragungsraten	34
3.2.2. Besonderheiten bei der <i>spa</i> -Typ-Verteilung.....	36

3.2.2.1. <i>spa</i> -Typ bei mitgebracht oder nosokomial erworbenen MRSA-Fällen.....	37
3.2.2.2. <i>spa</i> -Typen bei positiven Blutkulturen.....	39
3.2.2.3. <i>spa</i> -Typ-Verteilung auf verschiedene Fachrichtungen	42
3.2.2.4. <i>spa</i> -Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen.....	45
3.2.2.5. <i>spa</i> -Typen bei verschiedenen Altersgruppen	48
3.2.2.6. Persistenz der <i>spa</i> -Typen bei Nachtypisierung nach > einem Jahr	50
4. Diskussion.....	51
4.1. Vergleich innerhalb des Universitätsklinikums.....	51
4.1.1. „hospital aquired MRSA“ versus „community aquired MRSA“.....	58
4.1.2. „Livestock associated MRSA“	59
4.2. Weitere relevante Studien	60
4.3. Einordnung der Ergebnisse	61
4.4. Neue Erkenntnisse aus der Arbeit	63
4.5. Kritische Betrachtung der Arbeit	63
5. Zusammenfassung.....	65
Literaturverzeichnis	67
Abbildungsverzeichnis	73
Tabellenverzeichnis	73

1. Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit der Epidemiologie des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in einem Universitätsklinikum. Das Auftreten von MRSA ist eine Thematik, die in den letzten Jahren sowohl in der medizinischen Fachliteratur als auch in der Öffentlichkeit Beachtung gefunden hat. Obwohl in Deutschland weniger als 3 % aller nosokomialen Infektionen durch MRSA verursacht werden (Gastmeier et al. 2008) und die relative Häufigkeit nosokomialer MRSA-Infektionen rückläufig ist (Meyer et al. 2014), wird die Abkürzung „MRSA“ in der Laienpresse oft als Synonym sowohl für die Gesamtheit der Krankenhausinfektionen als auch für das gesamte Phänomen der Antibiotikaresistenzen verwendet. Dennoch spielt MRSA als Teil der Resistenzproblematik und als einer der häufigsten multiresistenten „Problemkeime“ besonders in der stationären Patientenversorgung nach wie vor eine bedeutende Rolle. In der letzten Zeit mehren sich auch Berichte über MRSA-Nachweise außerhalb des Gesundheitssystems: zum einen im Zusammenhang mit der Tierzucht und zum anderen in Bevölkerungsgruppen ohne das übliche Risikoprofil.

1.1. Hintergrund der Arbeit

Im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) werden MRSA-Erstisolate von Patienten seit 2005 einer Genotypisierung unterzogen. Dabei wird das für die hypervariable Region des Pathogenitätsfaktors Protein A von *S. aureus* kodierende Gen sequenziert und anhand der spezifischen Gensequenz einem bestimmten „*spa*-Typ“ zugeordnet (*spa*-Typisierung). Die den MRSA-Erstnachweisen zugehörigen klinischen, mikrobiologischen und Typisierungsdaten werden in einer elektronischen Datenbank archiviert. So ist mit der Zeit ein großer Datenpool entstanden. Seit dem Jahr 2007 sind die Daten so vollständig und von so hoher

Qualität, dass sich die vorliegende Arbeit zur Aufgabe gemacht hat, die Daten der Jahrgänge 2007 und 2008 auszuwerten.

In diesen beiden Jahren wurden im UKD insgesamt 673.329 Patiententage registriert, im Jahre 2007 waren es 337.970 und im Jahre 2008 335.359 Patiententage. Für diese beiden Jahre stehen Daten von 1281 stationären MRSA-Fällen zur Verfügung, 534 aus dem Jahre 2007 und 747 aus dem Jahre 2008.

1.2. MRSA

MRSA steht für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*. Methicillin ist ein Penicillinase-festes Antibiotikum (s.u.), das gegen Penicillin-resistenten *S. aureus* eingesetzt wird, in Deutschland als Medikament aber nicht zugelassen ist. Früher wurde es zur Antibiotika-Sensitivitätstestung von Bakterien verwendet. Bei Infektionen durch *S. aureus* wird in Deutschland dagegen Oxacillin eingesetzt, welches mit Methicillin über eine Kreuzresistenz gegenüber *S. aureus* verfügt. Ein MRSA ist dagegen immer auch ein Oxacillin-resistenter *S. aureus*. Staphylokokken sind eine Gattung gram-positiver, aufgrund ihrer unregelmäßigen Teilungsebene in Haufen gelagerter Kokken, die im Falle der Spezies *S. aureus* zahlreiche Pathogenitätsfaktoren aufweisen.

Dazu zählt unter anderem die Polysaccharidkapsel, die das Bakterium vor der Phagozytose durch Makrophagen schützt. In dieser Kapsel befindet sich das Protein A, welches an den Fc-Teil von Antikörpern bindet und so eine für die Phagozytose nötige effektive Opsonierung verhindert. Auf diese Weise erkennen die Makrophagen den Fc-Teil nicht und die Phagozytose wird verhindert.

Neben dem Protein A verfügen die fakultativ intrazellulären Staphylokokken über weitere Pathogenitätsfaktoren. So können sie mit Hilfe von Fibronectin-bindenden Proteinen an Integrin binden und über einen Zipper-Mechanismus in die Zellen eindringen. Dieser Mechanismus ist nicht nur für die Persistenz der Erreger von Bedeutung, sondern begünstigt auch die Entstehung der Sepsis und von Krankheiten wie der Endokarditis.

Die Koagulase wird, wie auch der Clumping-Faktor (an Zellwand gebundene Koagulase), zum Nachweis von *S. aureus* herangezogen. Koagulase bindet an

Prothrombin, aktiviert dieses und führt so zur Fibrinausfällung. Das von einem Fibrinwall (aus körpereigenen Proteinen) umgebene Bakterium kann durch Antikörper nicht mehr erkannt werden.

Weitere Pathogenitätsfaktoren sind bakterielle Enzyme wie Hyaluronidase, DNase und Lipase. Diese Enzyme lysieren interzelluläres Bindegewebe und das Parenchym. So begünstigen sie die Ausbreitung im Gewebe.

Leukocidin ist ein porenbildendes Toxin, das zelluläre Bestandteile des Immunsystems (Makrophagen und Granulozyten) zerstört. So wird die Elimination des Bakteriums verhindert und die Entwicklung von pyogenen Infektionen gefördert. Neben diesen Pathogenitätsfaktoren können Staphylokokken auch verschiedene Toxine bilden, die dann zu entsprechenden Krankheitsbildern führen. Hier seien exemplarisch nur Enterotoxine, Exfoliatine und das Panton-Valentine-Leukocidin genannt. (Hahn et al. 1999)

Die Resistenz der Staphylokokken gegen Beta-Lactam-Antibiotika beruht auf zwei Resistenzmechanismen. Der größere Teil der klinischen Staphylokokken-Isolate (>80%) bildet Penicillinase (Geiss et al. 2004). Die Penicillinase ist ein Enzym, das die herkömmlichen Penicilline aber auch Amino- und Ureidopenicilline inaktiviert. Methicillin und Oxacillin sind Penicillinase-feste Penicilline und behalten daher ihre Wirkung.

Ein Penicillinase-bildender *S. aureus* ist nicht als MRSA zu bezeichnen, solange er noch Methicillin-sensibel ist.

MRSA sind Staphylokokken mit einer sehr ausgeprägten Antibiotikaresistenz. Sie besitzen den zweiten Resistenzmechanismus, die so genannte Methicillin-Resistenz. Diese ist durch eine Resistenzdeterminante (*mec*), bestehend aus einem *mecA*-Gen und zwei regulatorischen Einheiten verursacht. Es handelt sich um zusätzliche chromosomale DNA, die als mobiles genetisches Material definiert ist und in einem nur bei Methicillin-resistenten Staphylokokken vorkommenden zusätzlichen genetischen Element *SCCmec* (Staphylococcus cassette chromosome *mec*) lokalisiert ist (Hiramatsu et al. 2002 / Ito et al. 2001) Das *mecA*-Gen kodiert für das Penicillin-bindende Protein PBP2a. Beta-Lactam-Antibiotika binden kovalent und irreversibel an Penicillinbindepoteine der Staphylokokken. In der Folge kommt es zur Störung der Mureinsynthese und die bakterielle Zellwand wird instabil. Bei MRSA kann PBP2a die essentiell-

le Funktion der Zellwandsynthese übernehmen, da es eine ungefähr 1000fach geringere Bindungsaffinität zu Beta-Lactam-Antibiotika hat. So bleibt die Zellwandsynthese intakt und die Staphylokokken sind resistent gegen alle Antibiotika dieser Substanzgruppe (Chambers, 1997/ Labischinski, 1992), so auch gegen Cephalosporine und Carbapeneme.

Bei Methicillinresistenz kommen insbesondere Vancomycin, Teicoplanin, Rifampicin, Fusidinsäure, Fosfomycin, Cotrimoxazol, Tetrazykline, Linezolid und Daptomycin als Reserveantibiotika in Frage (Boyce, 2001). Sie sollten entsprechend dem Antibiogramm angewendet werden.

MRSA ist nicht gleich MRSA. Man unterscheidet im Krankenhaus erworbenen Methicillin-resistenten *S. aureus* (*hospital-acquired* oder ha-MRSA) von ambulant erworbenem *S. aureus* (*community-acquired* oder ca-MRSA). Außerdem gibt es den bei Nutztieren auftretenden „livestock associated MRSA“ (la-MRSA). Bei stationären Patienten tritt am häufigsten der ha-MRSA auf. Meist bieten die Patienten einen oder mehrere Faktoren des vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Risikoprofils (Kipp et al. 2004):

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese oder aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz
- Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (länger als drei Tage) in den letzten zwölf Monaten
- Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben
- Patienten, die während eines stationären Aufenthalts Kontakt zu MRSA-Trägern hatten, zum Beispiel bei Unterbringung in demselben Zimmer
- Patienten mit zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren: chronische Pflegebedürftigkeit, Antibiotikatherapie in den letzten sechs Monaten, liegende Katheter, zum Beispiel Harnblasenkatheter oder PEG-Sonde, Dialysepflichtigkeit, Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen, Brandverletzungen.

Über ca-MRSA wurde erstmal 1990 in West-Australien berichtet (Coombs et al. 2006). Dieser MRSA ist nicht mit den Risikofaktoren assoziiert, die oft bei Patienten mit ha-MRSA beobachtet werden. Meist tritt ca-MRSA bei jungen, gesun-

den Patienten auf und löst häufiger klinisch manifeste Infektionen aus als ha-MRSA (Naimi et al. 2001). Die meisten Erkrankungen, die mit ca-MRSA assoziiert sind, sind Haut- oder Weichteilinfektionen (Lode et al. 2010/ Gastmeier, 2010/ Boyle-Vavra et al. 2007). Betroffene Patienten waren in dem Jahr vor der Erkrankung nicht in einer Pflegeeinrichtung und haben sich keinem medizinischen Eingriff unterzogen, wie z.B. einer Operation. Das aggressivere Verhalten der ca-MRSA kann damit zusammenhängen, dass ca-MRSA mehr Toxine produziert als der ha-MRSA. Zu nennen ist insbesondere das Panton-Valentin-Leukocidin, ein Zytotoxin, das unter anderem Gewebnekrosen auslösen kann (Lina et al. 1999). Bisher spielen ca-MRSA in Europa eine untergeordnete Rolle. Die Inzidenz liegt zurzeit unter 1% (Navarro, 2008)

Neben dem ha-MRSA und dem ca-MRSA bildet der la-MRSA die dritte, relativ neue Gruppe von MRSA. Der la-MRSA tritt hauptsächlich im Zusammenhang mit landwirtschaftlicher Nutztierhaltung auf und hier am häufigsten bei Schweinen. Umgangssprachlich wird er daher auch als „Schweine-MRSA“ bezeichnet. Erstmals wurde er 2003 in den Niederlanden festgestellt (Voss et al. 2005). MRSA bei Tieren kommt in gleicher Weise vor wie beim Menschen. Sie können mit MRSA lediglich kolonisiert sein oder MRSA-Infektionen entwickeln. Eine Übertragung vom Tier auf den Menschen wird in den letzten Jahren vermehrt berichtet (van Loo et al. 2007).

1.2.1. Klinik

Man muss hier zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden. Ca. 20% der Bevölkerung sind dauerhaft und ca. 60% intermittierend mit *S. aureus* besiedelt (Kluytmans et al. 1997). Häufig sind das Vestibulum nasi, teilweise auch die Leisten oder die Axilla betroffen. Eine Reihe individueller Faktoren beeinflussen das z.T. sehr unterschiedliche Besiedlungsmuster. Dazu zählen Faktoren wie Alter, Geschlecht, genetische Faktoren (HLA-Muster), Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, chronische Ekzeme, atopische Diathese) oder Hospitalisierung. Zwischen 70 und 90% der Patienten mit atopischer Dermatitis zeigt eine Kolonisation der Haut mit *S. aureus* (Forte et al. 2000/ Nishijima et al. 1997).

Die Bakterien besiedeln die Haut ohne Infektionszeichen. Die Kolonisation besitzt zunächst keinen Krankheitswert. Träger von MRSA, also Personen, die bereits nasal oder andernorts eine MRSA-Kolonisation aufweisen, sind deutlich häufiger von einer Infektion betroffen (Wertheim et al. 2005). Bei sinkender Immunkompetenz steigt das Risiko, dass sich aus einer Kolonisation eine Infektion entwickelt. Eine Infektion kann zum einen exogen (durch Übertragung von anderen Personen) zum anderen aber auch endogen (vom Patienten selbst ausgehend) verursacht sein.

Staphylokokkeninfektionen der Haut werden praktisch immer durch *S. aureus* verursacht. Hier zu nennen sind z.B. Abszesse, Hordeola, Furunkel und Karbunkel bis hin zur großblasigen Form der Impetigo contagiosa, follikulären staphylogenen Pyodermien oder auch dem durch Staphylokokkentoxin ausgelösten Lyell-Syndrom.

Im Krankenhaus kann MRSA – wie andere Mikroorganismen – von Patient zu Patient, von Patient zu Personal und auch vom Personal zum Patienten übertragen werden. Der wichtigste Übertragungsweg ist hier über die Hände. Das gilt besonders auch für die MRSA-Übertragung. Der Kontakt mit dem Nasen-Rachenraum oder den entsprechenden Sekreten sind die Hauptursache für die Kontamination der Hände, auch der Kontakt zu kolonisierten und infizierten Wunden spielt eine bedeutende Rolle. Für die aerogene Übertragung gibt es derzeit keine Belege; diese ist aber im Zusammenhang mit der Aufwirbelung von Staphylokokken beladenen Hautschuppen theoretisch denkbar (Solberg, 2000).

Besonders problematisch ist der steigende Anteil der resistenten Staphylokokken, bedingt durch den Selektionsdruck, der durch den Einsatz von Antibiotika auf die Bakterien ausgeübt wird.

Resistente Mikroorganismen können Infektionen verursachen und dadurch ein schwerwiegendes medizinisches Problem darstellen. Therapeutische Möglichkeiten sind begrenzt. Es müssen so genannte Reserveantibiotika eingesetzt werden. Dieser Einsatz ist mit hohen Kosten verbunden und führt häufiger zu Nebenwirkungen. Die Resistenzentwicklung der Erreger gegenüber Antibiotika schreitet in den letzten Jahren deutlich voran. Penicillin wurde in den sechziger Jahren durch die Penicillinase-festen Substanzen Methicillin, Oxacillin und Flucloxacillin ersetzt, doch traten hier bereits nach kurzer Zeit vereinzelte

MRSA-Stämme auf. Seit Beginn der 1990er Jahre haben sich diese weltweit verbreitet (Enright et al. 2002).

1.2.2. Epidemiologie

Die ersten Methicillin-resistenten *S.-aureus*-Isolate wurden 1961 in Großbritannien beschrieben (Brumfit et al. 1989).

In den letzten Jahren gab es weltweit einen deutlichen Anstieg der MRSA-Prävalenz. Besonders auffällig sind die zum Teil großen Unterschiede der MRSA-Prävalenz zwischen Staaten, deren Gesundheitswesen im Niveau vergleichbar sind.

In Europa zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle: Die skandinavischen Länder wie z.B. Schweden oder Dänemark wie auch die Niederlande haben eine relative MRSA-Prävalenz von ca. 1% (Häufigkeit von MRSA bezogen auf alle invasiven *S.-aureus*-Isolate), in Italien, Belgien, Portugal, Spanien und Griechenland herrscht dagegen eine Prävalenz von z.T. deutlich über 25 % (Tiemersma et al. 2004). In Deutschland wurde die MRSA-Prävalenz 2005 mit 20,7% (Kipp et al. 2004) angegeben und liegt damit im europäischen Mittelfeld. Allerdings gibt es innerhalb Deutschlands große regionale Unterschiede, Unterschiede zwischen verschiedenen Kliniken und selbst zwischen den einzelnen Abteilungen der Kliniken.

Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass die MRSA-Prävalenz direkt mit dem Antibiotikaverbrauch korreliert. So haben die Niederlande zum Beispiel einen relativ geringen Antibiotikaverbrauch wie auch eine niedrige MRSA-Prävalenz, während Länder wie Frankreich, Belgien oder Spanien einen hohen Antibiotikaverbrauch und eine hohe MRSA-Prävalenz haben (Harbarth et al. 2001).

1.3. Genotypisierung (*spa*-Typisierung/PFGE)

Wie alle Organismen können auch Bakterien einer Genotypisierung unterzogen werden. Die dabei erzeugten „genetischen Fingerabdrücke“ erlauben es, die genetische Verwandtschaft zwischen einzelnen Bakterienstämmen zu bestimmen. Zur Genotypisierung von *S. aureus* (einschließlich MRSA) werden heute am häufigsten die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) und die Sequenzierung eines Teils des Protein-A-Gens (*spa*-Typisierung) verwendet. Die *spa*-Typisierung, die auf den Polymorphismus der hypervariablen X-Region des *spa*-Gens zurückgreift, erleichtert die Vergleichbarkeit einzelner MRSA-Isolate und ermöglicht den Aufbau eines internationalen Datennetzwerks (Strommenger et al. 2008/ Friedrich et al. 2008). Ziel solcher molekularer Typisierungsverfahren ist es auch, einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen verschiedenen MRSA-Isolaten zu ermitteln (Frénay et al. 1996).

Die PFGE wird oft noch als Goldstandard der MRSA-Typisierung betrachtet. Das Staphylokokken-Genom wird hierbei durch Restriktionsenzyme in Fragmente gespalten, die dann entsprechend ihrer Länge in einem Agarosegel aufgetrennt werden. Die einzelnen Fragmente hinterlassen so verschiedene Bandenmuster. So entsteht ein genetischer Fingerabdruck des MRSA-Stammes.

1.4. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird die Epidemiologie von MRSA im Universitätsklinikum Düsseldorf analysiert und interpretiert. Hierzu werden Daten der klinikinternen Datenbank ausgewertet. Im Fokus der Untersuchung steht vor allem die Verteilung der verschiedenen Genotypen (*spa*-Typen). Häufungen oder Übertragungen lassen sich durch die *spa*-Typisierung detektieren und vergleichen. Mit der Auswertung der MRSA-Datenbank soll ein Überblick über die MRSA-Situation im betrachteten Universitätsklinikum im Vergleich zur internationalen MRSA-Situation gegeben werden.

Es soll betrachtet werden, ob das Vorkommen von MRSA eine Regelmäßigkeit aufweist.

Mit Hilfe der *spa*-Typisierung wird der Frage nachgegangen, ob es innerhalb verschiedener Patientengruppen spezifische Verteilungsmuster gibt. Zeigen *spa*-Typen ein gehäuftes Vorkommen in den einzelnen Fachrichtungen oder lässt sich womöglich ein *spa*-Typ mit einer bestimmten Aufnahmediagnose korrelieren?

Außerdem wird untersucht, ob man durch die *spa*-Typisierung eine Unterscheidung zwischen mitgebrachten oder nosokomial erworbenen MRSA-Fällen treffen kann.

Die Verteilung der *spa*-Typen in den verschiedenen Altersgruppen sowie eine mögliche signifikante Häufung von *spa*-Typen in positiven Blutkulturen werden betrachtet.

Ein weiterer Teil der Analyse beschäftigt sich mit der Übertragung von MRSA von einem Patienten auf den anderen. Wie hoch sind die Übertragungsraten? MRSA-Indexpatienten und ihre Kontaktpatienten werden erfasst, und es wird geschaut, ob die Kriterien einer Übertragung erfüllt sind.

In einem weiteren Abschnitt wird untersucht, ob der bei einem Patienten nachgewiesene *spa*-Typ über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr persistiert. Es gibt Patienten, bei denen nach einem positiven MRSA-Abstrich in einem Abstand von mindestens einem Jahr ein weiterer Abstrich entnommen wurde und erneut eine *spa*-Typisierung durchgeführt wurde. Diese 50 Patienten werden gezielt daraufhin untersucht, ob sich der *spa*-Typ geändert hat oder ob er persistiert.

Abschließend wird untersucht, ob sich die allgemeine Verteilung von typischen ha-MRSA, ca-MRSA und la-MRSA im Universitätsklinikum Düsseldorf wiederfindet.

2. Material, Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Betrachtung der internen MRSA-Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die dort archivierten Daten wurden zusammengetragen und ausgewertet. Alle im Zweijahreszeitraum 2007 bis 2008 eruierten MRSA-Fälle wurden in der Arbeit berücksichtigt. Um Häufungen oder Übertragungen zu dokumentieren wurden die MRSA-Isolate einer *spa*-Typisierung zugeführt.

Die Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf liegt unter der *Studiennummer 4809* vor.

2.1. MRSA-Datenbank des Universitätsklinikums

Die MRSA-Datenbank des Universitätsklinikums besteht seit 2006. In den letzten Jahren wurde sie weiter gepflegt, und so konnte in dieser Arbeit auf einen vollständigen Datensatz der Jahre 2007 und 2008 zurückgegriffen werden. Bei stationären Aufnahmen wurde ein MRSA-Screening, risikobasiert nach den Vorgaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) durchgeführt (RKI, 2008); auf den Intensivstationen bei jeder Neuaufnahme.

