

Geringe MRSA Inzidenz einer neurochirurgischen Intensivstation bei einer
Langzeitstudie mit über 10 000 Patienten

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Markus Kleinpoppen
aus Bonn
2008

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Kral
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Exner

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.10.2008

Aus der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Zentrum für Neurochirurgie
Prof. Dr. med. Johannes Schramm

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für meine Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>6</u>
<u>1. EINLEITUNG.....</u>	<u>7</u>
1.1 ENTWICKLUNG EINER ANTIBIOTIKARESISTENZ VON S. AUREUS	7
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE DES MRSA	9
1.2 DIE BEDEUTUNG VON MRSA ALS ERREGER NOSOKOMIALER INFEKTIONEN	11
1.2.1 URSACHEN FÜR EINE MRSA KOLONISATION/INFEKTION	12
1.2.2 DIAGNOSTIK NOSOKOMIALER MRSA KOLONISATION/INFEKTIONEN IN DER INTENSIVMEDIZIN	13
1.3 ZIEL DER ARBEIT.....	15
<u>2. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>16</u>
2.2 ERHOBENE DATEN.....	16
2.3 PROTOKOLL ZUR BEGRENZUNG DER MRSA KOLONISATION / INFEKTION	18
<u>3. ERGEBNISSE.....</u>	<u>22</u>
3.1 JÄHRLICHE INZIDENZ VON MRSA VON 1992 - 2003	22
3.2 NEUROCHIRURGISCHE ERKRANKUNGEN MIT THERAPIE DER MRSA POSITIVEN PATIENTEN	24
3.3 LOKALISATION VON MRSA INFEKTION UND KOLONISATION	26
<u>4. DISKUSSION.....</u>	<u>28</u>
4.1 INZIDENZ VON MRSA AUF DER NEUROCHIRURGISCHEN INTENSIVSTATION.....	28
4.2 LOKALISATION VON MRSA.....	29
4.3 THERAPIE UND ERADIKATION	30
4.4 HYGIENERICHTLINIEN BEI MRSA NACHWEIS.....	33
4.5 KOSTEN.....	34
4.6 BEDEUTUNG DER HÄNDEDESINFEKTION	35
4.7 AUSBLICK.....	37
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>39</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>41</u>
<u>DANKSAGUNG</u>	<u>49</u>
<u>CURRICULUM VITAE.....</u>	<u>50</u>

Abkürzungsverzeichnis

S. aureus	Staphylococcus aureus
MRSA	Multi Resistenter Staphylococcus aureus
AB	Antibiotikum
i.v.	intra-venös
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene
RKI	Robert Koch-Institut
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
APACHE	Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care
ICU	Intensive Care Unit
KISS	German Nosokomial Infektion Surveillance System
VISA	Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus
p.o.	per os
WHO	Weltgesundheitsorganisation
PFGE	Pulsfeld Gelelektrophorese

1. Einleitung

1.1 Entwicklung einer Antibiotikaresistenz von *S. aureus*

In der „prä-Antibiotika Ära“ galt *S. aureus* als ein lebensbedrohender Erreger. In einer retrospektiven Untersuchung konnten Smith und Vickers (Smith und Vickers, 1960) zeigen, dass in dieser Zeit über 90% der durch *S. aureus* hervorgerufenen Septikämien letal verliefen. Mit der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Fleming stand nach Überwindung zahlreicher Herstellungs-Probleme wie Anreicherung, Reinigung und Großproduktion seit 1944 erstmals ein wirkungsvolles Therapeutikum zur Verfügung. Die Jahre 1946 - 1950 wurden daher auch als goldenes Zeitalter der Behandlung von Staphylococccen Infektionen bezeichnet. Seit 1944 konnte allerdings bei einem wachsenden Anteil der *S.aureus* - Isolate eine Resistenz gegenüber Penicillin beobachtet werden, die durch die Bildung einer Penizillinase verursacht wurde.

Bei der Penizillinase handelt es sich um eine Betalaktamase, die den Laktamring des Antibiotikums (AB) enzymatisch zerstört und es so wirkungslos macht. 1950 waren bereits 80% aller *S.aureus* – Isolate, die in Krankenhäusern zu Infektionen führten, Penicillinasebildner (Barber und Rozwadowska-Dowzenko, 1949). Mitte der 50-iger Jahre standen mit Tetrazyklinen und Makroliden neue wirkungsvolle Antibiotika zur Verfügung, doch schon bald zeigten sich die ersten multiresistenten *S. aureus* – Stämme. Einen vorübergehenden Erfolg im Kampf gegen resistente *S. aureus*-Stämme stellte 1960 die Entdeckung des ersten semisynthetischen Penizillins (Methicillin), einem penizillinasefesten Betalaktam-Antibiotikum, dar. Methicillin war jedoch nur parenteral anwendbar, relativ toxisch und hatte eine vergleichsweise geringe in-vitro-Aktivität auf Penizillinase-bildende

Staphylococcen. Daher wurden es durch die später entwickelten Penizillinasefesten Isoxazolympenicilline Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin abgelöst. Diese waren wasserlöslich und auch oral einsetzbar.

Innerhalb eines Jahres nach Einführung des Methicillin kam es wiederum zu einer Resistenzentwicklung bei *S. aureus*-Stämmen (Jevons et al., 1961; Parker und Hewitt, 1970). Diese Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämme breiteten sich in den folgenden 30 Jahren sogar weltweit aus. Die ersten MRSA Epidemien wurden Anfang der 60-iger Jahre in Großbritannien und Ende der 60 Jahre in Australien beobachtet (Rountree und Vickery, 1973). In den USA gab es dagegen vor 1976 überraschenderweise nur einen größeren MRSA Ausbruch (Barrett et al., 1968). Anfänglich konnten die MRSA noch durch den Einsatz von Aminoglykosiden, insbesondere Gentamicin, erfolgreich therapiert werden (Hoeprich , 1969). Doch schon Ende der 70-iger Jahre traten die ersten Gentamicin-resistenten-MRSA-Isolate auf (Shanson et al., 1976) und es folgte eine weltweite MRSA-Epidemie. MRSA scheinen die Fähigkeit zu besitzen innerhalb kürzester Zeit eine Resistenz gegenüber neu entwickelten Antibiotika auszubilden.

Bis zum Ende der 90-iger Jahre standen noch mit den Glykopeptiden Vancomycin und Teicoplanin noch sicher wirksame Therapeutika zur Verfügung. Doch seit dem Auftreten der Vancomycin-resistenten *S. aureus* Isolate 1997 in den USA und Japan (Centers for Disease Control 1997; Hiramatsu et al., 1997) droht eine nicht kontrollierbare Ausbreitung multiresistenter MRSA - Stämme.

1.1.2 Epidemiologie des MRSA

Hinsichtlich des MRSA Nachweises bei Patienten muss zwischen einer Kolonisation und einer Infektion unterschieden werden. Die Kolonisation mit MRSA ist zwar die Voraussetzung für eine Infektion, sie muss aber nicht zwangsläufig dazu führen. In der gesunden Bevölkerung sind 10 – 40% Keimträger von MRSA, während 45 – 65% des Krankenhauspersonals betroffen, d.h. kolonisiert sind (Pulverer, 1993). Bei letzteren wird der MRSA am häufigsten im Vestibulum nasi (62%) und im Handbereich (56%) nachgewiesen. Der Handbereich, als auch der Nasen - Rachen - Raum gilt damit für den MRSA als bevorzugtes Keimreservoir. Die mittlere Halbwertszeit für MRSA im Nasen-Rachenraum wurde mit 40 Monaten angegeben (Stanford et al., 1994), so dass Keimträger ohne eine erfolgreiche Sanierung für lange Zeit als potentieller Streuherd im stationären Bereich gelten können. Bei bestimmten Grunderkrankungen werden häufiger Keimträger gefunden. Dabei ist eine habituelle, oder chronische Unterbrechung der Integrität des Hautepithels von besonderer Bedeutung. So sind bis zu 76% aller Typ 1 Diabetiker, bis zu 84% aller Hämodialysepatienten und bis zu 61% aller i.v. Drogenabhängigen MRSA Keimträger (Kluytmans und van Belkum, 1997). Eine zunehmende Risikopopulation stellen Bewohner von Pflege und Altenheimen dar. Sie leiden zum einen häufig unter prädisponierenden, chronischen Krankheiten und benötigen zum anderen öfter Krankenhausaufenthalte (Alber et al., 2000).

Seit den 60-iger Jahren, als die ersten Methicillin-resistenten Stämme in Großbritannien identifiziert wurden, steigt der prozentuale Anteil von MRSA an nosokomialen Infektionen stetig an. In Kliniken in den USA beispielsweise um mehr als das zehnfache von 2,4% (1974)

auf 29% (1991). Die höchsten Anstiege waren in den größten Krankenhäusern zu verzeichnen.

