

**Krankenhausaufnahme-Last durch Methicillin-
resistenten *Staphylococcus aureus* bei stationären
Patienten im Saarland 2010 -
Ergebnisse einer landesweiten Prävalenz Studie**

**MRSA Burden for Hospital Admission Patients in Saarland, Germany, 2010
Results of a Statewide Prevalence Study**

Aus der Fachrichtung 2.24 „Infektionsmedizin“,

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,

Medizinische Fakultät

Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2012

Betreuer: Universitäts-Professor Dr. med. Mathias Hermann

Vorgelegt von Christine Petit
geb. am 30.09.1982 in Merzig

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre Ich, dass Ich die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne fremde Hilfe bzw. unerlaubte Hilfsmittel angefertigt, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Homburg, den 11.12.2013

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
Zusammenfassung	2
Summary	4
1 Einleitung	6
1.1 Einführung	6
1.2 Definition <i>Staphylococcus aureus</i>	11
1.2.1 <i>Krankheitsbilder</i>	12
1.2.2 <i>Pathogenitätsfaktoren</i>	13
1.2.3 <i>Mechanismen der Antibiotikaresistenz</i>	15
1.3 Epidemiologie und Prävalenz	17
1.4 Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA	20
1.5 Prävention und Kontrolle von MRSA	22
2 Dekolonisationsempfehlungen	23
3 Material und Methodik	26
3.1 Studiendesign	26
3.1.1 <i>Kriterien zur Teilnahme an der Studie</i>	27
3.1.2 <i>Ethik und Datenschutz</i>	27
3.2 Definitionen	28
3.2.1 <i>Falldefinition</i>	28
3.2.2 <i>Prävalenz von MRSA</i>	28
3.2.3 <i>Prävalenz von MSSA</i>	28
3.3 Materialsammlung und Datenerhebung	29
3.4 Datenerhebung	29
3.4.1 <i>Patienten bezogene Stammdaten</i>	29
3.4.2 <i>Risikofaktoren</i>	29
3.4.3 <i>Stationen</i>	30
3.4.4 <i>Zusätzlich erhobene Daten</i>	31
3.5 Einschränkungen der Arbeit	32

3.6	Mikrobiologische Untersuchungen	33
3.7	Angewandte mikrobiologische Nachweisverfahren	34
3.7.1	<i>Katalase</i>	34
3.7.2	<i>Koagulase</i>	34
3.7.3	<i>PBP2a-Test</i>	35
3.7.4	<i>Agardiffusionstest</i>	36
3.7.5	<i>spa-Typisierung</i>	37
3.8	Verfahrensabläufe	38
3.9	Biometrische Auswertung.....	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Teilnehmerrate	42
4.2	Nachweislokalisierung	44
4.3	MRSA-Aufnahme-Prävalenz	45
4.4	MSSA-Aufnahme-Prävalenz	46
4.5	Aufnahme-Prävalenz der einzelnen Fachbereiche.....	47
4.6	MRSA-Rate	49
4.7	Analyse und Auswertung der Risikoerfassungsbögen	49
4.7.1	<i>Altersstruktur der gesamten Studienpopulation</i>	49
4.7.2	<i>Altersstruktur der MRSA-Patienten</i>	50
4.7.3	<i>Geschlechtsverteilung</i>	52
4.7.4	<i>MRSA-Eintrag ins Krankenhaus, Ambulant vs. Pflegeeinrichtung</i>	54
4.7.5	<i>Bekannte MRSA-Anamnese zu Erstnachweis</i>	55
4.8	Analyse und Auswertung der Risikofaktoren.....	55
4.8.1	<i>Risikofaktor-Häufigkeit aller 24 Kliniken</i>	55
4.8.2	<i>Relative Risikofaktorhäufigkeit für alle 24 Kliniken gemeinsam</i>	65
4.8.3	<i>Univariate Risikofaktoranalyse</i>	74
4.8.4	<i>Multivariate Risikofaktoranalyse</i>	76
4.9	Berechnung Screeningansätze	78
4.9.1	<i>Erster Ansatz: Betrachtung der univariaten Analyse (Odds Ratio)</i>	78
4.9.2	<i>2. Ansatz: Betrachtung der multivariaten Analyse</i>	88
4.9.3	<i>3. Ansatz: Screening unter Einbeziehung der Altersstruktur</i>	94
4.9.4	<i>Beurteilung und Analyse der Screeningansätze</i>	107

4.10	Vergleich mit der Screening-Empfehlung des RKI von 2008.....	114
5	Diskussion	117
5.1	Zusammenfassung.....	117
5.2	Schlussfolgerung.....	123
5.3	Einschränkungen der Arbeit	125
5.4	Perspektive	126
6	Literaturverzeichnis	127
7	Publikationen	135
7.1	Publikationen im Rahmen der vorliegenden Dissertation	135
7.2	Weitere Puplicationen	136
8	Anlagen	137
	Anlage A: <i>Risikoerfassungsbogen</i>	137
	Anlage B: <i>Abschließender Fragebogen</i>	139
	Anlage C: <i>Veröffentlichung PLOS ONE 9(8) - e73876, 11.09.2013</i>	142
9	Danksagung	150

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRSA Nachweishäufigkeit in EARRS 2010	17
Abbildung 2: MRSA-Rate am Universitätsklinikum des Saarlandes	18
Abbildung 3: Anlegeschema für mikrobiologische Untersuchung	38
Abbildung 4: Ablesepfad für die MRSA-Hälfte	39
Abbildung 5: Ablese-Pfad für die MSSA-Hälfte.....	40
Abbildung 6: Relative Teilnehmerrate in Prozent.....	43
Abbildung 7: Zahl der verweigernden Patienten	43
Abbildung 8: Nachweislokalisierung bei positiven MRSA-Patienten	44
Abbildung 9: Aufnahme-Prävalenz-MRSA für das Saarland.....	45
Abbildung 10: MSSA-Aufnahme-Prävalenz	46
Abbildung 11: Stationsbezogene Aufnahme-Prävalenz von MRSA.....	48
Abbildung 12: MRSA-Rate.....	49
Abbildung 13: Alterspyramide der gesamten Studienpopulation	50
Abbildung 14: Alterspyramide der MRSA-Patienten	50
Abbildung 15: Alterspyramide der MRSA-Patienten in 10er Schritten	51
Abbildung 16: Geschlechtsverteilung	53
Abbildung 17: MRSA Eintrag ambulant versus Pflegeeinrichtung	54
Abbildung 18: Bekannte MRSA-Anamnese zu Erstnachweis	55
Abbildung 19: Risikofaktor-Häufigkeit bei positiven MRSA-Befunden	56
Abbildung 20: Risikofaktor-Häufigkeit bei allen Risikoerfassungsbögen	57
Abbildung 21: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 1	58
Abbildung 22: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 2	58
Abbildung 23: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 3	58
Abbildung 24: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 5	59
Abbildung 25: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 6	59
Abbildung 26: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 7	59

Abbildung 27: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 8	60
Abbildung 28: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 9	60
Abbildung 29: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 10	60
Abbildung 30: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 11	61
Abbildung 31: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 12	61
Abbildung 32: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 13	61
Abbildung 33: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 14	62
Abbildung 34: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 15	62
Abbildung 35: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 16	62
Abbildung 36: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 17	63
Abbildung 37: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 18	63
Abbildung 38: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 19	63
Abbildung 39: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 20	64
Abbildung 40: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 21	64
Abbildung 41: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 22	64
Abbildung 42: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 24	65
Abbildung 43: Relative Risikofaktorhäufigkeit aller 24 Kliniken gemeinsam	65
Abbildung 44: Vergleich Risikofaktorhäufigkeit bei MRSA-Nachweis	66
Abbildung 45: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 1.....	67
Abbildung 46: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 2.....	67
Abbildung 47: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 3.....	68
Abbildung 48: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 5.....	68
Abbildung 49: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 6.....	68
Abbildung 50: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 7.....	69
Abbildung 51: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 8.....	69
Abbildung 52: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 9.....	69
Abbildung 53: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 10.....	70

Abbildung 54: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 11.....	70
Abbildung 55: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 12.....	70
Abbildung 56: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 14.....	71
Abbildung 57: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 15.....	71
Abbildung 58: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 16.....	71
Abbildung 59: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 17.....	72
Abbildung 60: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 18.....	72
Abbildung 61: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 19.....	72
Abbildung 62: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 20.....	73
Abbildung 63: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 21.....	73
Abbildung 64: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 22.....	73
Abbildung 65: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 24.....	74
Abbildung 66: Odds-Ratio - univariate Analyse	75
Abbildung 67: Odds-Ratio mit Konfidenzintervall - univariate Analyse	75
Abbildung 68: Konfidenzintervalle und OR - multivariate Analyse	77
Abbildung 69: 80% und 50% Trefferquote für den Erwerb von MRSA	79
Abbildung 70: Aufwandskalkulation in Stunden - univariate Analyse.....	80
Abbildung 71: Jährliche Screeningkosten - univariate Analyse	81
Abbildung 72: Jährliche Screeningkosten pro Patient - univariate Analyse	82
Abbildung 73: Screeningkosten pro MRSA-Patienten - univariate Analyse.....	83
Abbildung 74: Screeningkosten vs. Behandlungskosten - univariate Analyse.....	84
Abbildung 75: Aufwandskalkulation in Prozent - univariate Analyse.....	84
Abbildung 76: 53 % Trefferquote - MV - GP	88
Abbildung 77: Aufwand in Stunden - MV - GP	89
Abbildung 78: Jährl. Screeningkosten 6 RF- und 7 RF-Model - MV - GP	90
Abbildung 79: Screeningkosten/Patient - MV - GP	91
Abbildung 80: Screeningkosten für einen MRSA-Patienten - MV - GP.....	91

Abbildung 81: Screeningkosten versus Behandlungskosten - MV - GP	92
Abbildung 82: Aufwandskalkulation in Stunden - MV - AG	101
Abbildung 83: Jährliche Screeningkosten - MV - AG.....	102
Abbildung 84: Jährliche Screeningkosten pro Patient - MV - AG.....	103
Abbildung 85: Jährliche Screeningkosten pro MRSA-Patient - MV - AG	104
Abbildung 86: Screeningkosten versus Behandlungskosten - MV - AG	104
Abbildung 87: Aufwandskalkulation in Stunden im Vergleich	108
Abbildung 88: Jährliche Screeningkosten im Vergleich	109
Abbildung 89: Jährliche Screeningkosten pro Patient	110
Abbildung 90: Jährliche Screeningkosten pro MRSA-Patient.....	111
Abbildung 91: Screeningkosten im Vergleich zu Behandlungskosten	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hygienemaßnahmen bei MRSA-besiedelten/ infizierten Patienten.....	25
Tabelle 2: Hemmhofkriterien für die getesteten Antibiotika nach CLSI.....	36
Tabelle 3: Stationsbezogene Aufnahmeprävalenz	48
Tabelle 4: Relative Risikofaktorwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen	52
Tabelle 5: Geschlechtsverteilung.....	53
Tabelle 6: Odds-Ratio mit Konfidenzintervall - univariate Analyse	76
Tabelle 7: Konfidenzintervalle und OR-Werte der multivariaten Analyse	77
Tabelle 8: Kostennutzenrechnung für die univariate Analyse.....	85
Tabelle 9: Kosten-Nutzenrechnung - MV - gesamte Studienpopulation	92
Tabelle 10: Vergleich Screening Aller versus Jahrgänge ab 1970	95
Tabelle 11: Patientenpopulation von 1970 - 1901	96
Tabelle 12: MRSA-Kollektiv ab 1970	96
Tabelle 13: Relatives Risiko für die Jahrgänge 1970 - 1901	97
Tabelle 14: Trefferwahrscheinlichkeit: Jahrgänge 1970 und älter.....	98
Tabelle 15: Relative Risikofaktorhäufigkeit für einzelne Jahrgangsguppen.....	100
Tabelle 16: Relative Risikofaktorhäufigkeit für einzelne Jahrgangsguppen.....	100
Tabelle 17: Kosten-Nutzenrechnung für die Jahrgänge 1970-1901	105

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
AG	Altersgrenze
APS	Aufnahme-Prävalenz-Screening
GP	Gesamte Studienpopulation
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	Multivariate Analyse
OR	Odds Ration
PBP	Penicillin binde Protein
RKI	Robert-Koch-Institut
S. aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
UV	Univariate Analyse
VISA	Vancomycin-intermediäre <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>

Zusammenfassung

MRSA-Aufnahme-Prävalenz in saarländischen Krankenhäusern

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) gehört zu den wichtigsten Erregern nosokomialer Infektionen. Diese stellen für die Patienten eine erhebliche gesundheitliche Belastung dar. Daneben bergen nosokomiale Infektionen ein hohes Kostenpotential für moderne Gesundheitssysteme und stellen somit auch eine wirtschaftliche Belastung dar. Es ist durch zahlreiche Studien belegt, dass die Übertragungsrate von MRSA in Einrichtungen des Gesundheitssystems durch moderne Maßnahmen des MRSA-Managements effizient reduziert werden kann.