Nach den Vorgaben des RKI sollen Patienten, die die nachfolgend aufgeführten Risikofaktoren aufweisen, möglichst eine Woche vor der stationären Aufnahme, spätestens aber innerhalb der ersten 48h des stationären Aufenthaltes, auf MRSA gescreent werden (RKI, 2009):

1. Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese; diese Patienten werden bei Aufnahme zunächst isoliert, bis eine MRSA-Kolonisation/-Infektion ausgeschlossen ist,
2. Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz,
3. Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten,

4. Aufenthalt auf einer Intensivstation in den vorangegangenen 12 Monaten,
5. Patienten, die direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben,
6. Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt (>12h) zu MRSA-Trägern hatten (z. B. bei Unterbringung im selben Zimmer),
7. Patienten mit zwei oder mehr der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - chronische Pflegebedürftigkeit,
 - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden sechs Monaten,
 - liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde),
 - Dialysepflichtigkeit,
 - Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen,
 - Brandverletzungen.

Ein mikrobiologisches Screening umfasst in der Regel

- Abstriche der Nasenvorhöfe (rechts/links) und des Rachens und ggf.
- Abstriche von vorhandenen Wunden (einschließlich ekzematöse Hautareale, Ulcera)

Konnte MRSA nachgewiesen werden, wurden die Patientendaten bei Erstnachweis in die Datenbank eingegeben. Jeder stationäre Aufenthalt wurde registriert. Die Angaben über einzelne mikrobiologische Untersuchungen wurden nicht in der Datenbank vermerkt; diese findet man übersichtlich in *MEDAT*, dem elektronischen Patientenverwaltungssystem des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, in dem Untersuchungsergebnisse der Patienten gespeichert sind.

2.1.1. Erfasste Daten und Definitionen

Die MRSA-Datenbank enthält wichtige Angaben der registrierten MRSA-Patienten. Um die Daten auswerten zu können war es nötig, sie in ein einheitliches System zu übertragen. So wurde eine Excel-Tabelle mit allen relevanten Informationen angelegt. Ein großer Teil der verwendeten Daten stammt aus der

MRSA-Datenbank, ein anderer Teil aus *MEDAT*. Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben:

- **Patientenidentifikationsnummer und MRSA-Identifikationsnummer:** Mit diesen Angaben ist jeder einzelne MRSA-Fall individualisiert, und es kann nicht zur Verwechslung oder doppelten Zählung kommen. Für die weitere Auswertung waren diese Angaben jedoch uninteressant. Daher wurden diese Daten im weiteren Verlauf anonymisiert.
- **spa-Typ:** Für die Jahre 2007 und 2008 wurden insgesamt 56 verschiedene *spa*-Typen registriert. Die meisten waren nur bei einzelnen Patienten zu finden, andere waren häufiger.
- **Medizinische Disziplin:** Hier wurden insgesamt 13 verschiedene Fachrichtungen unterschieden. Erfasst wurden: Innere, Chirurgie, Neurologie, Neurochirurgie, HNO, Urologie, Gynäkologie, Dermatologie, Pädiatrie, Orthopädie, Kieferklinik, Radiologie und Augenklinik.
- **Aufnahmediagnose:** Bei den Aufnahmediagnosen wurden die in *MEDAT* zuerst genannten Diagnosen berücksichtigt. Hierzu zählen insbesondere folgende Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen: koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen, Infektionen ohne HIV, maligne Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, chirurgische Erkrankungen ohne Trauma, urogenitale Erkrankungen, HIV-Infektionen und Trauma. Jede Diagnose, die keiner der vorher genannten Diagnosen zugeordnet werden konnte, wurde der Kategorie „sonstiges“ zugeordnet.
- **MRSA mitgebracht oder nosokomial erworben:** Ob ein MRSA von außerhalb des UKD „mitgebracht“ oder nosokomial erworben wurde, ist zeitlich definiert. War ein Abstrich, der innerhalb einer Woche vor oder 48 Stunden nach stationärer Aufnahme entnommen worden war positiv, galt der MRSA als „mitgebracht“. Zu einem späteren Zeitpunkt entnommene positive Abstriche wurden definitionsgemäß als „nosokomial erworbener MRSA“ dokumentiert. Als erworben galten auch Fälle, bei denen nicht eindeutig nachzuweisen war, ob MRSA mitgebracht worden war, der eindeutige Nachweis mittels Abstrich aber erst nach später als 48 Stunden nach Aufnahme erfolgte.

Diese Definition entspricht der 2007 und 2008 gültigen Definition des Krankenhaus-Infektion-Surveillance-Systems (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Im Jahre 2010 wurde diese Definition in folgender Weise modifiziert:

Mitgebrachter MRSA-Fall

MRSA Besiedlung oder MRSA Infektion war bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus bekannt (auch wenn nur mündlich mitgeteilt) oder Nachweis aus einem Material abgenommen innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme.

Nosokomialer MRSA-Fall

Aus einem während des Aufenthaltes im Krankenhaus (später als Tag drei) abgenommenen Untersuchungsmaterial wird erstmalig MRSA isoliert. Das gilt auch dann, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Besiedlung mit MRSA evtl. bereits bei Aufnahme vorlag, aber innerhalb der ersten drei Tage kein Untersuchungsmaterial abgenommen wurde und keine Nachweise von vorbehandelnden Krankenhäusern/Stationen/Ärzten vorliegen (NRZ 2010).

- **Kolonisation oder Infektion:** Unterschieden wurden ein positiver Abstrich ohne Infektionszeichen (=Kolonisation) und ein positiver Abstrich mit Infektionszeichen (=Infektion). Diese Einteilung traf der behandelnde Arzt und wurde in der Datenbank vermerkt. Die Kolonisationen waren mit 281 Patienten deutlich häufiger als die Infektionen mit 62 Patienten. In dieser Rubrik fehlten die Angaben allerdings häufig. Bei 938 Patienten wurden keine Eintragungen vorgenommen. In vielen Fällen ließ sich der Infektionsstatus vermuten. So konnten MRSA-positive Blutkulturen immer als Infektion eingestuft werden, während es sich bei positiven Nasen-Rachenabstrichen um Kolonisationen handelte.
- **Probenmaterial:** Das Probenmaterial umfasste folgende Kategorien: Abstrich des Nasen-Rachen-Raumes, sonstige Abstriche, Sputum / bronchoalveoläre Lavage / Trachealsekret, Gewebe, Wundabstrich, Blutkultur, Punktat und Urin. Die Abstriche des Nasen-Rachen-Raumes werden sehr zahlreich beim allgemeinen Screening auf MRSA verwendet und sind daher das Probenmaterial, welches der Untersuchung am häufigsten zu Grunde lag.

- **Blutkultur positiv:** Nur zum Teil wurden bei Patienten eine oder mehrere Blutkulturen entnommen. Waren diese MRSA-positiv, wurde das für die Auswertung in die Datensammlung übernommen. Z.T. wurde auch der MRSA-Erstnachweis aus der Blutkultur gewonnen.
- **Kontaktpatienten:** Kontaktpatienten sind Patienten, die gescreent werden, weil sie Kontakt mit einem Patienten hatten, bei dem später ein MRSA nachgewiesen wurde. Dieser Parameter wurde berücksichtigt, um die Übertragungsrate festzustellen. Bei den Kontaktpatienten handelte es sich um Patienten, die sich akzidentell länger als 12 Stunden mit einem MRSA-positiven Patienten in einem gemeinsamen Zimmer aufhielten. Bei kürzeren Kontaktzeiten in einem gemeinsamen Patientenzimmer wurde das Attribut „Kontaktpatient“ nicht dokumentiert.
- **Indexpatienten:** Indexpatienten sind MRSA-positive Patienten, zu denen ein Kontaktpatient Kontakt hatte (s.o.).
- **Erst- oder Folgeisolat:** Das Erstisolat ist der erste MRSA-Nachweis bei einem bestimmten Patienten. Falls bei diesem Patienten nachfolgend weitere MRSA-Isolate gewonnen wurden, wurden diese als „Folgeisolate“ bezeichnet. In der Regel wurde nur bei den Erstisolaten eine *spa*-Typisierung durchgeführt. Im Rahmen des Nachweises eines MRSA-Erstisolats wurde der Patient in die Datenbank aufgenommen. Prinzipiell gilt der Patient so lange als MRSA-positiv, bis nach einem Dekolonisationsversuch drei aufeinander folgende Abstriche negativ sind. Dennoch kann auch ein solcher Patient erneut zu einem MRSA-Fall werden, wenn im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts oder im Rahmen einer erneuten stationären Aufnahme ein weiteres MRSA-Folgeisolat gewonnen wird. Falls über ein Jahr nach der Typisierung erneut ein MRSA nachgewiesen wird, wird eine weitere *spa*-Typisierung durchgeführt. Dadurch war es möglich nachzuvollziehen, ob *spa*-Typen persistieren oder ob nach einiger Zeit ein *spa*-Typ-Wechsel stattfand.
- **Aufnahme- und Entlassdatum:** Diese Daten waren besonders wichtig, wenn während des Krankenhausaufenthalts ein Jahreswechsel stattfand. Ein MRSA-Fall wird nur für das Jahr gezählt, in dem er zuerst auftritt.

Ferner sind die Aufnahme- und Entlassdaten wichtig bei der Fragestellung der Übertragung (s. u.).

- **Untersuchungsdatum:** Das Untersuchungsdatum ist für die Definition von mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen von Bedeutung. Wie oben schon aufgeführt liegt die Unterscheidungsgrenze bei 48 h, ausschlaggebend ist das Datum des Abstrichs.

MRSA-Fälle: Man spricht im Zusammenhang mit MRSA-Patienten von Fällen. Ein MRSA-Patient ist bei jeder stationären Aufnahme ein Fall. Wird ein Patient also nach der Entlassung erneut stationär aufgenommen gilt er als neuer Fall. Ein MRSA-Fall wurde für das gesamte UKD gezählt. Bei einer hausinternen Verlegung von einer Station zu einer anderen wurde der Fall nicht erneut gezählt. Bei MRSA-positiven Patienten, die über den Jahreswechsel stationär lagen, galt der Fall nur einmal für das Jahr, in dem er zuerst auftrat, und wurde für das Folgejahr nicht berücksichtigt. Diese Definition deckt sich mit der Definition von KISS (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2010).

Übertragung: Eine Übertragung wurde angenommen, wenn zwischen zwei oder mehreren Patienten ein Kontakt >12h bestand (in der Regel bei gemeinsamer Belegung eines Patientenzimmers) und bei Index- und Kontaktpatient der identische *spa*-Typ nachgewiesen wurde. Eine Übertragung wurde weiterhin angenommen, wenn bei zwei oder mehreren Patienten der identische *spa*-Typ nachgewiesen wurde und sich die Patienten mit zeitlicher Überschneidung auf derselben Station befanden.

Schwierig war es, diese Definition bei Patienten mit häufigen *spa*-Typen wie t003, t032 und t264 anzuwenden, da hier eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, dass eine Häufung zufällig zustande kam, ohne dass eine tatsächliche Übertragung im Spiel war.

2.1.2. Zeitraum der Untersuchung

Die für diese Arbeit erhobenen Daten umfassen einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Jahre 2007 und 2008 waren die ersten beiden Jahre, für die ein vollständiger Datensatz in der Datenbank zur Verfügung stand. Frühere Jahre waren lückenhaft. Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 1281 MRSA-Fälle erfasst.

2.2. Datenauswertung mit SPSS

Zur Datenauswertung wurde die Statistiksoftware SPSS Statistics (Version 18) verwendet. Das Programm bietet nicht nur die Möglichkeit einer statistischen Datenberechnung sondern auch einer direkten Überführung der Daten in schematische Darstellungen.

2.3. MRSA-*spa*-Typisierung

Nachdem die von einem Patienten entnommenen Abstriche positiv auf MRSA getestet worden waren, wurde mittels Sequenzierung einer polymorphen Region des Protein-A-Gens des gewonnenen MRSA-Isolats der *spa*-Typ ermittelt.

2.3.1. DNA-Extraktion mit InstaGene™ Matrix

Die DNA wird aus frischen MRSA-Kolonien gewonnen, die nicht älter als ein Tag sind. Bei jedem Ansatz wird eine Positivkontrolle mitgeführt (Referenzstamm *S. aureus* ATCC 33592)

- InstaGene™Matrix (Fa. Bio-Rad) auf Magnetrührer, InstaGene™Matrix bindet Kationen, die den DNA-Abbau bewirken würden.
- 1000 µl HPLC-Wasser (Chromasolv®, Fa. Sigma-Aldrich) in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß geben und mit einer Öse ca. 2-3 Bakterienkulturen einrühren und mit dem Schüttler gut homogenisieren.
- 1 min bei 12.000 U/min zentrifugieren; Überstand abpipettieren und verwerfen.
- 200 µl InstaGene™Matrix mit 1000 µl-Pipette zum Sediment geben, kurz schütteln. Während des Schüttelns werden die Zellwände beschädigt und die DNA wird frei.
- 30 min bei 56° C inkubieren, 10 s kräftig schütteln, anschließend 8 min bei 100° C inkubieren, 10 s kräftig schütteln.

Die Inkubation bei 56° C dient der Zellyse und der Inaktivierung der DNase; die Inkubation bei 100° C dient der Denaturierung der DNA, der Inaktivierung aller Enzyme und der Denaturierung der restlichen Proteine.

- nach dem Schütteln 3 min bei 12.000 U/min zentrifugieren, Überstand (DNA) vorsichtig abpipettieren (ca. 100-150 µl) und in ein sauberes 0,5 ml Reaktionsgefäß geben.

Das Zentrifugieren dient der Separation von Matrix mit den Ionen und der DNA.

- 20 µl DNA für einen 50 µl PCR-Ansatz einsetzen (20 µl DNA + 30 µl Mastermix), restliche DNA bei -20° C einfrieren.

2.3.2. Gewinnung eines PCR-Produktes für die nachfolgende Sequenzierung

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgte nach den Angaben des Ridom StaphType Standardprotokolls (www.ridom.com).

Für die PCR werden eine Positivkontrolle mit extrahierter DNA eines Referenzstamms von *S. aureus*, eine Negativkontrolle mit HPLC-Wasser statt DNA und Proben mit extrahierter DNA der Patientenproben (MRSA) eingesetzt.

Kontrollen- und Probenansatz:

Der Probenansatz wird in einem PCR-Reinraum vorgenommen. Zwischen den jeweiligen Laboren dürfen keine Materialien transportiert werden. Diese müssen im Zwischenraum gewechselt werden. Gleiches gilt für den Arbeitskittel.

Für einen „Mastermix“-Ansatz:

18,5 µl HPLC-Wasser

0,5 µl AmpliTaq-DNA Polymerase (= 5 U/µl)

5 µl AmpliTaq (Fa. life technologies) Reaktionspuffer (10-fach konzentriert)

Der Puffer stellt die geeignete chemische Umgebung für die Taq-Polymerase sicher

2 µl Primer forward (Konzentration: 10 pmol/µl)

2 µl Primer reverse (Konzentration: 10 pmol/µl)

2 µl dNTP-Mix (aus jeweils 2,5 nM)

Die Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTP) sind die Bausteine für die zu synthetisierenden DNA-Stränge

Alles wird in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß gegeben und danach geschüttelt.

Je nach Anzahl der Proben wird ein Vielfaches des oben angegebenen Probenansatzes hergestellt.

Im PCR-Reinraum werden 30 µl des Ansatzes in die PCR-Reaktionsgefäße (0,2 ml) pipettiert, dazu kommen im Labor jeweils 20 µl des DNA- Template.

2.3.3. Ablauf der PCR im Thermocycler

Die PCR ist ein Verfahren, bei dem ein durch zwei Primer definierter Abschnitt der DNA, in mehreren Zyklen, durch ein Enzym (Polymerase) in vitro amplifiziert wird. Das geschieht im Thermocycler. Die PCR umfasst 20-40 Zyklen, wo-

bei jeder Zyklus in drei Schritten verläuft. Der Thermocycler temperiert die Reaktionsgefäße exakt für jeden Schritt.

Der erste Schritt ist die Denaturierung. Dabei werden die Reaktionsgefäße auf ca. 95° C erhitzt, um die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden DNA-Strängen und auch zwischen den schon angelagerten Primern zu trennen. Ziel ist es, dass nur Einzelstränge vorliegen.

Der zweite Schritt ist das Annealing (= Hybridisierung der Primer). Die benötigte Temperatur liegt etwa 5-10° C unter dem Schmelzpunkt der jeweiligen Primersequenz und ist abhängig sowohl von der Basenzusammensetzung (hoher GC-Gehalt = hohe Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen) als auch von der Länge der Primer. Sie muss primerspezifisch gewählt werden und liegt meist zwischen 40° C und 70° C.

Die Temperatur wird ca. 30 sec gehalten, um das Anlagern des Primers genau zu gewährleisten. Ist die Temperatur zu niedrig, lagern sich die Primer möglicherweise an eine nicht ganz komplementäre DNA-Sequenz an. Es entsteht ein unspezifisches Produkt. Ist die Temperatur zu hoch, führt dies zu einer so hohen Primeraktivität, dass keine korrekte Anlagerung erfolgt und es somit zu keiner oder nur einer ineffizienten Produktbildung kommt.

Der dritte Schritt ist die DNA-Synthese. Dabei verlängert die DNA-Polymerase die Primer am freien 3'-OH-Ende mit Hilfe der Desoxyribonukleosidtriphosphate. Die Primer werden nicht wieder abgelöst, sie bilden den Anfang des neuen DNA-Strangs.

Die Taq-Polymerase ist die DNA-Polymerase des bei etwa 70° C in einer heißen Quelle lebenden Bakteriums *Thermus aquaticus* (*Taq*). Die Ursache für die enorme Hitzestabilität der *Taq*-Polymerase ist das Vorhandensein eines mutierten Hitzeschockproteins, welches sich von ähnlichen Proteinen anderer Bakterien durch den Austausch zweier Aminosäuren unterscheidet. Thomas Brock und Hudson Freeze isolierten die *Taq*-Polymerase erstmals 1969. (Perl D et al. 2000)

Thermostabile DNA-Polymerasen haben ihr Temperaturoptimum meist bei 70-72° C. Der Vorteil ihrer Verwendung ist auch, dass sie zu Beginn der PCR nur

einmal zugesetzt werden müssen und auch bei den hohen Temperaturen - zur Denaturierung der DNA - stabil bleiben.

Mit den neuen DNA-Doppelsträngen ist der erste Zyklus beendet und ein neuer Zyklus beginnt. Die PCR dauert etwa 20-40 Zyklen, danach ist das Ausgangsmaterial unter optimalen Bedingungen um den Faktor 10^6 - 10^{12} vervielfältigt. Die DNA weniger Zellen ist demnach für eine PCR ausreichend.

2.3.4. Detektion der Amplifikationsprodukte

Der Nachweis der amplifizierten DNA erfolgt durch Agarosegelelektrophorese und Ethidiumbromidfärbung. Das dient der Kontrolle, ob die PCR funktioniert hat.

Das Agarosegel wird bestückt mit maximal 9 Proben, einer positiven Kontrolle, einer negativen Kontrolle und einem DNA-Ladder-Marker 100 bp.

Das Gel mit dem Einsatz in die mit TBE-Puffer (**T**ris(hydroxymethyl)-aminomethan, **B**orat (Salz der Borsäure), **EDTA** (Ethylendiamintetraessigsäure)) gefüllte Elektrophoresekammer legen und mit TBE-Puffer so auffüllen, dass sich der Flüssigkeitsspiegel etwa 5 mm über der Geloberfläche befindet.

Kleines Gel, je Probe

2,5 µl Orange G (die Färbung wird in den Deckel von 0,5 ml Reaktionsgefäßen pipettiert)

2,5 µl PCR-Produkt (in das Reaktionsgefäß pipettiert)

beides wird durch kurzes Zentrifugieren gemischt und in die Geltaschen gefüllt. Vom DNA-Ladder-Marker 5µl in eine Geltasche pipettieren.

Auftragsschema:

1.-9. Tasche:

Proben

10. Tasche:

Positivkontrolle (S.aureus ATCC 33592)

11. Tasche: Negativkontrolle (HPLC-Wasser)
12. Tasche: DNA-Ladder-Marker

An das Gel wird ein elektrisches Feld mit der Stärke 115-135 V angelegt. Das Prinzip der Elektrophorese beruht auf der Wanderung geladener Teilchen in einem elektrischen Feld. Die DNA ist durch die negativ geladenen Phosphatreste ein Anion und wandert damit zur Anode. Das Agarosegel, durch das die DNA-Fragmente hindurch wandern, sorgt für die Auftrennung nach Größe der Fragmente. Je kürzer ein Fragment, desto länger seine Laufstrecke. Fragmente ähnlicher Länge bilden Banden aus. Das entstehende Bandenmuster ist typisch für die Herkunft der DNA. Es zeigt Parallelen zur Positivkontrolle von *S. aureus*. Unter UV-Licht werden digitale Gelfotos angefertigt. Die Ethidiumbromidfärbung wird nur unter dem UV-Licht sichtbar. So wird der Nachweis über die PCR dokumentiert.

2.3.5. Aufreinigung von PCR-Produkten für die Sequenzierung

PE-Gebrauchspuffer ansetzen: zu einem Fläschchen PE-Puffer (6 ml) 24 ml 96% igen Ethanols geben.

- 250 μ l PBI-Puffer mit 50 μ l PCR-Produkt in einem 1,5 ml Reaktionsgefäß mischen und 1 min stehen lassen.
- Gemisch in ein Filtergefäß geben, bei 13.000 U/min zentrifugieren; Zentrifugat verwerfen, Filterteil wieder in das Gefäß zurückgeben.
- 750 μ l PE Puffer auf den Filter pipettieren und 1 min bei 13.000 U/min zentrifugieren; Zentrifugat verwerfen, das Filterteil wieder in das Gefäß zurückgeben und nochmals 1 min bei 13.000 U/min zentrifugieren. Das Filterteil entnehmen und in ein neues 1,5 ml Reaktionsgefäß geben.
- 30 μ l EB-Puffer genau auf die Filtermitte geben, 1 min stehen lassen.
- 1 min bei 13.000 U/min zentrifugieren.