Heute sind die MRSA weltweit verbreitet und die Häufigkeit von Infektionen und Krankheitsausbrüchen nimmt stetig zu. Daten aus dem US - SENTRY – Programm (1998) und dem SCOPE - Projekt (1998) zeigen, dass 26% bzw. 29% der S.aureus, welche im Zusammenhang mit Septikämien isoliert wurden, Methicillin-resistent waren (Marshall et al., 1998).

Die Daten des „Nationalen Referenzlabors für die Typisierung von MRSA“ in Bonn, verdeutlichen eine ähnliche Problematik auch für Deutschland. In den Jahreskollektiven der stationär behandelten Patienten, zeigte sich eine Zunahme des MRSA Anteils an allen S. aureus Isolaten während des allgemein stationären Aufenthaltes von 4,8% (1987) auf 16,3% (1993). Die Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aus dem Jahre 1998 erbrachte einen Durchschnittswert von 15,2 % MRSA Anteils, an allen S. aureus Isolaten in den 33 bundesweit beteiligten mikrobiologischen Laboratorien. Damit wächst auch in Deutschland die MRSA Problematik. Studien des European antimicrobial resistance surveillance system zeigten ein auffälliges Nord-Süd-Gefälle in Europa. Während in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden, schon früh durch konsequente krankenhaushygienische Maßnahmen die MRSA Raten unter 1% liegen (Belkum et al., 2001), liegen sie in Italien bei 26% und in weiter südlichen Ländern bei 30%. Hohe MRSA Raten werden auch aus Irland und Großbritannien beschrieben (Daschner et al., 2002).

1.2 Die Bedeutung von MRSA als Erreger nosokomialer Infektionen

In den meisten Studien werden abhängig vom Ort des Infektionserwerbs zwei verschiedene Arten von Infektionen unterschieden (Vincent et al., 1995). Dies sind zum einen die Community-acquired Infektion und die Hospital-acquired Infektion. Infektionen, deren Auftreten in einem zeitlichen, räumlichen und kausalen Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt stehen, werden als nosokomiale Infektionen oder Hospital-acquired Infections bezeichnet. Zu den Hospital-acquired Infections zählen unter anderem die Intensive Care Unit-acquired Infections, als ein Teil der nosokomialen Infektionen. In der vorliegenden Arbeit geht es im Weiteren um die Intensive Care Unit acquired Infections. Die Erreger dieser nosokomialen Infektionen können endogenen, oder exogenen Ursprungs sein. Keime können die Patienten entweder über Kontakt mit dem behandelnden Krankenhauspersonal, oder im Verlauf invasiver Behandlungs- und Untersuchungsmaßnahmen erreichen. Auch die Standortflora des Patienten stellt ein endogenes Infektionsrisiko dar. Die nosokomiale Infektion muss während des Krankenhausaufenthaltes erworben sein, kann jedoch auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus manifest werden. Infektionen, die sich zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus in der Inkubationsphase befinden und dann während des Krankenhausaufenthaltes manifest werden, gelten ebenfalls als nosokomiale Infektionen. Die hier angegebene Beschreibung der nosokomialen Infektion, folgt der Definition der Centers for Disease Control and Prevention in den Vereinigten Staaten (Garner et al., 1988). Eine weiterentwickelte und ergänzte Version, ist die vom Nationalen Referenzzentrum für Krankenhaushygiene (NRZ) gemeinschaftlich mit dem Robert-Koch-Institut (RKI), erarbeitete Fassung (NRZ, 2003).

Die Centers for Disease Control and Prevention unterscheiden unterschiedliche

Lokalisationen von nosokomialen Infektionen: Zu den häufigsten Lokalisationen zählen an erster Stelle die Pneumonie, gefolgt von den Harnwegsinfektionen und bei chirurgischen Patienten die postoperative Wundinfektion.

1.2.1 Ursachen für eine MRSA Kolonisation/Infektion

Es sind keinesfalls allein mangelhafte hygienische Bedingungen als Ursache für eine MRSA Kolonisation/Infektion anzunehmen, wie z.B. mangelnde Händehygiene. Die endogenen Risikofaktoren haben hierbei die größte Bedeutung (Fernandez et al., 1997). Die endogenen Risiken werden vom Alter des Patienten, dessen Allgemeinzustand und durch die Grunderkrankung bestimmt.

In der genannten Arbeit beschreiben die Autoren eine prospektive Studie, in der alle 944 Patienten untersucht wurden, die über zehn Monate für mindestens 24 Stunden auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Unter endogenen Risikofaktoren verstehen die Autoren eine schwere Grunderkrankung, Koma und Fehl- oder Mangelernährung. Eine vorher bestehende Besiedlung mit MRSA und eine längere Einnahmedauer von Antibiotika, mit einem verlängerten Intensivstationsaufenthalt, werden ebenfalls zu den Risikofaktoren gezählt.

Als exogenes Risiko gilt vor allem die mangelnde Einhaltung der Hygienerichtlinien. Hier ist am ehesten die mangelnde Händedesinfektion durch das medizinische Personal zu nennen. Des Weiteren zählen invasive, diagnostische und therapeutische Verfahren zu den exogenen Risikofaktoren. Als Hauptursache für die Pneumonie sind zum Beispiel die Intubation und die maschinelle Beatmung zu nennen. Bei Patienten auf der Intensivstation bieten die Kombination aus der vorhandenen Grunderkrankung, mit invasiven Maßnahmen und die antibiotische Therapie einen Selektionsvorteil für Multiresistente Keime. Beim

Intensivpatienten besteht darüber hinaus eine Schwächung der normalerweise bestehenden körpereigenen Immunabwehr, aufgrund seiner Erkrankung und natürlicherweise bestehenden Barrieren gegen das Eindringen von Krankheitserregern. Letzteres vor allem durch das Einbringen von Kathetern und Beatmungstuben in den Körper. Infektionen sind daher beim Intensivpatienten häufiger als bei Patienten auf Normalstation (Vincent et al., 1995). Die European Prevalence of Infection in Intensive Care Study (EPIC) fand eine Häufigkeit von 20,5% für ICU (Intensive Care Unit)-acquired-Infektionen mit MRSA. (Vincent et al., 1995). Die EPIC-Studie liefert Daten über die häufigsten nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin. Die häufigsten auf einer Intensivstation erworbene Infektionen, waren mit 47% die Pneumonie, meist verursacht durch die Intubation und die maschinelle Beatmung. Mit jeweils 18 % folgten andere Infektionen der unteren Atemwege, sowie Harnwegsinfekte und die primäre Sepsis mit 12%. Die Kombination aus Grunderkrankung und zusätzlich erworbener nosokomialer Infektion, erhöhen für einen Intensivpatienten das Mortalitätsrisiko. Diese Aussage gilt vor allem für die auf der Intensivstation erworbene Pneumonie. Die erhöhte Sterblichkeit von Intensivpatienten, die zusätzlich eine nosokomiale Infektion erleiden, wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen. Molina et al. (1998) fanden ein zweifach erhöhtes Sterberisiko bei den Intensivpatienten eines Krankenhauses der Maximalversorgung, falls sich eine nosokomiale Infektion nachweisen ließ.

1.2.2 Diagnostik nosokomialer MRSA Kolonisation/Infektionen in der Intensivmedizin

Die Aussagekraft der diagnostischen Methoden ist mitentscheidend für die Therapie. Die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie stellt das häufigste Problem dar. Neben der klinischen Diagnosestellung, ist die radiologische Diagnostik einer durch z.B. MRSA verursachten nosokomialen Pneumonie zum Teil erschwert. Atelektasen und ein erhöhter

Wassergehalt des extravaskulären Gewebes, können eine Pneumonie vortäuschen oder verschleiern.

Auch Fagon et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass klinische Kriterien zur Diagnose der Pneumonie bei kritisch kranken und beatmeten Patienten nicht ausreichend sind.

Deshalb wurden von der „Infectious Disease Society of America“ Richtlinien für die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie erstellt. Die Diagnostik stützt sich nach diesen Richtlinien nicht nur auf radiologische Untersuchungen, sondern auch auf die Untersuchung von Sekreten aus den Atemwegen. So wird die vorerst durchgeführte Antibiotikakombination entsprechend den mikrobiologischen Ergebnissen spezifisch angepasst.

Im Laufe der letzten Jahre wurden für die Erregertypisierung klassische Methoden aus der Immunologie, Biochemie und Genetik übernommen (van Belkum, 1994; Lenz, 1991). Dabei können die erhobenen Daten dem Krankenhaushygieniker und dem klinisch tätigen Kollegen zusätzliche Informationen liefern. Mit deren Hilfe kann es dann möglich sein, die Ausbreitung von MRSA Krankenhausinfektionen zu erkennen, effektiv zu behandeln, zu begrenzen, oder primär zu verhindern.