Die Identifizierung MRSA-positiver Patienten vor der stationären Aufnahme ist ein essentielles Element der Prävention und Kontrolle von MRSA in Krankenhäusern. In Deutschland wird ein Screening auf Grundlage vorliegender Risikofaktoren vom RKI empfohlen; die Umsetzung dieser Empfehlung variiert jedoch - laut Daten aus MRSA-KISS - erheblich. Zur Einführung flächendeckender Strategien ist eine detaillierte Kenntnis der regionalen und Institutions-spezifischen MRSA-Last erforderlich. Hierzu wurde erstmalig in Deutschland eine Bestimmung des MRSA-Aufnahmestatus über ein gesamtes Flächenbundesland durchgeführt. In den Monaten Oktober bis November 2010 wurde in allen saarländischen Kliniken ein universelles MRSA-Aufnahme-Prävalenz-Screening (APS) mittels Nasen-Rachenabstrich und, soweit indiziert, zusätzlich mittels Wundabstrich durchgeführt. Sämtliche Proben wurden mit Hilfe neuer, geflockter Abstrich-Tupfer (eSwab, Mast) genommen, und in einem Untersuchungslabor (IMMH, Homburg) teilautomatisiert (WASP, Copan, Italy) zum Nachweis von MRSA und MSSA verarbeitet. Bestimmt wurden Prävalenz (positiver Erregernachweis / 100 Patienten), MRSA-Rate (Anzahl MRSA / Anzahl *S. aureus* gesamt), sowie das Vorliegen von Risikofaktoren. Von insgesamt 20027 untersuchten Patienten wurden 436 (400 Nasen-/Rachenabstriche, 23 kombinierte Nasen-/Rachen-/Wundabstriche und 13 isolierte Wundabstriche) positiv auf MRSA getestet; die MRSA-Aufnahme-Prävalenz variierte dabei zwischen den einzelnen Einrichtungen (Median: 2,0/100 Aufnahmen; Wertebereich: 0,0/100 – 9,0/100) mit einer mittleren saarlandweiten Prävalenz von 2,18/100 Aufnahmen. Die MSSA-Prävalenz lag bei 15,6/100 Aufnahmen. Daraus resultiert eine MRSA-Rate von 13,9 %. Prädominante Spa-Typen waren t003 (entsprechend ST5/CC5 - 58,9 %) sowie t504 (16,2 %). Von den positiven MRSA-Patienten wiesen 89,6 % mindestens einen der von uns erfassten Risikofaktoren auf (am häufigsten: bekannte MRSA-Anamnese und Hautulcus/chronische Wunde). Die im Rahmen des APS-Saarland 2010 nachgewiesene MRSA-Aufnahme-Last erscheint höher im Vergleich zu berichteten APS-Untersuchungen in Deutschland und unterscheidet sich auch von zuvor veröffentlichten Zahlen aus anderen europäischen Regionen. Der gehäufte Nachweis von t504 lässt ebenfalls auf regionale Besonderheiten in der MRSA-

Epidemiologie schließen. Diese Erfassung institutionsspezifischer Prävalenzraten sowie der Risikofaktor-Profile bilden einen wichtigen Qualitätsindikator und stellen die Grundlage für eine saarlandweite Strategie zur Kontrolle und Reduktion von MRSA dar.

Mittels einer Kosten- Nutzenanalyse wurde die Effizienz eines universellen Eingangsscreenings versus eines Risikofaktor-basierten Eingangsscreenings für die Kolonisation mit einem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) gegenübergestellt und bewertet. Basierend auf den Ergebnissen dieser Aufnahme-Prävalenz-Erhebung, verglichen mit etablierten Screening-Strategien zur MRSA-Kontrolle und Prävention wurden schlussfolgernd Konsequenzen und Handlungsempfehlungen für das Saarland herausgearbeitet.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass in dieser Studie Patienten-bezogene Faktoren, die mit einer bereits zum Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme vorliegenden MRSA-Besiedlung einher gehen, identifiziert und hinsichtlich der Häufigkeit ihres Vorkommens und der Wahrscheinlichkeit einer damit verbundenen positiven MRSA-Besiedlung evaluiert wurden. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Untersuchung, die mit den Aufnahmepatienten aller Akutkrankenhäuser eines gesamten Bundeslandes erfolgte. Diese regionale Erhebung ergänzt somit die bereits vom Robert-Koch-Institut (RKI) identifizierten und für Gesamt-Deutschland zur Grundlage eines risikoadaptierten Screenings empfohlenen, patientenbezogenen Faktoren. Sie zeigt allerdings auch, dass Faktoren, die mit einer positiven MRSA-Besiedlung saarländischer Patientinnen und Patienten verbunden sind, Unterschiede zu den vom RKI empfohlenen Faktoren aufweisen. Ein auf Grundlage der saarländischen Daten ausgerichtetes Routine-Aufnahme-Screening ergibt dabei eine Erfassungsrate positiver MRSA-Aufnahmepatienten ähnlich der einer Erfassungsrate auf Grundlage von RKI-Kriterien; der hierbei erforderliche Screening-Aufwand ist allerdings bei Anwendung der von uns identifizierten Risikofaktoren für die Aufnahmepopulation saarländischer Patienten geringer.

Eine von uns durchgeführte Evaluierung von Kosten und Nutzen unterschiedlicher Modelle universellen bzw. risikoadaptierten Screenings ergibt dabei den Hinweis, dass für Aufnahmepatienten im Saarland die Durchführung eines MRSA-Aufnahmescreenings kosteneffizient ist (bezogen auf die Folgekosten von bei Aufnahme unerkannter MRSA-Besiedlung durch Erregerübertragung und konsekutive Infektionen). Weiterhin ergeben diese Berechnungen, dass die Durchführung eines universellen, sämtliche Aufnahmepatienten einschließenden Screenings wirtschaftliche Vorteile gegenüber einem Risiko-adaptierten Screening aufweisen kann.

Summary

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are among the most important pathogens for nosocomial infections (NI) and account for substantial health burden for hospital patients as well as for an enormous economic burden for healthcare systems. It has been shown that the transmission rate of MRSA in health care institutions can be effectively reduced upon application of MRSA control and prevention concepts. Identification of MRSA positive patients prior to admission is an essential element of such prevention and control strategies. In Germany, an algorithm for risk-adapted screening has been recommended by the Robert Koch Institute (RKI), yet, according to data generated through the MRSA module of the "Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System" (KISS), the implementation of this recommendation varies considerably between institutions.

For the introduction of comprehensive screening strategies, a detailed knowledge of MRSA admission prevalence data and risk factors associated with MRSA colonization upon admission is highly warranted. However, as published prevalence rates and MRSA-associated risk factors data reveal considerable regional and institutional variability, strategies should not be necessarily based on national (and even lesser, international) data but rather on results determined for the region in question for establishment of an MRSA screening strategy.

For this purpose, a prevalence study for MRSA carrier ship in admission patients was conducted. From October 2010 to November 2010, in all acute care hospitals of the State of Saarland such an MRSA admission prevalence screening (APS) comprising of swab specimen testing of both anterior nares and the throat as well as - if indicated - of an existing wound or device exit site was performed. All testing was performed upon informed consent of patients. All samples were taken using a new flocced swab system (eSwab, Mast), and were semi-automatically processed (WASP, Copan, Italy) in a central laboratory (IMMH, Homburg) for the detection of MRSA and methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA). The aim of the investigation was the determination of prevalence (positive MRSA carrier status / 100 admission patients), MRSA-rate (number of MRSA / number of *S. aureus*) and the analysis of the patient-dependent risk factors.

A total of 20.027 patients were studied. Among those, 436 (423 nose-/throat swabs, 26 wound swabs) were tested positive for MRSA. The MRSA admission prevalence varied between the different institutions (median: 2.0/100; range: 0.0/100 – 9.0/100) with a mean prevalence of 2.18 MRSA-positive admission patients / 100 admissions. The MSSA prevalence was 15.6/100. The resulting MRSA rate was calculated to be of 13.9%. Predominant spa types were found to be t003 (corresponding to multilocus sequence type ST5/CC5225 - 58.9 %) and t504 (16.2 %).

Among the MRSA positive patients, 89.6 % reported to present at least one of a list of 14 risk factors ascertained, with 'history of MRSA carriage' and 'skin ulcer / chronic wound' being the most frequent ones recalled.

The prevalence rate of MRSA carrier status on acute care hospital admission as determined during APS 2010 in Saarland appears higher than those reported in previous prevalence studies in other regions in Germany, and it also differs from rates previously published reported from other European regions. The comparably elevated detection of spa type t504 (with respect to its infrequent report in the staphnet spa type repository) may also be an indication for regional differences in the epidemiology of MRSA in Germany.

The ascertainment of region- and institution-specific MRSA carriership risk factor profiles may be seen as quality measure for MRSA control, and may thus provide the basis for a Saarland wide strategy for the control and containment of MRSA within the overall goal of MRSA eradication. Upon application of a cost-benefit analysis, the effectiveness of universal versus risk adapted screening strategies for colonization with MRSA was compared and evaluated. Based on the results of Saarland APS, and comparing these results with established screening strategies for MRSA control and prevention, a panel of recommendations for screening admission patients in Saarland was developed.

In conclusion, during APS the rate of MRSA-associated risk factors could be associated with the MRSA carrier status upon admission in Saarland acute care hospitals. This study is the first of its kind encompassing the entire hospital admission cohort of patients in an entire State of the German Federal Republic. These findings can be related to the recommendations of the RKI, and reveal that factors which are associated with MRSA carriership in patients from Saarland do indeed differ to some extent from those of the RKI recommendation. In fact, if a screening approach would be based on the risk factors most frequently associated with MRSA carrier status in the Saarland study, such approach would detect a similar proportion of MRSA positive patients when compared to an approach based on the RKI recommendations while at the same time allowing for screening of a smaller proportion of admission patients.

In addition, a cost-benefit analysis based on our data revealed that it appears to be cost efficient to screen admission patients in Saarland (taking into account the economic consequences of unrecognized MRSA carriership such as pathogen transmission and consecutive infection). In addition, our modelling reveals that the performance of a universal screening strategy may provide economic advantages over a risk-adapted screening.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Staphylococcus aureus gehört zu den gefürchtetsten Krankheitserregern des Menschen, da er in der Lage ist, im Rahmen invasiver Infektionen schwere Krankheitsbilder, wie abszedierende Haut- oder Weichteilinfektionen, Knocheninfektionen, endovaskuläre Infektionen, Endokarditiden, Infektionen implantierten Fremdmaterials, primäre Blutstrominfektionen, Pneumonien und weitere schwer verlaufende Infektionen zu verursachen [1]. Auch im Zeitalter antibiotischer Therapien wird die Mortalität bei einer *S. aureus*-Sepsis in der Größenordnung von 20-40 % angegeben [2].

Staphylococcus aureus-Infektionen können ambulant oder nosokomial erworben werden. Nosokomiale *Staphylococcus aureus*-Infektionen haben bei der vorliegenden Betrachtung eine besondere Stellung, da sie durch Übertragungsverhinderung potentiell vermeidbar sind [3].

MRSA-Isolate sind seit Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts auch in Deutschland vereinzelt aufgetreten; eine epidemische Verbreitung dieser Erreger ist jedoch erst seit Beginn der 90er Jahre nachgewiesen. Insbesondere in den letzten Jahren ist ein stetiger Anstieg der MRSA-Rate zu verzeichnen. Der Anteil von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) im Verhältnis zu Methicillin sensiblen *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MSSA) - in klinischen Isolaten von Krankenhauspatienten nachgewiesen - liegt derzeit in der Bundesrepublik Deutschland bei ca. 20-35 % [49]. Nach bisherigem Verständnis werden Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) so gut wie ausschließlich nosokomial erworben [4].

Durch verschiedene Mechanismen, zu denen u.a. die Prädisposition hospitalisierter Patienten, die Zahl und Art der an ihnen durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Eingriffen, die Übertragung des Erregers durch ärztliche und pflegerische Maßnahmen und zweifellos auch ein Antibiotika-Selektionsdruck gehören, besteht besonders in stationären Einrichtungen des Gesundheitswesens - vor allem in Krankenhäuser und Kliniken - eine hohe MRSA-Last [3].

Die Bedeutung von MRSA bei der Entstehung von nosokomialen Infektionen und deren Verbreitung im ambulanten Bereich hat in den letzten Jahren durch zwei wesentliche Entdeckungen weiter zugenommen. Zum einen ist seit Beginn dieses Jahrhunderts, zunächst auf dem nordamerikanischen Kontinent, inzwischen jedoch auch mit globaler Ausbreitung, ein MRSA-Klon aufgetreten, der nachweislich eine

besondere Eigenschaft zur Ausbreitung im ambulanten Bereich beinhaltet [5]. Zuzuschreibende Erkrankungen dieses MRSA-Klons, wie z.B. schwere Haut-Weichteil-Infektionen, nekrotisierende Fasciitiden [6], nekrotisierende Pneumonien [7] und schwere abszedierende Erkrankungen [8] legen nahe, dass dieser Klon nicht nur über Eigenschaften, die die Ausbreitung im ambulanten Bereich erleichtert, verfügt sondern auch über zusätzliche Virulenzcharakteristika, welche jedoch bis heute noch nicht endgültig untersucht worden sind [9], [10].

Die rasante Ausbreitung dieser ambulant erworbenen, im englischen Sprachraum als „community-acquired“ MRSA (cMRSA) bezeichneten Infektionen hat bereits in Nordamerika zu einer völligen Veränderung der bisherigen MRSA Epidemiologie geführt [11]. Es hat sich zunehmend gezeigt, dass die nosokomialen MRSA Infektionen, die in der Vergangenheit ausschließlich durch die nosokomialen Ausbruchsstämme verursacht wurden, heutzutage überwiegend durch cMRSA-Isolate vom klonalen Typ USA300 verursacht werden [11]. Dieser Wandel ambulant erworbener MRSA-Infektionen hat dabei zu tief greifenden Änderungen im Sozial- und Hygieneverhalten insbesondere dort, wo Gemeinschaftsaktivitäten oder Gemeinschaftsunterbringung eine besondere Rolle spielen, geführt.

In Deutschland konnten cMRSA-Isolate vom USA300-Typ bisher nur sporadisch nachgewiesen werden [50]. Allerdings konnten im Saarland einige Fälle des Typus USA300 gesichert werden, die jedoch z.T. mit Angehörigen der US-Streitkräfte in Ramstein/Landstuhl in Verbindung zu bringen waren. Erste Fälle autochthoner (nicht mit US-Personal in Verbindung zu bringende) USA300-Infektionen konnten in jüngster Zeit auch am UKS beobachtet werden. Neben dem USA300-Typ sind weitere, ambulant erworbene MRSA Stämme auch in Deutschland zu verzeichnen, wobei ihr Nachweis bis heute eher sporadischer Natur ist.