Das entstandene Zentrifugat ist das aufgereinigte PCR-Produkt für die Sequenzierung.

2.3.6. Sequenzierung und Auswertung von PCR-Produkten

Die Sequenzierung dient der Identifizierung des genetischen Codes der vervielfältigten DNA-Abschnitte. Anhand dieser Genabschnitte können die Isolate verschiedenen Stämmen zugeordnet werden.

Das für den Pathogenitätsfaktor Protein A kodierende *S. aureus* Protein A-Gen (*spa*) besitzt die polymorphe Region X. Diese Region wird amplifiziert und sequenziert. Die einzelnen Repeats werden durch eine genau definierte Abfolge von Basenpaaren gebildet. Die Abfolge und Anzahl der Repeats kann dann einem *spa*-Typen zugeordnet werden. Der Ridom SpaServer ist eine große Datenbank, in der Repeats und *spa*-Typen gespeichert sind. Hier können die Ergebnisse international verglichen werden.

Die Sequenzierung bietet durch die Bestimmung der *spa*-Typen die Möglichkeit, eine Aussage über die Herkunft, die epidemiologische Ausbreitung und die Häufung oder Übertragung verschiedener Stämme zu treffen (H. M. Frénay et al. 1996)

3. Ergebnisse

Die in der Arbeit zusammengetragenen Daten werden im Hinblick auf verschiedene Aspekte betrachtet. Zuerst wird ein Überblick über die Häufigkeiten der erfassten Parameter gegeben. Im Anschluss werden die Daten dann mit den im Untersuchungszeitraum nachgewiesenen spa-Typen in Zusammenhang gebracht.

3.1. Häufigkeiten der erfassten Parameter

Zu Beginn werden die Häufigkeiten erhoben, ohne eine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern und den verschiedenen spa-Typen zu suchen.

3.1.1. MRSA-Fälle 2007 und 2008

Im Jahr 2007 gab es im UKD 337.970 Patiententage. Für dieses Jahr wurden 534 MRSA-Fälle erfasst. Die Gesamt-Inzidenzdichte wird angegeben als die Anzahl der MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage. Das ergibt eine Gesamt-Inzidenzdichte von 1,61 MRSA-Fällen pro 1.000 Patiententage. Gemäß den Vorgaben des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen galten von den 534 erfassten MRSA-Fällen 406 als „mitgebracht“ und 128 als „nosokomial erworben“.

Die Inzidenz der nosokomialen MRSA-Fälle lag für 2007 bei 0,38 pro 1.000 Patiententage.

Im Jahr 2008 stieg die Anzahl der MRSA-Fälle. Auf insgesamt 335.359 Patiententagen entfielen 747 MRSA-Fälle. Die Gesamt-Inzidenz lag bei 2,23 MRSA-Fällen pro 1.000 Patiententagen. Die Anzahl der mitgebrachten MRSA-Fälle erhöhte sich mit 635 deutlich, dagegen war die Anzahl der erworbenen Fälle mit

112 rückläufig. Die Inzidenz der nosokomialen MRSA-Fälle nahm ab und betrug 0,33 MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage.

In beiden Jahren war die Anzahl der mitgebrachten MRSA-Fälle deutlich höher als die Anzahl der nosokomial erworbenen MRSA-Fälle. (Abbildung 1: Vergleich mitgebrachte und nosokomial erworbene MRSA-Fälle für die Jahre 2007 und 2008).

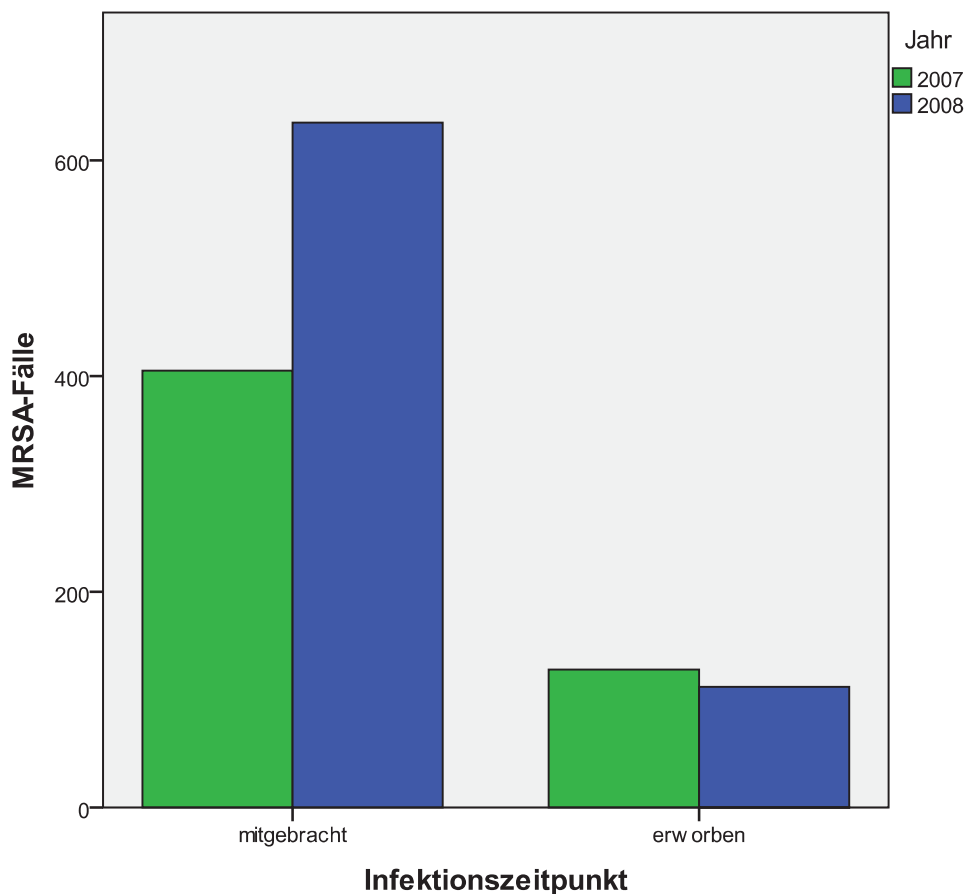


Abb. 1: Vergleich mitgebrachte und nosokomial erworbene MRSA-Fälle

Nicht alle MRSA-Fälle bieten das Bild einer MRSA-Infektion. So kann unterschieden werden zwischen einer MRSA-Infektion und einer MRSA-Kolonisation. Die Zuordnung trifft der behandelnde Arzt. Bei einer großen Zahl von Patienten fehlte diese Angabe. Die Daten boten hier nur einen Anhaltspunkt und konnten auf Grund der fehlenden Angaben nicht eindeutig analysiert werden.

Für 2007 wurden von 534 MRSA-Fällen 33 Infektionen und 134 Kolonisationen erfasst. Bei 367 Fällen fehlte die Angabe. Bei 747 MRSA-Fällen im Jahr 2008

waren es 29 Infektionen und 147 Kolonisationen. Hier gab es bei 571 Fällen keine Angaben.

Trotz der fehlenden Angaben liegen die Häufigkeiten der beiden Jahre sehr nah beieinander. Die Anzahl der Kolonisationen übersteigt die Anzahl der Infektionen deutlich. (Abbildung 2: Vergleich Kolonisation und Infektion)

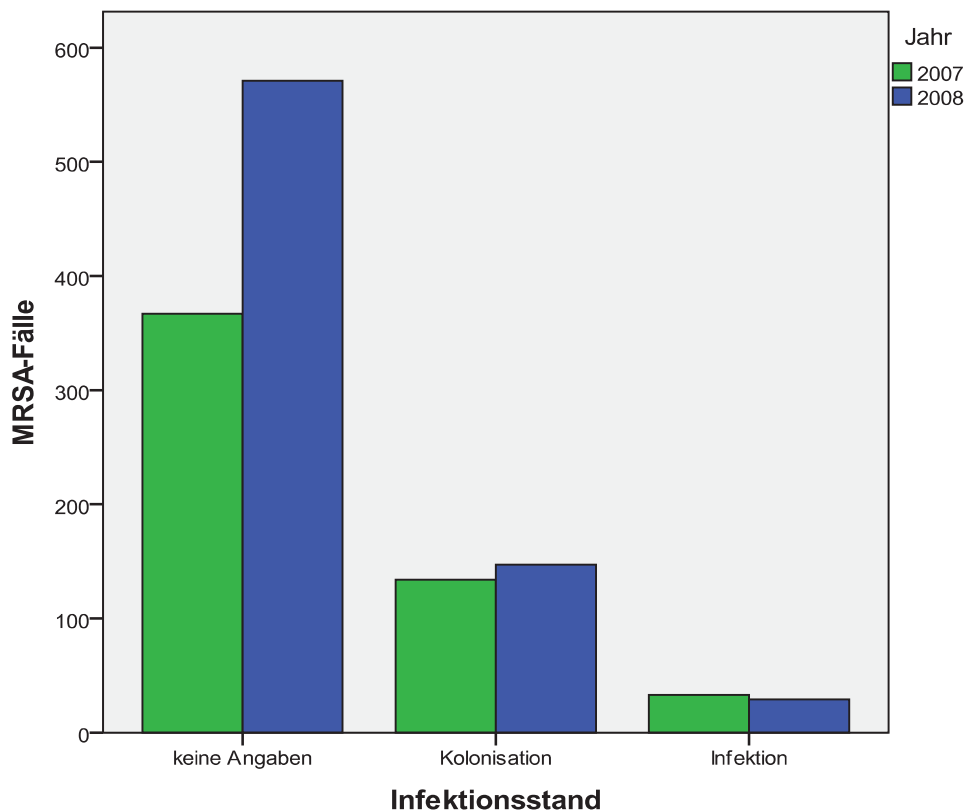


Abb. 2: Vergleich Kolonisation und Infektion

3.1.2. *spa*-Typen

Im Untersuchungszeitraum wurden im Uniklinikum insgesamt 57 verschiedene *spa*-Typen registriert. Die einzelnen *spa*-Typen kamen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit vor. Seltenerer *spa*-Typen, wie zum Beispiel t4129 oder t3819 wurden zum Teil nur ein einziges Mal registriert. Die drei häufigsten *spa*-Typen sind

t003 bei 215 Patienten, t032 bei 115 Patienten und t264 bei 58 Patienten, das entspricht für t003 24,0%, für t032 12,6% und für t264 6,2%.

Auch hier gab es einige Fälle, bei denen kein *spa*-Typ ermittelt wurde. Gab es bei diesen Patienten einen MRSA-Nachweis mit Angabe des *spa*-Typs und dieser Fall betrug \leq ein Jahr zum Fall ohne *spa*-Typ-Angabe, so wurde der bekannte *spa*-Typ vorausgesetzt.

Abbildung 3 (Häufigkeitsverteilung der *spa*-Typen) wird hier gezeigt, um einen Eindruck über die Anzahl der verschiedenen *spa*-Typen zu vermitteln.

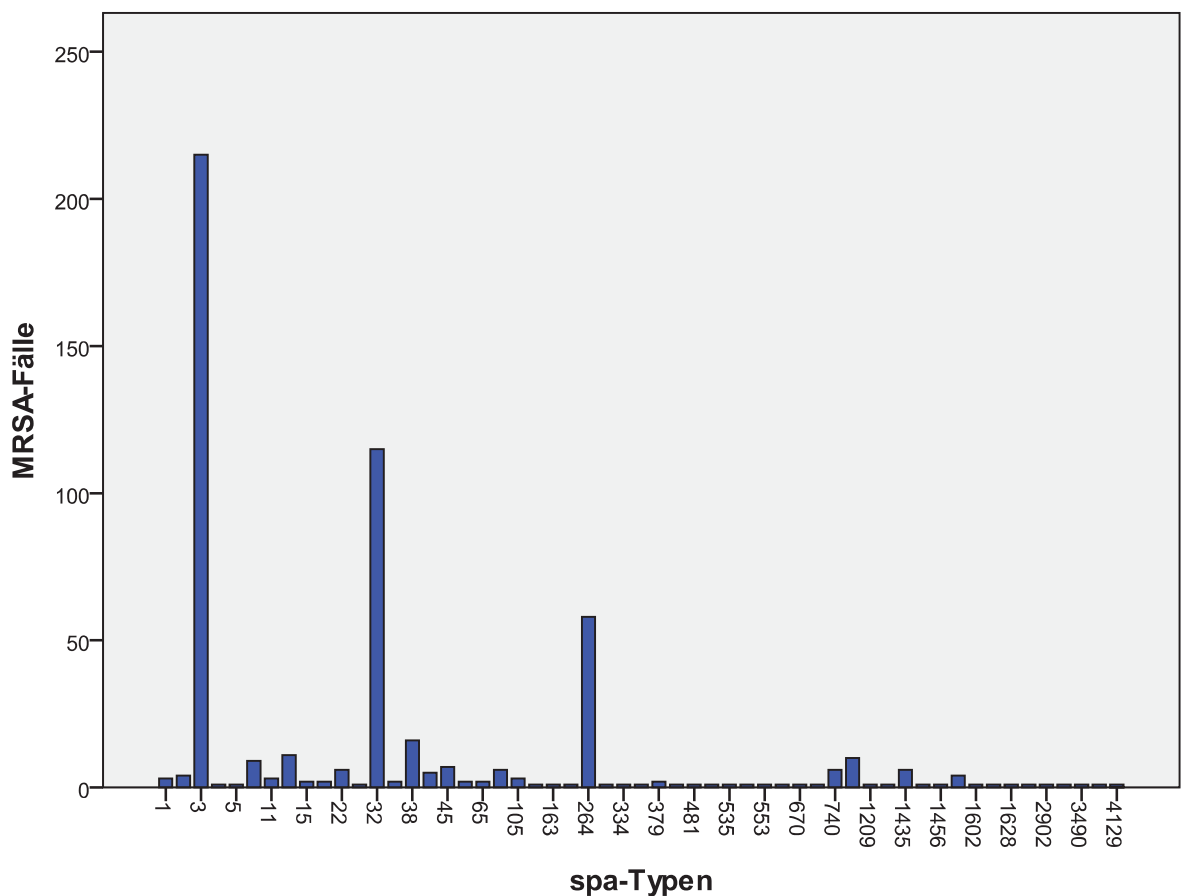


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der *spa*-Typen insgesamt (eine Auswahl der 57 *spa*-Typen)

In dieser Abbildung lässt sich zeigen, dass die drei häufigsten *spa*-Typen deutlich herausstechen. Da sich in der Klinik kein epidemiologischer Zusammenhang fand, ist davon auszugehen, dass diese drei *spa*-Typen auch in der Bevölkerung weit verbreitet sind.

Um eine verwendbare Auswertung zu bekommen wird nachfolgend auf die Darstellung der *spa*-Typen die weniger als 2% ausmachen verzichtet. Es verbleiben die *spa*-Typen t003, t032 und t264. Im weiteren Verlauf werden nur noch diese drei *spa*-Typen berücksichtigt. Außerdem werden die beiden Jahre 2007 und 2008 getrennt von einander ausgewertet.

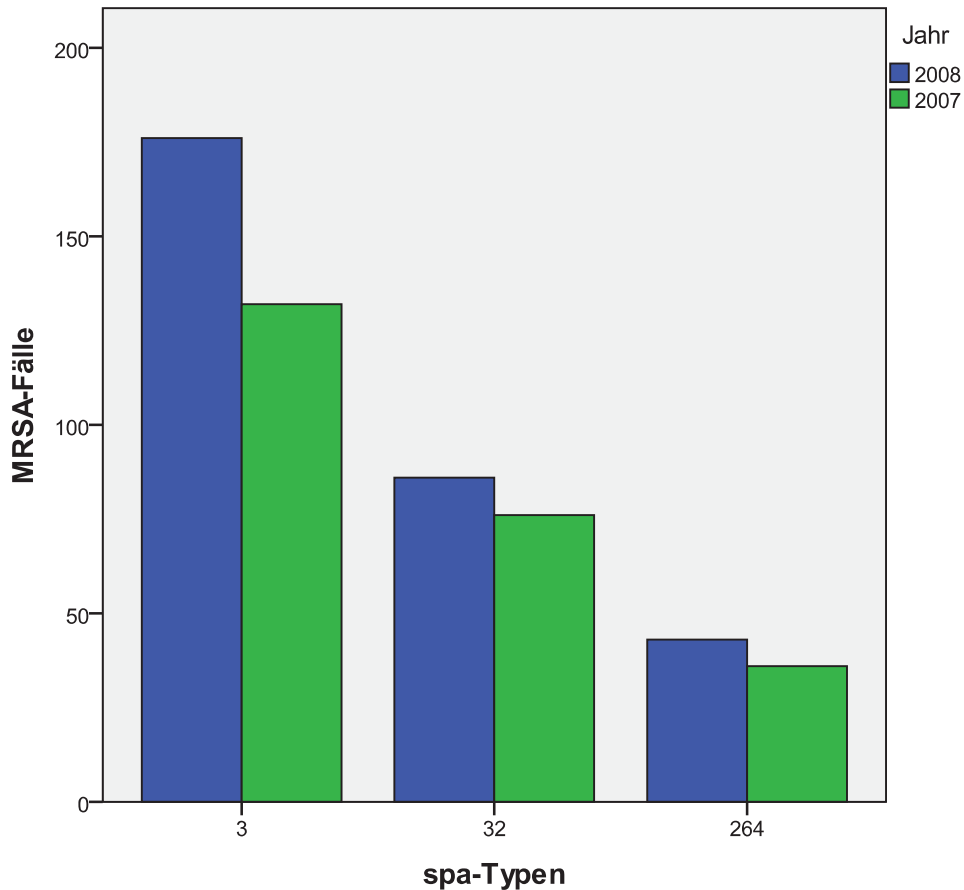


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der drei häufigsten *spa*-Typen (2007 und 2008)

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der drei häufigsten *spa*-Typen. In den für die Auswertung betrachteten Jahren ist die Verteilung sehr gleichmäßig. Die hohen Anteile der *spa*-Typen t003 und t032 repräsentieren annähernd die weltweite Verteilung.

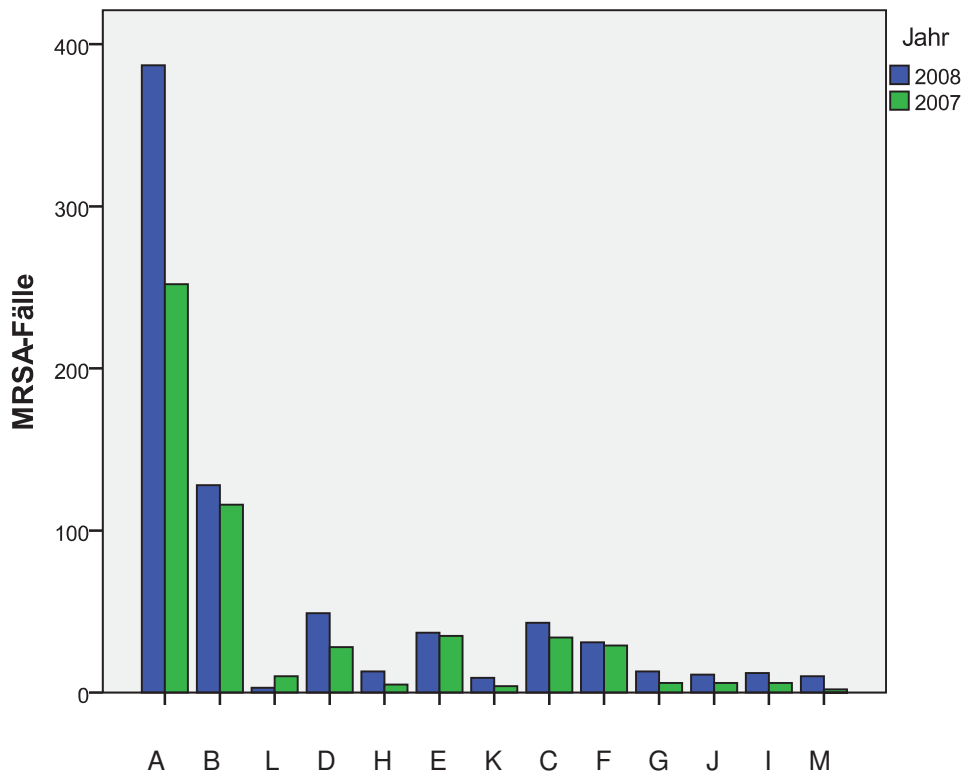
t003 und t032 sind die *spa*-Typen, die laut Ridom SpaServer weltweit mit Abstand am häufigsten zu finden sind. t003 mit 11,93% und t032 mit 10,39%. Es folgt mit 6,47% der *spa*-Typ t008, der jedoch im Universitätsklinikum Düsseldorf mit einem Anteil von 0,9% nur selten vorkam und daher nicht in der Auswertung

berücksichtigt wurde. Der t264 hat weltweit einen nur sehr geringen Anteil von unter 1%.

Die Häufigkeitsverteilung der erfassten Jahre zeigt, dass sich die absoluten Zahlen der *spa*-Typen an die absoluten MRSA-Fallzahlen annähern. Der relative Anteil der häufigen Typen bleibt dabei konstant.