Grundsätzlich können Typisierungsverfahren in phänotypische und genotypische Methoden gegliedert werden. Die phänotypischen Methoden detektieren Eigenschaften welche von den Mikroorganismen und damit auch MRSA exprimiert werden. Im Laufe der vergangenen Jahre hat man jedoch immer mehr auf genotypische Methoden zur Erregertypisierung gesetzt, da diese präziser sind. Zu den wichtigsten Techniken zählen zum einen die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) und die Lysotomie.

Von mehreren Autoren wurde die hohe Diskriminationsfähigkeit der PFGE bei unterschiedlichen Infektionserregern hervorgehoben und als Gold Standard der molekularen Epidemiologie bezeichnet. Während dem in dieser Arbeit betrachteten

Untersuchungszeitraum, stand die PFGE nicht für den gesamten Zeitraum zur Verfügung, so dass neben dem mikrobiologischen MRSA Nachweis nur eine begrenzte Typisierung mit der Lysotypie durchgeführt wurde.

1.3 Ziel der Arbeit

Die Inzidenz von MRSA, ausschließlich bei einer Gruppe von neurochirurgischen Intensivpatienten, ist bislang so erst einmal in der Literatur beschrieben worden (Gnanalingham et al., 2003). Darüber hinaus gibt es mehrere Studien, welche die MRSA Inzidenz beim intensivmedizinischen Krankengut verschiedener Disziplinen beschrieben haben (Mest et al., 1994; Graffunder und Venezia, 2002). Die auch in Deutschland teilweise beobachtete hohe Inzidenz von bis zu 20,7%, bei stationär behandelten Patienten, erfordert besondere Kontrollmaßnahmen und ein striktes Hygieneprotokoll (Mückley und Diefenbeck, 2005). Gerade bei Intensivpatienten, die wie oben beschrieben ein höheres Risiko tragen, ist ein verantwortungsvolles Hygienemonitoring unbedingt zu beachten. Zusätzlich kommt beim neurochirurgischen Krankengut noch ein anderes Risikoprofil hinzu. Bei neurochirurgischen Intensivpatienten kann zusätzlich zur kardiopulmonalen Indikation, eine gestörte Bewusstseinslage eine Intubation und Respiratorbehandlung notwendig machen. Dies bedeutet, dass zusätzlich zu den oben aufgeführten prädisponierenden Faktoren die neurochirurgische Grunderkrankung zum Risikofaktor für eine MRSA Kolonisation/Infektion wird. Da zu Beginn der 90er Jahre ein Anstieg der MRSA Inzidenz in der ausschließlich mit neurochirurgischen Patienten belegten Intensivstation beobachtet wurde, etablierte man ein neues Hygieneprotokoll. Neben einem regelmäßigen mikrobiologischen Screening, strengen Isolationsrichtlinien beim MRSA Nachweis und der gezielten Behandlung, erfolgte bei allen Patienten die prophylaktische intranasale Applikation von Octenidine hydrochloride.

Ziel dieser Studie war es nun die Häufigkeit der MRSA Kolonisierung und/oder Infektion in der Neurochirurgischen Intensivstation, unter Verwendung des neuen strikten Hygieneprotokolls zu analysieren. Da die prospektive Erfassung von mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen erst 1992 standardisiert begann, wird in dieser Arbeit der Zeitraum ab 1992 bis 2003 untersucht.

2. Material und Methoden

Die von 10.207 neurochirurgisch, intensivmedizinisch behandelten Patienten analysierten mikrobiologischen Daten wurden von Januar 1992 bis Dezember 2003 durch den Beauftragten Hygienepfleger prospektiv in eine EXCEL – Datenbank eingepflegt. Nach Abschluss der Erhebung konnte man jeden MRSA Kolonisation/Infektionsfall genauer untersuchen.

Die computergestützte Auswertung der Daten erfolgte mit dem EXCEL Programm für Windows®. Mittelwert Vergleiche fanden mit dem t-Test statt. Statistische Signifikanz der Unterschiede wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Zum Zeitpunkt der Studie verfügte die Neurochirurgische Intensivstation über 10 Betten/Beatmungsplätze, von denen jeweils fünf ohne Trennung in einem großen Raum untergebracht waren, d.h. eine räumliche Isolation war nicht möglich.

2.2 Erhobene Daten

Die Patienten mit einer MRSA Kolonisation/Infektion wurden unter weiteren Gesichtspunkten analysiert. Zu den demographischen Daten der Patienten, die Alter und

Geschlecht enthielten, interessierte die gesamte Liegedauer in der Neurochirurgischen Abteilung und auf der Neurochirurgischen Intensivstation. Neurochirurgische Erkrankung und Therapie wurde ebenso erfasst, wie die Indikation und die Art der intensivmedizinischen Therapie. Die erforderlichen Daten für die Parameter MRSA Besiedlung vs. Infektion stammen aus der Pat. Akte, mit den mikrobiologischen Nachweisen aus dem Mikrobiologischen Institut der Universität Bonn. Der Parameter der Lysotypie konnte nur bei den letzten 25 Pat. erhoben werden, vorher fehlte die notwendige Infrastruktur des Mikrobiologischen Labors. Die Lysotypie charakterisiert die MRSA Stämme genauer, wodurch sich Infektionsketten, Übertragungswege und Resistenzen besser nachvollziehen lassen.

Folgende Parameter der intensivmedizinischen Therapie wurden erfasst und untersucht:

- antibiotische Behandlung während des stationären Aufenthalts
- Beatmungsdauer

Bei MRSA-Nachweis wurden weitere Parameter erfasst:

- MRSA Besiedlung vs. Infektion
- Lokalisation der Kolonisation/Infektion
- MRSA Subtyp mittels Lysotypie
- Tag des stationären Aufenthaltes an dem MRSA nachgewiesen wurde:
 - o Gruppe 1: 0 – 5. Tag
 - o Gruppe 2: 6 – 20. Tag
 - o Gruppe 3: > 20. Tag (Aufnahme = Tag 0)
- chirurgische Behandlung des MRSA bei infizierten Wunden

Zusätzlich wurden auch alle anderen Infektionen des Patienten während des stationären Aufenthaltes erfasst, d.h. Ort der Infektion und die Behandlung der Infektion. Bei einer Ko-Infektion mit MRSA und einem anderen Keim an gleicher Lokalisation, wurden beide Keime gezielt antibiotisch behandelt.

2.3 Protokoll zur Begrenzung der MRSA Kolonisation / Infektion

Die Studie begann 1992, es wurde ein Protokoll für das Screening und die Eradikation von MRSA-Kolonisationen und Infektionen etabliert. Die nachfolgenden Daten beziehen sich auf den gesamten Zeitraum von 1992 – 2003.

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehört die Isolation:

- Eine räumliche Isolierung des Patienten war auf der neurochirurgischen Intensivstation nicht möglich, der Isolationsbereich wurde durch rotes Klebeband auf dem Fußboden gekennzeichnet.
- Besucher müssen sich vorher beim Pflegepersonal anmelden und müssen eingewiesen werden in das hygienische Verhalten im Umgang mit MRSA positiven Patienten, z.B. hygienische Händedesinfektion, Handschuhe, Mundschutz etc.
- Bei MRSA müssen alle Personen einen Kittelwechsel vornehmen, wenn sie den Raum betreten
- Beim Absaugen der Patienten ist zusätzlich eine Schutzbrille zu tragen
- Die Entsorgung von Abfällen etc. ist in dichten Behältern oder wasserdichten Plastiksäcken vorzunehmen

Darüber hinaus erfolgen patientenbezogene mikrobiologische Untersuchung (nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie):

- MRSA Screening bei allen Neuaufnahmen.
- bei Wiederaufnahme und bei bekannter MRSA Anamnese
- bei Aufnahme aus Einrichtungen mit bekannten, vermutlich endemisch vorkommenden MRSA (z.B. Dialyse, Intensivstation, Länder mit hoher MRSA Prävalenz wie USA, England etc)
- Abstriche von Nasen Rachen, allen Katheterspitzen, Perineum sowie Urin und Liquor. Kulturen aller intensivmedizinisch behandelte Patienten bei Aufnahme und zweimal wöchentlich (Montags und Donnerstags)

Bei der Pflege des MRSA positiver Patienten ist folgendes zu beachten:

- täglich mit antiseptischer Seife (Primasept ® Med. Schülke & Mayr GmbH) waschen, inkl. Haarwäsche
- tägliche Bett- und Nachtwäsche, Utensilien zur Körperpflege wechseln (z.B. Waschlappen)
- persönliche Gegenstände im Zimmer belassen, desinfizieren (z.B. Brille)
- infizierte Hautstellen einmal täglich über 5 Tage mit Octenisept (Schülke & Mayr GmbH) behandeln
- evtl. vorhandene Trachealkanülen des Pat. mit Descogen (Antiseptica chem. pharm. Produkte GmbH) zu desinfizieren und reinigen