Besonders zu erwähnen ist der gehäufte Nachweis eines weiteren MRSA Stammes - ST398 - dessen Ursprung in großen Schweinepopulationen zu sehen ist. Dieser auch als „livestock associated“ MRSA oder laMRSA bezeichnete Stamm wurde zwischenzeitlich auch bei anderem Nutztvieh (z.B. Bullen, Geflügeltieren) und mittlerweile auch beim Menschen nachgewiesen und hat in jüngster Vergangenheit zu klinischen Erkrankungen geführt. Bei dem in der Landwirtschaft tätigen Personal konnte eine erhebliche Besiedlungsrate mit diesem Erreger nachgewiesen werden. Besonders betroffen waren Betriebe mit einem Schwerpunkt in der Schweinemast.

Ein weiterer Grund zur Besorgnis bietet die Tendenz der Entwicklung von MRSA-Isolaten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber den Glykopeptiden als Alternativ- oder Reserve-Antibiotika [12]. Inzwischen konnten zahlreiche Isolate mit einer reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin im stationären, wie auch ambulanten Bereich nachgewiesen werden [13]. Vor einigen Jahren konnten Vancomycin-intermediäre MRSA-Isolate (VISA) und auch in ersten Einzelfällen klinische Stämme mit einer vollständigen Vancomycin-Resistenz (VRSA) identifiziert

werden [15], [47], [48]. Dies zusammen mit der Tatsache, dass inzwischen *Staphylococcus aureus*- bzw. MRSA-Resistenzen gegen sämtliche zur Verfügung stehenden Alternativ-Antibiotika nachzuweisen sind, hebt nochmals die ganz besondere Bedeutung dieses Erregers in der heutigen Medizin hervor [50], [51].

Die genannten durch Erreger bedingten Gründe, zusammen mit der Tatsache der epidemischen Ausbreitung des Erregers im Saarland in den vergangenen Jahren, erfordern aus den genannten Gründen besondere Maßnahmen zur Kontrolle und Bekämpfung von MRSA in allen Einrichtungen des Gesundheitswesens. Davon ist vor allem der stationäre Bereich betroffen.

Seit 1999 gibt es Richtlinien die durch das Robert- Koch- Institut erarbeitet und zur Kontrolle von MRSA-Patienten in Krankenhäusern veröffentlicht wurden. 2005 wurde diese Richtlinie für den ambulanten- und pflegerischen Bereich ergänzt.

Aufgrund der Tatsache, dass Eradikationsmaßnahmen in vielen Fällen keinen dauerhaften Erfolg aufweisen [16], ist zu konstatieren, dass inzwischen ein erheblicher Anteil von Patienten, der in unserem Gesundheitssystem ambulant oder stationär versorgt wird, bereits bei der stationären Aufnahme bzw. Wiederaufnahme mit MRSA kolonisiert ist.

Das Reservoir dieser Patienten ist nicht mit Bestimmtheit abzuschätzen. Zwar sind alle stationären und teilstationären Einrichtungen inzwischen aufgefordert, Screening-Untersuchungen auf MRSA - angelehnt an die Richtlinien des RKI - durchzuführen, um bei positivem Befund entsprechende krankenhaushygienische Maßnahmen, im Sinne von einer Isolierung und Sanierungstherapie einleiten zu können, jedoch hat sich aufgrund von Erfahrungen der vergangenen Jahre gezeigt, dass - abhängig von der lokalen Prävalenz und der Charakteristika kolonisierter Patienten - diese Screening-Untersuchungen in vielen Fällen nicht ausreichend sind, um tatsächlich alle Risikopatienten zu identifizieren. Die Indikationen für derartige Screening-Untersuchungen sind in jüngster Zeit, u.a. auf Grund der Erfahrungen des MRSA-Netzwerkes Münster-Twente [17] vom RKI nochmals erweitert worden.

Es war bis zum Start des saarlandweiten Aufnahme-Prävalenz-Screenings unklar, ob die erweiterten Indikationen den lokalen Gegebenheiten im Saarland entsprechen, ob sie zu weit gefasst sind und damit möglicherweise nicht erforderliche Mittel und Ressourcen binden oder umgekehrt nicht ausreichend zur Erfassung aller Patienten mit Risiko sind und damit ein kontinuierliches weiteres Problem in der MRSA-Ausbreitung in unseren saarländischen Krankenhäusern darstellen.

Es gibt derzeit keine umfassende Datenerhebung über das tatsächliche Ausmaß bzw. Risiko, mit dem bisher unbekannte MRSA-Patienten in saarländischen Krankenhäusern und Kliniken aufgenommen werden und so möglicherweise im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes zu einer Quelle für eine Erregerverbreitung

beitragen bzw. selbst ein Risiko mit sich tragen, um an einer nosokomialen Infektion zu erkranken.

Mit der durchgeführten Aufnahme-Prävalenz-Screening-Studie sollte nun diese Datenlücke dadurch geschlossen werden, dass über einen definierten Zeitraum von einem Monat alle saarländischen Patienten, die zur stationären Krankenhaus- oder Klinikaufnahme kamen, auf die Anwesenheit von MRSA gescreent wurden.

Eine detaillierte, auf die jeweilige Aufnahmeklinik bezogene Erkenntnis über das jeweilige Risikoprofil der Patienten, die MRSA-Träger sind, war anschließend Grundlage für ein rationales und kosteneffizientes Screening-Vorgehen auf der Grundlage von realen, Klinik-bezogenen Daten.

Inzwischen ergeben auch die ersten Berichte aus dem Euregio-Netzwerk, dass es – u.a. durch die konsequente Umsetzung des Prävalenz-Screenings – dort gelungen ist, die Rate von MRSA-Blutstrominfektionen in der Region bezogen auf die Einwohnerzahl seit 2007 signifikant zu senken.

Die MRSA-Stämme nehmen unter den multiresistenten Erregern von nosokomialen Infektionen eine herausragende und bedeutende Stellung ein. Andere Bakterien die Multiresistenzen aufweisen können sind u.a. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. und ESBL-Bildner. Die schnelle Verbreitung, solcher multiresistenter Keime - vor allem aber MRSA - in Krankenhäusern, wird einerseits in Krankenhäusern getriggert durch die zunehmende Zahl schwerstkranker Patienten, die stationär versorgt werden müssen, die steigenden intensivmedizinischen Maßnahmen, die schnelle Bereitschaft zur Lockerung von hygienischen Maßnahmen und andererseits dem infektiologischen, irrationalen Einsatz hochpotenter Antibiotika.

Die Zunahme der weltweiten MRSA-Prävalenz ist auf folgende Mechanismen zurückzuführen:

- Selektion unter Antibiotikatherapie
- Verbreitung durch kolonisierte Patienten und
- durch eine Verbreitung und Übertragung durch mangelnde Compliance in der Einhaltung von Standardhygieneanweisungen.

Die Anforderungen an das Hygienemanagement und die damit verbundenen Kosten im Falle eines positiven MRSA-Patienten sind im klinischen Alltag einerseits für das Pflegepersonal und andererseits auch für die Klinikverwaltung sehr groß. Daschner und Schumpelik schrieben in einem Artikel im Jahre 2002 „MRSA als Herausforderung an die klinische Organisation“ über Maßnahmen, die getroffen werden müssen, um eine Ausbreitung von MRSA zu verhindern. Diese zitierten

Hygienemaßnahmen richten sich vor allem nach den Empfehlungen des RKI zur Prävention und Kontrolle von MRSA [31].

Folgende Basismaßnahmen sind bei einem MRSA-Nachweis indiziert:

- räumliche Isolierung
- gegebenenfalls Kohorten Isolation
- strikte Händehygiene
- Kittel und Mund-Nasen-Schutz bei Betreten des Patientenzimmers
- Besucher auf ergriffene Schutzmaßnahmen hinweisen
- Bei Kontakt mit infektiösem Material Einmalhandschuhe verwenden
- Materialien und Pflegeutensilien patientenbezogen einsetzen und nach Gebrauch verwerfen
- Verlegungen und Transporte auf ein Minimum reduzieren und nur unter strenger Indikationsstellung mit vorheriger Information der Einrichtung und des Transportteams.

Weitere sehr wichtige Herausforderungen und nicht zu vergessene Rahmenbedingung im MRSA-Management in der stationären Versorgung sind qualifizierte Personalschulungen und eine gute Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen, Hygienefachkräften und Pflegekräften. Eine Eindämmung und Reduzierung der MRSA-Last in den klinischen Einrichtungen sowie im ambulanten Versorgungsbereich gelingt nur, wenn alle beteiligten Personen die oben erwähnten Präventionsstrategien konsequent umsetzen.

Neben all den zu ergreifenden, zahlreichen Schutz- und Isolierungsmaßnahmen die sehr arbeits-, zeit- und kostenintensiv sind, ist die psychosoziale Belastung für den einzelnen Patienten, die er einerseits durch die Isolation und andererseits durch die Stigmatisierung mit einem positiven MRSA-Nachweis erfährt, nicht zu verachten.

Die vom RKI und zahlreichen anderen Autoren zitierten und empfohlenen Sanierungstherapien sind unter anderem [54]:

- Applikation von 3 mal täglich Mupirocin-Nasensalbe oder Octinidin-haltiger - Nasensalbe
- Dreimal tägliches Gurgeln mit antiseptischen Mundspüllösungen, wie z.B. Hexoral, Octenidol, usw.
- Einmal tägliche Hautwaschung mit antiseptischen Seifen und Lösungen, wie z.B. PVP-Jod oder Octinidin, usw.

- Täglicher Wechsel der Bettwäsche und der Kleidung zur Verhinderung einer Rekontamination.

Bei Vorlage von drei negativen MRSA-Nachweisen einer vormals positiven Lokalisation gilt der Patient als saniert und die ergriffenen Isolationsmaßnahmen können aufgehoben werden. Die klinische Entlassung, auch die eines noch MRSA-besiedelten Patienten, ist unabhängig von seinem MRSA-Status.

Wünschenswert ist es eine flächendeckende Versorgung der MRSA-Patienten im ambulanten Bereich gewährleisten zu können. Dies wird unter anderem ein vorrangiges Ziel des MRSAar-Netzwerks in Zukunft darstellen.

1.2 Definition *Staphylococcus aureus*

Es gibt mittlerweile 33 differenzierte Staphylokokken-Spezies die zur Familie der Micrococcaceae gehören. Diese sind gram-positive, Katalase positive, sporenlose und unbewegliche Haufenkokken. Ihr Wachstum ist überwiegend fakultativ anaerob. In der Kultur auf Blutagar zeigen sie häufig eine gelbgoldene Pigmentierung mit einer β -Hämolyse um die Kolonien. Ihre Größe liegt im Bereich von 0,5 - 1,5 μm . Ihre Lagerung im mikroskopischen Bild ist üblicherweise in Paaren oder Tetraden von 3 - 4 Bakterienzellen [2]. Sie stellen einen Großteil der Normalflora des Menschen dar.

Die Erstbeschreibung von Staphylokokken geht auf Herrn Billroth 1874 zurück, der Erstdachweis auf Herrn Koch 1878. Die Erstanzüchtung aus klinischem Material gelang Pasteur 1880 und die Namensgebung geht zurück auf Herr Ogston 1880.

Staphylokokken gehören zu den widerstandsfähigsten, humanpathogenen Bakterien. Sie überleben Hitzeeinwirkungen von bis zu 60 Grad über eine Dauer von 30 Minuten. Außerdem tolerieren sie Salzkonzentrationen im Kulturmedium von bis zu 10%. Ihr Wachstumsoptimum liegt zwischen 30 und 37 Grad. Aus klinischen Proben und Materialien und sogar aus Staub lassen sich noch nach Monaten Bakterien isolieren.

Diese erhöhte Widerstandsfähigkeit und Resistenz gegen äußere Umwelteinflüsse ist eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung von nosokomialen Infektionen und die weite Verbreitung in Krankenhäusern.

Hauptbesiedlungsorte am Menschen sind gewöhnlicher Weise dunkle und feuchte Haut- und Schleimhautregionen, die vor allem um Körperöffnungen gelegen sind, hier vor allem zu nennen ist der Nasen-Rachenraum.

In feuchten Arealen wie z.B. Nase, Inguinalbereich und Axilla finden sich 10^3 - 10^6 koloniebildende Einheiten pro cm^2 Körperoberfläche. Dagegen finden sich in eher trockenen Arealen wie z.B. den Extremitäten nur 10^1 - 10^3 koloniebildende Einheiten pro cm^2 Körperoberfläche. Diese physiologische Kolonisation des menschlichen Körpers stellt per se noch keinen Krankheitswert dar; sie bietet lediglich die Voraussetzung für invasive Infektionen.

S. aureus besitzt unter den Staphylokokken-Spezies die stärkste Pathogenität. Eine Resistenz gegen β -Lactamantibiotika ist bei *S. aureus* weltweit verbreitet. Tritt darüber hinaus noch eine Resistenz gegen das Antibiotikum Methicillin bzw. den Teststoff Oxacillin auf, spricht man von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA).

1.2.1 Krankheitsbilder

Staphylococcus aureus gehört zu den fakultativ pathogenen Erregern. Eine temporäre Kolonisation der Normalbevölkerung werden bei 20–50 % verzeichnet [55]. Diese zeigen jedoch normalerweise keine manifesten Symptome einer Infektion. Zu einer Infektion kommt es, wenn Defekte in der natürlichen Haut- oder Schleimhautbarriere auftreten, die es so den Keimen ermöglichen, ins Gewebe oder schlimmstenfalls in die Blutstrombahn einzudringen. In Abhängigkeit von der Anwesenheit von Katheter Materialien / Fremdmaterialien, steigt das Risiko einer Infektion [56].