3.1.3. Fachrichtungen

In dieser Arbeit wurden die MRSA-Fälle nicht einzelnen Stationen sondern den Fachrichtungen zugeordnet. Zu unterscheiden sind 13 Fachrichtungen, die auf Grund von Datenschutz kodiert wurden: Klinik A mit 639 Fällen, Klinik B mit 244 Fällen, Klinik C und Klinik D mit jeweils 77 Fällen, Klinik E mit 72 Fällen, Klinik F mit 60 Fällen, Klinik G mit 19 Fällen, Klinik H und Klinik I mit jeweils 18 Fällen, Klinik J mit 17 Fällen, Klinik K und Klinik L mit jeweils 13 Fällen und Klinik M mit 12 Fällen. Diese Zahlen beziehen sich auf die gesamten Fälle der Disziplinen für 2007 und 2008. Abbildung 5 zeigt die Fallzahlen aufgeschlüsselt nach Jahren. Die Angaben über die absoluten MRSA-Fälle in den einzelnen Fachrichtungen konnten für die Auswertung nicht genutzt werden, da jede Klinik eine ganz unterschiedliche Anzahl durchschnittlicher Patiententage hatte. Für den differenzierten Vergleich wurde die Inzidenzdichte gewählt, d.h. die Anzahl der MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2010).



Fachrichtungen

Abb. 5: Absolute Häufigkeit der MRSA-Fälle in den Fachrichtungen, bezogen auf 2007 und 2008

Klinik A hatte 2007 98.407 Patiententage, in denen 252 MRSA-Fälle registriert wurden. Das entspricht einer Inzidenzdichte von 2,56. Im Jahr 2008 gab es 98.939 Patiententage und dabei 387 MRSA-Fälle. Die Inzidenzdichte beträgt hier 3,91.

In Klinik B wurden 2007 67.918 Patiententage gezählt. Bei 116 MRSA-Fällen ergibt das eine Inzidenzdichte von 1,71. Bei 69.517 Patiententagen und 128 MRSA-Fällen ergibt die Inzidenzdichte für 2008 1,84.

Im Jahr 2007 gab es in Klinik L 20082 Patiententage und 10 MRSA-Fälle. Die Inzidenzdichte lag bei 0,5. Im Jahr 2008 gab es 19634 Patiententage mit nur drei MRSA-Fällen; das ergibt eine Inzidenzdichte von 0,15.

Die Klinik D behandelte 2007 an 17.562 Patiententagen und kam auf 28 MRSA-Fälle. Die Inzidenzdichte in diesem Jahr lag bei 1,59. Für 2008 wurden 18.783

Patiententage gezählt, bei 49 MRSA-Fällen. Die Inzidenzdichte für 2008 lag bei 2,62.

2007 ergab sich die Inzidenzdichte von 0,5 in Klinik H aus 10.168 Patiententagen und 5 MRSA-Fällen. 2008 stieg die Inzidenzdichte auf 1,35 bei sinkenden Patiententagen von 9.599 und steigenden MRSA-Fällen von 13.

Klinik E hat in beiden Jahren die höchsten Inzidenzdichten. 2007 ergaben 7.237 Patiententage und 35 MRSA-Fälle eine Inzidenzdichte von 4,84. 2008 lag die Inzidenzdichte bei 5,34. Sie ergab sich aus 6.931 Patiententagen und 37 MRSA-Fällen.

In Klinik K lag 2007 die Zahl der Patiententage bei 24.038 und es gab 4 MRSA-Fälle. Die Inzidenzdichte war 0,17. 2008 hatte die Klinik K 23.603 Patiententage und dabei 9 MRSA-Fälle, die Inzidenzdichte lag bei 0,38.

Mit 2,27 lag die Inzidenzdichte der Klinik C 2007 im mittleren Bereich und ergab sich aus 14.991 Patiententagen und 34 MRSA-Fällen. Eine Inzidenzdichte von 2,90 ergab sich 2008 aus 14.834 Patiententagen und 43 MRSA-Fällen.

Die Klinik F zählte 2007 insgesamt 19.379 Patiententage und 29 MRSA-Fälle. Die Inzidenzdichte ergab 1,50. 2008 wurden 29.342 Patiententage und 31 MRSA-Fälle gezählt. Hier lag die Inzidenzdichte bei 1,06.

2007 ergab sich in Klinik G aus 15.655 Patiententagen und 6 MRSA-Fälle eine Inzidenzdichte von 0,38. 2008 lag die Inzidenzdichte bei 14.544 Patiententagen und 13 MRSA-Fällen bei 0,90.

Die Klinik J behandelte 2007 an 8.108 Patiententagen und zählte 6 MRSA-Fälle; die Inzidenzdichte lag bei 0,74. 2008 stieg die Zahl der Patiententage minimal auf 8.178, und die MRSA-Fälle stiegen auf 11. Das ergab einen Anstieg der Inzidenzdichte auf 1,35.

Die Klinik I hatte 2007 eine Inzidenzdichte von 0,79, die sich aus 7.566 Patiententagen und 6 MRSA-Fällen ergab. Im Jahr 2008 stieg die Inzidenzdichte bei sinkenden Patiententagen von 7.091 und steigenden MRSA-Fällen von 12 auf 1,69.

Im Jahr 2007 verzeichnete Klinik M 8.720 Patiententage und 2 MRSA-Fälle; die Inzidenzdichte lag bei 0,22. 2008 ergab sich die gestiegene Inzidenzdichte von 1,27 aus 7.896 Patiententagen und 10 MRSA-Fällen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die einzelnen Kliniken/Fachrichtungen und die jeweiligen MRSA-Inzidenzdichten, aufgeteilt auf die Jahre 2007 und 2008.

Fachrichtung	Inzidenzdichte 07	Inzidenzdichte 08
Klinik A	2,56	3,91
Klinik B	1,71	1,84
Klinik L	0,5	0,15
Klinik D	1,59	2,62
Klinik H	0,5	1,35
Klinik E	4,84	5,34
Klinik K	0,17	0,38
Klinik C	2,27	2,9
Klinik F	1,5	1,06
Klinik G	0,38	0,9
Klinik J	0,74	1,35
Klinik I	0,79	1,69
Klinik M	0,22	1,27

Tabelle 1: Inzidenzdichten der verschiedenen Fachrichtungen für 2007 und 2008

3.1.4. Aufnahmediagnosen

Aufnahmediagnosen sind die Diagnosen, die ursächlich sind für den jeweiligen Krankenhausaufenthalt. Bei vielen Patienten gibt es neben der Aufnahmediagnose eine ganze Reihe von Nebendiagnosen. Diese werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die Hauptdiagnose ist bei Patienten mit einer Vielzahl an aufgeführten Diagnosen als die primär genannte Diagnose definiert. Es wurde eine Liste erarbeitet, die die Aufnahmediagnosen in 11 Gruppen einteilt. Auf diese Gruppen werden die Diagnosen verteilt. Diagnosen, die sich keiner der unten genannten Gruppe zuordnen lassen fallen unter „sonstige“. Hier findet man auch Fälle, in denen keine Aufnahmediagnose erfasst ist. Die Gruppen unterteilen sich in: koronare Herzkrankheiten (KHK), respiratorische Erkrankungen, Infektion (ohne HIV), maligne Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, chirurgische Erkrankungen, urogenitale Erkrankungen, HIV-Infektionen,

Trauma, neurologische Erkrankungen und Diabetes mellitus. Die Verteilung der MRSA-Fälle auf die einzelnen Diagnosen zeigt Abbildung 6.

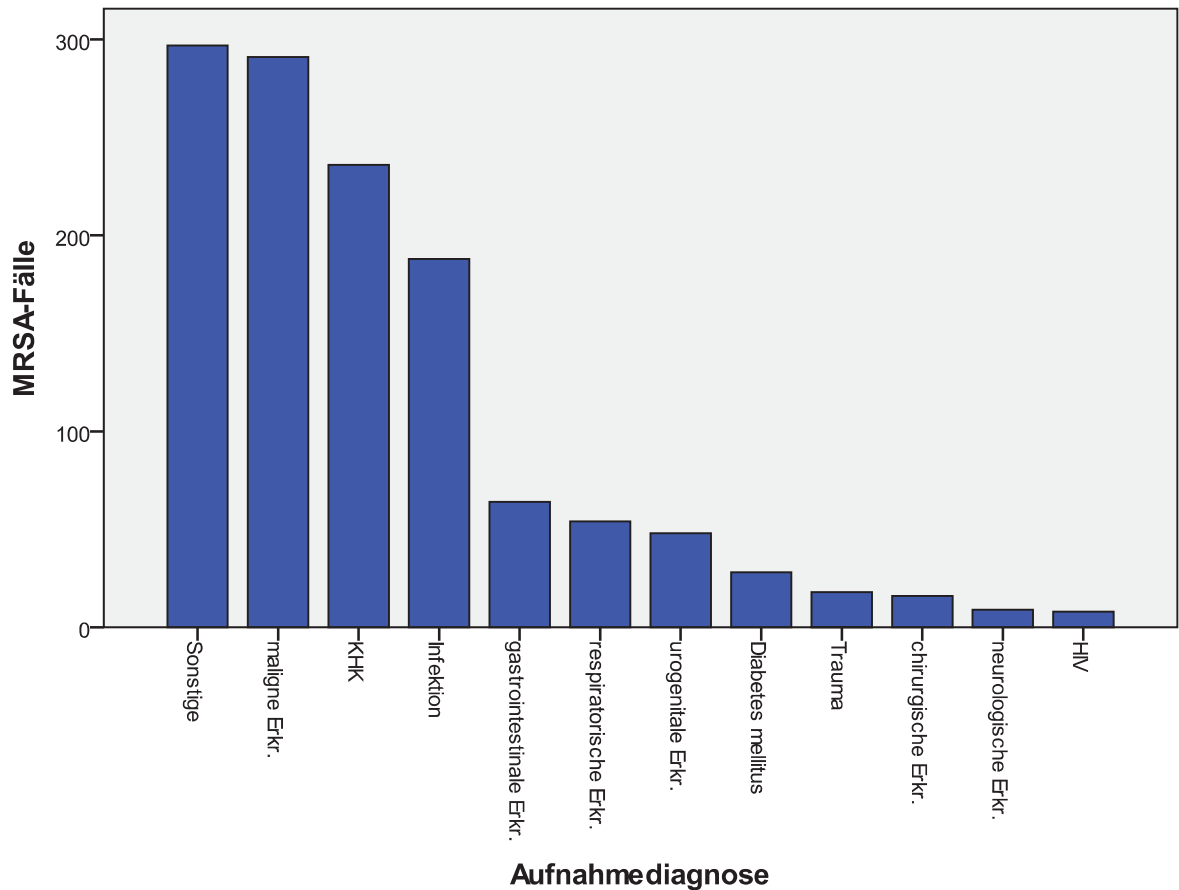


Abb. 6: Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen

Die häufigsten MRSA-Fälle gab es bei Patienten mit malignen Erkrankungen und mit KHK. An dritter Stelle standen die Infektionen. Selten waren MRSA-Fälle bei neurologischen Erkrankungen oder HIV-Infektionen.

3.1.5. Untersuchungsmaterial

Der MRSA-Nachweis erfolgt durch mikrobiologische Untersuchungen. Es werden unterschiedliche Untersuchungsmaterialien verwendet. Beim Screening auf MRSA ist es üblich, einen Nasen-Rachen-Abstrich zu nehmen. MRSA lässt sich aber auch in klinischen Materialien wie Blut, Wund- und Atemwegsekret nachweisen.

Die Nasen-Rachen-Abstriche sind das Untersuchungsmaterial, in dem MRSA am häufigsten nachgewiesen wird. Insgesamt gibt es für 2007 und 2008 393 MRSA-Nachweise in Abstrichen des Nasen-Rachen-Raums. Ein weiterer sehr großer Anteil wird in anderen Abstrichen, z.B. der Leiste oder eines Katheters nachgewiesen. Die sonstigen Abstriche weisen in diesen beiden Jahren 243 MRSA-Fälle nach. Die Wundabstriche wurden gesondert erhoben, da auch diese mit 52 eine bedeutende Häufigkeit aufwiesen.

Selten ist der Nachweis im Urin mit 5 Fällen.

Abbildung 7 zeigt die Untersuchungsmaterialien mit der Häufigkeit von MRSA-Nachweisen. Die größte Säule beschreibt die Fälle, in denen entweder kein mikrobiologischer Befund vorliegt oder im mikrobiologischen Befund kein MRSA-Nachweis erfolgte. Trotzdem werden diese Fälle registriert, da es sich entweder um einen bekannten MRSA-Patienten handelt oder der Patient mit einem externen Befund kam.

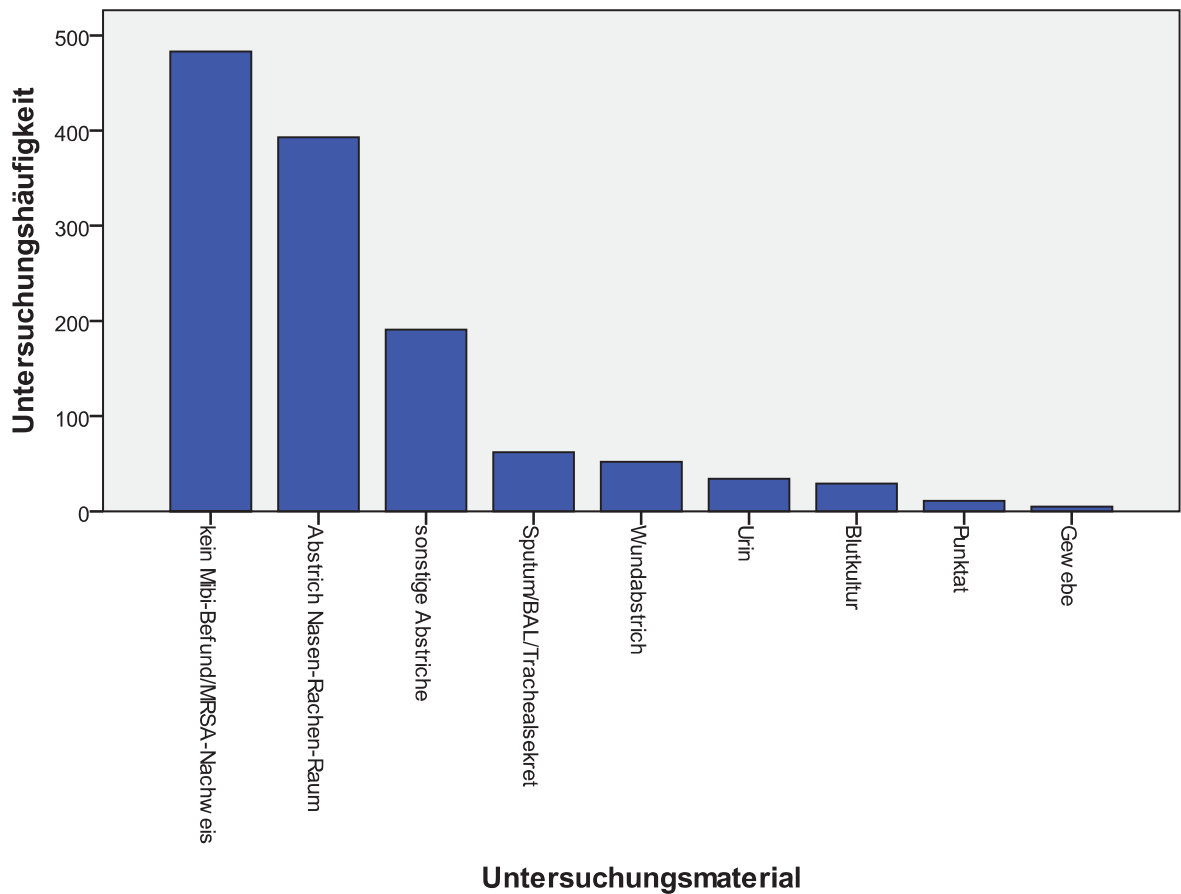


Abb. 7: Häufigkeiten des MRSA-Nachweises in bestimmten Untersuchungsmaterialien.

3.2. Analyse

Die bei den Untersuchungen erhobenen Daten wurden nun weiter analysiert. Dabei wurden die *spa*-Typen unter verschiedenen Aspekten betrachtet.

3.2.1. Übertragungsraten

In den erhobenen Daten wurden auch die Kontaktpatienten erfasst. Bei einem großen Teil der Fälle wurden Kontaktpatienten angegeben. Nicht jeder Kontakt führt zu einer Übertragung, also musste eine genaue Definition gefunden werden.

Eine Übertragung wird angenommen, wenn zwischen zwei Patienten ein Kontakt (i.d.R. Aufenthalt im selben Patientenzimmer) von >12h bestand und bei Index- und Kontaktpatient der gleichen *spa*-Typ nachgewiesen wurde.

Diese Definition gilt auch für die häufigen *spa*-Typen. Die Auswertung muss dann allerdings kritisch betrachtet werden, da man auch die spontane MRSA-Besiedlung mit einem dieser *spa*-Typen berücksichtigen muss.

Für 2007 wurden bei 187 Kontakten vier mögliche Übertragungen gefunden. In allen anderen Fällen von Kontakt wurde entweder der Kontaktpatient negativ auf MRSA getestet oder die Übertragung war unmöglich, da es sich um verschiedene *spa*-Typen handelte.

Die erste mögliche Übertragung fand im März statt. Index- und Kontaktpatient teilten neun Tage lang dasselbe Zimmer. Der Indexpatient wurde positiv auf MRSA getestet und nach dem Screening des Kontaktpatienten wurde auch bei diesem MRSA nachgewiesen. Beide Patienten präsentierten einen t003.

Die zweite mögliche Übertragung ereignete sich im Mai. Für 14 Tage lagen Index- und Kontaktpatient auf derselben Station. Bei beiden wurde der *spa*-Typ t264 nachgewiesen.

Im September kam es zur dritten möglichen Übertragung. Die beiden Patienten teilten sich dasselbe Zimmer für einen Tag. Bei beiden handelte es sich um einen t003.

Die vierte mögliche Übertragung für 2007 ereignete sich im Oktober. Sowohl beim Indexpatienten als auch beim Kontaktpatienten wurde der *spa*-Typ t003 nachgewiesen. Sie lagen für zwei Tage in demselben Zimmer.

Bei allen vier möglichen Übertragungen handelt es sich um häufige *spa*-Typen. Der t003 kommt in 24,0% der Fälle am UKD vor und auch der t264 ist mit 6,2% noch sehr häufig. Da die Wahrscheinlichkeit einer spontanen MRSA-Besiedlung mit einem dieser *spa*-Typen sehr hoch ist, ist es kaum möglich, eine Übertragung in diesen Fällen sicher anzunehmen.

Im Jahr 2008 kam es bei 196 Kontakten zu drei möglichen Übertragungen.

Im Februar lagen Index- und Kontaktpatient für 12 Tage auf derselben Station. Zuerst wurde beim Indexpatient ein t003 diagnostiziert, und nach der Untersu-

chung durch das Kontaktpatientenscreening wurde dieser *spa*-Typ auch beim Kontaktpatienten nachgewiesen.

Die zweite mögliche Übertragung hat vermutlich nicht in der Klinik stattgefunden. Index- und Kontaktpatient sind miteinander verwandt. Der Indexpatient hatte einen stationären Aufenthalt. Der Kontaktpatient wurde nur ambulant behandelt. Es ist wahrscheinlich, dass die Übertragung, die hier sicher angenommen werden kann, zu Hause stattgefunden hat. Beide Patienten haben den *spa*-Typ t026.

Die dritte mögliche Übertragung gab es im September. Für 16 Tage teilten sich Indexpatient und Kontaktpatient dasselbe Zimmer. Der gemeinsame *spa*-Typ ist in diesem Fall der t038.

Die *spa*-Typen der beiden letzten Übertragungen im Jahr 2008 sind mit 0,1% beim t026 und mit 1,2% beim t038 nicht besonders häufig. Übertragungen können hier also wahrscheinlicher angenommen werden als in 2007.

Um eine Übertragungsrate anzugeben wurde angenommen, dass die möglichen Übertragungen tatsächlich stattgefunden haben.

Die Übertragungsrate ergibt sich aus der Anzahl der Übertragungen pro Kontakt und wird in % angegeben.

Für 2007 beträgt die Übertragungsrate bei 187 Kontakten und vier möglichen Übertragungen maximal 2,1%. Für 2008 liegt die Übertragungsrate bei 196 Kontakten und drei möglichen Übertragungen bei maximal 1,5%.

3.2.2. Besonderheiten bei der *spa*-Typ-Verteilung

Im Folgenden werden verschiedene Kriterien der *spa*-Typ-Verteilung betrachtet. Es soll geprüft werden, ob es in der Verteilung Regelmäßigkeiten gibt. Zeigt sich ein bestimmter *spa*-Typ häufig bei mitgebrachten oder erworbenen MRSA-Fällen? Wie verteilen sich die positiven Blutkulturen? Gibt es fachrichtungsspezifisch gehäufte *spa*-Typen oder dominiert ein *spa*-Typ bei bestimmten Aufnahmediagnosen? Wie ist die *spa*-Typ-Verteilung bei unterschiedlichen Altersgruppen?

Für die Analyse wurden nur die häufigen *spa*-Typen t003, t032 und t264 betrachtet. Es ist nicht möglich eine valide Aussage über die Verteilung zu treffen, wenn ein *spa*-Typ allgemein nur sehr selten vorkommt. So tritt ein einmalig vorkommendes Isolat selbstverständlich nur in einer Fachrichtung oder auch Altersgruppe auf.

3.2.2.1. *spa*-Typ bei mitgebracht oder nosokomial erworbenen MRSA-Fällen

Die Verteilung der *spa*-Typen auf mitgebrachte oder nosokomial erworbene MRSA-Fälle wurde hier mit den drei häufigen *spa*-Typen gezeigt. Es gibt eine sehr gleichmäßige Verteilung. Der t003 ist der häufigste sowohl bei den mitgebrachten als auch bei den erworbenen MRSA-Fällen. An zweiter Stelle folgt, sowohl bei den mitgebrachten, als auch bei den erworbenen MRSA-Fällen, der t032. Auf Rang drei steht ebenfalls unabhängig vom Infektionszeitpunkt der t264. In den Abbildungen 8 und 9 ist gut zu erkennen, dass die Verteilung in beiden Jahren sehr ähnlich ist.