Folgende Maßnahmen sind bei Verlegung/ Transport des Patienten zu beachten:

- Transporte auf strenge Indikationen beschränken

- kleinere Eingriffe möglichst im Patientenzimmer durchführen
- Station oder Klinik in die der Pat. verlegt wird, muss vorher umfassend informiert werden
- Beim Transport in der Klinik und nasopharyngealer Besiedlung erhält der Pat. einen Mund – Nasen Schutz
- Transport nicht im als kontaminiert anzusehendem Bett, frische Bett und Körperwäsche
- Wunden dicht abdecken
- Bei Broncho-/Endoskopie Mund – Nasen Schutz und Schutzbrille verwenden
- Untersuchungs- und Transportliege desinfizieren
- bei anstehender OP Pat. ans Ende des OP Programms setzen, damit nachher anschließend desinfiziert (s.u.) werden kann

Grundsätzliche organisatorische Maßnahmen sind:

- Sollte der/die Pat./in vor dem bekannt werden der MRSA Besiedlung/Infektion in einem Mehrbettzimmer untergebracht worden sein, müssen bei allen Mitpatienten regelmäßig mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Allgemeine Desinfektionsmaßnahmen für das Patientenzimmer sind:

- Die im Hygieneplan festgelegten Desinfektionsmaßnahmen sind konsequent durchzuführen
- mindestens tägliche Scheuer-Wisch Desinfektion aller patientennahen Flächen, Fussboden und Nasszelle mit zimmerbezogener Desinfektionslösung und Tüchern, die nicht zur Reinigung anderer Zimmer verwendet werden dürfen

- alle Kontaktflächen von am Pat. benutzten Geräten, sofort nach dem Einsatz desinfizieren
- nach Entlassung des Patienten sind Bettdecke, Kissen und Vorhänge in die Wäscherei zu geben, Desinfektion mit Bettgestell, Matratze und Nachttisch
- Transport von Instrumenten in geschlossenen Behältern zur Desinfektionsabteilung

Für die Müllentsorgung gilt:

- Abfälle sind als infektiöse Krankenhausabfälle zu entsorgen (Säcke im Zimmer verschließen)
- Wäscheentsorgung:
- Wäsche, Handtücher, Schmutzkleidung usw. werden in Säcken eingesammelt, desinfizierende Reinigung in der Krankenhauswäscherei

Zu den spezifischen Maßnahmen/ praktizierten Vorgehensweisen auf der Neurochirurgischen Intensivstation gehören zusätzlich folgende Punkte:

1. Bei allen MRSA Infektionen und oder zeitgleichen, zusätzlichen bakteriellen Infektionen wurde eine systemische antibiotische Therapie nach Antibiogramm verabreicht, d. h. in dieser Studie Vancomycin in allen Fällen. Die Antibiotische Therapie wurde nach drei negativen Abstrichen/Kulturen an aufeinander folgenden Tagen, nach dem unter 1. dargestellten Algorithmus beendet. Ebenso wurde bei MRSA Kolonisation ohne Infektionszeichen die antibiotische Therapie beendet.

2. Ein Patient wurde nur als MRSA frei angesehen, wenn nach antibiotischer/antiseptischer Behandlung drei negative Abstriche/Kulturen an aufeinander folgenden Tagen erzielt wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Jährliche Inzidenz von MRSA von 1992 - 2003

Von den 10.207 Patienten wurde mit dem oben dargestellten Algorithmus bei 60 Patienten ein positiver MRSA Nachweis erbracht. Tabelle 1 zeigt die jährliche Inzidenz von MRSA bei allen neurochirurgischen Intensivpatienten von 1992 – 2003. Vor 1992 wurde eine noch höhere MRSA Inzidenz beobachtet. Nach Etablierung des neuen Protokolls, d.h. von 1993 – 2003, wurde nie mehr als ein MRSA positiver Patient auf der Intensivstation betreut.

Tabelle 1:

Jährliche Inzidenz von MRSA bei allen neurochirurgischen Intensivpatienten von 1992 – 2003

Jahr	Anzahl der Patienten auf der ICU	Anzahl der MRSA positiven Patienten	Inzidenz von MRSA in Prozent
1992	794	20	2,52
1993	840	7	0,83

Jahr	Anzahl der Patienten auf der ICU	Anzahl der MRSA positiven Patienten	Inzidenz von MRSA in Prozent
1994	954	0	0
1995	979	0	0
1996	855	2	0,23
1997	744	3	0,40
1998	811	3	0,36
1999	856	5	0,58
2000	829	6	0,72
2001	939	5	0,53
2002	997	4	0,40
2003	979	5	0,51
Total	10207	60	0,59

Die Inzidenz nach Einführung des Protokolls von 1993 – 2003 betrug 0,41%.

Ein signifikanter Unterschied $p < 0,05$ stellte sich in der mittleren Liegedauer auf der Intensivstation zwischen MRSA negativen Patienten mit 3 ± 12 Tage und den MRSA positiven Patienten mit 17 ± 7 Tage dar (t-Test). 15 Prozent der MRSA positiven Patienten hatten eine mittlere Liegedauer von weniger als drei Tagen.

Im Folgenden wird die Patientengruppe mit positivem MRSA Nachweis (n = 60) genauer analysiert.

Das Durchschnittsalter betrug 61 ± 17 Jahre (n = 24 weiblich und n = 36 männlich).

3.2 Neurochirurgische Erkrankungen mit Therapie der MRSA positiven Patienten

Alle Patienten wurden aufgrund einer neurochirurgischen Erkrankung aufgenommen, 54 wurden operativ und 6 konservativ behandelt (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Neurochirurgische Erkrankungen und Therapie der MRSA positiven Patienten

Neurochirurgische Erkrankung	Therapie	Anzahl
Hirntumor	Resektion	14
Subdurales Hämatom	Evakuierung	20
Subarachnoidalblutung	Clippausschaltung des Aneurysmas	12
Intracerebrale Blutung	Evakuierung n = 4 Konservativ n = 1	5
Arteriovenöse Malformation	Resektion	2
Ossäre Wirbelsäulenmetastasen	Laminektomie n = 2 Konservativ n = 5	7

Im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation mussten 64% (n = 38) der MRSA positiven Patienten für 11 ± 9 Tage künstlich beatmet werden. Diese Patienten hatten eine

deutlich höhere Mortalität, unabhängig von der neurochirurgischen Erkrankung. Die Gesamtmortalität der untersuchten Gruppe lag bei 17% (n = 10) wobei nur einer dieser Patienten nicht beatmungspflichtig war. Lediglich ein Patient mit einer schweren Pneumonie bei einer MRSA Co-Kolonisation starb im septischen Schock.

Eine Stammtypisierung wurde in den ersten Jahren der Studie noch nicht durchgeführt, so dass nur bei 25 Patienten hierzu Daten vorliegen (Tabelle 3). Die Süddeutsche Variante fand sich in dieser Untergruppe am häufigsten. Wegen der inkompletten Datenlage wurde dieser Parameter nicht weiter in dieser Arbeit untersucht.

Tabelle 3:

MRSA Subtyp ermittelt durch Phagen – Typisierung

MRSA Subtyp nach Phagen – Typisierung	Anzahl
Nett/Jenne	2
Süddeutsche Variante	17
Lybische Variante	1
Chirurgische Variante	1
Thübinger Typ	2
Unbekannter Typ	2
Gesamt	25

3.3 Lokalisation von MRSA Infektion und Kolonisation

Von allen MRSA positiven Patienten (n = 60), waren 70% in Nase und Rachen kolonisiert, obwohl alle Patienten ab dem 3. Tag antiseptisch intranasal mit Octenidine hydrochloride behandelt wurden. Mehr als die Hälfte der MRSA positiven Patienten n = 15, litten zusätzlich unter meist pulmonalen Infektionen, wobei MRSA in 12 Fällen als Co – Kolonisation nachgewiesen und entsprechend dem oben dargestellten Algorithmus wie eine Infektion behandelt wurde.