Es werden drei große Gruppen von Erkrankungsbildern die durch *S. aureus* hervorgerufen werden können unterschieden:

1. Die lokalen Infektionen, welche durch *S. aureus* hervorgerufen werden:
 - *S. aureus* ist der klassische Erreger von eitrigen Infektionen wie z.B. Abszessen, Furunkel, Karbunkel, Impetigo, Osteomyelitis, Endokarditis oder Wundinfektionen. Auch Organinfektionen können durch *S. aureus* ausgelöst werden. Die primäre hämatogene Osteomyelitis, eine v.a. im Kindesalter vorkommende und häufig schwer verlaufende Erkrankung ist eine typische Infektion die von *S. aureus* hervorgerufen wird.
2. Die Device-assoziierten Infektionen, die durch *S. aureus* hervorgerufen werden:
 - Aufgrund seiner Fähigkeit, welche auch andere Koagulase-negative Staphylokokken besitzen, sich an hydrophoben Oberflächen wie Plastikmaterialien - u.a. Kathetern - anzuheften und Edelstahllegierungen zu adhären, ist er verantwortlich für zahlreiche Katheter- und Shunt Infektionen, sowie gefürchtet in der Orthopädie bei künstlichem Gelenkersatz. Ein weiteres wichtiges Feld sind die

Katheter assoziierten Harnwegsinfektionen und die beatmungsassoziierten Pneumonien. Hier spielt die Fähigkeit von *S. aureus* sich an extrazelluläre Matrixproteine und Device-Materialien zu haften, sowie die Produktion von extrazellulären Polysacchariden zur Biofilmbildung auf Katheter Materialien eine wichtige Rolle. Basierend auf diesen lokalen Infektionen kann sich bei Invasion der Erreger eine lokale Abszedierung bilden oder im Rahmen einer sekundären Bakteriämie, ein generalisierter Organbefall von z.B. Endokard und Osteon.

3. Die dritte große Gruppe von Erkrankungen die durch *S. aureus* hervorgerufen werden können bilden die Toxin bedingten Erkrankungen:
 - Aufgrund von genetisch determinierter Eigenschaften sind einige *S. aureus*-Stämme zur Toxin-Produktion in der Lage. Diese sind z.B. Enterotoxine, Exfoliativtoxine, Panton-Valentine-Toxin, Toxisches-Schock-Syndrom-Toxin.

1.2.2 Pathogenitätsfaktoren

a) Koagulase:

Man unterscheidet eine freie und eine gebundene Koagulase (Clumping-Faktor). Der Pathogenitätsfaktor Koagulase ergibt sich daraus, dass das Bakterium sich bei Eintritt in den Körper durch die Koagulase und auch den Clumping Faktor A mit einer Schutzschicht aus körpereigenen Proteinen benetzt. Die Koagulase stellt somit einen Schutz vor dem körpereigenen Immunsystem dar und erschwert dadurch die Elimination des Bakteriums. Das Wort „Koagulase“ impliziert eine enzymatische Aktivität; im engeren Sinne ist es kein eigenes Enzym sondern ein Aktivator des Prothrombins. Dies führt zu einer Reaktion, so dass Thrombin aktiviert wird und Fibrinogen zu Fibrin wird. In der mikrobiologischen Testung verwendet man heute die zellwandgebundene Koagulase, weil der Nachweis damit schneller geht als mit der freien Koagulase, wo der Nachweis mehr als 24 h benötigt.

b) Katalase:

Dies ist der Name für ein Enzym, das Wasserstoffperoxid in Sauerstoff und Wasser umsetzt. Bedingt hauptsächlich eine Phagozytosehemmung.

c) Protein A:

Dieses Protein hat die Fähigkeit sich an das Fc-Stück von Immunglobulinen der Klassen IgA, IgM, und der IgG-Unterklassen 1, 2 und 4 anzuheften. Dadurch verliert dieses seine Fähigkeit mit dem FC-Rezeptor

phagozytischer Zellen zu reagieren und behindert dadurch die Phagozytose von antikörperbeladenen Partikeln.

d) **Staphylokinase:**

Dieses Enzym aktiviert Plasminogen zu Plasmin, welches wiederum die Fibrinkapsel lysieren kann, welche sich in frühen Phasen der Abszessbildung um Staphylokokken bedingte Abszesse bilden kann. Dies erlaubt den Bakterien die weitere Invasion ins Gewebe oder sogar Anschluss an die Blutbahn zu finden.

e) **Leukozidin und Hämolyse**

Es handelt sich hierbei um membranschädigende Toxine, welche die Zellwand von Erythrozyten und Leukozyten zerstören können.

f) **Thermostabile Enzyme**

Diese Enzyme des *S. aureus* werden ins Gewebe abgegeben. Dies führt zu einer Zerstörung dieser und ruft charakteristische Erkrankungsformen hervor. Zu nennen sind hier die Enterotoxine, welche für die meisten Staphylokokken bedingten Nahrungsmittelvergiftungen verantwortlich sind. Weiterhin gibt es die Exfoliatine A und B, welche das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS) auslösen können sowie das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin (TSST-1).

Weitere Pathogenitätsfaktoren sind die:

g) **Lipase**

h) **Hyaluronidase**

i) **Proteasen**

j) **Kollagenasen**

k) **Penicillinasen**

1.2.3 Mechanismen der Antibiotikaresistenz

Staphylococcus aureus hat im Laufe der Zeit unter dem Selektionsdruck durch den Einsatz von Breitspektrumanitbiotika zahlreiche Resistenzen gegen die gängigen Staphylokokken-wirksamen Antibiotika gebildet.

Staphylococcus aureus ist primär gegen β -Lactamantibiotika empfindlich, aber schon seit 1944 zeigen einige *S. aureus*-Stämme eine erworbene Resistenz gegen Penicillin in Form der Penicillinase.

Im Jahre 1950 schätzte man den Anteil dieser resistenten Isolate unter allen *S. aureus* bereits auf 80 %. Heutzutage gehen wir davon aus, dass 90 % aller *S. aureus* resistent gegen Penicillinase-empfindliche Antibiotika sind.

Der Resistenzmechanismus der Penicillinase beruht auf der enzymatischen Spaltung des Penicillanrings, welcher das Antibiotikum für die Hemmung der Zellwandsynthese unwirksam macht.

Die therapeutische Reaktion auf diese Resistenzbildung liegt in der Zugabe von β -Lactamasehemmern (z.B. Sulbactam, Tazobactam, Clavulansäure) und durch die Substitution einer veränderten Seitenkette am Penicillanring, durch die eine sterische Hinderung erzielt wird, welche die Bindung der Penicillinase verhindert. Diese Entwicklung gelang mit den sogenannten Staphylokokkenpenicillinen (Isoxazolympenicilline) in den 1960er Jahren. Als erstes der Penicillinase-festen Penicilline wurde 1960 das Methicillin eingeführt [46].

Aufgrund seiner nur beschränkten Einsatzgebiete aufgrund einer notwendigen parenteralen Verabreichung und seiner Toxizität wurde Methicillin wieder vom Markt genommen und weitere semi-synthetische Penicilline entwickelt. Aber es dauerte nicht lange bis 1961 schon die ersten Resistenzen verzeichnet wurden. Diese wurden entsprechend als Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bezeichnet [46].

Für die Resistenzentstehung des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist das mec-A-Gen verantwortlich, welches für ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein kodiert ist. Dieser Mechanismus beruht darauf, dass Penicilline und andere β -Lactam-Antibiotika an bestimmte Enzyme binden, welche Penicillin-bindende-Proteine (PBP) genannt werden. Phänotypisch beruht es auf einer Veränderung des Penicillin-binde-Proteins (PBBP2a oder PBP2'). PBPs sind für die Vernetzung des Peptidoglykangerüsts in der Bakterienzellwand mitverantwortlich, welches durch Transpeptidationen und Carboxypeptidationen hervorgerufen wird. Es resultiert eine verringerte Affinität zu Penicillinen wie z.B. Methicillin oder Oxacillin und es entsteht der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Neben dieser mec-A-kodierten Methicillin-Resistenz gibt es auch Methicillin-Resistenzen, die auf Mutationen in anderen Genen beruhen und dadurch

Modifikationen in PBPs hervorrufen. Diese nennt man dann modified low affinity *Staphylococcus aureus* kurz MODS. Das mec-A-Gen ist sowohl bei *S. aureus* als auch bei Koagulase-negativen Staphylokokken vorhanden.

Staphylokokken können trotz PBP2a sensibel erscheinen, da diese Resistenz nicht in allen Zellen exprimiert wird. Somit nennt man diesen Typus der Resistenz Heteroresistenz. Dies führt dazu, dass bei 99,9 % heterogener MRSA-Stämme eine Empfindlichkeit gegen niedrige Methicillinkonzentrationen vorliegt und nur wenige eine ausgeprägte Resistenz gegen Methicillin ($\geq 50 \mu\text{g/ml}$) zeigen. Daraus ergeben sich natürlich Konsequenzen für die mikrobiologische Diagnostik. Hier verwendet man Oxacillin als Testsubstanz, weil bei dieser Substanz die heterogene Resistenz weniger ausgeprägt ist.

Ein weiterer Mechanismus der Resistenz gegen Methicillin, der bis jetzt nur bei *S. aureus* gefunden wurde, ist eine Hyperproduktion von β -Lactamasen, welche auch eine Spaltung eines Teils des Methicillin bedingt.

Heutzutage gibt es nur noch sehr wenige wirksame Antibiotika die zur Therapie von MRSA eingesetzt werden können. Als einzige zur Behandlung geeignete, bakterizid wirkende Antibiotika sind Vancomycin und Teicoplanin, Antibiotika aus der Gruppe der Zellwandsynthesehemmer.

Im Jahre 1997 erregte erstmals die Nachricht über das Auftreten von MRSA mit abgeschwächter Wirksamkeit (Intermediär) und Vancomycin-Empfindlichkeit (VISA) erhebliche Aufmerksamkeit. Der Resistenzmechanismus beruht auf einer erhöhten Produktion von Zellwandvorstufen die eine Bindung des Vancomycins an die dadurch verdickte Zellwand verhindern.

2002 berichtete die USA erstmals den Nachweis eines Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA). Dieser Resistenzmechanismus beruht auf einer schon seit längerem von den Enterokokken bekannten Resistenzmechanismus gegen Vancomycin. Der durch horizontalen bakteriengattungsübergreifenden DNS-Transfer weitergegeben wurde [47], [48].

Insgesamt sind diese Isolate weltweit bis jetzt nur selten verbreitet. Jedoch muss mit einer dramatischen Zunahme gerechnet werden, welche eine drastische Einschränkung in den therapeutischen Möglichkeiten bedeuten wird. Aufgrund des Resistenzmechanismus für Methicillin, für den ein zusätzliches chromosomales, genetisches Element erforderlich ist, sind spontan Mutationen nicht möglich.

Alle bekannten MRSA-Stämme stammen von wenigen Ausgangsstämmen ab und sind durch Ihre Genotypen unterschiedlichen Klonen zuzuordnen.

1.3 Epidemiologie und Prävalenz

In den vergangenen Jahren, konnte man einen weltweiten Trend zur Häufung von Krankenhausinfektionen mit MRSA feststellen. Die MRSA-Rate ist weltweit steigend. Betrug sie noch 1990 in Deutschland etwa 1,7 % ist sie derzeit bei fast 20,7 % [18], [49]. Es lassen sich jedoch beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen europäischen Ländern, innerhalb Deutschlands, zwischen verschiedenen Krankenhäusern und selbst zwischen den einzelnen Fachabteilungen eines Krankenhauses beobachten [49]. Bei der MRSA-Rate, der Anteil von MRSA innerhalb der Staphylokokken-Population, gibt es große regionale Unterschiede [20], [21], [22], [23].

Abbildung 1 zeigt die Häufigkeit des Nachweises von MRSA in menschlichem Blut in Staaten des EARRS 2010 (vormals: ECDC). Die USA, Japan und die südeuropäische Länder haben eine hohe Prävalenz zu verzeichnen, die zwischen 30 und 80 % liegt. Hingegen ist die Prävalenz in skandinavischen Ländern (Finnland, Dänemark < 1 %) und in den Niederlanden (< 0,5 %) sehr niedrig [57], [58], [59], [60].

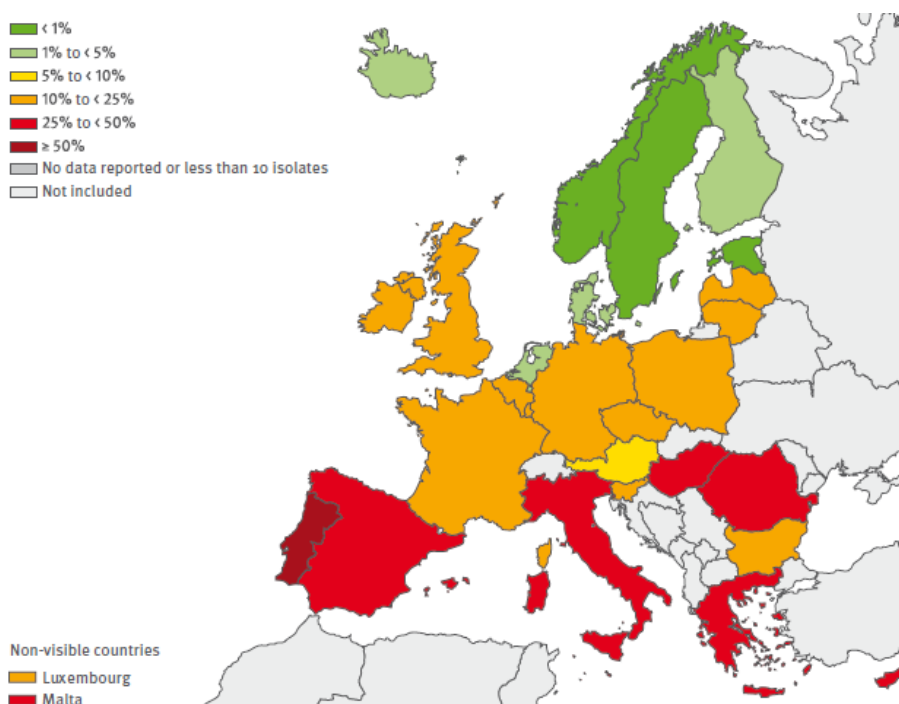


Abbildung 1: MRSA Nachweishäufigkeit in EARRS 2010

Bei einer von 1996 bis 1999 durchgeführten multizentrischen Studie zu Blutkulturisolationen (1448 *S. aureus* Isolate) wurde ein Anteil Methicillin resistenter *S. aureus*-

Isolate von 13,5 % festgestellt, wobei große Unterschiede in den MRSA-Prävalenz der verschiedenen Kliniken (1,7-41 %) aufgedeckt werden konnten [61].