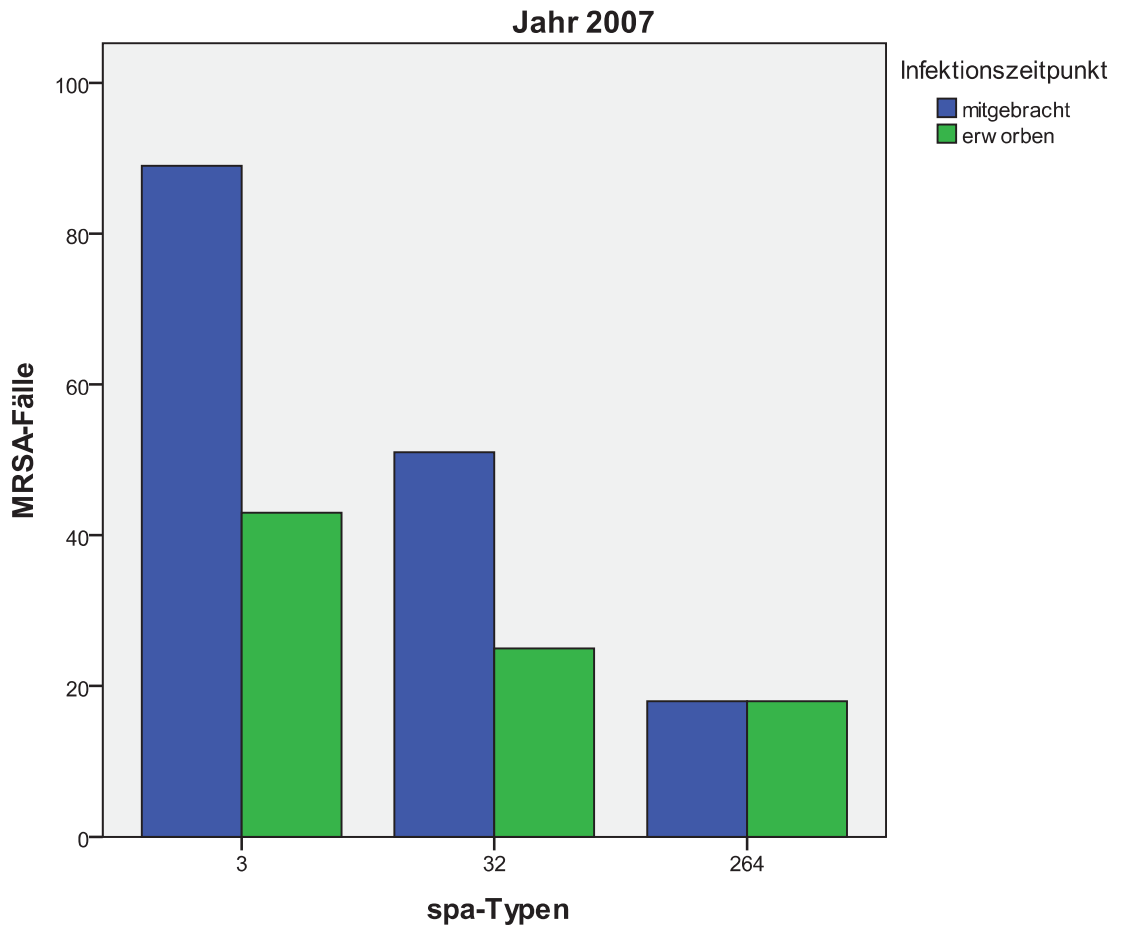


Abb. 8: Verteilung der häufigen *spa*-Typen bei mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen (2007)

Im Jahr 2007 ist festzustellen, dass der t264 sowohl bei 18 mitgebrachten als auch bei 18 nosokomial erworbenen MRSA-Fällen vorkommt, siehe Abbildung 8.

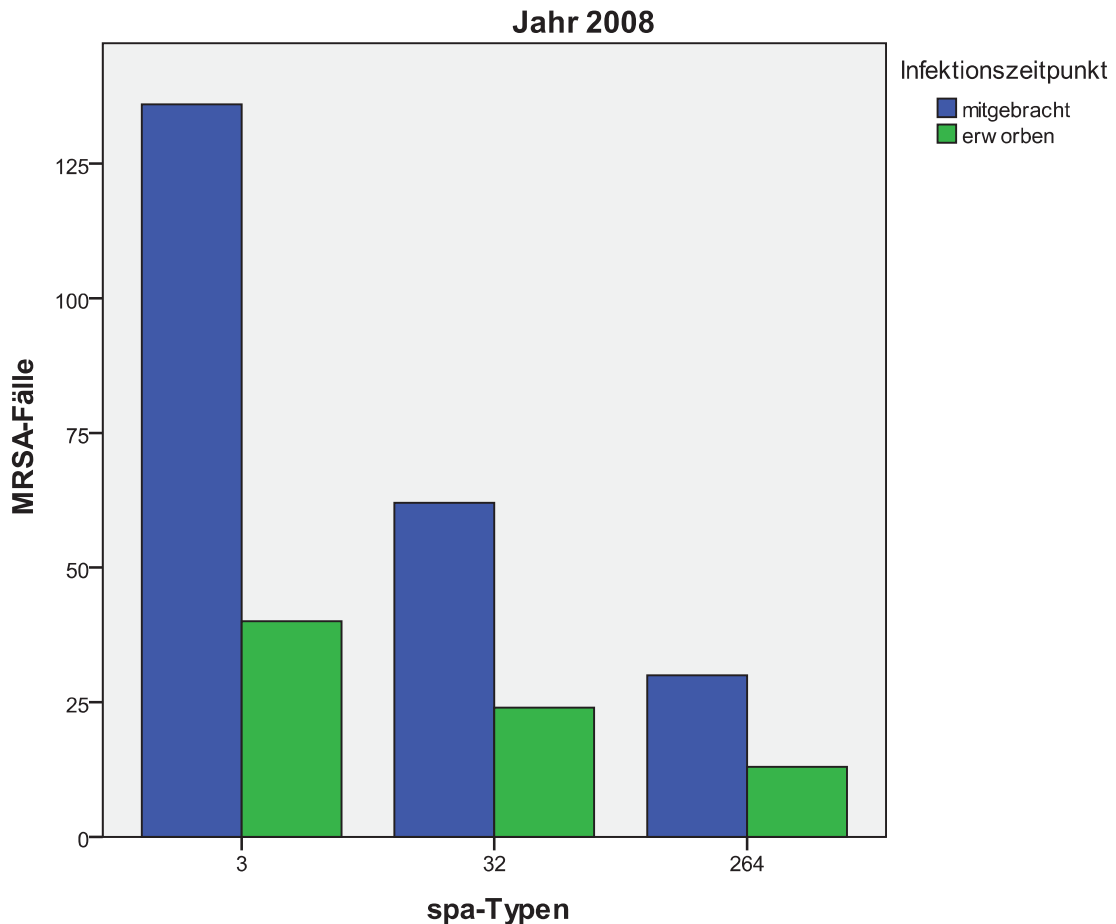


Abb. 9: Verteilung der häufigen *spa*-Typen bei mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen (2008)

Im Jahr 2008 ist die Verteilung der *spa*-Typen sehr gleichmäßig. Grundsätzlich ist festzustellen, dass die nosokomial erworbenen MRSA-Fälle seltener sind als die mitgebrachten.

3.2.2.2. *spa*-Typen bei positiven Blutkulturen

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der *spa*-Typen bei Patienten mit positiven Blutkulturen im Vergleich zu Patienten, bei denen es keine positiven Blutkulturen gab. Das heißt nicht zwingend, dass die Blutkultur negativ war, sondern kann auch bedeuten, dass keine Blutkultur angelegt wurde. MRSA muss also nicht in der Blutkultur nachgewiesen worden sein. Auch anders diagnostizierte MRSA-Fälle sind hier berücksichtigt.

Bei den Fällen ohne positive Blutkulturen gibt es die gewohnte Verteilung der *spa*-Typen. Der t003 ist der häufigste, gefolgt vom t032 und an der dritten Stelle liegt der t264.

Bei den Fällen mit positiven Blutkulturen ergibt sich in 2007 eine kleine Abweichung. Grundsätzlich gibt es deutlich weniger positive als negative Blutkulturen. Im Jahr 2007 gab es insgesamt 282 Fälle ohne positive Blutkulturen und 23 Fälle mit positiven Blutkulturen. Der hier am häufigsten nachgewiesenen *spa*-Typ ist der t003. Er kam 123-mal bei den Fällen mit nicht positiven Blutkulturen und neunmal bei den positiven Blutkulturen vor. t032 gab es bei den Fällen mit nicht positiven Blutkulturen 72-mal und t264 wurde bei Fällen ohne positive Blutkultur 32-mal nachgewiesen. In den positiven Blutkulturen zeigten t032 und t264 die gleiche Häufigkeit; der Nachweis beider *spa*-Typen ergab sich in vier positiven Blutkulturen.

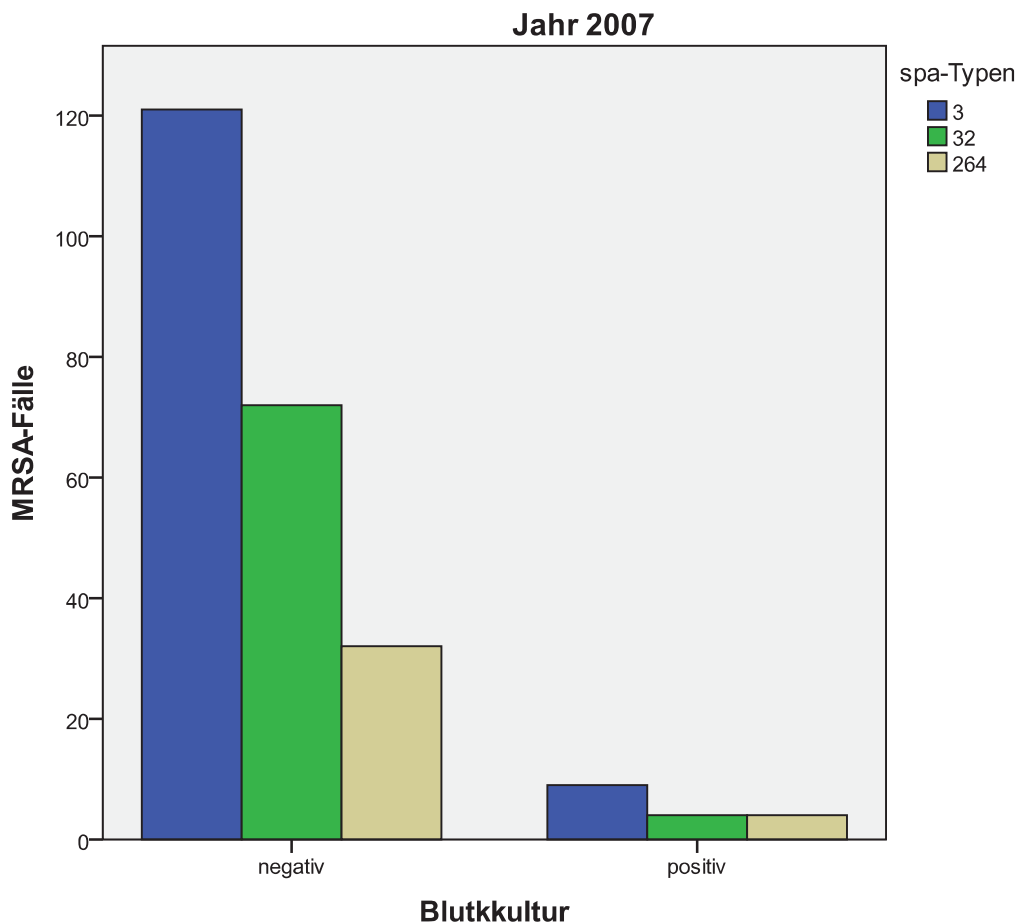


Abb. 10: Anzahl der MRSA-Fälle mit jeweiligem *spa*-Typ bei negativen und positiven Blutkulturen für das Jahr 2007

Im Jahr 2008 ist die Verteilung der *spa*-Typen wie üblich. Es gab insgesamt 360 Fälle ohne positive Blutkulturen und 23 Fälle mit positiven Blutkulturen. Damit sind die nicht positiven auch in diesem Jahr deutlich häufiger als die positiven Blutkulturen. 166-mal wurde der t003 bei einem Fall ohne positive Blutkultur nachgewiesen, siebenmal in positiven Blutkulturen. Der zweithäufigste *spa*-Typ ist der t032, 81-mal bei nicht positiven Blutkulturen und fünfmal in positiven Blutkulturen. Wie Abbildung 11 zeigt ist der t264 der *spa*-Typ mit dem geringsten Anteil, er wurde 39-mal bei Fällen ohne positive Blutkultur und dreimal in positiven Blutkulturen nachgewiesen.

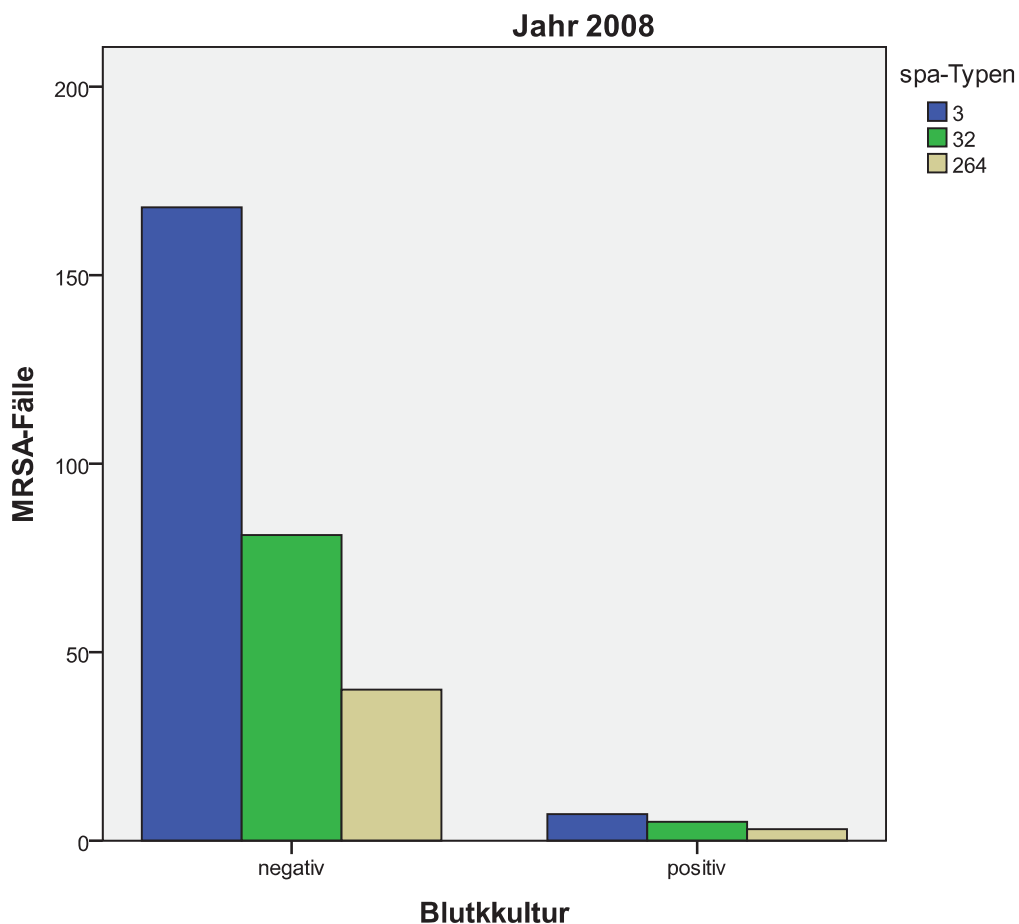
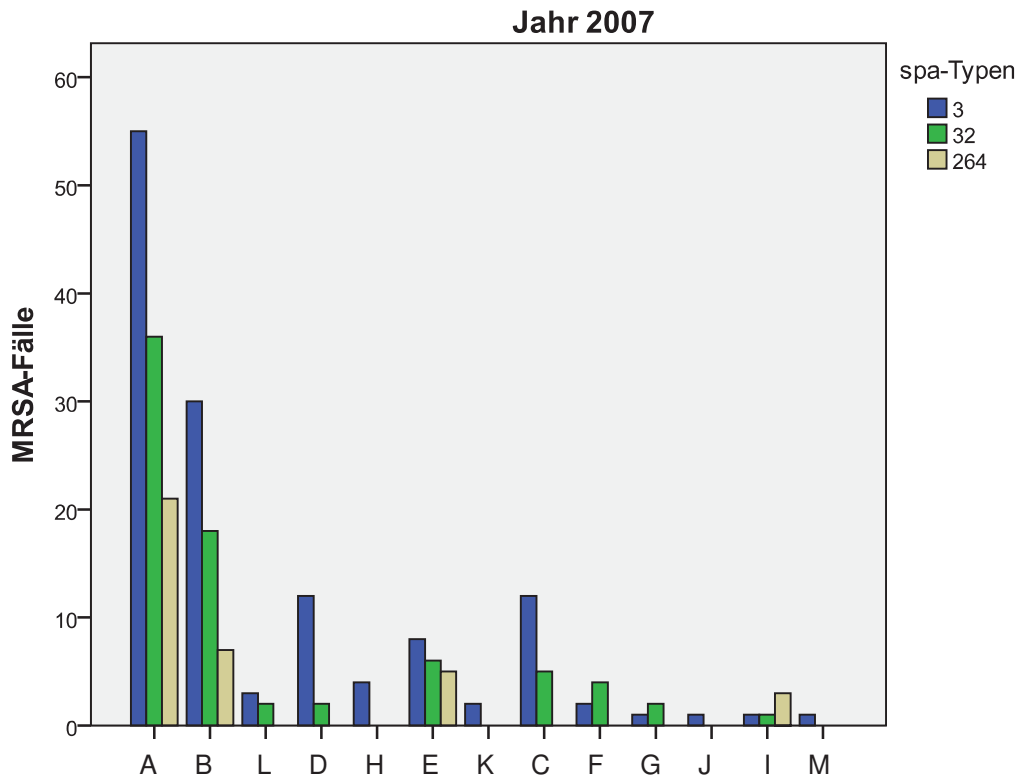


Abb. 11: Anzahl der MRSA-Fälle mit jeweiligem *spa*-Typ bei negativen und positiven Blutkulturen für das Jahr 2008

3.2.2.3. *spa*-Typ-Verteilung auf verschiedene Fachrichtungen

In diesem Abschnitt geht es um die *spa*-Typen-Verteilung auf die verschiedenen Fachrichtungen. Es soll betrachtet werden ob in bestimmten Fachrichtungen ein *spa*-Typ besonders häufig nachgewiesen wird.

Abbildung 12 zeigt die *spa*-Typ-Verteilung auf die einzelnen Fachrichtungen für das Jahr 2007. In Klinik A wurde der t003 mit 55 Fällen, der t032 mit 36 Fällen und der t264 mit 21 Fällen nachgewiesen. Klinik B hatte 30 Fälle mit t003, 18 Fälle mit t032 und 7 Fälle mit t264. Klinik L kam auf drei Fälle mit t003 und auf zwei Fälle mit t032. Der t264 wurde 2007 in Klinik L nicht nachgewiesen. Ebenso gab es in diesem Jahr in Klinik D keinen Fall mit t264, dort wurde in zwölf Fällen der t003 und in zwei Fällen der t032 nachgewiesen. Vier Fälle mit t003 gab es in Klinik H. Hier wurde in diesem Jahr weder der t032 noch der t264 nachgewiesen. Klinik E kam auf acht Fälle mit dem t003, sechs Fälle mit dem t032 und fünf Fälle mit dem t264. In Klinik K gab es zwei Fälle mit dem t003. Die beiden anderen der häufigen *spa*-Typen wurden nicht nachgewiesen. Die Klinik C wies in zwölf Fällen den t003 und in fünf Fällen den t032 nach. Der t264 wurde in diesem Jahr nicht nachgewiesen. Zwei Fälle mit t003 und vier Fälle mit t032 gab es in Klinik F. Auch hier wurde der t264 in diesem Jahr nicht nachgewiesen. In Klinik G gab es einen Fall mit t003 und zwei Fälle mit t032. Der t264 wurde hier, genau wie in Klinik J, in 2007 nicht nachgewiesen. Die Klinik J hatte nur einen Fall mit t003, der t032 wurde ebenfalls nicht nachgewiesen. Einen Fall mit t003, einen Fall mit t032 und drei Fälle mit t264 gab es in Klinik I. Der t003 wurde in einem Fall in Klinik M nachgewiesen. Hier trat 2007 weder der t032 noch der t264 auf.



Fachrichtungen

Abb. 12: *spa*-Typ-Verteilung auf die einzelnen Fachrichtungen 2007

Abbildung 13 zeigt die *spa*-Typ-Verteilung für das Jahr 2008. Es gab in Klinik A 98 Fälle mit t003, 39 Fälle mit t032 und 30 Fälle mit t264. In Klinik B wurde in 26 Fällen der t003, in 27 Fällen der t032 und in neun Fällen der t264 nachgewiesen. Zwei Fälle mit t003 gab es in Klinik L, sowohl t032 als auch t264 wurden in diesem Jahr in Klinik L nicht nachgewiesen. Die Klinik D gab zehn Fälle mit t003, vier Fälle mit t032 und einen Fall mit t264 an. Es gab in Klinik H acht Fälle mit dem t003 und zwei Fälle mit dem t032. Der t264 wurde in diesem Jahr nicht nachgewiesen. Klinik E kam auf acht Fälle mit dem t003, einmal wurde der t032 und einmal der t264 nachgewiesen. In Klinik K gab es keinen Fall in dem der t003 nachgewiesen wurde, t032 wurde zweimal und t264 wurde einmal nachgewiesen. In diesem Jahr gab es in Klinik C acht Fälle mit t003, drei Fälle mit t032 und einen Fall mit t264. Fünf Fälle mit t003 und einen Fall mit t032 gab es in Klinik F, der t264 wurde hier nicht nachgewiesen. Ebenso gab es keinen Fall mit t264 in Klinik G, hier gab es vier Fälle mit t003 und einen Fall mit t032.