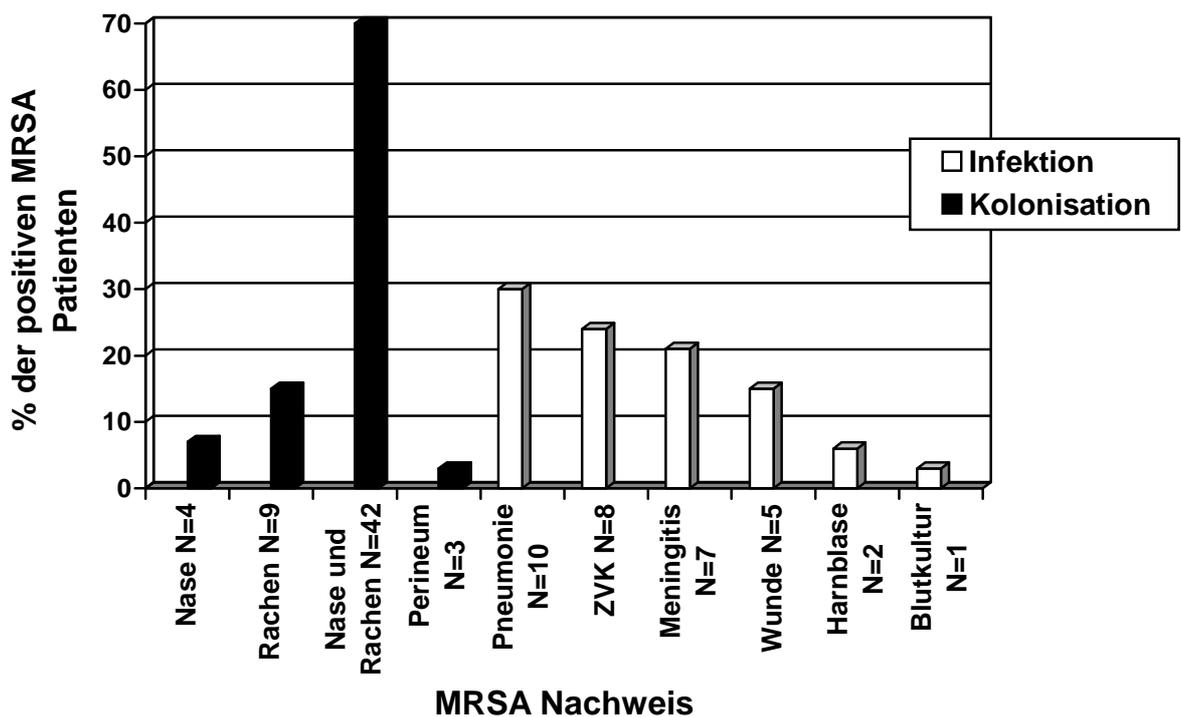


Abbildung 1:

Lokalisationen von MRSA – Kolonisation oder - Infektion

* Mehrere Lokalisationen waren bei n = 33 Patienten zu beobachten

Die Eradikation von MRSA gelang bei 16 Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung. Bei 56% (n =34) bestand weiterhin eine Kolonisation zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation. Eine Infektion bestand bei keinem der Patienten zum Entlassungszeitpunkt. Zehn Patienten starben, wobei lediglich einer an einer Pneumonie mit MRSA als Co Kolonisation im septischen Schock verstarb.

4. Diskussion

4.1 Inzidenz von MRSA auf der neurochirurgischen Intensivstation

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde die Inzidenz von MRSA positiven Patienten der neurochirurgischen Intensivstation, vor und nach Einführung eines neuen Hygieneprotokolls untersucht. In den Jahren 1992 bis 2003 sind 10.207 Patienten auf der neurochirurgischen Intensivstation behandelt worden. Die Inzidenz von MRSA Kolonisation und Infektion sank vor der Einführung des Protokolls von 2,5% auf Werte zwischen 0% und 0,8%. Die mittlere jährliche MRSA Inzidenz über den Untersuchungszeitraum von 11 Jahren betrug 0,41%. Dies steht im Gegensatz zu der in der Literatur angegebenen MRSA Inzidenz von bis zu 40% auf chirurgischen Intensivstationen (Gastmeier et al., 2004). In der bisher einzigen Studie über ausschließlich neurochirurgische Patienten beschreibt Gnanalingham ebenfalls eine höhere Inzidenz von bis zu 25% von MRSA positiven Fällen (Gnanalingham et al., 2003).

Das mittlere Alter lag bei den MRSA positiven Patienten in dieser Arbeit über 60 Jahren und entspricht damit den in der Literatur beschriebenen Daten (Peltroche Llacsahuanga und Haase, 1998). Ein Zusammenhang besteht zwischen der Liegedauer des Patienten auf der Intensivstation und einer MRSA Infektion/Kolonisation. Bei den MRSA positiven Patienten ist die Liegedauer signifikant erhöht. Dies zeigten bereits Ibelings und Bruining in ihrer Studie (Ibelings und Bruining, 1998; Theaker et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde dies ebenfalls bestätigt, die Liegedauer der MRSA positiven Patienten betrug 17 ± 7 Tage, die der MRSA negativen Patienten 3 ± 12 Tage. Trotz der eindeutigen Studienlage ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Liegedauer und positiven MRSA Nachweis nur schwer zu

beweisen.

Der Aufenthalt auf einer chirurgischen Intensivstation ist als eigenständiger Risikofaktor für eine MRSA Kolonisation/Infektion zu nennen (Gastmeier et al., 2004). Gnanalingham bestätigte dies für eine neurochirurgische Intensivstation. In der vorliegenden Studie, als auch in der Literatur, ist die (Multi) - Morbidität als Risikofaktor identifiziert worden (Graffunder und Venzia, 2002). Beim neurochirurgischen intensivmedizinischen Krankengut kommt noch ein anderes Risikoprofil hinzu, da zusätzlich zur kardiopulmonalen Indikation eine gestörte Bewusstseinslage eine Intubation und Respiratorbehandlung notwendig macht (Pankin und Geldner, 2000). Dies bedeutet, dass die neurochirurgische Grunderkrankung zu einem prädisponierenden Faktor für eine MRSA Kolonisation/Infektion wird.

In der vorliegenden Studie bestätigte sich, dass die Mortalität bei beatmeten Patienten höher ist, als bei nicht beatmeten Patienten. Die Mortalität der untersuchten MRSA positiven Patienten lag bei 17%, wobei nur 1 Patient davon nicht beatmet war.

4.2 Lokalisation von MRSA

Für die Kolonisation mit MRSA sind besonders die Nase, aber auch der Rachen und der Perinealbereich als Prädilektionsstellen zu nennen (Kluytmans et al., 1999). Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein, in der 88% der MRSA positiven Patienten in Nase und Rachen kolonisiert waren. In der vorliegenden Studie war der Nachweis in der Leiste die zweithäufigste Lokalisation.

Der Kolonisation mit MRSA kommt eine wichtige Bedeutung zu. Es konnte wissenschaftlich bewiesen werden, dass MRSA-Träger eine signifikant erhöhte Infektionsrate mit diesem Keim erleben. Bei MRSA kolonisierten Patienten geschehen typische Selbst-Infektionen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen, der Hämodialyse, einer Beatmung, einer i.v.-Katheter-

Sepsis oder einer Sepsis bei HIV/AIDS oder anderen Formen der Immunsuppression (Kluytmans et al., 1999; Muder et al., 2000; Roghman et al., 1998). Jerning bestätigt mit seiner Studie, dass Patienten mit einer nasalen MRSA Kolonisation auf Intensivstationen ein erhöhtes Risiko für eine Bakteriämie zeigten, die bei nicht rechtzeitiger Behandlung mit einer schlechteren Prognose einhergeht. (Jernigan et al., 1995; Pujol et al., 1996). In der vorliegenden Studie wird dies ebenfalls bestätigt, 60% der Patienten, die an einer MRSA Infektion erkrankten wiesen eine vorherige Kolonisation im Nasen/Rachen Raum auf.

Bei den MRSA Infektionen war die MRSA bedingte Pneumonie mit 36% am Häufigsten. In der Literatur ist dies ebenfalls beschrieben (Shorr und Ying, 2006). Beatmungsassoziierte Pneumonien, katheterassoziierte Sepsis-Fälle und katheterassoziierte Harnwegsinfektionen, werden ebenfalls von Gastmeier et al. als häufigste Infektionen durch MRSA auf einer Intensivstation erfasst. Erstaunlich ist hier, dass die Hautinfektionen nur einen geringen Anteil ausmachen (Gastmeier et al., 2003) (Jernigan et al., 2003).

4.3 Therapie und Eradikation

Neben der frühen Identifizierung der MRSA positiven Patienten, ist eine restriktives Antibiotikaregime obligatorisch. Dies hat z.B. in Dänemark zu einer Reduktion der MRSA Inzidenz im stationären Bereich von 20%, auf heutzutage 1% geführt (Zinn und Tabori, 2004). Bei einem restriktiven Antibiotikaregime sollte zunächst zwischen einer Kolonisation und einer Infektion mit MRSA unterschieden werden.

Wendt et al. geben eine genaue Definition zu den Begriffen Kolonisation und Infektion (Wendt et al., 1999):

Kolonisation:

Besiedlung eines Individuums mit einem Mikroorganismus, wobei sich der Mikroorganismus aktiv vermehren kann. Es kommt zu keiner manifesten Infektion an der Besiedlungsstelle.