Im Gegensatz zu dem weltweiten Trend zeigten sich am Universitätsklinikum des Saarlandes, rückblickend über die letzten 5 Jahre betrachtet, MRSA-Raten die deutlich unter den Zahlen des nationalen Vergleiches liegen. 2010 lag die MRSA-Rate bei 18,5 %. Des Weiteren ist am Universitätsklinikum des Saarlandes eine leicht sinkende MRSA-Rate über die letzten 3 Jahre zu verzeichnen. Dies liegt hauptsächlich in der Etablierung eines EDV-basierten MRSA-Überwachungs-Programmes, welches 2007 klinikweit eingeführt wurde. Mit Hilfe dieses Tools können die Screening- und Dekolonisationsmaßnahmen für einen Patienten vorgegeben und damit vereinheitlicht und vereinfacht werden. So war es nun möglich stationsübergreifend eine MRSA-Dokumentation vorzunehmen, so dass es zu keinem Informationsverlust bei einer Verlegung des Patienten kam. Dadurch konnte die Sanierungsrate an MRSA positiven Patienten deutlich verbessert werden.

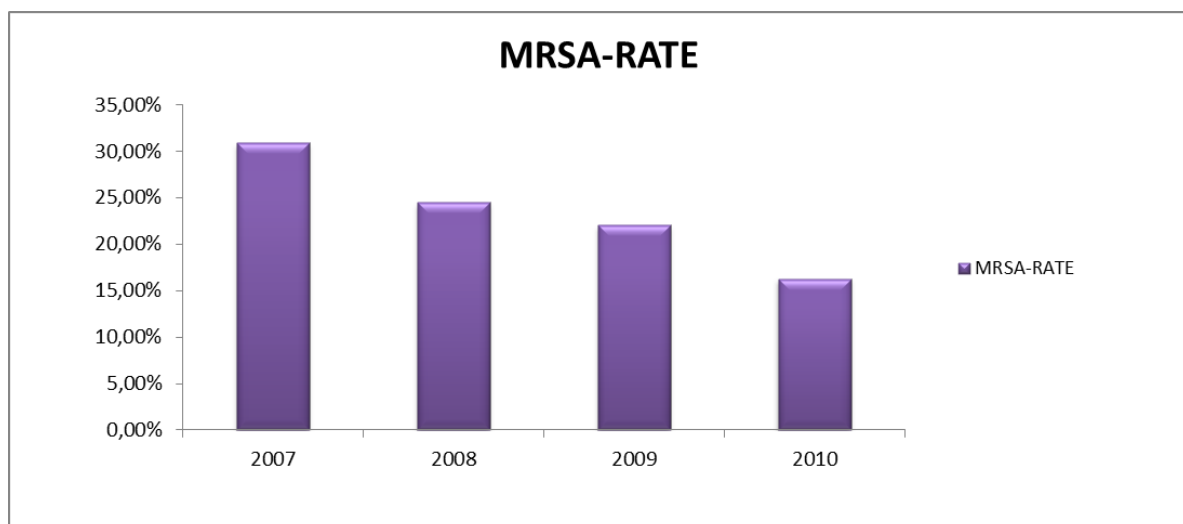


Abbildung 2: MRSA-Rate am Universitätsklinikum des Saarlandes

Die Komplexität der steigenden MRSA-Prävalenz wird deutlich, wenn die Zahlen aus verschiedenen Ländern und gar Kontinenten nicht getrennt betrachtet werden, sondern die Zahlen der verschiedenen Krankenhäuser und Institutionen miteinander verglichen werden. Diese Auswertung und Beurteilung der zu erfassenden Surveillance-Daten bieten eine möglichst optimale Grundlage und wichtige Ansatzpunkte zur Kontrolle und Erarbeitung von Screening-Strategien für MRSA.

Epidemiologisch wichtige Kenngrößen sind die MRSA-Prävalenz, die MRSA-Rate, die MRSA-Inzidenz, sowie die MRSA-Inzidenzdichte. Diese sind wie folgt in der Epidemiologie definiert:

Die MRSA-Rate berechnet sich aus der Anzahl MRSA-Isolate geteilt durch die Gesamtzahl der *Staphylococcus aureus*-Isolate. Diese Rate wird oft fälschlicherweise in der Literatur auch als MRSA-Prävalenz bezeichnet.

Die MRSA-Aufnahme-Prävalenz berechnet sich aus der Anzahl der MRSA-Isolate geteilt durch die Gesamtzahl der Aufnahmen pro 100 Aufnahmepatienten.

Die MRSA-Inzidenz berechnet sich aus den MRSA-Fällen geteilt durch 100 Aufnahme-Patienten.

Die MRSA- Inzidenzdichte berechnet sich aus den MRSA-Fällen geteilt durch 1000 Patiententage.

Durch ein frühes, schon bei Aufnahme des Patienten, an Risikofaktoren orientiertes MRSA-Screening-Konzept, wird dem Krankenhaus bzw. der Klinik die Möglichkeit schon frühzeitig MRSA-Patienten zu erkennen und ggf. Isolierungsmaßnahmen und weitere Hygienemaßnahmen einzuleiten geboten. Weiterhin bietet dieses Screening die Möglichkeit Teilbereiche einer Klinik oder eines Krankenhauses mit erhöhten autochthonen Fallzahlen zu erfassen. Hierdurch lassen sich für jede Klinik die MRSA-Fallzahlen in zwei große Herkunftsgebiete unterscheiden, welche wichtig für die Bewertung des Hygienemanagement eines Krankenhauses mit MRSA sind. Dies sind einerseits die nosokomialen Infektionen und andererseits die mit MRSA-kolonisierten oder infizierten Patienten, die bei Aufnahme in ein Krankenhaus eingebracht werden und die per se das aufnehmende Haus nicht ändern und akut reduzieren kann, was wiederum noch keine Aussage über das Hygienemanagement mit einem MRSA-Patienten macht. Durch dieses Screening werden erst diese wichtigen Zahlen differenziert und können auf dieser Basis nun einer Bewertung unterzogen werden. Daraus ergeben sich weiter wichtige Informationen für das MRSA-Management des jeweiligen Hauses.

Ausbruchssituationen, neue nosokomiale Infektionen, bedingt durch ein falsches Hygieneverhalten, wie z.B. Unterbringung eines MRSA-Patienten in einem Mehrbettzimmer, bzw. fehlende oder falsche Dekolonisationstherapie, können dadurch erkannt und verhindert werden. Es ergeben sich wichtige Informationen für das einzelne Haus und für die jeweiligen Stationen und es können bestenfalls weitere nosokomiale Infektionen verhindert werden und Kosten, die durch einen MRSA-Patienten verursacht werden, für die Klinikverwaltung eingespart werden.

Die Kosten einer Sepsis mit *S. aureus* betragen zwischen 6.000 US-Dollar und 40.000 US-Dollar. Eine Sepsis die durch einen Methicillin-resistenten *S. aureus* hervorgerufen wurde, steigert diese Kosten um weitere 10.000 US-Dollar [24], [25].

Natürlich darf neben dem ökonomischen Aspekt, den vermeidbaren Kosten, die den Kostenaufwand für ein durchdachtes MRSA-Management um ein vielfaches

überschreiten können, auch der individuelle Nutzen für den Patienten nicht als bedeutsamster Faktor vergessen werden. Infektionen die durch MRSA hervorgerufen werden sind mit einer höheren Mortalität behaftet als Infektionen die durch Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus*-Stämme verursacht werden [26].

Leider bleibt auch heute noch zu konstatieren, dass ein effektives MRSA-Management, vom Screening bis zur Sanierungstherapie, sowie Anwendung und Umsetzung von Hygienemaßnahmen, welches den Kliniken ein erhebliches Einsparpotential von nützlichen Ressourcen bietet und schwerwiegende Infektionen, welche durch MRSA hervorgerufen werden können, verhindert werden könnten, nur ineffizient oder gar nicht durchgeführt wird. Bei erhöhtem MRSA-Eintrag durch die allgemeine Bevölkerung und bei erhöhten Infektionsraten im Krankenhaus ist es angeraten diese Zahlen für das jeweilige Haus in Erfahrung zu bringen, um so der tatsächlichen MRSA-Last entgegen wirken zu können. Als Beispiel für ein solches Screening mit einer „Search and Destroy“-Methode, können die Niederlande und die skandinavischen Länder dienen. Diese zeigten, dass durch ein konsequentes Screening und unter konsequenter Einhaltung krankenhaushygienischer Maßnahmen die MRSA-Last wirksam zu kontrollieren ist.

1.4 Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA

Das Haupt-Infektionsreservoir für *Staphylococcus aureus* bietet selbst der Mensch. 20 % der Bevölkerung sind ständig mit diesem Keim besiedelt und etwa 60 % weisen eine intermittierende Kolonisation auf [55]. Analog der *Staphylococcus aureus* Besiedlung ist auch eine Kolonisation mit MRSA möglich. Als Hauptreservoir dient vor allem der vordere Nasenvorhof. Es konnte eine erhöhte MRSA-Trägerrate unter denen, die ständig mit *Staphylococcus aureus* Trägern zu tun haben festgestellt werden. Hier ist vor allem die berufliche Exposition von Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind, zu nennen.

Des Weiteren kommt die sehr hohe Umweltresistenz des Keimes zum Tragen, die mitverantwortlich ist für die Resistenz des Keimes und die Verursachung von nosokomialen Infektionen im Krankenhaus.

Für den Erwerb von MRSA werden in der Literatur zahlreiche Risikofaktoren genannt und diskutiert [27], [28], [29], [30]. Hauptsächlich wurde in dieser Arbeit auf die gemeinsam vom Robert-Koch-Institut und der KRINKO 2008 veröffentlichten „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ Bezug genommen [36].

Einige dieser Risikofaktoren des RKI sind nachfolgend aufgeführt:

- 1) *Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese*
- 2) *Patienten aus Regionen / Einrichtungen mit bekannter hoher MRSA-Prävalenz*
- 3) *Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (>3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten*
- 4) *Patienten die beruflich direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben*
- 5) *Patienten die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten*
- 6) *Chronische Pflegebedürftigkeit*
- 7) *Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten*
- 8) *Liegender Katheter*
- 9) *Dialysepflichtigkeit*
- 10) *Hautulcus, Gangrän, chronische Wunde, tiefe Weichteilverletzung*
- 11) *Brandverletzung.*

Eine Infektion mit MRSA kann auf endogenem und auf exogenem Weg entstehen. Die Identifizierung eines MRSA-Trägerstatus beruht im Wesentlichen auf der Kenntnis von Risikofaktoren und damit einer Risikopopulation, nicht nur zur Weiterverbreitung eines fakultativ pathogenen Erregers, sondern auch für die Gestaltung einer sachgerechten kalkulierten Therapie bzw. von Dekolonisationsmaßnahmen.

1.5 Prävention und Kontrolle von MRSA

Seit 1991 existiert eine vom RKI herausgegebene Richtlinie „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* – Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“, welche Vorgaben und Empfehlungen für nachfolgende Bereiche enthält [31]:

- Hinweise zur Schulung, Weiterbildung und Zusammenarbeit von Fachpersonal
- Sicherstellung eines Informationsflusses zwischen allen beteiligten Personen
- Schutz vor Kontaminationen durch Einhaltung und Anwendung von Hygienestandards
- Desinfektions- und Reinigungsempfehlungen
- Wie und wann Eingriffe am Patienten durchgeführt werden dürfen
- Räumlich-funktionelle Anforderungen an die Unterbringung eines MRSA-Patienten
- Screening Empfehlungen
- Sanierungsvorschläge
- Isolationsmaßnahmen und Aufhebung von Schutzmaßnahmen
- Zusätzliche Maßnahmen bei der Verlegung und bei dem Transport in andere Einrichtungen
- Maßnahmen bei Entlassung eines MRSA-Patienten.

Zusammengefasst können die entscheidenden Maßnahmen und Empfehlungen zur Kontrolle der weltweit ansteigenden MRSA-Last folgendermaßen festgehalten werden:

- Rechtzeitige Erkennung von MRSA-kolonisierten und infizierten Personen
- Konsequente Isolierungsmaßnahmen
- Personalschulung und Fortbildung
- Strikte Einhaltung von Hygienestandards, vor allem der Händehygiene
- Eradikationstherapie.

2 Dekolonisationsempfehlungen

Eine systemisch verabreichte Antibiotikatherapie zur Eradikation einer Kolonisation ist grundsätzlich abzulehnen, da aus pharmakokinetischen Gründen eine ausreichende Wirkkonzentration des Antibiotikums auf Schleimhaut und Hautoberflächen bei üblicher Dosierung nicht zu erreichen ist. Darüber hinaus führt eine nicht notwendige systemische Therapie zur Erhöhung des Selektionsdruckes und damit zur Förderung der weiteren Resistenzentwicklung.

Hingegen spielen lokale antiseptische und antibiotische Maßnahmen eine entscheidende und bedeutende Rolle in der Sanierungstherapie eines MRSA-Patienten. In der Behandlung von Haut- und Schleimhautoberflächen finden Antiseptika wie z.B. Jodophore (Polyvidon), ScinsanScrub, Tricolosan, Octenidin und Chlorhexidin Anwendung. Zur Sanierungstherapie der nasalen Kolonisation können Mupirocin (Turixin) und Octinidin-haltige Nasensalben eingesetzt werden. Hexoral kann zur Gurgel-Spüllösung des Mund-Rachenraumes verwandt werden [54]. Chronische Wunden, kolonisierte Hautulcera - somit alle nichtinvasiven Lokalinfektionen - sollten ebenfalls gereinigt und mit antiseptischen, jedoch nicht mit topisch-antibiotischen Maßnahmen behandelt werden. Grund hierfür liegt in der Gefahr der Indizierung einer Resistenzbildung gegen noch wirksame MRSA-Reserveantibiotika wie z.B. Fusidinsäure und unter Umständen der Gefahr, dass relevante Mengen des Antibiotikums resorbiert werden könnten [31].