Die Klinik J hatte in diesem Jahr nur drei Fälle mit t003, weder der t032 noch der t264 wurden nachgewiesen. Die Klinik I hatte zwei Fälle mit t003 und fünf Fälle mit t032, auch hier wurde der t264 in diesem Jahr nicht nachgewiesen. In Klinik M gab es je einen Fall mit t003 und t032. Der t264 wurde in diesem Jahr nicht nachgewiesen.

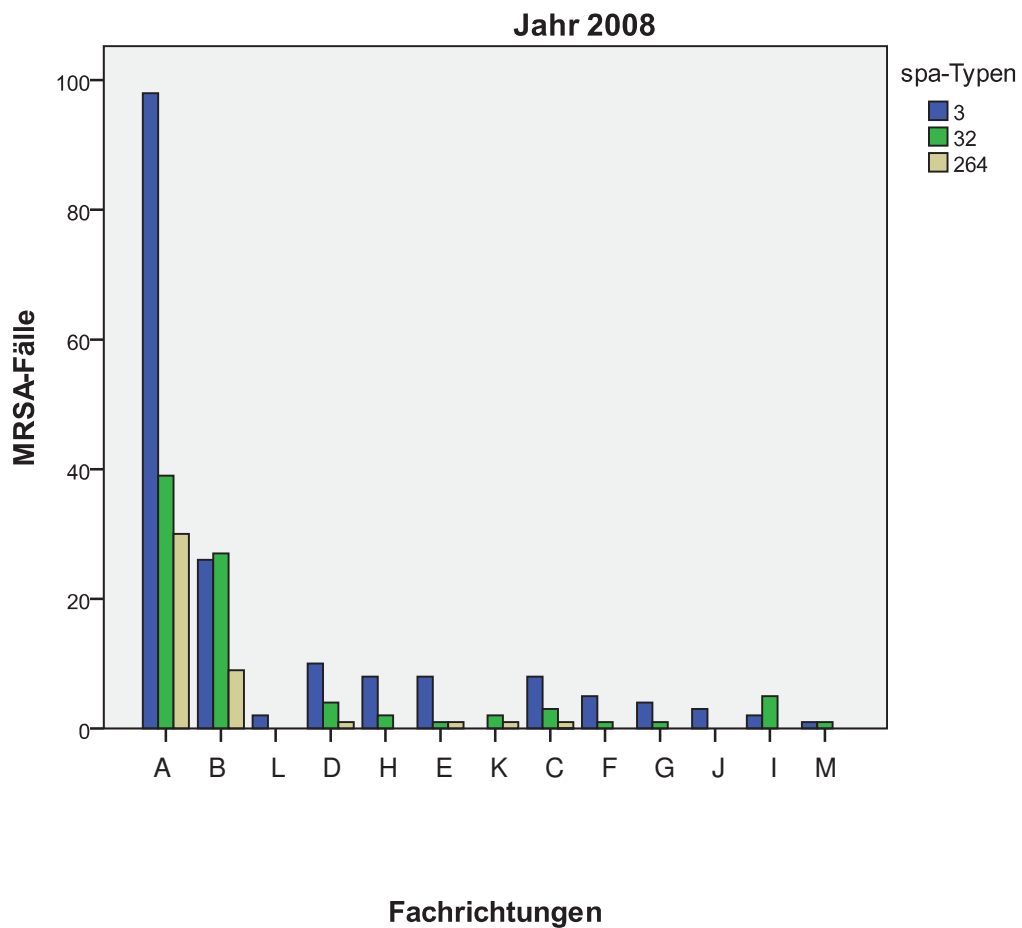


Abb. 13: *spa*-Typ-Verteilung auf die einzelnen Fachrichtungen 2008

3.2.2.4. spa-Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen

Dieser Abschnitt mit den Abbildungen 14 und 15 zeigt die Verteilung der *spa*-Typen bei verschiedenen Aufnahmediagnosen.

Im Jahr 2007, Abbildung 14, gab es bei den Patienten mit einer chirurgischen Aufnahmediagnose nur drei Fälle mit t003, weder t032 noch t264 wurden nachgewiesen. Bei den Patienten, die mit einem Diabetes Mellitus Typ2 kamen, gab es zwei Fälle mit t003 und drei Fälle mit t032. Fünf Fälle mit t003, drei Fälle mit t032 und zwei Fälle mit t264 hatten bei der Aufnahme gastrointestinale Krankheitsbilder. Bei den Patienten, die auf Grund einer HIV-Infektion aufgenommen wurden, gab es einen Fall mit t003 und vier Fälle mit t264. 20 Fälle mit t003, zehn Fälle mit t032 und fünf Fälle mit t264 gab es bei Patienten, die mit einer Infektion aufgenommen wurden. Bei den kardiovaskulären Erkrankungen als Aufnahmediagnose gab es 21 Fälle mit t003, 18 Fälle mit t032 und drei Fälle mit t264. Maligne Erkrankungen waren der Grund für die Aufnahme bei 31 Fällen mit t003, bei 17 Fällen mit t032 und bei 16 Fällen mit t264. Die neurologischen Erkrankungen waren Aufnahmediagnose bei drei Fällen mit t003 und bei einem Fall mit t032. t264 wurde bei Patienten mit dieser Aufnahmediagnose nicht nachgewiesen. Auch bei respiratorischen Erkrankungen als Aufnahmediagnose wurde der t264 nicht nachgewiesen, es gab neun Fälle mit t003 und zwei Fälle mit t032. Bei Patienten mit einem Trauma als Aufnahmegrund gab es drei Fälle mit einem t003 und einen Fall mit einem t032. Der t264 wurde nicht nachgewiesen. Die urogenitalen Erkrankungen waren in sechs Fällen mit t003, in drei Fällen mit t032 und in vier Fällen mit t264 Grund für die Aufnahme.

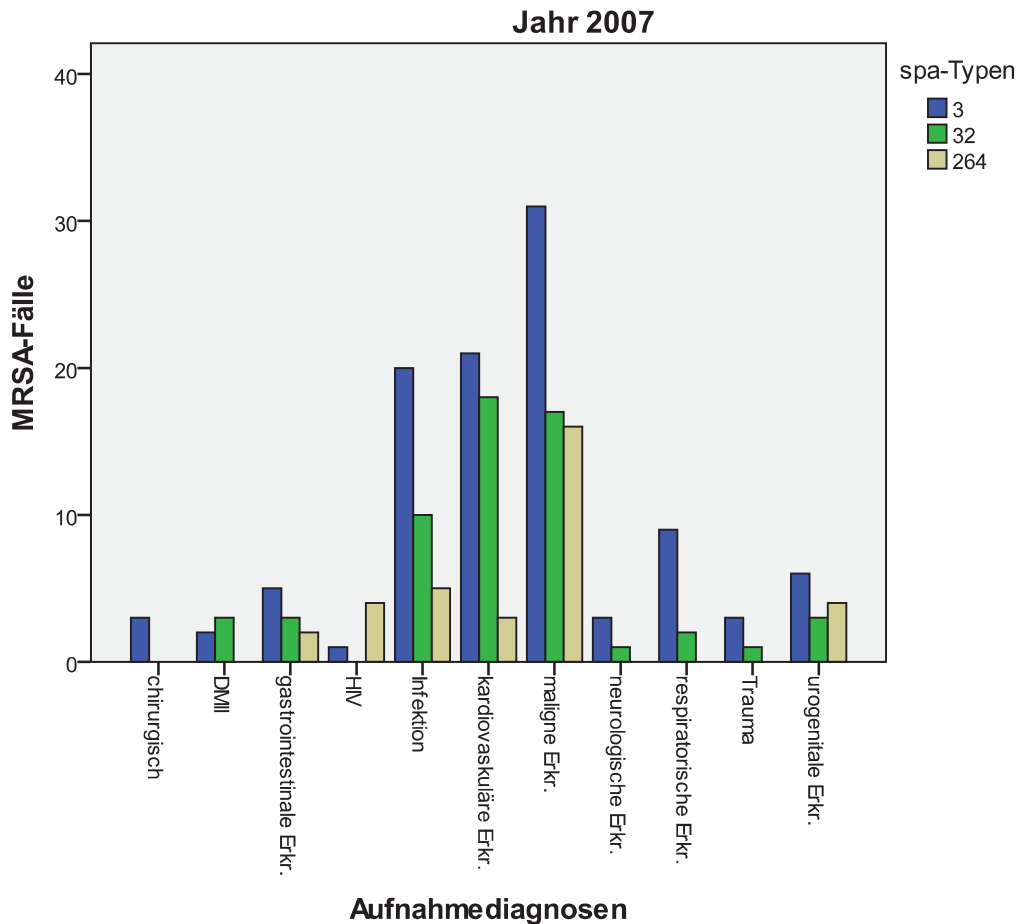


Abb. 14: *spa*-Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen 2007

Im Jahr 2008, Abbildung 15, gab es bei den Patienten mit chirurgischem Aufnahmegrund vier Fälle mit t003 und einen Fall mit t264. Der t032 wurde nicht nachgewiesen. Diabetes mellitus Typ2 war bei drei Fällen mit t003, bei einem Fall mit t032 und bei einem Fall mit t264 der Grund für die Aufnahme. Es gab neun Fälle mit t003 und neun Fälle mit t032 bei Patienten, die mit gastrointestinalen Beschwerden kamen. Der t264 wurde hier nicht nachgewiesen. 2008 gab es einen Fall mit t003 der aufgrund einer HIV-Infektion aufgenommen wurde. Sowohl t032 als auch t264 wurden bei HIV als Aufnahmediagnose nicht nachgewiesen. 21 Fälle mit t003, 15 Fälle mit t032 und acht Fälle mit t264 gab es bei Patienten, die mit einer Infektion aufgenommen wurden. Bei kardiovaskulären Erkrankungen als Aufnahmediagnose gab es 33 Fälle mit t003, 25 Fälle mit t032 und sechs Fälle mit t264. 45 Fälle mit t003 waren es bei Patienten, die mit einer malignen Erkrankung aufgenommen wurden, außerdem zehn Fälle mit t032 und 13 Fälle mit t264. Bei den neurologischen Aufnahmediagnosen gab es

nur einen Fall mit t003, sowohl t032 als auch t264 wurden nicht nachgewiesen. Von den Patienten, die mit einer respiratorischen Erkrankung aufgenommen wurden, waren bei elf Fällen t003, bei vier Fällen t032 und bei drei Fällen t264 nachweisbar. Es gab je einen Fall mit t003 und einen Fall mit t032 bei der Aufnahme diagnose Trauma, der t264 wurde hier nicht nachgewiesen. Bei den Patienten mit urogenitalen Erkrankungen gab es neun Fälle mit t003, zwei Fälle mit t032 und drei Fälle mit t264.

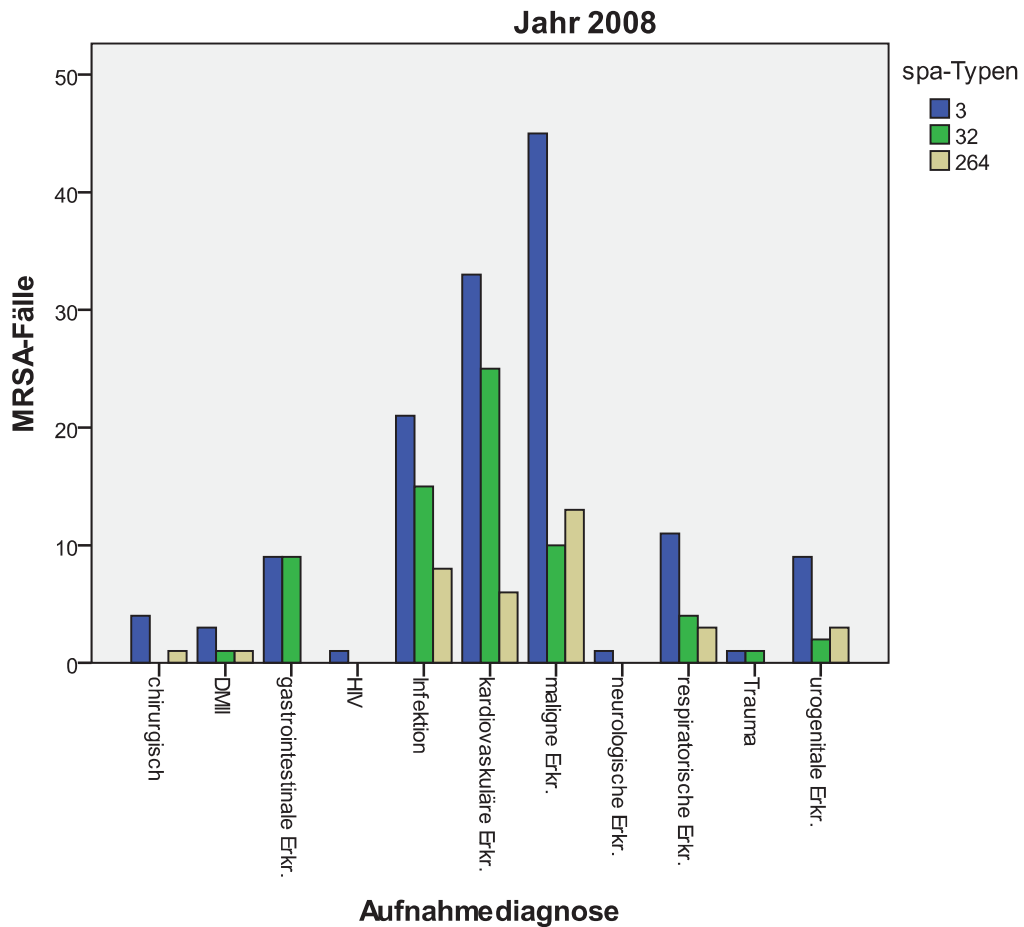


Abb. 15: spa-Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen 2008

3.2.2.5. spa-Typen bei verschiedenen Altersgruppen

Der folgende Teil der Auswertung befasst sich mit der Verteilung der *spa*-Typen auf verschiedene Altersgruppen. Alle Patienten wurden auf drei Altersgruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe sind Patienten von Jahrgang 1990 und jüngere. Im Anschluss Patienten von Jahrgang 1989 bis Jahrgang 1960 und die dritte Gruppe bilden die Patienten von Jahrgang 1959 und älter.

In Abbildung 16 sieht man die Verteilung von 2007. Bei den Patienten der jüngsten Gruppe (1990 und jünger) gab es zwei Fälle mit dem t003 und vier Fälle mit dem t032, der t264 wurde in diesem Jahr nicht nachgewiesen. In der mittleren Gruppe mit den Jahrgängen 1989 bis 1960 gab es 16 Fälle mit t003 und acht Fälle mit dem t032, der t264 wurde einmal nachgewiesen. Betrachtet man die Fälle in der Gruppe der Jahrgänge 1959 und älter zeigen sich 114 Fälle mit dem t003, 64 Fälle mit dem t032 und 35 Fälle mit dem t264.

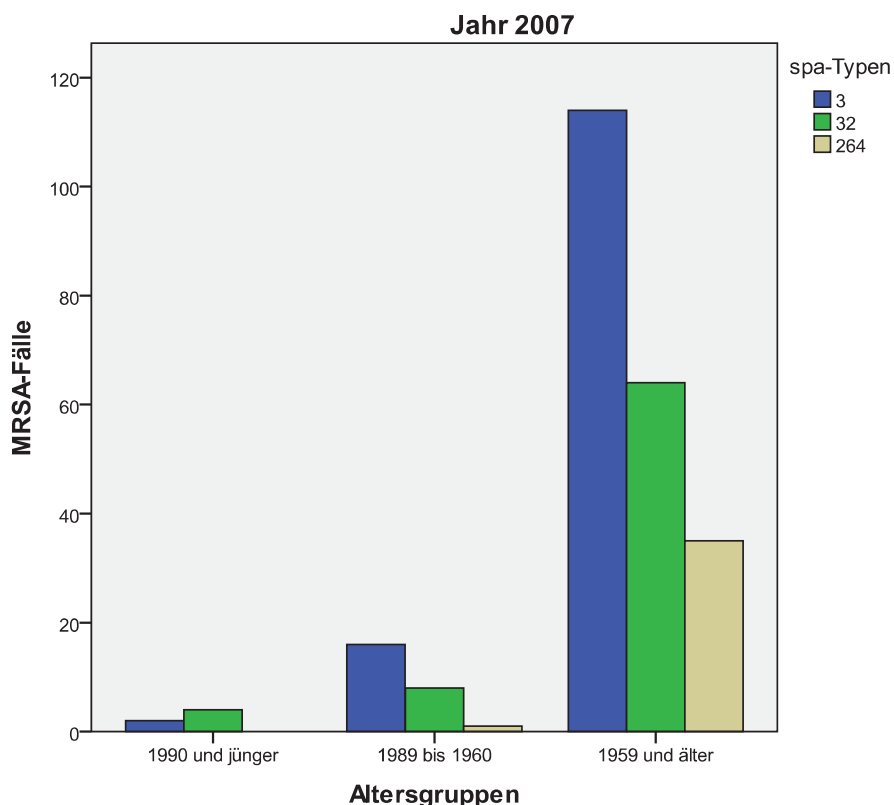


Abb. 16: *spa*-Typen bei verschiedenen Altersgruppen 2007. Angegeben sind die Geburtsjahre.

Die Unterschiede der *spa*-Typen-Verteilung sind, im Vergleich zum Jahr 2007, im Jahr 2008 (Abbildung 17) nicht gravierend. In der Gruppe der 1990 geborenen und jüngeren gab es fünf Fälle mit dem t003 und einmal wurde der t032 nachgewiesen. Einen Nachweis von t264 gab es in diesem Jahr ebenfalls nicht. Bei den Patienten der Jahrgänge 1989 bis 1960 gab es 26 Fälle mit t003 und zwei Fälle mit t032, auch in dieser Gruppe wurde der t264 2008 nicht nachgewiesen. In der Patientengruppe der 1959 und früher geborenen gab es 144 Fälle mit t003, 83 Fälle mit t032 und 43mal wurde der t264 nachgewiesen.

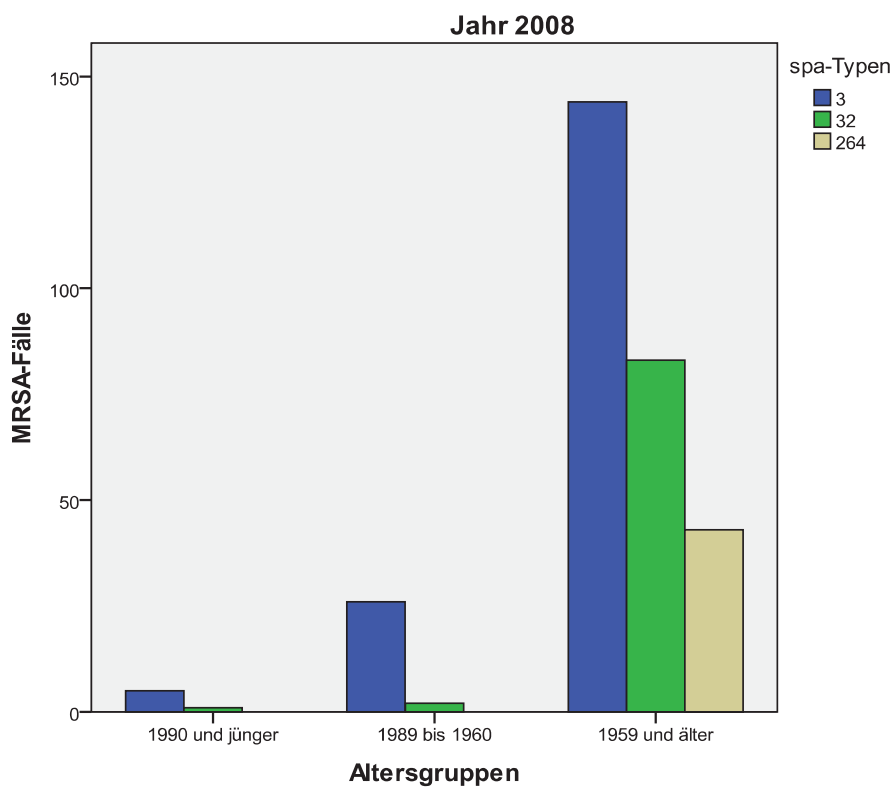


Abb. 17: *spa*-Typen bei verschiedenen Altersgruppen 2008. Angegeben sind die Geburtsjahre.

3.2.2.6. Persistenz der *spa*-Typen bei Nachtypisierung nach über einem Jahr

Für einige Patienten wurde in den letzten Jahren die erneut durchgeführte *spa*-Typisierung dokumentiert. Für den Vergleich von persistierenden *spa*-Typen und denen die wechselten wurden nur Untersuchungen berücksichtigt, die einen Mindestabstand von einem Jahr hatten.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zusammen. Insgesamt wurde bei 50 Patienten eine Nachtypisierung nach mindestens einem Jahr durchgeführt. Die *spa*-Typisierung ergab bei 38 Patienten den gleichen Typ wie bereits in der ersten Untersuchung. Nur bei 12 Patienten zeigte sich ein anderer *spa*-Typ. Das bedeutet, dass der *spa*-Typ bei 76% persistiert und nur bei 24% gewechselt hat.

Anzahl der untersuchten Patienten	<i>spa</i> -Typ nach > 1 Jahr persistent	<i>spa</i> -Typ nach > 1 Jahr gewechselt
50	38	12

Tabelle 2: Ergebnisse der Nachtypisierung nach > einem Jahr

4. Diskussion

Nach der Analyse der Daten werden diese nun in einen Kontext gebracht und mit ähnlichen Arbeiten und relevanten Studien verglichen.