Infektion:

Besiedlung eines Individuums mit einem Mikroorganismus und einer lokalen oder generalisierten entzündlichen Reaktion des besiedelten Makroorganismus auf diesen Erreger.

Zu einem restriktiven Antibiotikaregime gehört der Einsatz eines intranasalen Antibiotikums.

In der Literatur findet man als etablierte Nasensalbe Mupirocin (Dziekan und Daschner 2001). Zur Eradikation von MRSA bei nasaler Besiedlung wird das Lokalantibiotikum Mupirocin seit 1985 eingesetzt. Aber auch hier steigt durch die häufige Benutzung dieses Antibiotikums die Mupirocinresistenz bei MRSA an, so dass vor seinem Einsatz eine Empfindlichkeitstestung und der Gebrauch diskutiert werden sollte. Die ersten mupirocinresistenten MRSA wurden bereits 1987 aus Großbritannien, später aus den USA und dann weltweit berichtet (Alarcon et al., 1998; Ayliffe et al., 1998; Irish et al., 1998; Layton et al., 2005; Rahmann et al., 1990; Vasquez et al., 2000). Der aktuellen Datenlage folgend, wurde bei den in der hier vorgestellten Studie behandelten Patienten Octenidine Hydrochloride als intranasales Antiseptikum eingesetzt. Die antiseptische Wirkung von Octenidine Hydrochloride bei MRSA Patienten wurde für die Ganzkörperwaschung bereits nachgewiesen (Rohr et al., 2003).

Der antiseptische Effekt der Ganzkörperwaschung als unterstützender Therapieansatz zur MRSA Sanierung wurde ebenfalls vom Robert-Koch-Institut als sinnvolle Ergänzung empfohlen. Zum einen um die Dauer der Isolierung und zusätzlicher Hygienemaßnahmen zu verkürzen, zum anderen das Risiko endogener Infektionen zu verringern (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI, 1999). Dieser Studienlage folgend,

wurden die MRSA positiven Patienten einer täglichen Octenidine Hydrochloride Ganzkörperwaschung unterzogen.

Klinisch manifeste MRSA Infektionen erfordern eine systemische antibiotische Therapie nach Antibiogramm (Daschner und Schumpelick, 2002). Glykopeptide sind das Mittel der Wahl zur systemischen Therapie von Infektionen mit MRSA. Glykopeptide wie Vancomycin und Teicoplanin sind jedoch durch einige Nachteile gekennzeichnet. Sie haben einen ausgesprochenen toxischen Wirkungsbereich (nephro-, ototoxisch), die Applikation ist nur parenteral möglich und ist zudem relativ kostspielig (Martin et al., 1993). 1997 wurde das erste Mal in Japan und in den USA von einer Intermediärresistenz von MRSA gegen Glykopeptide (Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus – VISA) berichtet (Hiramatsu et al., 1998; Johnson et al., 1998). Kurze Zeit später wurden auch in zwei deutschen Krankenhäusern VISA-Stämme isoliert (RKI, 1998). Aufgrund der progredienten Resistenzentwicklung von MRSA gegenüber den Glykopeptidantibiotika muss über neue Antibiotikatherapien nachgedacht werden.

Um der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken ist ein verantwortungsvoller Umgang mit den zu Verfügung stehenden Antibiotika erforderlich.

Zu den empfohlenen Richtlinien in Bezug auf eine antibiotische Therapie bei MRSA positiven Patienten nach dem RKI (Robert –Koch-Institut) gehören:

Bei systemischen Infektionen mit MRSA sollte immer Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen gehalten werden, um einem unsachgemäßen Gebrauch von Reserveantibiotika zu verhindern. Bei schweren Infektionen: zügiger Einsatz eines Glykopeptid-Antibiotikums (Vancomycin/Teicoplanin) i.v.

Bei leichteren Infektionen: mögliche orale Applikation von Rifampicin in Kombination mit Fusidinsäure p.o.

In der vorliegenden Studie wurde die antibiotische Therapie mit Vancomycin betrieben. Nach mikrobiologischem Antibiogramm erwiesen sich alle Erreger Vancomycin sensibel.

Bei 6 Patienten wurde unter Anwendung der Hygieneprotokollmaßnahmen eine Eradikation von MRSA erreicht. Dreizehn Patienten wurden mit MRSA positivem Nachweis in andere Krankenhäuser verlegt. Sechs Patienten starben während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation, wobei ein Patient an den Folgen einer MRSA assoziierten Pneumonie mit nachfolgender Sepsis verstarb. Die anderen fünf Patienten starben unabhängig von ihrer MRSA Infektion.

4.4 Hygienerichtlinien bei MRSA Nachweis

Bei den identifizierten Risikofaktoren ist es nur bedingt möglich einen Einfluss auf die MRSA Inzidenz zu nehmen. Umso wichtiger ist es strikte Hygienerichtlinien in Form eines Hygieneprotokolls auf einer Intensivstation einzuhalten. In zahlreichen Studien ist unter den obligat einzuhaltenden Hygienerichtlinien die Isolierung MRSA positiver Patienten genannt. Wie auch schon durch Ziegler beschrieben, führte eine minimal Isolierung in der vorliegenden Studie zu keiner höheren Inzidenz (Ziegler et al., 2004). Bei einer minimalen Isolierung wird der MRSA positive Patient nicht in Einzelräumen oder Kohorten untergebracht, sondern der Isolationsbereich bezieht sich auf den Patienten in seinem Bett, inklusive seiner unmittelbaren Umgebung. In der vorliegenden Studie ist die Tatsache das zeitgleich nie mehr als ein positiver MRSA Patient auf der Intensivstation behandelt wurde, eine mögliche Hypothese für die trotzdem niedrige Inzidenz. Nach aktuellen Hygienerichtlinien sollte der MRSA positive Patient jedoch, wenn möglich, in Einzelräumen isoliert werden. Ein weiterer wichtiger Punkt für eine niedrige MRSA Inzidenz ist die frühe Erkennung einer MRSA Kolonisierung/Infektion nach Aufnahme des Patienten. Dieser Punkt

des Hygienemanagement, erreicht durch ein Screening Protokoll, wird ebenfalls vom German Nosokomial Infektion Surveillance System (KISS), sowie vom RKI (Robert-Koch-Institut) empfohlen. In der vorliegenden Studie wurden 76% der MRSA positiven Patienten innerhalb der ersten vier Tage nach Aufnahme identifiziert. In anderen Studien zeigte sich der Zeitpunkt der Identifikation, unter Anwendung eines routinemäßiges mikrobiologischen Screening bei Aufnahme und zweimal wöchentlich, ebenfalls innerhalb der ersten 3 ± 1 Tage (Hornberg et al., 2001; Kipp et al., 2004). Durch dieses Screening Protokoll bei Intensivpatienten findet eine frühe Identifizierung der MRSA positiven Patienten statt, so dass die nosokomiale Infektionsübertragung verringert werden kann (Mückley und Diefenbeck, 2005).

4.5 Kosten

Im Rahmen der aktuellen Empfehlungen zur Einführung eines Screening Protokolls auf Intensivstationen, darf heutzutage keinesfalls eine Kosten/Nutzen Analyse ausbleiben. Einer der wichtigsten Gründe für die rege wissenschaftliche Diskussion und Forschung auf diesem Gebiet ist der zunehmende Kostendruck auf die Krankenhäuser. Die Prävention nosokomialer Infektionen stellt die wahrscheinlich wirtschaftlichste Lösung des Problems dar. Galt bis in die ersten Jahrzehnte des letzten Jahrhunderts vor allem die hohe Sterblichkeit in den Krankenhäusern als Motivation für die Anstrengungen auf dem Gebiet der Infektiologie, ist es heute im zunehmenden Maße der Zwang Einsparungen vorzunehmen zu müssen. Neben den zusätzlichen Belastungen des Patienten, die durch eine nosokomiale Infektion verursacht werden, entstehen nicht zu unterschätzende Kosten, die die Finanzierung des Gesundheitssystems belasten. Von Martone et al. wurden für die USA zusätzliche Kosten in Höhe von 4,5 Milliarden US \$ pro Jahr angegeben (Martone et al., 1992). Bei diesen Zahlen

handelt es sich um die gesamten, für die Volkswirtschaft entstehenden Kosten. Zum einen die direkten Kosten die aus der Behandlung des Patienten resultieren, zum anderen die indirekten Kosten, die aus dem Verlust der Arbeitskraft, der Steuereinnahmen und weiterer für die Gesellschaft wichtiger Faktoren resultieren.