Eine Übersicht über die wichtigsten zu ergreifenden Hygienemaßnahmen bei einem MRSA-Patienten sind in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt (siehe **Tabelle 1**) [31], [33], [34].

Bei allen Vorsichtsmaßnahmen und ergriffenen Hygienestandards wie z.B. der Einzelzimmerisolierung darf nicht vergessen werden, auf die psychische Belastung, welche durch die Isolation einerseits und das Bewusstsein einer MRSA-Besiedlung andererseits, für den individuellen Patienten mit einem positiven Nachweis ausgeht hinzuweisen. Weiterhin sollten auch pflegerische Maßnahmen und ärztliche Untersuchung sowie Dokumentationen aufgrund der Isolierungsmaßnahmen nicht vergessen werden, da dies für den Patienten ein bedeutsames Risiko in sich birgt, als die MRSA-Besiedlung an sich.

Auch wenn durch alle ergriffenen Hygienemaßnahmen und Einleitung einer Sanierungstherapie es nicht zu einer kompletten Dekolonisation des Patienten gekommen ist, lässt jedoch eine Reduktion der Keimlast auf dem Patienten die Wahrscheinlichkeit einer endogenen MRSA-Infektion für den Patienten selbst und für die Übertragungsrate auf Mitpatienten, oder das Personal senken [32]. Bis dato gibt

es dazu aber keine hinreichenden Daten in der Literatur, die eine ausreichende Evidenzbasis für diese Argumentation bieten könnten.

Von entscheidender Bedeutung für den Patienten ist, dass alle oben erwähnten Maßnahmen synchron ablaufen. Die Sanierungstherapie wird unmittelbar begonnen. Die Sanierungsmaßnahmen werden über 3 - 5 Tage durchgeführt und nach 3 Tagen Therapiepause werden 3 Kontrollabstriche der primär betroffenen Lokalisation an drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Wenn möglich sollte auch innerhalb der Therapiepause, wenn klinisch möglich, die Antibiotikatherapie abgesetzt werden, weil dadurch zwar das Wachstum von MRSA auf der Haut unterdrückt werden kann, aber zur Behandlung nicht ausreicht und eventuell sogar falsche negative Kulturergebnisse liefert. Kontrollabstriche die unter laufender Therapie entnommen werden, sind daher unbrauchbar und verursachen nur unnötige Kosten [31].

Tabelle 1: Hygienemaßnahmen bei MRSA-besiedelten/ infizierten Patienten

Die stationäre Aufnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahmescreening bei Aufnahme adaptiert an Risikofaktorempfehlungen • Screening typischer Kolonisationsorte • Räumliche Isolierung (Einzel- oder ggf. Kohorten Isolierung) • Einmalhandschuhe, Schutzkittel und ein Mund-Nasen-Schutz sind bei Kontakt mit dem Patienten oder kontaminierten Gegenständen anzulegen • Händedesinfektion nach und vor jedem Patientenkontakt • Einsatz von patientenbezogenen Untersuchungsgegenständen und Utensilien, wie z.B. Thermometer, Stethoskop. Diese sind nach Gebrauch desinfizierend aufzubereiten oder zu verwerfen • Aufklärung und Information des Patienten, des Personals und der Angehörigen/ Besucher • Einleitung einer Eradikationstherapie • Dokumentation aller ergriffener und eingeleiteter Maßnahmen
Verlegung und Transport innerhalb und außerhalb der jeweiligen Einrichtung
<ul style="list-style-type: none"> • Nur unter strenger Indikationsstellung • Vorab Information der Zieleinrichtung und des Transportpersonals • Begleitunterlagen mitgeben • Einzeltransporte anstreben, frisches Bett und Körperwaschung des Patienten • Wunden dicht abdecken • Bei engem Kontakt Schutzkittel tragen • Nach Kontakt mit dem Patienten Händedesinfektion • Scheuer-Wisch-Desinfektion aller patientennahen Flächen und Geräte nach Gebrauch
Die Entlassung
<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig von dem MRSA-Status kann ein Patient, wenn es sein klinischer Zustand erlaubt, entlassen werden • Den weiterbehandelnden Arzt informieren, über aktuellen Status und weiter zu ergreifende Maßnahmen • Aufklärung Angehöriger • Keine Isolation zu Hause • Kein Risiko für gesunde Kontaktpersonen, lediglich der Kontakt zu Immungeschwächten, Patienten mit offenen Wunden, Schwangeren und Tumorpatienten sollte eingeschränkt werden

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als anonymisierte, prospektive Kohorten Studie mittels einer Stichprobenerfassung durchgeführt. Die Proben- und Datengewinnung fand an den jeweiligen Krankenhäusern in einem Zeitraum von einem Monat statt. Untersucht wurden alle 24 saarländischen Krankenhäuser und Kliniken die mit der Akutbetreuung von Patienten beauftragt sind.

Ziel der Studie war es mit dem Aufnahme-Prävalenzscreening alle MRSA Patienten mittels Nasen-, Rachen- oder ggf. Wundabstrich zu erfassen, die innerhalb des Studienzeitraums stationär in den jeweiligen Krankenhäusern behandelt wurden. Die Aufgabe bestand darüber hinaus darin, die Saarland- und Klinik-spezifische MRSA-Risikopopulation mit den vom RKI erhobenen Risikofaktoren zu vergleichen und daraus resultierende Screeningstrategien für das Saarland zu erarbeiten. Die Gruppe der Probanden rekrutierte sich aus den freiwilligen und aufgeklärten Patienten der mitwirkenden Krankenhäusern und Kliniken. Somit stellte die Aufnahmezahl des jeweiligen Krankenhauses für den jeweiligen Monat den limitierenden Faktor für die zu untersuchende Gruppengröße dar.

Das Screening erfolgte nach Erläuterung des Untersuchungsziels bei allen Patienten bei stationärer Aufnahme mittels neuer geflockter Abstrichtupfer sog. eSwabs. Abstriche wurden im Nasenvorhof, im Rachenraum und ggf. einer vorhandenen Wunde entnommen. Die isoliert gewonnenen Nasen-, Rachenabstriche wurden in eine Trägerlösung (Amis-Medium) eluiert und damit gepoolt. Lediglich die Wundabstriche wurden separat in Kultur gebracht.

Die Abstriche wurden im Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, des Universitätsklinikums des Saarlandes, welches als Medizinaluntersuchungsstelle fungierte, mittels eines teilautomatisierten Roboters, des sog. WASP auf Selektivmedien ausplattiert. Anschließend wurden die mikrobiologischen Proben inkubiert und nach 48 h Bebrütungszeit abgelesen.

Parallel zur Probenanalyse wurde ein standardisierter Erhebungsbogen, der speziell für diese Studie erarbeitet wurde, ermittelt (siehe **Anlage A**), um eine Erhebung darüber zu machen, welche Risikofaktoren der einzelnen Patienten im Saarland vorliegen und dadurch das Risikoprofil für potentielle MRSA besiedelte Patienten im Saarland zu erarbeiten.

Eine Pseudonymisierung des jeweiligen Patienten wurde unmittelbar zum Zeitpunkt der Untersuchung in dem jeweiligen Krankenhaus durchgeführt. Jedem Patienten

wurde eine eindeutige APS-Nummer zugeordnet. Diese wurde auf dem Entnahmebesteck sowie auf dem Risikoerfassungsbogen und auf einer Tagesliste notiert.

Die Tagesnummernliste verblieb auf der jeweiligen Station, wo die Abstrich-Untersuchung durchgeführt wurde und diente dazu, dass das Stationspersonal nach Mitteilung über einen positiven Befund, die anonymisierte und lediglich von uns übermittelte APS-Nummer mit dem entsprechenden Patienten in Verbindung bringen konnte, um damit die entsprechenden Maßnahmen vor Ort einzuleiten.

3.1.1 Kriterien zur Teilnahme an der Studie

Da die Abnahme eines isolierten Rachen- sowie eines Nasenabstriches eine völlig risikolose, gänzlich schmerzlose und höchstens im begrenzten Umfang unangenehme Untersuchung darstellt, wurden Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht oder Komorbidität in diese Studie eingeschlossen. Einziges Einschlusskriterium stellte die Tatsache einer stationären Aufnahme (Aufenthalt über 24 h) in das jeweilige Krankenhaus/Klinik dar. Ausschlusskriterien wurden nicht formuliert.

3.1.2 Ethik und Datenschutz

Aufgrund der Tatsache, dass in der Studie keine patientenbezogene Auswertung der Daten erforderlich war, wurde zu Beginn jedem Probanden bei Aufnahme eine Pseudoanonymisierungsnummer - die APS-Nummer - zugeteilt, welche eine fortlaufende, eindeutige Nummer darstellt. Lediglich die einzelnen Häuser konnten mittels der Aufnahme-Prävalenz-Tagesliste Rückschlüsse auf Ihre Patientendaten ziehen.

Positive Befunde wurden umgehend persönlich per Telefon an die entsprechende Station mitgeteilt. Des Weiteren ging ein schriftlicher Befund den Häusern per Telefax zu, um ggf. Isolierungsmaßnahmen und weitere Standardhygiene-Maßnahmen im Umgang mit MRSA-Trägern ergreifen zu können.

Bevor eine Abstrich-Untersuchung für die mikrobiologische Untersuchung bei einem Patienten durchgeführt wurde, wurden sie über das Ziel der Studie und über den möglichen Fall eines positiven Ergebnisses und der sich daraus für sie anschließenden Konsequenzen mittels eines Aufklärungsbogens belehrt und sie gaben ihre Einwilligung durch die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. Im Falle einer gesetzlichen Betreuung, wurde diese Einverständniserklärung dem Betreuer zur Unterschrift vorgelegt. Ein Rücktritt von der Studienteilnahme, oder eine Verweigerung war jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

Das oben aufgeführte Studiendesign und Studienziel wurde der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Prüfung vorgelegt und wurde durch diese geprüft und genehmigt. Aktenkennzeichen ist die Kenn-Nr. 127/10.

3.2 Definitionen

3.2.1 Falldefinition

Patienten die stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden, bei denen ein mikrobiologisch positiver MRSA-Nachweis vorlag, wurden als MRSA-kolonisiert bzw. – infiziert definiert.

Die Vergleichsgruppe wird von den nicht mit MRSA besiedelten oder infizierten Patienten gebildet.

3.2.2 Prävalenz von MRSA

In dieser Studie wurde als Bezugsgröße für die Gesamt-Aufnahme-MRSA-Prävalenz die Gesamtzahl der gescreenten und positiv getesteten Patienten und für die krankenhausspezifische MRSA-Prävalenz die Anzahl der gescreenten und positiv getesteten Patienten des jeweiligen Hauses gewählt und durch die insgesamt gescreenten Patienten in Verhältnis gesetzt.

Als Bezugsgröße für die Gesamt-Aufnahme-MRSA-Prävalenz wurde je Haus die Gesamtzahl der positiv getesteten Patienten mit der Anzahl der insgesamt aufgenommenen Patienten ins Verhältnis gesetzt.

3.2.3 Prävalenz von MSSA

In dieser Studie wurde als Bezugsgröße für die Gesamt-Aufnahme-MSSA-Prävalenz die Gesamtzahl der gescreenten und positiv getesteten Patienten und für die krankenhausspezifische MSSA-Prävalenz die Anzahl der gescreenten und positiv getesteten Patienten des jeweiligen Hauses gewählt und durch die insgesamt gescreenten Patienten geteilt.

Als Bezugsgröße für die Gesamt-Aufnahme-MSSA-Prävalenz wurde je Haus die Gesamtzahl der positiv getesteten Patienten mit der Anzahl der insgesamt aufgenommenen Patienten ins Verhältnis gesetzt.

3.3 Materialsammlung und Datenerhebung

Die mikrobiologischen Abstrich-Untersuchungen wurden mittels spezieller geflockter Abstrichtupfer (eSwabs) vom behandelnden Arzt bzw. unterwiesenem Pflegepersonal der jeweils einzelnen Häuser gewonnen.

Zur Erfassung der demographischen und epidemiologischen Daten wurde ein Risikoerfassungsbogen speziell für dieses Screening entwickelt und erstellt (siehe **Anlage A**). Während der Gestaltung des Bogens wurde bei der Risikofaktorauswahl vor allem Bezug auf die in der Literatur gegebenen Screening Empfehlungen des RKI und vom Euregio-Netzwerk genommen.

Zur Erhebung der Risikofaktoren, sowie der ergänzenden Daten wurde der standardisierte Erhebungsbogen vom entsprechenden Fachpersonal - Arzt bzw. Schwester - in Zusammenarbeit mit dem Patienten oder Angehöriger durch Befragung oder durch Einblick in die Patientenakten erhoben und ergänzt. Die Probenergebnisse sowie die korrelierenden Risikobögen wurden in einer eigenen Access-Daten-Bank verwaltet und mittels Excel sowie dem Statistik-Programm IBM SPSS Version 21 ausgewertet.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Patienten bezogene Stammdaten

- Name, Vorname (anonymisiert mittels einer APS-Nummer)
- Geschlecht
- Geburtsjahr.

3.4.2 Risikofaktoren

- Vorlage einer Einverständniserklärung
- Bekannte MRSA-Anamnese
- Verlegung aus einem anderen Krankenhaus
- Krankenhausaufenthalte > 1 Tag

- In den letzten 6 Monaten
- In den letzten 12 Monaten
- In einem deutschen Krankenhaus
- Im Ausland
- Bewohner eines Senioren-/Pflegeheimes
- Diabetes Mellitus
- Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 6 Monate
- Kontakt zu MRSA-Trägern
- Beruflicher Kontakt mit landwirtschaftlichen Nutztieren
- Beruflicher Kontakt mit Fleisch oder Fleischprodukten
- Chronische Pflegebedürftigkeit
- Dialysepflichtigkeit
- Liegende Katheter
- Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden oder tiefe Weichteilinfektionen
- und Brandverletzungen.