4.1. Vergleich innerhalb des Universitätsklinikums

Die Verteilung der MRSA-Fälle, betrachtet aus verschiedenen Perspektiven, zeigt keine greifbare Regelmäßigkeit. Dennoch zeigt sich in vielen Unterpunkten eine gleichmäßige Verteilung. Betrachtet man die Verteilung von mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen, oder vergleicht man Kolonisationen und Infektionen, so fällt auf, dass auch bei einem hohen Anteil an fehlenden Angaben die Verteilung über beide Jahre sehr gleichmäßig ist. Die Anzahl der mitgebrachten Fälle ist deutlich höher als die Anzahl der nosokomial erworbenen. Ebenso ist die Anzahl der Kolonisationen deutlich höher als die Anzahl der Infektionen. Mit dem Hinweis auf die Anzahl an fehlenden Angaben wäre eine unregelmäßige Verteilung nicht überraschend, dennoch ist eine Regelmäßigkeit über beide Jahre deutlich sichtbar.

Die Daten wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren zusammengetragen und ausgewertet. Die Arbeit umfasst die Jahre 2007 und 2008. In dieser Zeit wurden 57 verschiedenen *spa*-Typen registriert. Bis heute (März 2014) wurden weltweit 13579 *spa*-Typen registriert. Die meisten der 57 registrierten *spa*-Typen wurden nur ein einziges Mal im Untersuchungszeitraum isoliert. Um die Auswertung auf die in der Universitätsklinik relevanten *spa*-Typen zu beziehen, wurden die *spa*-Typen, die weniger als 2% ausmachen in der detaillierteren Auswertung vernachlässigt. Die Auswertung erfolgte weiter mit den drei im Universitätsklinikum häufigen *spa*-Typen. t003 mit 24%, t032 mit 12,6% und t264 mit 6,2%.

Die Daten zeigen, dass sich die absoluten Zahlen der drei häufigsten *spa*-Typen an die absoluten MRSA-Fallzahlen anpassen. Die relative Verteilung bleibt über beide Jahre konstant.

Es gibt im Untersuchungszeitraum keinen Nachweis von *spa*-Typen, die auch in anderen Zusammenhängen besondere Erwähnung finden wie zum Beispiel der t034, der als „livestock-associated-MRSA“ (la-MRSA) in erster Linie bei Schweinen nachgewiesen wird oder t310 als „community-acquired MRSA“ in Deutschland.

Des Weiteren sollte die Auswertung der Daten zeigen, wie die MRSA-Problematik in den einzelnen Fachrichtungen zu beurteilen ist. Da hier die absoluten MRSA-Zahlen nicht vergleichbar waren, wurden die Inzidenzdichten berechnet und nun beurteilt.

Allgemein fällt auf, dass die Inzidenzdichten von 2007 auf 2008 in allen Fachrichtungen, außer in Klinik L und in Klinik F, ansteigen.

Die Klinik E hat in beiden Jahren die mit Abstand höchste Inzidenzdichte. 2007 lag sie bei 4,84 und 2008 bei 5,34. Danach kommt Klinik A, die mit einer Inzidenzdichte von 2,56 in 2007 und einer Inzidenzdichte von 3,91 in 2008 auch noch hohe relative Fallzahlen aufweist. An der dritten Stelle liegt die Klinik C, die mit einer Inzidenzdichte von 2,27 in 2007 und einer Inzidenzdichte von 2,9 in 2008 ebenfalls in beiden Jahren mit der Inzidenzdichte über zwei liegt. Die Inzidenzdichten der anderen Fachrichtungen sind niedriger. In Klinik D war die Inzidenzdichte 2008 mit 2,62 ebenfalls über zwei, die in 2007 allerdings mit 1,59 darunter. Klinik B lag in beiden Jahren unter zwei, hat in 2007 eine Inzidenzdichte von 1,71 und in 2008 eine Inzidenzdichte von 1,84 und ist damit auch eher als hoch zu bewerten. Einen sehr deutlichen Anstieg der Inzidenzdichte, ausgehend von einem niedrigen Niveau von 0,22 im Jahr 2007, ist in Klinik M zu bemerken. Die Inzidenzdichte von 2008 war auf 1,27 gestiegen. Der Anstieg beträgt hier in einem Jahr 1,05. Einen ebenfalls deutlichen Anstieg von 0,9 zeigt die Klinik I. Die Inzidenzdichte stieg von 0,79 in 2007 auf 1,69 in 2008. In Klinik J gab es einen Inzidenzdichteanstieg von 0,74 in 2007 auf 1,35 in 2008. Die drei zuletzt erwähnten Fachrichtungen liegen mit ihren Inzidenzdichten jedoch deutlich unter den zuerst genannten Fachrichtungen.

Eine relativ hohe Inzidenzdichte fand sich in Klinik E.

Die Aufnahmediagnose, bei der die meisten MRSA-Fälle nachgewiesen wurden sind maligne Erkrankungen und das Untersuchungsmaterial, bei dem MRSA am häufigsten nachgewiesen wurde sind Nasen-Rachen-Abstriche. Bei der Tatsache, dass die Klinik E mit Abstand die höchsten Inzidenzdichten hat, wäre zu erwarten gewesen, dass die urogenitalen Erkrankungen häufigere Aufnahmediagnosen wären und der MRSA-Nachweis im Urin ebenfalls häufiger wäre. Urogenitale Erkrankungen waren 2007 allerdings nur in 13 Fällen die Aufnahmediagnose und in 2008 in 14 Fällen. MRSA wurde im Urin nur fünf Mal nachgewiesen. Hier müssen natürlich auch wieder die absoluten und die relativen Zahlen auseinander gehalten werden. Klinik E ist mit 7237 Patiententagen in 2007 und 6931 Patiententagen in 2008 eine eher kleine Fachabteilung.

Die MRSA-Inzidenz der Klinik A ist dagegen nicht überraschend. Hier wurden onkologische Stationen mit erfasst. In Klinik A ist ebenfalls die KHK eine häufige Aufnahmediagnose. Diese Aufnahmediagnose ist mit 236 die zweithäufigste Diagnose bei den ausgewerteten MRSA-Fällen. Damit ist nicht zu erklären, warum die Patienten mit einer KHK häufiger mit MRSA kolonisiert oder infiziert sind, aber es macht die hohe Inzidenzdichte in Klinik A erklärbar.

Die Diagnose, die bei den MRSA-Fällen an der dritten Stelle steht, sind die Infektionen (mit Ausnahme von HIV). Diese Diagnose lässt sich nicht so spezifisch einer Fachrichtung zuordnen. Es ist aber auch nicht sicher nachzuvollziehen, ob die jeweiligen Aufnahmediagnosen nur bei Patienten erhoben wurden, die dann in der am ehesten passenden Fachrichtung aufgenommen wurden.

Die nach den Infektionen folgenden Aufnahmediagnosen sind gastrointestinale Erkrankungen. Man kann einen großen Unterschied in den Häufigkeiten erkennen. Zwischen den ersten drei Aufnahmediagnosen und den dann folgenden gibt es einen deutlichen Sprung.

Bei den Untersuchungsmaterialien fällt auf, dass der größte Teil der MRSA-Fälle durch Abstriche diagnostiziert wird. Es gibt eine Unterteilung in Nasen-Rachen-Abstriche, Wundabstriche und sonstige Abstriche, zu denen z.B. die Leistenabstriche gehören. Die Nasen-Rachen-Abstriche bilden die größte Gruppe der Untersuchungsmaterialien. Sie werden vor allem beim MRSA-Screening verwendet. Insgesamt wurden 392 MRSA-Fälle über einen Nasen-Rachen-Abstrich diagnostiziert. Alle Abstriche zusammengefasst wurden die MRSA-Fälle in 40,6% durch Abstriche nachgewiesen.

Das zeigt, wie wichtig die Abstriche für die MRSA-Diagnostik sind. Es ist von Bedeutung, die Abstriche nach einem festen Schema zu etablieren, um MRSA-Patienten frühzeitig zu erfassen, zu isolieren und im besten Falle zu sanieren. Diese Voraussetzungen helfen die Übertragung von MRSA zu minimieren. Leider gab es bei den Untersuchungsmaterialien mit 482 Fällen eine sehr große Anzahl, in denen keine mikrobiologischen Befunde existierten.

Die Übertragungsraten sind ein weiterer großer Abschnitt in dieser Arbeit. Durch die Erfassung der Index- und Kontaktpatienten war es möglich festzustellen, ob bei Patienten mit sich zeitlich und räumlich tangierenden Aufenthalten eine Übertragung stattgefunden haben kann. Für die Übertragung gibt es eine genaue Definition, da nicht jeder Kontakt eine Übertragung verursacht. Eine Übertragung ist anzunehmen, wenn zwischen zwei Patienten ein Kontakt >12h bestand und bei Index- und Kontaktpatient der gleiche *spa*-Typ nachgewiesen wurde. Es kam im Untersuchungszeitraum zu insgesamt sieben möglichen Übertragungen. Die Anzahl der Kontaktpatienten war deutlich höher, eine Übertragung konnte in den meisten Fällen ausgeschlossen werden, nachdem die MRSA-Screening-Abstriche des Kontaktpatienten negativ waren oder der *spa*-Typ des Kontaktpatienten ein anderer als der des Indexpatienten war. Von einer *möglichen* Übertragung wird in diesem Zusammenhang gesprochen, da die bei den Patienten nachgewiesenen *spa*-Typen in allen Fällen zu den häufigen Typen zählen. Es gibt also auch noch die Möglichkeit, dass die Kontaktpatienten den MRSA spontan erworben haben, bis zum Zeitpunkt des Kontakts nur noch nicht identifiziert waren.

Die vier Übertragungen, die in 2007 festgestellt wurden, waren alle Übertragungen der häufigen *spa*-Typen. Um die Übertragungsrate zu berechnen wurden alle möglichen Übertragungen als „stattgefunden“ beurteilt. Es ergibt sich aus der Anzahl der Kontakte im Verhältnis zu den vier Übertragungen eine Übertragungsrate von maximal 2,1 %. Für 2008 beträgt die Übertragungsrate maximal 1,5 %. Die *spa*-Typen der Übertragungen in 2008 sind t003, aber auch t026 und t038 und damit eher seltenere *spa*-Typen. Grundsätzlich sollte man die möglichen Übertragungen immer auch als solche beurteilen. Es ist spekulativ, die Kolonisation auch mit häufigen *spa*-Typen vor den Kontakt zu schieben.

Um eine Reduktion der MRSA-Kolonisationen, aber auch -Infektionen zu erreichen muss die Übertragungswahrscheinlichkeit minimiert werden und MRSA frühzeitig diagnostiziert werden.

Eine wichtige Maßnahme zur Reduktion von MRSA-Übertragungen ist die Händedesinfektion. Die Aufklärung und gute Schulung des Personals ist eine bedeutende Grundlage in der Eindämmung von MRSA. Auf der einen Seite führt eine bewusste Negierung der MRSA-Problematik zu der Annahme, dass ein MRSA-Management nicht nötig sei, auf der anderen Seite sind tatsächliche Informationsdefizite Ursache dafür, dass Maßnahmen zur MRSA-Prävention nicht stattfinden. Besonders wenn die Ursache im Informationsdefizit liegt, führt eine ausführliche Aufklärungsarbeit zu einer deutlichen Verbesserung des MRSA-Managements (Kipp et al. 2004). Es gibt Studien dazu, dass eine hohe Compliance bei der hygienischen Händedesinfektion mit niedrigen Übertragungsraten direkt korreliert (Pittet et al. 2000).

Die Übertragungsraten, die im Untersuchungszeitraum berechnet wurden, sind mit 2,1 % und 1,5 % als sehr gering anzusehen. Es gibt Studien, in denen gezeigt wird, dass die Übertragungsrate bei Patienten in Kontaktisolation signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Isolation (Jernigan et al. 1996). Hier wurden die Übertragungsraten mit Übertragungen pro Tag angegeben und lagen bei 0,009 Übertragungen pro Tag mit Isolation und bei 0,140 Übertragungen pro Tag ohne Isolation. Die Übertragungen konnten mit der Isolation also um das 16-fache reduziert werden (Jernigan et al. 1996).

Die Verteilung der *spa*-Typen wurde in verschiedenen Bereichen betrachtet. Es wurden nur die drei häufigsten *spa*-Typen, t003, t032 und t264, berücksichtigt. Die anderen *spa*-Typen wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt, da sie jeweils nur < 2% der gesamten *spa*-Typen ausmachen. Die Verteilung wurde betrachtet im Vergleich von mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen, bei positiven Blutkulturen, in den einzelnen Fachrichtungen, bei den unterschiedlichen Aufnahmediagnosen und bei den verschiedenen Altersgruppen.

Sieht man sich die Auswertung an, fällt eine sehr gleichmäßige Verteilung der *spa*-Typen über fast alle betrachteten Bereiche auf. In den meisten Fällen ist es so, dass der t003 der häufigste *spa*-Typ ist, gefolgt vom t032 und dem t264 an

letzter Stelle. Es gibt bei mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen keinen Unterschied in der Verteilung der *spa*-Typen. Es sticht kein *spa*-Typ heraus, der eher bei den mitgebrachten oder eher bei den erworbenen Fällen zu finden ist. Der Unterschied liegt nur in der Häufigkeit, wobei die mitgebrachten MRSA-Fälle deutlich häufiger sind als die nosokomial erworbenen. In 2007 gibt es sowohl 18 mitgebrachte, als auch 18 erworbene Fälle. Die anderen Daten sind wie üblich verteilt.

Die Verteilung bei den positiven Blutkulturen lässt keine Änderung der Häufigkeiten der *spa*-Typen zueinander erkennen. Man kann nicht sagen, dass ein *spa*-Typ besonders hervorsticht. Der t003 ist der häufigste *spa*-Typ, gefolgt von t032 und dann von t264. Im Jahr 2007 gab es t032 und t264 beide viermal. Insgesamt kamen MRSA-positive Blutkulturen eher selten vor. Die Ergebnisse lassen den Schluss nicht zu, dass es einen *spa*-Typen gibt, der häufiger als üblich in Blutkulturen zu finden ist. Die Ergebnisse entsprechen der erwarteten Verteilung.

Auch die *spa*-Typen-Verteilung in den einzelnen Fachrichtungen lässt keine großen Unterschiede zu der bisher üblichen Verteilung erkennen. Es ist nicht ganz so konsequent zu verfolgen, dass der t003 der häufigste, der t032 an der zweiten und der t264 an der dritten Stelle steht. Es gibt kleine Abweichungen, die aber nicht darauf schließen lassen, dass ein *spa*-Typ gehäuft in einer bestimmten Fachrichtung auftritt. So kam im Jahr 2007 in Klinik K von den drei häufigen *spa*-Typen nur der t003 vor. Im Jahr 2008 kam dieser *spa*-Typ gar nicht vor, dafür dann aber t032 und t264. In Klinik F fällt auf, dass zum einen im Jahr 2007 der t032 häufiger war als der t003, zum anderen kommt der t264 weder in 2007 noch in 2008 vor. Diese Beobachtung deckt sich mit der Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen. Bei der Gruppe mit den Patienten, die 1990 oder früher geboren wurden, kommt der t264 im gesamten Beobachtungszeitraum über die Jahre 2007 und 2008 nicht vor. In der Klinik I fällt auf, dass der t003 in beiden Jahren der *spa*-Typ mit der geringsten Häufigkeit ist. Im Jahr 2007 kam der t003 genauso wie der t032 nur einmal vor. Es gab drei Fälle mit dem t264. 2008 kam der t264 in Klinik I nicht vor, der t003 mit zwei Fällen und der t032 mit fünf Fällen. Auch Klinik B zeigt in 2008 eine Abweichung von

der üblichen Verteilung. In 2007 war die *spa*-Typen-Verteilung so wie sie mittlerweile schon erwartet wird. In 2008 war dann der t032 einen Fall häufiger als der t003.

Alle Abweichungen von der *spa*-Typ-Verteilung fallen zwar auf, lassen aber keine interpretierbaren Schlussfolgerungen zu. Man kann nicht sagen, dass ein *spa*-Typ in einer Fachrichtung so häufig vorkommt, dass man ihn mit dieser korrelieren könnte. Auch das fehlende Auftreten eines *spa*-Typen lässt nicht den Schluss zu, dass dieser *spa*-Typ in einer Fachrichtung nicht vorkommen kann. Die Verteilung der *spa*-Typen lässt die Aussage zu, dass man keiner Fachrichtung einen bestimmten *spa*-Typen zuordnen kann.

Die Aufnahmediagnosen zeigen auch das schon bekannte Bild der Verteilung. Die einzelnen Häufigkeiten wurden oben bereits diskutiert. Es gibt auch bei den Aufnahmediagnosen keine korrelierbaren Häufigkeiten von einzelnen *spa*-Typen zu bestimmten Aufnahmediagnosen.

Es fällt auf, dass Klinik B mit absoluten Fallzahlen auf dem zweiten Platz hinter Klinik A steht, die Anzahl der chirurgischen Aufnahmediagnosen jedoch sehr gering ist. Es ist nicht mehr nachzuvollziehen, welcher Patient mit einer bestimmten Aufnahmediagnose in welcher Abteilung aufgenommen wurde. Daher lässt sich diese Diskrepanz zwischen hohen absoluten Fallzahlen und geringen chirurgischen Aufnahmediagnosen nicht sicher erklären. Die meisten Fälle in der Klinik B müssen unter den anderen Aufnahmediagnosen zu finden sein.

Bei der Verteilung der *spa*-Typen auf die drei verschiedenen Altersgruppen kann auch keine herausragende Beobachtung gemacht werden. Die Verteilung der *spa*-Typen zeigt den t003 als häufigsten, den t032 an der zweiten und den t264 an der dritten Stelle. Am deutlichsten ist diese Verteilung in der Gruppe „1959 und älter“. Dieser Gruppe ist auch die Gruppe mit den höchsten Patientenzahlen. Bei der Gruppe 1989-1960 ist diese Verteilung auch nachzuvollziehen, man muss aber feststellen, dass der t264 im Jahr 2008 nicht nachgewiesen wurde.

Eine oben schon bemerkte Auffälligkeit zeigt die Gruppe „1990 und jünger“, in beiden Jahren fehlt der t264, was mit der Beobachtung korreliert, dass dieser *spa*-Typ auch in Klinik F nicht vorkam. Außerdem ist in 2007 der t032 häufiger als der t003.

Mit dem Überblick über die gesamte Verteilung der *spa*-Typen lässt sich feststellen, dass die *spa*-Typisierung ein wichtiger Faktor bei der Aufdeckung von Häufungen und Übertragungen ist, die einzelnen *spa*-Typen aber keinen Unterschied zwischen Fachrichtungen, Aufnahmediagnosen oder Altersgruppen machen. Man kann keinen *spa*-Typen einer bestimmten Fachrichtung zuordnen, oder die Häufigkeit eines *spa*-Typen mit bestimmten Aufnahmediagnosen korrelieren.

Man kann allerdings sagen, dass die absolute Häufigkeitsverteilung, mit wenigen Ausnahmen, bei den untersuchten Punkten große Regelmäßigkeit zeigt.

Betrachtet man die Daten der Patienten, bei denen im Abstand von mindestens einem Jahr eine Nachtypisierung stattgefunden hat, so sieht man, dass von den insgesamt 50 untersuchten Patienten, bei 38 der *spa*-Typ persistierte. Das heißt, dass der gleiche *spa*-Typ nachgewiesen wurde wie in der Erstuntersuchung. Bei nur 12 Patienten fand sich in der Folgeuntersuchung ein anderer *spa*-Typ. Interessant ist, dass also 76% der hier aufgeführten Patienten „ihren“ *spa*-Typen behalten und es nur bei 24% zu einem Wechsel kommt.

Berücksichtigt werden muss allerdings, dass es auch in dieser Untersuchung einige Patienten mit den häufigen *spa*-Typen (t003, t032 und t264) gibt, und man eine Neubesiedlung mit dem gleichen Typen nicht sicher ausschließen kann.

Es gibt Arbeiten, die sich mit der Persistenz von MRSA nach Krankenhausaufenthalt beschäftigen. Bei Scanvic et al. (2001) sind 40% der nach einem Krankenhausaufenthalt erneut untersuchten Patienten, persistente MRSA-Träger. Im Mittel über etwa 8,5 Monate.

4.1.1. „hospital aquired MRSA” versus „community aquired MRSA”

In der Datenbank des Ridom SpaServers findet man derzeit sechs verschiedene *spa*-Typen, die als ca-MRSA eingestuft wurden (<http://spa.ridom.de/spatypes.shtml>). t008, t175 und t558 werden als ca-MRSA

in den Vereinigten Staaten aufgeführt. t021 ist der *spa*-Typ des ca-MRSA in Australien. t044 wird als ca-MRSA in Europa beschrieben und t310 gilt als ca-MRSA nur für Deutschland. Im Zeitraum der Untersuchung an der Universitätsklinik kamen von den genannten *spa*-Typen nur der t008 bei neun Fällen und der t044 bei fünf Fällen vor. Die übrigen vier *spa*-Typen wurden nicht nachgewiesen. Insgesamt würden sie also 1,1% der gesamten MRSA-Fälle ausmachen und damit das europäische Verhältnis von ha-MRSA zu ca-MRSA annähernd widerspiegeln. Da der t008 laut *spa*-Server nur in den Vereinigten Staaten als ca-MRSA gilt und bei Lode et al. (2010) berichtet wird, dass bei mehreren Fällen mit t008 in Deutschland ein Zusammenhang mit Bürgern der USA bestünde, kann man den t008 hier vermutlich eher zu den ha-MRSA zählen. So läge das ca-MRSA-Verhältnis nur bei 0,4%. Es lässt sich also feststellen, dass die ca-MRSA-Problematik gegenüber der ha-MRSA-Problematik im Universitätsklinikum Düsseldorf bisher eine untergeordnete Rolle spielt.