Geldner zeigte in seiner Studie das es pro MRSA Patient auf einer Intensivstation zu einem täglichen Mehrkostenaufwand von 1622 € kommt (Geldner et al., 1999). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Screeningprogramme zur Identifizierung unerkannter MRSA Träger effektiv sind. Sie tragen zur Senkung der MRSA-Übertragung bei und reduzieren die Liegedauer, wodurch Kosten vermindert werden (Byrne., 1994).

4.6 Bedeutung der Händedesinfektion

Neben der Identifizierung von Risikofaktoren, Isolation des Patienten, sowie einer topischen und systemischen Antibiotikatherapie, ist die Händehygiene des Personals und der Besucher eine der wichtigsten Maßnahmen zur Verhinderung einer Verbreitung von MRSA (Gastmeier et al., 2003; Pittet et al., 2000).

Einmal in eine medizinische Einrichtung eingebracht, verbreitet sich der multiresistente Keim zumeist über die vorübergehend kontaminierten Hände des Krankenhauspersonals. Aber auch die Übertragung durch Besucher im Krankenhaus ist möglich. Diese Infektionskette entsteht entweder durch den Kontakt mit besiedelten Patienten, oder durch den Kontakt mit kontaminierten Gegenständen. Die Transmission von MRSA in einem Krankenhaus kann zusätzlich über die zwischenzeitlich kolonisierten Nasenvorhöfe aller Mitarbeitergruppen auf die Patienten erfolgen (Mulligan et al., 1993).

Es konnte nachgewiesen werden, dass MRSA bei fehlender hygienische Händedesinfektion für Stunden auf den Händen des medizinischen Personals überleben kann (Martin et al.,

1993). Die Möglichkeiten der Verbreitung von MRSA in einer Behandlungseinheit sind daher gut nachvollziehbar und konnten in klinischen Untersuchungen wiederholt beobachtet werden.

Thompson et al., berichten von einer Abteilung, in der ein neu eingeführter MRSA in wenigen Wochen 5 bis 10% aller stationären Patienten kolonisierte bzw. infizierte (Thompson et al., 1982).

Die endemische Ausbreitung von MRSA konnte von verschiedenen Autoren dokumentiert werden. Locksley et al. berichten detailliert von einer 15 Monate währenden Endemie in einem amerikanischen Lehrkrankenhaus (Locksley et al., 1982). Retrospektiv konnte der Weg von der Verbrennungsabteilung, über die Intensivstation in die verschiedenen anderen Abteilungen dieses Hauses nachvollzogen werden. Schließlich wurden in diesem Fall 34 Patienten mit MRSA kolonisiert und 27 infiziert, von denen 17 starben (Locksley et al., 1982).

Die oben genannten Untersuchungen verdeutlichen, auf welcher einfachen Art und Weise MRSA-Stämme in eine Behandlungseinrichtung Einzug halten und dabei durch ihre klinische Inapparenz unentdeckt bleiben können. Obwohl in dieser Studie nie mehr als ein MRSA positiver Patient gleichzeitig behandelt wurde, identifizierte man 76% der MRSA positiven Fälle frühestens 48 Std. nach Aufnahme. Um diesen Infektionsweg nachzuvollziehen, reichen die Daten dieser Studie leider nicht aus. Falls sich in weiteren Studien ähnliche Phänomene zeigen, sollte über die Einführung eines regelmäßigen Screenings des Personals nachgedacht werden.

4.7 Ausblick

Der Missbrauch bzw. inadäquate Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen scheint der große Selektionsfaktor zu sein, der dem MRSA beim Überlebenskampf im antimikrobiellen Milieu den Vorzug gegenüber den Antibiotika-sensiblen Artgenossen gibt (Ayliffe et al., 1997).

Immer wieder haben sich besiegt geglaubte pathogene Keime gegen neu entwickelte antimikrobielle Substanzen mit der Bildung neuer Resistenz-Mechanismen zur Wehr gesetzt. Darwin und Wallace (1859) prägten mit der zentralen Aussage ihrer Evolutionstheorie den Ausdruck „Survival of the fittest“. Die natürliche Selektion scheint bei den Mikroorganismen unter dem Selektionsdruck der Breitspektrumantibiotika direkt vor unseren Augen abzulaufen (Rao, 1998)

Während in anderen Bereichen der Medizin z.B. bei den Herzerkrankungen und chronischen Erkrankungen oder den antiretroviralen Medikamenten in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse gesammelt werden konnten, war das Forschungsaufkommen im Bereich der bakteriellen Infektionserkrankungen vergleichsweise niedrig (Brundtland, 2005)

Im ständigen Wettlauf der Entwicklung neuer Antibiotika gegen die Resistenzentwicklung der Bakterien, hatten die Mikroorganismen genug Zeit neue Resistenzen auszubilden und so bereiten multiresistente Keime mehr und mehr Probleme. Heute begreift man, dass die Entstehung von Resistenzen gegen antibiotische Medikamente und der Gebrauch dieser Antibiotika in einem direkten Gleichgewicht stehen und dies ein Wettlauf ist, der letztlich nie gewonnen werden kann (Brundtland, 2005).

Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) hat neben anderen Organisationen und Fachgesellschaften diese Problematik als eine weltweite erkannt und einen Maßnahmenkatalog zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz entwickelt (Ayliffe et al., 1999).

Zwei Maßnahmen können die Resistenzentwicklung zukünftig wirksam verlangsamen und wurden bereits wissenschaftlich bewiesen:

1. Verhinderung der Ausbreitung resistenter Keime: Einfache Maßnahmen (wie die Vermeidung von Infektionsketten durch die hygienische Händedesinfektionen) Identifizierung, Isolationspflege und Sanierung von Keimträgern bzw. rechtzeitige Präventivmaßnahmen vermindern nachweislich die Verbreitung resistenter Stämme und können noch verbessert werden.

2. Verminderung des Selektionsdrucks: Eine selektive und restriktive Gabe von Antibiotika kann das Auftreten multiresistenter Stämme signifikant vermindern. Vor allem in den Kliniken muss der unkritische Gebrauch von Breitbandantibiotika und Reserveantibiotika vermindert werden. (Witte et al., 2003)

Konsequente Beispiele für die Umsetzung dieser Verhaltensregeln gibt es bereits in Dänemark und den Niederlanden (Vandenbroucke-Grauls, 2004). In Zeiten des weltweiten Transfers und der Globalisierung, dürfen die Erfolge in solchen relativ kleinen Nationen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass wir es mit einem Problem zu tun haben, von dessen Lösung wir noch sehr weit entfernt sind.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht die Auswirkungen eines neu eingeführten Hygieneprotokolls mit intranasaler Applikation von Octenidine hydrochloride, auf die MRSA Inzidenz bei neurochirurgischen Intensivpatienten.

In den Jahren von 1993 – 2003 wurde unter Verwendung dieses Protokolls eine MRSA Inzidenz, bei 10.207 behandelten Patienten, von 0,41% erreicht.

Die Durchführung des Protokolls umschloss die Erfassung der relevanten o.g. Infektionsdaten der Pat. in einer EXEL Datenbank, zweimal wöchentliche Screening Untersuchungen mit Abstrichen aus Mund, Nase-Rachen-Raum, Perineum, sämtlichen Kathetern, inklusive Urinproben und Liquorproben. Alle Pat. die entweder länger als 3 Tage auf der Intensivstation lagen und/oder einen positiven MRSA Nachweis zeigten, bekamen Octenidine hydrochloride Salbe intranasal appliziert. Zusätzlich wurden die MRSA positiven Pat. isoliert, im Falle von MRSA Infektionen wurde eine systemische, Antibiotogramm gerechte Antibiotikatherapie durchgeführt. Unter diesen Maßnahmen wurden in den Jahren von 1993 – 2003 bei insgesamt 10.207 Pat. eine MRSA Inzidenz von 0,41% erreicht. Im Jahr vor der Einführung des Protokolls 1992 lag die Inzidenz bei 2,52%.

Für eine niedrige MRSA Inzidenz, vor allem auf Intensivstationen, ist ein striktes Hygienemanagement erforderlich. Als erstes ist hier die Händedesinfektion des Krankenhauspersonals sowie des Patientenbesuches zu nennen. Regelmäßige Fortbildungen über neue Hygienerichtlinien und Maßnahmen sind erforderlich. Des Weiteren beinhaltet dies ein primäres Screening der Patienten bei Aufnahme, danach regelmäßig mindestens zweimal pro Woche Abstriche aus Nase und Rachen, allen Kathetern, Perineum und falls vorhandenen Wunden. Zusätzlich sollte eine tägliche intranasale Applikation von Octenidine

Hydrochloride (bei zunehmender Mupirocin Resistenz) erfolgen, ebenfalls eine Octenidine Hydrochloride Ganzkörperwaschung, inklusive der Haare. Eine systemische Antibiotikatherapie sollte bei einer MRSA Infektion nach Antibiogramm erfolgen. Es ist erforderlich eine MRSA-Datenbank zu pflegen, um die Informationsweitergabe über MRSA Patienten zwischen den beteiligten Einrichtungen zu optimieren und vorbeugend tätig werden zu können.