3.4.3 Stationen

Um einen Überblick über die stationsbezogenen Aufnahme-Prävalenzen von MRSA zu erhalten wurde auf dem Risikoerfassungsbogen zusätzlich zur Klinikverschlüsselung eine Stationskennung durchgeführt und auf dem Bogen notiert. Der Patient wurde derjenigen Station zugeordnet, auf welche er zum Zeitpunkt der Aufnahme aufgenommen wurde. Es wurden folgende Stationen erfasst:

- Geriatrie
- Intensivstation
- Innere
- Neurologie
- Chirurgie

- Orthopädie
- Urologie
- Dermatologie
- Gynäkologie
- Nuklearmedizin/Radiologie
- Augenheilkunde
- Hals-Nasen-Ohren
- Psychiatrie
- und Pädiatrie.

3.4.4 *Zusätzlich erhobene Daten*

Durch einen weiteren Fragebogen wurden am Ende der Studie noch folgende Daten erhoben:

- Zahl der stationären Aufnahmepatienten in der jeweiligen Klinik im Screening Zeitraum
- Zahl der Patienten, die die Screening Untersuchung nach Aufklärung abgelehnt haben
- Allgemeine Fragen zur Compliance seitens der Ärzte, Patienten und des Pflegepersonals zum durchgeführten Aufnahme-Prävalenzscreening
- Das Sanierungsregime und die vorherrschenden Isolationsmaßnahmen sowie die bisher durchgeführten Screeningstrategien in den jeweiligen Kliniken.

3.5 Einschränkungen der Arbeit

Diese Studie wurde in Kooperation mit allen 24 akut Krankenhäusern und Kliniken des Saarlandes durchgeführt. Die erhobenen Daten und die durchgeführte Probenentnahme waren von mehreren Einflussgrößen abhängig. Daten der Patienten beruhten neben den bereits dokumentierten Daten in der Patientenakte auf Aussagen der Patienten oder deren Angehörigen.

Zudem traten Fehler bei der hundertprozentigen Erfassung der Aufnahmepatienten auf. Diese Abweichungen resultieren einerseits in der Verifizierung der Patienten, die wirklich einem Aufnahmeprävalenzscreening unterzogen wurden und andererseits aus der Patientenzahl, die später auch tatsächlich in die Mitternachtsstatistik der jeweiligen Kliniken eingeflossen sind.

Weiterhin muss die Möglichkeit einer zu geringen Sensitivität der mikrobiologischen Untersuchungs-Methodik eingeräumt werden. Im Rahmen der Studie wurde lediglich ein kombinierter Nasen-Rachen-Abstrich und ggf. sofern vorhanden ein Wundabstrich entnommen. Hier könnte es aufgrund der beschränkten Anzahl von Lokalisationen zu einem Sensitivitätsverlust in der MRSA-, wie auch MSSA-Rate gekommen sein.

Es muss bei Betrachtung der Ergebnisse aber ebenfalls berücksichtigt werden, dass es durch den gewählten Zeitraum, Spätherbst, zu einem vermehrten Auftreten von Rhinosinitiden gekommen ist, welche für die Verbreitung und damit MRSA-Übertragung verantwortlich sein könnten. Dadurch könnte es zu falsch hohen MRSA-Raten gekommen sein. Bisher liegen hierzu aber in der Literatur noch keine Studien vor.

3.6 Mikrobiologische Untersuchungen

Die mit einem sterilen Abstrichbesteck (eSwab) der Firma MAST (Italy) Nasen-/Rachenabstriche und ggf. sofern vorhanden eines Wundabstriches gewonnenen Proben wurden sofort bei Ankunft im mikrobiologischen Untersuchungslabor des Universitätsklinikum Homburg mittels eines teilautomatisierten Ausstrichautomaten WASP (Copan Italy) auf Selektivmedien ausplattiert.

Bei der Herstellung der neuen Abstrichtupfer (eSwab) werden anstatt Watte Nylon-Flockfasern verwendet. Im Gegensatz zu konventionellen Abstrichtupfern ermöglicht die Beschichtung mit Nylonfasern eine erhöhte Probenentnahme-Menge. Das gesamte Probenmaterial wird fast vollständig ins Transportmedium abgegeben und steht für die weitere mikrobiologische Diagnostik zur Verfügung. Diese Abstrichtupfer ermöglichen somit eine deutlich verbesserte Ausbeute bei der Probenentnahme und erhöhen damit die Sensitivität der Labordiagnostik.

Aufgrund dieses Wissens, der erhöhten Sensitivität sowie der logistischen Abarbeitung der Proben mittels eines teilautomatisierten Roboters wurde auf eine Anreicherungsbouillon bei dieser Studie verzichtet [68].

Verwendet wurden chromogene Medien zum selektiven und gezielten Nachweis von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* und Methicillin sensiblen *Staphylococcus aureus*. Diese beiden Selectivagarmedien waren auf einer sogenannten Biplate (Firma MAST) vereint.

Diese Agarmedien enthielten als Zusatzstoff zur Detektion von MRSA ein Chepachlosporin (Cefoxitin). Die Aufbringung der Proben konnte direkt auf dem Chromogenen-Medium ohne vorherige Voranreicherung geschehen. Die Mischung chromogener Substrate setzte eine unlösliche, farbige Komponente frei, wenn sie durch *S. aureus*-spezifische Enzyme gespalten wurde. Das führte auf der MRSA-Hälfte zum Wachstum von malvenfarbigen Kolonien.

Die dem Medium zugeführten Selectivsupplemente inhibierten das Wachstum der meisten gram-negativen Bakterien, von *S. epidermidis* und Hefen. Das dem Medium zugesetzte oben bereits erwähnte Antibiotikum inhibierte das Wachstum von Methicillin sensiblen Staphylokokken auf der MRSA-Hälfte und erlaubte das selektive Wachstum von MRSA.

Speziell zugesetzte Difco Peptone lieferten die Nährstoffgrundlage für den MSSA auf der MSSA-Hälfte. Auch hier hemmte die Zugabe selektiver Agenzien das Wachstum gram negativer Erreger und Hefen. Auch hier wurden zum schnellen Nachweis und Erkennen chromogene Substanzen zugesetzt, die bei Hydrolyse unlösliche

farbige Verbindungen freisetzen. Das Wachstum typischer MSSA-Kolonien zeigte sich als hellviolette Kolonien [69].

Die Agarmedien wurden bei normalen atmosphärischen Bedingungen bei 37°C für 48 h inkubiert. Eine erste Ablesung erfolgte bereits nach 24 h, die endgültige Beurteilung der Platten erfolgte nach 48 Stunden.

Typische Bakterienkolonien wurden mittels den unten aufgeführten Verfahren weiter untersucht und typisiert.

3.7 Angewandte mikrobiologische Nachweisverfahren

3.7.1 Katalase

Das porphyrinhaltige Enzym Katalase wird von den meisten aeroben und anaeroben und fakultativ anaeroben Bakterien gebildet. Dieses Enzym wandelt toxisches Wasserstoffperoxid in Wasser und Sauerstoff um.

Durchführung des Testes: Es werden auf einen Objektträger einige Kolonien des Bakteriums und einen Tropfen H₂O₂-Lösung aufgebracht und miteinander verrieben. Bei Aufschäumen, also einer Freisetzung von Sauerstoff, liegt eine positive Reaktion vor.

3.7.2 Koagulase

Nachweis von *Staphylococcus aureus* durch den Nachweis der gebundenen Koagulase - des so genannten Clumping-Faktor - mittels Latexpartikel-gebundenem Test, oder durch den Nachweis der freien Plasmakoagulase mit Hilfe der Röhrenkoagulase.

Der Pathogenitätsfaktor Koagulase ergibt sich daraus, dass das Bakterium sich bei Eintritt in den Körper durch die Koagulase und auch den Clumping-Faktor A mit einer Schutzschicht aus körpereigenen Proteinen benetzt. Die Koagulase stellt somit einen Schutz vor dem körpereigenen Immunsystem dar und erschwert dadurch die Elimination des Bakteriums. Das Wort Koagulase impliziert eine enzymatische Aktivität, im engeren Sinne ist es kein eigenes Enzym sondern ein Aktivator des Prothrombins. Dies führt zu einer Reaktion, welche Thrombin aktiviert und Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Die Koagulase ist somit als Äquivalent zum Thrombin zu werten.

3.7.2.1 Latexpartikel-Test

Die Testung der gebundenen Koagulase (Clumping-Faktor) erfolgt auf einem Objektträger, indem Bakterienkolonien in Kaninchen-EDTA-Plasma vermischt werden. Nach wenigen Sekunden kommt es bei Anwesenheit von *Staphylococcus aureus* zu einer Koagulation des Plasmas.

In der mikrobiologischen Testung verwendeten wir für unsere Studie die zellwandgebundene Koagulase, weil der Nachweis damit schneller geht als mit der freien Plasmakoagulase, wo der Nachweis über 24 h dauert. Verwendet wurde als Plasmakoagulase das BD BBL Koagulase Plasma, Rabbit der Firma Becton Dickinson.

Prinzip dieses Testes ist die Agglutination verschiedener *Staphylococcus aureus* Antigene durch an Latex gebundene Antikörper. Eine spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion beweist *Staphylococcus aureus*.

3.7.2.2 Röhrenkoagulase

Zum Nachweis der freien- bzw. Plasmakoagulase. Die Untersuchung erfolgt mittels eines Reagenzglasröhrchens indem einige Kolonien des zu testenden Bakteriums in 0,3-0,5 ml Kaninchen-EDTA-Plasma gegeben werden. Nach einer Inkubationszeit von 4 h bei 35°C erfolgt eine erste Sichtung auf eine Koagulationsreaktion. Bei negativem Ergebnis erfolgt eine Weiterbebrütung für 24 h. Als positiv ist eine Koagulation sowohl nach 4 h sowie nach 24 h zu werten und spricht für den Nachweis von *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus besitzt fibrinolytische Enzyme. Deshalb ist eine Ablesung nach 4 h notwendig, da sonst der vorhandene Fibrinklot durch dieses Enzym aufgelöst worden sein kann und daher nach 24 h zu einem falschen negativen Ergebnis führen könnte. Dieses Testverfahren wurde bei unserer Studie aber nicht angewendet.

3.7.3 PBP2a-Test

Das bei uns verwendete Test-Kit ist von der Firma Alere. Der Clerarview Exact PBP2a-Test ist ein qualitativer chromatographischer in-vitro-Immunoassay für den Nachweis von Penicillin-bindendem Protein 2a (PBP2a). Einzelkolonien werden direkt von der Agarplatte entnommen und in ein Teströhrchen mit Reagenzien eluiert. Danach wird der beiliegende Teststreifen in das Analysenröhrchen gestellt. Das Ergebnis kann nach 5 Minuten abgelesen werden. Der PBP2a-Test bietet eine einfache und schnelle Methode zum Nachweis von PBP2a-Protein in MRSA direkt aus *S. aureus*-Kolonien [70].

3.7.4 Agardiffusionstest

Die Antibiogrammtestung bei Wundabstrichen mittels Agardiffusionstest wird im Folgenden beschrieben: Ein festes Nährmedium wird mit einer Standardverdünnung der zu testenden Bakterien möglichst gleichmäßig beimpft. Anschließend werden mit einer definierten Menge Antibiotika imprägnierte Filterpapierblättchen auf den Agar aufgelegt. Dies wird einer Bebrütungszeit von 18 h unterzogen.

Bei der Diffusion der Wirkstoffe aus den Plättchen heraus in den Agar entsteht ein Konzentrationsgefälle des Antibiotikums. Wobei hohe Konzentrationen nahe dem Filterblättchen gefunden werden und diese mit zunehmender Distanz abnehmen, bis die Konzentration nicht mehr ausreicht ein bakterielles Wachstum zu unterdrücken. Empfindliche Bakterien wachsen unter Ausbildung eines runden Hemmhofes. Die Größe dieses Hofes in mm ist proportional zur Sensibilität des Bakteriums.

Nachfolgend in der Tabelle sind die Hemmhofkriterien der CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) für *Staphylococcus aureus* nach der Bauer-Kirby-Methode angegeben (siehe **Tabelle 2**). Dieses Antibiogramm wurde nur bei Proben aus Wundabstrichen angelegt und am nächsten Tag den teilnehmenden Häusern per Faxbefund mitgeteilt.

Tabelle 2: Hemmhofkriterien für die getesteten Antibiotika nach CLSI

Antibiotikum	Gehalt [µg]	Empfindlich [mm]	Intermediär [mm]	Resistent [mm]
Ciprofloxacin	5	≥21	10-20	≤15
Clindamycin	2	≥21	15-20	≤14
Doxycyclin	30	≥16	13-15	≤12
Erythromycin	15	≥23	14-22	≤13
Gentamicin	10	≥15	13-14	≤12
Oxacillin	1	≥13	11-12	≤10
Penicillin G	6	≥29	/	≤28
Teicoplanin	30	≥14	/	≤10
Vancomycin	30	≥15	/	≤14

3.7.5 spa-Typisierung

Alle Isolate wurden weiterhin noch mittels einer spa-Typisierung typisiert. MRSA ist ein bedeutsamer Erreger von nosokomialen Infektionen, der auch in Form von Ausbrüchen auftreten kann. Durch die Methode der molekularen Typisierung kann die Ausbreitung von MRSA-Epidemiestämmen sowohl innerhalb der einzelnen Einrichtung wie z.B. der Krankenhäuser erkannt und nachgewiesen werden, andererseits sind auch Aussagen zur grenzüberschreitenden Verbreitung von MRSA zu erkennen. Dies ist in der heutigen Zeit zur Aufklärung von Infektionsketten unerlässlich geworden [61].

In der Folge können individuelle Maßnahmen zur Eindämmung von MRSA ergriffen werden und die Ausbruchssituation möglichst zeitnah und lokal begrenzt beherrscht werden. Auf diese Weise ist es möglich ungezielte kostenzehrende und Ressourcen bindende Maßnahmen zu vermeiden.

Eine für diese Fragestellung und Anforderung gut geeignete Diagnostik bietet die sequenzbasierte MRSA-Typisierung anhand des variablen Bereiches des *S. aureus* Protein A-Gens (*spa*).