4.1.2. „Livestock associated MRSA“

Für diese Arbeit ist es interessant zu schauen, welche *spa*-Typen bei la-MRSA gehäuft sind und ob diese *spa*-Typen auch im Universitätsklinikum vorkommen. Die häufigsten *spa*-Typen, die bei Schweinen bisher beschrieben wurden, sind der t011 und der t034. Auch der t108 taucht immer wieder auf. Es gibt viele Studien, in denen diese *spa*-Typen als häufigste genannt werden (de Neeling et al. 2007/ Lewis et al. 2008/ Khanna et al. 2008/ Köck et al. 2009/ van Duiekeren et al. 2008). Die prozentualen Angaben sind in den einzelnen Studien etwas unterschiedlich, die Tendenz ist aber in allen Literaturangaben gleich. Der einzige von den hier erwähnten *spa*-Typen, der auch im Universitätsklinikum Düsseldorf gefunden wurde, ist der t011. Sowohl der t034, als auch der t108 oder auch der t1254, der bei de Neeling et al. (2007) genannt wird, sind im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit im Universitätsklinikum nicht nachgewiesen worden. Es gab drei Fälle mit dem t011, was einer Häufigkeit von 0,2% entspricht. Genauere Angaben zu Lebenssituation oder beruflicher Exposition der Patienten wurden nicht erfasst. Es sieht so aus, als würde la-MRSA im klinischen Alltag

bisher von eher untergeordneter Bedeutung sein. Die übrigen la-MRSA assoziierten *spa*-Typen sind im Untersuchungszeitraum in der MRSA-Datenbank des Universitätsklinikums nicht zu finden. Es gibt nur wenige Autoren, die über eine Erkrankung des Menschen mit la-MRSA berichten. Von einer Landwirtin mit MRSA positiver Mastitis berichten Huisdens et al. (2006). Ein Mädchen in den Niederlanden kam mit einer Wundinfektion am Fuß in die Klinik. Aus der Wunde wurde t011 isoliert. Das Mädchen hatte engen Kontakt zu einem Fohlen, bei dem der gleiche *spa*-Typ nachgewiesen wurde (van Duikeren et al. 2011). Außerdem gab es noch zwei Fälle in Schweden, bei denen der t034 einmal in einem Axillaabszess und einmal bei einer Wundinfektion am Ellbogen gefunden wurde. Beide Patienten negierten Kontakt zu Tieren (Welinder-Olsson et al. 2008). Bei van Cleff et al. (2010) heißt es, dass „livestock associated MRSA“ eine hohe Prävalenz hat bei Menschen, die in engem Kontakt mit Tieren und vor allem Schweinen arbeiten und leben. Eine Ausbreitung von la-MRSA in die Bevölkerung über die Betriebe hinaus wird bisher nicht festgestellt (van Cleff et al. 2010).

4.2. Weitere relevante Studien

Die MRSA-Problematik ist weltweit bekannt, und nicht nur die Prävalenz der Methicillin-resistenten Staphylokokken nimmt stetig zu, sondern auch die ökonomische Bedeutung für die Krankenhäuser. Es lässt sich eine deutliche geographisch unterschiedliche Verteilung der *spa*-Typen erkennen und auch genetische Unterschiede der MRSA zwischen einzelnen Ländern sind bekannt (Grundmann et al. 2010). Die Arbeit spiegelt die Verteilung wieder, die in der Mitte Deutschlands zu erwarten wäre. In UK, Irland aber auch im Osten Deutschlands, z.B. Brandenburg, ist der t032 der häufigste *spa*-Typ. Wohingegen in der Mitte Deutschlands der t003 deutlich dominiert (Pfungsten-Würzburg et al. 2011). Dieser *spa*-Typ ist auch der häufigste im untersuchten Universitätsklinikum.

Ein weiteres Problem ist der zunehmend häufigere Nachweis von MRSA in Blutkulturen. Es gab in den Vereinigten Staaten aber auch in einigen Europäi-

schen Ländern einen deutlichen Anstieg der durch *S. aureus*, besonders durch Methicillin-resistenten *S. aureus*, bedingte Bakteriämien (Shorr et al. 2006/ EARSS 2007). Im Zeitraum der Arbeit gab es 29 MRSA-positive Blutkulturen bei 1281 MRSA-Fällen. Der prozentuale Anteil liegt damit bei etwa 2,3%.

Die *Staphylococcus*-bedingten Bakteriämien verursachen eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate und sind Grund für einen großen Teil der Kosten im Gesundheitssystem (Shorr et al. 2006/ Steinberg et al. 1996). Treten lebensbedrohliche Komplikationen der *Staphylococcus*-bedingten Bakteriämie wie infektiöse Endokarditis oder sich ausbreitende Infektionen auf, steigt die Gefahr an (Troidle et al. 2007/ Fowler et al. 2005). Zum Beispiel ist die infektiöse Endokarditis durch Staphylokokken ausgelöst mit einer deutlich höheren Sterblichkeit verbunden als die Endokarditiden, die durch andere Bakterien ausgelöst werden (Miro et al. 2005).

Das Erregerspektrum der nosokomialen Bakteriämie ist in den letzten 25 Jahren annähernd konstant geblieben. Die häufigsten Erreger sind zu ca. 25% *E.coli* und zu etwa 18% *S. aureus*. Wobei der Anteil an *E.coli* angestiegen ist und der Anteil von *S. aureus* rückläufig war. (Becker et al. 2010).

Seit 2009 besteht eine Meldepflicht der MRSA-Bakteriämien. Die vorher geschätzten Zahlen konnten im ersten Jahr bereits nach unten korrigiert werden. W. V. Kern spricht von einem MRSA-Anteil an bakteriämischen *S. aureus*-Infektionen von etwa 15% (Kern, 2011). Es ist schwierig die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit diesen Angaben zu vergleichen, da die allgemeine Infektion mit *S. aureus* nicht untersucht wurde. Die angegebenen 2,3% sind der Anteil der MRSA-positiven Blutkulturen an allen MRSA-Fällen im Untersuchungszeitraum.

4.3. Einordnung der Ergebnisse

Ein Vergleich der eigenen Daten mit externen Referenzdaten ist nur in sehr geringem Maße möglich. So betrug der Anteil an MRSA an allen *S.-aureus*-Erstisolaten des UKD 20,9 % im Jahre 2007 und 20,1 % im Jahre 2008 (persönliche Auskunft Dr. Schulze-Röbbcke). Deutschlandweit werden für diesen Zeitraum zumindest für invasive *S.-aureus*-Isolate ebenfalls MRSA-Anteile im Bereich von 20 % angegeben (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,

2009). Gemessen an diesem Parameter fällt das UKD somit nicht aus dem nationalen Rahmen.

Die hier für das UKD ermittelten MRSA-Inzidenzdichten von 1,61 (2007) bzw. 2,23 (2008) liegen dagegen deutlich oberhalb des vom NRZ für Krankenhäuser mit ≥ 600 Betten angegebenen nationalen Medians von 0,93 (2007) bzw. 1,04 (2008) (www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/mrsa-kiss). Erklärbar ist diese Differenz zum einen durch die für ein Universitätsklinikum der Maximalversorgung charakteristische Patientenpopulation und die Tatsache, dass das NRZ keine Referenzdaten für die Untergruppe der Universitätskliniken zur Verfügung stellt. Zum anderen lag die MRSA-Screeningrate im UKD (2007: 8,4; 2008: 18,5 Screening-Untersuchungen / 1000 Patiententage) deutlich über dem vom NRZ angegebenen nationalen Median von 6,86 (2007) bzw. 8,85 (2008) Screening-Untersuchungen / 1000 Patiententage (persönliche Auskunft Dr. Schulze-Röbbbecke).

Insgesamt finden sich keine Hinweise darauf, dass die MRSA-Situation im Universitätsklinikum Düsseldorf im Vergleich mit der europäischen und deutschen MRSA-Situation aus dem Rahmen fällt. Die hohen Screeningraten belegen vielmehr, dass die aktive MRSA-Suche im UKD einen hohen Stellenwert hat. Die Schaffung und Pflege einer internen MRSA-Datenbank und die Genotypisierung eines großen Anteils der MRSA-Erstisolate zeigt darüber hinaus, dass im UKD bereits seit 2005 ein ungewöhnlich großer Aufwand betrieben wird, um MRSA-Übertragungen und -Häufungen möglichst frühzeitig erkennen, verhindern und bekämpfen zu können.

Die Ergebnisse lassen keine neuen Erkenntnisse in Bezug auf die Verteilung der *spa*-Typen in den einzelnen Fachrichtungen oder bei bestimmten Aufnahmediagnosen zu. Man kann sagen, dass besondere MRSA-Genotypen wie man sie z.B. in der Tiermast findet im klinischen Alltag bisher keine wesentliche Rolle spielen.

4.4. Neue Erkenntnisse aus der Arbeit

Die MRSA-Problematik des Universitätsklinikums Düsseldorf bietet im Vergleich keine besonderen Auffälligkeiten. Es zeigt sich, dass die *spa*-Typisierung wichtig ist, um eine Häufung oder Übertragung zu erkennen, dass aber die einzelnen *spa*-Typen nicht gehäuft in bestimmten Fachrichtungen auftreten. Auch eine Korrelation zwischen *spa*-Typ und Aufnahmediagnose oder positiver Blutkultur konnte nicht festgestellt werden.

Es war festzustellen, dass die Verteilung der *spa*-Typen über fast alle betrachteten Abschnitte hinweg annähernd die weltweite Verteilung zeigten. Die Regelmäßigkeit, die sich durch die gesamte Auswertung zieht, ist beeindruckend.

Die Nachuntersuchung der *spa*-Typen nach mindestens einem Jahr zeigte eine Persistenz des *spa*-Typen bei 76% der untersuchten Patienten und bei gerade einmal 24% einen *spa*-Typen-Wechsel. Bei der Literaturrecherche fand sich keine Publikation, mit der sich die Ergebnisse vergleichen ließen. Der Aspekt scheint neu zu sein und bietet die Möglichkeit einer weiterführenden Untersuchung.

4.5. Kritische Betrachtung der Arbeit

Es gibt einige Dinge, die bei retrospektiver Betrachtung der Arbeit bemerkt werden müssen.

Leider fehlen in vielen Abschnitten dieser Arbeit Angaben, da die Daten nicht vollständig zu eruieren waren. So ist es schwierig, die Validität der zusammengetragenen Ergebnisse abzuschätzen. Eine zuverlässigere Aussage wäre möglich, wenn die Informationen und die Patientendaten in der Datenbank vollständiger wären.

Die jeweiligen Aufnahmediagnosen lassen nicht zwingend auf die Aufnahme des Patienten in die am ehesten passende Fachrichtung schließen. Man kann

diesen Zusammenhang zwischen Diagnose und Fachrichtung nur annehmen aber nicht verbindlich korrelieren.

Auch die Übertragungsraten sind aus den oben schon genannten Gründen nicht sicher zu berechnen. Ob eine Übertragung stattgefunden hat oder nicht ist bei den häufigen *spa*-Typen nicht sicher zu beurteilen. Da in den Fällen alle Faktoren für Übertragungen vorlagen, wurden diese als solche behandelt. So ist es auch bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr. Für diese Arbeit wurde die Persistenz angenommen, eine Neubesiedlung ist jedoch auch nicht sicher auszuschließen.

Der Vergleich mit anderen Studien war etwas schwierig. Es gibt kaum Arbeiten, die einen ähnlichen Aufbau haben wie diese. Meist werden die MRSA-Daten im Verhältnis zu den allgemeinen *S. aureus* Daten angegeben. Das machte die Einordnung der Zahlen in dieser Arbeit schwierig.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Epidemiologie von MRSA an einem Universitätsklinikum. Dafür wurden die MRSA-Daten der Jahre 2007 und 2008 erhoben, analysiert und interpretiert. Im Fokus stand die Verteilung der verschiedenen Genotypen (*spa*-Typen) von MRSA. Die Verteilung der *spa*-Typen wurde unter mehreren Aspekten betrachtet. Da bereits zu Beginn auffiel, dass es drei *spa*-Typen gab, die deutlich in der Häufigkeitsverteilung herausstachen, konzentrierte sich die Auswertung auf die *spa*-Typen, die > 2% der MRSA-Fälle ausmachten. So wurden in der Auswertung insbesondere die *spa*-Typen t003, t032 und t264 berücksichtigt.

Die Hypothese, dass spezielle *spa*-Typen in einzelnen Fachrichtungen gehäuft vorkommen, musste negiert werden. Es zeigte sich in der Arbeit, dass die Aufnahmediagnose nicht mit bestimmten *spa*-Typen korreliert. Auch gibt der *spa*-Typ keinen Anhalt für mitgebrachte oder nosokomial erworbene MRSA-Fälle.

Die untersuchten Patienten wurden in drei Altersgruppen gegliedert, dabei zeigte sich zwar, dass die Anzahl der MRSA-Fälle in der Altersgruppe 1959-geborene und ältere deutlich höher war, dennoch war kein *spa*-Typ einer bestimmten Altersgruppe zuzuordnen.

Auffällig war die durch alle Parameter annähernd regelmäßige Verteilung der *spa*-Typen. In nahezu allen Fällen war der t003 der häufigste *spa*-Typ, gefolgt von dem t032 und dann von dem t264.

Die Untersuchung der Persistenz der *spa*-Typen über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr zeigte, dass bei 38 von 50 Patienten (76%) nach über einem Jahr immer noch der gleiche *spa*-Typ nachweisbar war. Nur bei 24% kam es zu einem *spa*-Typen-Wechsel. Dieser Befund wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Bei der Betrachtung des Verhältnisses von ha-MRSA, ca-MRSA und la-MRSA zeigt sich, dass sich auch hier die üblichen Häufigkeiten wiederfinden. Insgesamt gab es im Untersuchungszeitraum 14 Fälle mit ca-MRSA und nur drei Fäl-

le mit la-MRSA, so dass gesagt werden kann, diese spielen im untersuchten Universitätsklinikum nur eine untergeordnete Rolle.

Die vorgelegte Arbeit zeigt, dass die MRSA-Situation im untersuchten Universitätsklinikum mit der deutschen und auch der europäischen MRSA-Situation vergleichbar ist.

Literaturverzeichnis

- Becker A, Rosenthal EJK et al.** Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007 – Vierte Blutkulturstudie der Arbeitsgemeinschaft „Blutkulturstudie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J.* 2010; 19: 28–39.
- Boyce JM.** MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect.* 2001; 48: 9-14.
- Boyle-Vavra S, Daum RS.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest.* 2007; 87:3–9.
- Brumfitt W, Hamilton-Miller J.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1188–96.
- Chambers HF.** Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10:781-91.
- Cleef van BA, Verkade EJ, Wulf MW et al.** Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands. *PLoS One.* 2010; 5: 9385.
- Coombs GW, Pearson JC, O'Brien FG et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones, Western Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 241–7.
- Duikeren van E, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ et al.** Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol.* 2008; 126: 383-9.
- Duikeren van E, Ten Horn L, Wagenaar JA et al.** Suspected horse-to-human transmission of MRSA ST398. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 1137-9.
- Enright MC, Robinson DA, Randle G et al.** The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 7687-92.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System.** EARSS annual report 2006. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2007.

- Forte WC, Noyoya AM, de Carvalho Junior FF et al.** Repeated furunculosis in adult male with abnormal neutrophil activity. *Allergol Immunopathol.* 2000; 28: 328-31.
- Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B et al.** Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293: 3012–21.
- Frénay HM, Bunschoten AE, Schouls LM et al.** Molecular typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on the basis of protein A gene polymorphism. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 60-4.
- Friedrich AW, Witte W, de Lencastre H et al.** A European laboratory network for sequencebased typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) as a communication platform between human and veterinary medicine –an update on SeqNet.org. *Euro Surveill.* 2008; 13: 18862.
- Gastmeier P, Geffers C.** Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1111-1115.
- Gastmeier P.** Healthcare-associated versus community-acquired infections: a new challenge for science and society. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300: 342–5.
- Geiss HK, Mack D, Seifert H.** Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und Interpretation von Ergebnissen der Antibiotika- Empfindlichkeitstestung bei grampositiven und gramnegativen Erregern. *Chemother J.* 2004; 13:1-16.
- Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC et al.** Geographic distribution of Staphylococcus aureus causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 2010; 7: 1000215.
- Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U.** Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer. 1999.
- Harbarth S, Albrich W, Goldmann DA et al.** Control of multiply resistant cocci: do international comparisons help? *Lancet Infect Dis.* 2001; 1: 251-61.
- Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H et al.** Molecular genetics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Med Microbiol.* 2002; 292: 67-74.
- Huisdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E et al.** Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5: 26.

- Ito T, Katayama Y, Asada K et al.** Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrate in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:1323-36.
- Jernigan JA, Titus MG, Gröschel DH et al.** Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 496–504.
- Kern WV.** Bakteriämie und Sepsis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011; 136: 182–5.
- Khanna T, Friendship R, Dewey C et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 2008; 128: 298-303.
- Kipp F, Alexander W, Becker K et al.** Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. *Dtsch Arztebl.* 2004; 101: 2045-50.
- Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 505–20.
- Köck R, Harlizius J, Bressan N et al.** Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on german farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28: 1375-82.
- Labischinski H.** Consequences of the interaction of beta-lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Med Microbiol Immunol.* 1992; 181: 241-65.
- Lewis HC, Mølbakk K, Reese C et al.** Pigs as Source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1383-9.
- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F et al.** Involvement of Panton-Valentine leukocidin–producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:1128–32.
- Lode H, Stahlmann R, Witte W.** Infektionen mit multiresistentem *Staphylococcus aureus* MRSA - Daten zur Epidemiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie. Zett-Verlag. 2010.

- Loo van I, Huijsdens X, Tiemersma E et al.** Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 1834-39.
- Meyer E, Schröder C, Gastmeier P, Geffers C.** Rückgang von nosokomialen MRSA-Infektionen in Deutschland, Analyse aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) der Jahre 2007–2012. *Dtsch Ärztebl Int* 2014; 111: 331–6.
- Miro JM, Anguera I, Cabell CH et al.** *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 507–14.
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen.** Surveillance-Protokoll Methicillin-Resistenter *Staphylococcus aureus* in Krankenhäusern. Berlin: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. 2010.
- Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ et al.** Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996–1998. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 990–6.
- Navarro MB, Huttner B, Harbarth S.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in the 21st century: beyond the acute care hospital. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21: 372–9.
- Neeling de AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC et al.** High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 2007; 122: 366-72.
- Nishijima S, Namura S, Nakagawa M et al.** Sensitivity to antibacterials of *Staphylococcus aureus* isolated from different types of skin infections. *J Int Med Res.* 1997; 25: 1-7.
- Perl D, Mueller U, Heinemann U et al.** Two exposed amino acid residues confer thermostability on a vold shock protein. *Nat Struct Biol.* 2000; 7: 380-3
- Pfingsten-Würzburg S, Pieper DH, Bautsch W et al.** Prevalence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing home residents in northern Germany. *J Hosp Infect.* 2011; 78: 108-12.

- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al.** Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet. 2000; 356: 1307–12.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.** EARSS Annual Report 2008. Bilthoven, Niederlande, 2009
- Robert Koch Institut.** Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. Epidemiologisches Bulletin. 2008; 42: 363-4.
- Robert Koch Institut.** Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2008. Epidemiologisches Bulletin. 2009; 17.
- Scanvic A, Denic L, Gaillon S et al.** Duration of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clin Infect Dis. 2001; 32:1393-8.
- Shorr AF, Lodise T.** Burden of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on healthcare cost and resource utilization. International society of microbial resistance Update. 2006; 1: 4–11.
- Solberg CO.** Spread of Staphylococcus aureus in hospitals: Causes and prevention. Scand J Infect. Dis 2000; 32: 587-95.
- Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO.** Nosocomial and community-acquired Staphylococcus aureus bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis. 1996; 23: 255–9.
- Strommenger B, Bräulke C, Heuck D et al.** Spa-typing of Staphylococcus aureus as a frontline tool in epidemiological typing. J Clin Microbiol. 2008; 46: 574–81.
- Tiemersma EW, Bronzwear SLAM, Lyytikäinen O et al.** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002. Emerg Infect Dis. 2004; 10:1627-1634.
- Troidle L, Eisen T, Pacelli L et al.** Complications associated with the development of bacteremia with Staphylococcus aureus. Hemodial Int. 2007; 11: 72–5.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J et al.** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pig farming. Emerg infect Dis. 2005; 11:1965-6.

Welinder-Olsson C, Flóren-Johansson K, Larrson L et al. Infection with Panton-Valentine-Leucocidin-Positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* t034. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1271–2.

Wertheim HF, Melles DC, Voss MC et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 751–62.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vergleich mitgebrachte und nosokomial erworbene MRSA-Fälle.....	24
Abb. 2: Vergleich Kolonisation und Infektion.....	25
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der <i>spa</i> -Typen insgesamt.....	26
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der drei häufigsten <i>spa</i> -Typen.....	27
Abb. 5: Absolute Häufigkeit der MRSA-Fälle in den Fachrichtungen.....	29
Abb. 6: Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen.....	32
Abb. 7: Häufigkeiten des MRSA-Nachweises in Untersuchungsmaterialien....	34
Abb. 8: Verteilung der häufigen <i>spa</i> -Typen bei mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen (2007).....	38
Abb. 9: Verteilung der häufigen <i>spa</i> -Typen bei mitgebrachten und nosokomial erworbenen MRSA-Fällen (2008).....	39
Abb. 10: Anzahl der MRSA-Fälle mit jeweiligem <i>spa</i> -Typ bei negativen und positiven Blutkulturen für das Jahr 2007.....	40
Abb. 11: Anzahl der MRSA-Fälle mit jeweiligem <i>spa</i> -Typ bei negativen und positiven Blutkulturen für das Jahr 2008.....	41
Abb. 12: <i>spa</i> -Typ-Verteilung auf die einzelnen Fachrichtungen 2007.....	43
Abb. 13: <i>spa</i> -Typ-Verteilung auf die einzelnen Fachrichtungen 2008.....	44
Abb. 14: <i>spa</i> -Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen 2007.....	46
Abb. 15: <i>spa</i> -Typ-Verteilung bei Aufnahmediagnosen 2008.....	47
Abb. 16: <i>spa</i> -Typen bei verschiedenen Altersgruppen 2007.....	48
Abb. 17: <i>spa</i> -Typen bei verschiedenen Altersgruppen 2008.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenzdichten der verschiedenen Fachrichtungen.....	31
Tabelle 2: Ergebnisse der Nachtypisierung nach > einem Jahr.....	50

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

01. Dezember 2014, Imke Krohn