Dieser finanzielle Mehraufwand, der dieses funktionierende Hygienemanagement mit sich bringt, führt bei einer dadurch erreichten niedrigen MRSA Inzidenz trotzdem zu einer Kostenersparnis.

Abschließend sei ein Zitat von Appleyard aus der Titel-Story des Sunday Times Magazine vom Februar 2000 angeführt, das die Multiresistenz-Problematik folgendermaßen charakterisiert:

„We thought we had won the war against deadly bacteria. But germs have devised ingenious ways of fighting back. Some experts say that if we don't find new antibiotics soon, an ordinary cut in the finger will be fatal... ...we have no choice but to continue the bacterial and viral arms race. But this time round we must remember: there are no miracle drugs and there are no victories, only temporary respites. For the bugs will always be out there, chanting there monotonous mantra – survive, survive, survive. And they will.”

Literaturverzeichnis

Alarcon T, Sanz JC, Blanco F, Domingo D. High-level mupirocin resistance among Spanish methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 12: 877-879

Albers S, Wichelhaus TA. Significance of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in geriatrics--epidemiology, therapy and management. *Z Gerontol Geriatr*. 2000; 33: 367-373

Andrew Shorr, Ying Tabak. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006; 10: 97

Ayliffe GA, Barber M. Inactivation of benzylpenicillin and methicillin by hospital staphylococci. *Br Med J*. 1998; 5351: 202-205

Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1997; 1: 74-79

Ayliffe GA, Buckles A, Casewell MW, Cookson BD, Cox RA. Revised guidelines for control of MRSA applying appropriately-based recommendations. *J Hosp Infect*. 1999; 43: 315-316

Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Penicillin-resistant staphylococcal infection in a maternity hospital. *Lancet*. 1949; 2: 1120-1125

Barrett FF, McGhee RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med* 1968; 279: 418

Brundtland GH. Public health challenges in a globalizing world. *Eur J Public Health*. 2005; 15: 3-5

Byrne S, Tenover FC, Arbeit R, Archer G, Biddle J, Goering R. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 407-415

Centers for Disease Control, *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to Control of methicillin-resistant *S. aureus* by active surveillance : Results of a workshop held by the Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. *Anaesthesist*. 2006; 55: 778-783

Daschner F, Schumpelick V. MRSA as a challenge to clinical organization *Chirurg*. 2002; 73: 924-929

Daschner FD. Diversity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from two European regions with different prevalences of methicillin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21: 880-883

Diaz Molina C. Influence of nosocomial infection on mortality in an intensive care unit. *Gac Sanit*. 1998; 12: 23-28

Dziekan G, Daschner FD: What is certain in the topical eradication of MRSA from carriers? *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126: 761-763

Fernandez Crehuet. Nosocomial infection in an intensive-care unit: identification of risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18: 825-830

Garner JS. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988; 16: 128-40. Erratum in: *Am J Infect Control* 1988; 16: 177

Gastmeier P, Zuschneid J, Sohr D, Ruden H, Geffers C. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS) *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2004; 39: 15-19

Gastmeier P. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in German intensive care units. *Infection*. 2002; 30: 198-202

Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Dettenkofer M, Daschner F, Rüden H. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System) *Am J Infect Control*. 2003; 31: 316-321

Gastmeier P, Sohr D, Geffers C. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System). *Am J Infect Control*. 2003; 31: 316-321

Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ. Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1999; 34: 409-413

Gnanalingham KK, Elsaghier A, Kibbler C, Shief C. The impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neurosurgical unit: a growing problem. *J Neurosurg*. 2003; 98: 8-13

Gnanalingham KK, Elsaghier A, Kibbler C, Shieff C. The impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neurosurgical unit: a growing problem. *J Neurosurg*. 2003; 98: 8-13

Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49: 999-1005

Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resist Updat*. 1998; 1: 135-150

Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob. Chemother* . 1997; 40: 135-136

Hoeprich PD. Gentamicin versus *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 1969; 119: 391-392

- Hornberg C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Current status and significance of preventing infection in technical orthopedics. *Orthopade*. 2001; 30: 231-235
- Ibelings MM, Bruining HA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg*. 1998; 164: 411-418
- Irish FA, Layton ME. Failure to control an outbreak of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a long-term-care facility: emergence and ongoing transmission of a fluoroquinolone-resistant strain. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 248-255
- Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995; 16: 686-696
- Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 409-414
- Jevons MP. "Celebin"-resistant staphylococci. *Brit Med J*. 2006; 1: 124-125
- Kipp F, Becker K, Peters G, v. Eiff C. Evaluation of different methods to detect methicillin resistance in small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 1277-1279
- Kluytmans JA, van Keulen PA, Verbrug HA. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004; 56: 321-325
- Kluytmans J., van Belkum A. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 505-520
- Lenz W. Phenotypical and genotypical characterization of epidemic clumping factor-negative, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 1993; 31: 2281-2285

- Locksley RM, Cohen ML, Quinn TC, Tompkins LS, Coyle MB, Kiriara JM. Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 317-324
- Marshall SA, Wilke WW, Pfaller MA, Jones RN. *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility, and molecular (*mecA*) characterization of oxacillin resistance in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30: 205-214
- Martin MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the persistent resistant nosocomial pathogen. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1994; 14: 170-191
- Martone WJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991 *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13: 582-586
- Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ, Mulligan ME, Wilson ME. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg.* 1994; 78: 644-650
- Mueckley T, Diefenbeck M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury.* 2006; 2: 95-104
- Mueckley TH, Diefenbeck M, Treatment of MRSA infection in orthopedic surgery *Chirurg.* 2004; 75: 269-275
- Muder RR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 689-691
- Mulligan ME, Walsh TJ, Standiford HC, Reboli AC, John JF, Ribner BS. Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: prevention of antimicrobial

- resistance and effect of host factors on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1334-1342
- Pankin H, Geldner G. Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1999; 34: 409-413
- Parker MT, Hewitt JH, Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 1996; 800-804
- Peltroche Llacsahuanga H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-clinical implications *Chirurg.* 1998; 69: 801-805
- Pittet D. Hand hygiene-beliefs or science? *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6: 350-356
- Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med.* 1996; 100: 509-516
- Pulverer G. Carriers of staphylococci causing nosocomial infections *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1993; 194: 144-151
- Rahmann MR, Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, Overbay BK, Reagen DR, Sarubbi FA. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 459-464
- Rao KH. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resist Updat.* 1998; 1: 135-150
- Roghman MC, Fink JC, Polish L, Maker T, Brewrink J. Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 254-257
- Rohr U, Mueller C, Wilhelm M, Muhr G, Gaterman S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* whole-body decolonization among hospitalized patients with variable site colonization by using mupirocin in combination with octenidine dihydrochloride. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 305-309

Rountree PM, Vickery AM. Further observations on methicillin-resistant staphylococci. *J Hosp Infect.* 2001; 48 :98-102

Shanson DC, Kensit JG, Duke R. Outbreak of hospital infection with a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and methicillin. *Lancet.* 1976; 18: 1347-1348

Smith IM; Vickers AB. Natural history of 338 treated and untreated patients with staphylococcal septicaemia (1936-1955). *Lancet.* 1960; 18: 1318-1322

Stanford MD, Widmer AF, Bale MJ. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 1123-1128

Theaker C, Ormond-Walsh S, Asadian B, Soni N. MRSA in the critically ill. *J Hosp Infect.* 2001; 48: 98-102

Thompson RA, Boyce JM, White RL, Spruil EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis.* 1983; 148: 763

v. Belkum A. International spread of major clones of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial endemicity of multi locus sequence type 239 in Saudi Arabia and Romania. *Infect Genet Evol.* 2005; 5: 335-339

v. Belkum A. 40 years of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMJ.* 2001; 22: 644-645

Vandenbroucke-Grauls. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004; 56: 321-325

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995; 274: 639-644

Wendt C, Krause C, Xander LU, Löffler D, Floss H. Prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococci in various population groups in Berlin, Germany. *J Hosp Infect.* 1999; 42: 193-200

Witte W, Jarvis WR. Are there regional variations in the diagnosis, surveillance, and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 334-341

Ziegler R, Geis A. Molecular identification and differentiation of *Staphylococcus* species and strains of cheese origin. *Syst Appl Microbiol.* 2004; 27: 211-218

Zinn CH, Tabori E. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist.* 2004; 10: 169-176

Danksagung:

Herrn Prof. J. Schramm danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv. Doz. Thomas Kral möchte ich für seine weit über das normale Maß hinausgehende Hilfe danken. Er stand mir immer mit Rat und Tat beiseite und bewies dabei viel Geduld und Verständnis.