Die Methode beruht auf einer Sequenzanalyse des hochvariablen Bereiches der sogenannten x-Region innerhalb des *S. aureus* Protein A-Gens (*spa*).

Das *spa*-Gen kodiert für das Protein A, einem zellwandgebundenen Pathogenitätsfaktor von *S. aureus*. Charakteristisch für diesen Bereich sind kurze (21-27 Basenpaare) sich wiederkehrende Sequenzabschnitte, die sogenannten Repeats.

Diese Regionen können mittels PCR amplifiziert und sequenziert werden. Mit Hilfe einer speziellen Software (Ridom staph Type) kann die Repeat-Sequenz ausgewertet und aufgrund der Abfolge und Anzahl der Repeats einem *spa*-Typ zugeordnet werden. Jede Repeatsequenz entspricht einem definitiven *spa*-Typ [62]. Durch Verwendung einer Datenbank ([http:// www.spaserver.ridom.de](http://www.spaserver.ridom.de)) kann der Vergleich mit anderen Isolaten von anderen Patienten oder anderen Kliniken erfolgen.

3.8 Verfahrensabläufe

Zur zügigen strukturierten Abarbeitung bei Ankunft der Probe im Labor, sowie zum strukturierten Ablesen der MRSA wie auch MSSA-Medien wurden Ablaufpfade mittels Visio erstellt und ausgegeben. Auf den folgenden Pfaden sind die von uns vorgegebenen Anlege- und Ablesepfade dargestellt (siehe **Abbildung 3**, **Abbildung 4** und **Abbildung 5**).

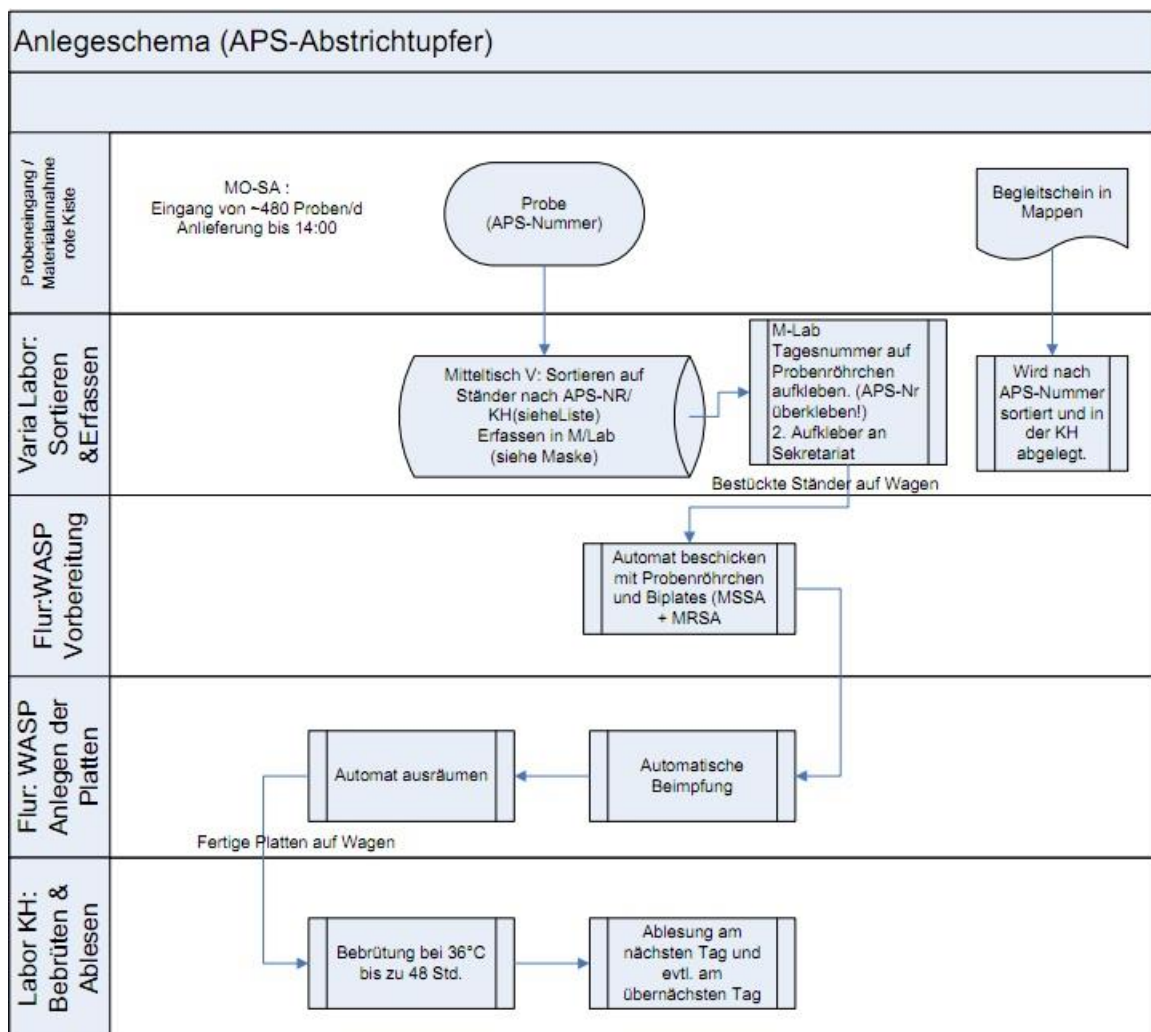


Abbildung 3: Anlegeschema für mikrobiologische Untersuchung

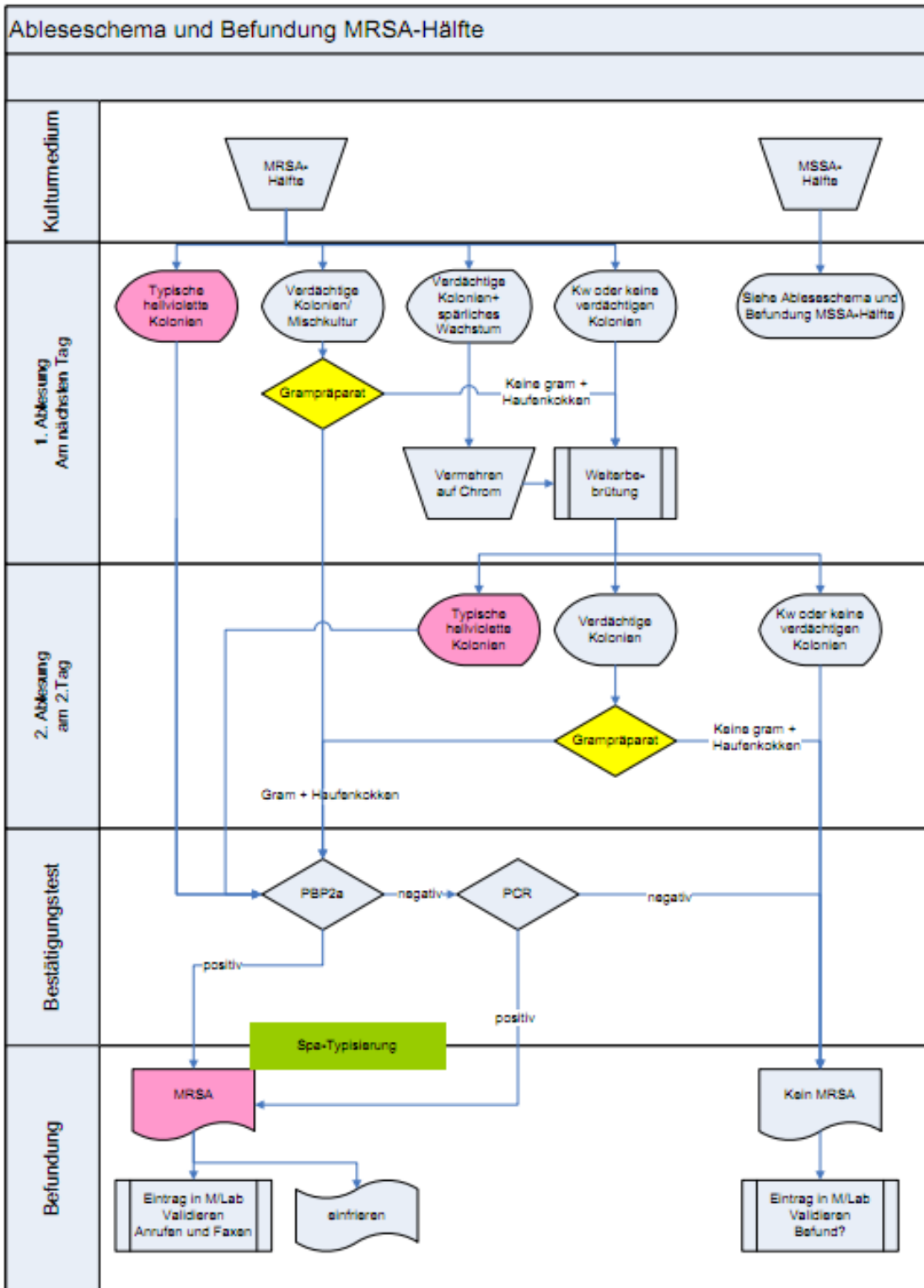


Abbildung 4: Ablesepfad für die MRSA-Hälfte

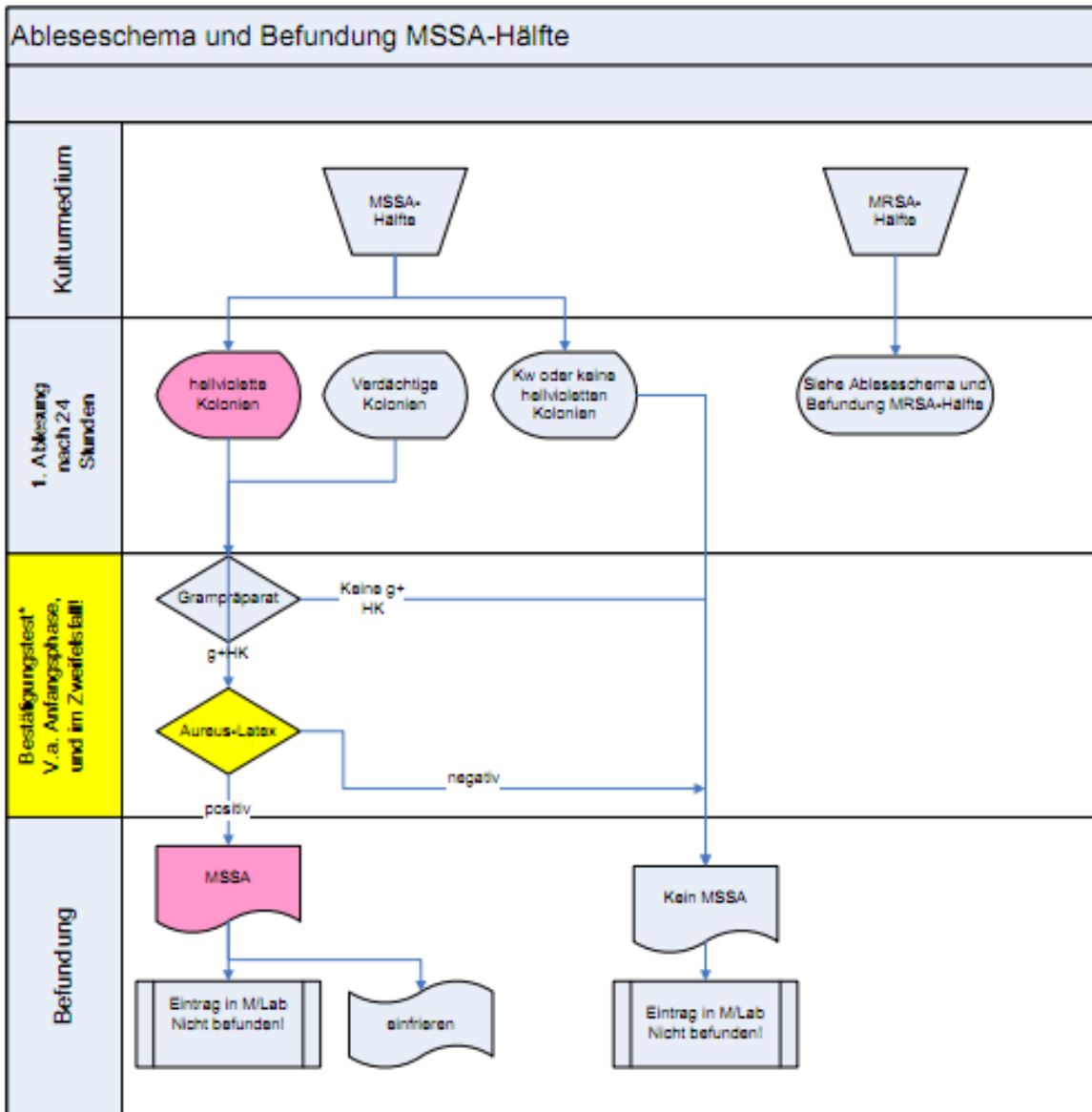


Abbildung 5: Ablese-Pfad für die MSSA-Hälfte

3.9 Biometrische Auswertung

Die Aufnahme-Prävalenz wurde als Verhältnis der MRSA-positiven Patienten bei stationärer Aufnahme zur Gesamtmenge der stationären Aufnahmen für den Screeningzeitraum berechnet.

Als Maß für das relative Risiko zwischen einem erhobenen patientenspezifischen Risikomerkmale und der Zielgröße positiver MRSA-Befund wurde die „Odds Ratio“ als Verhältnis der Merkmalsträger unter den besiedelten Patienten und den nicht besiedelten bestimmt. Zusätzlich wurde noch eine multivariate Analyse mittels einer logistischen Regression der Risikofaktoren durchgeführt.

Die Datenverwaltung erfolgte mit einer MS-Access-Datenbank. Die multivariate Analyse und Auswertung der Daten erfolgte durch geeignete biometrische und statistische Verfahren via IBM SPSS Version 21. Als Auswertungssoftware wurde für die Aufbereitung des Zahlenmaterials, der Datenanalyse und der Erstellung von Tabellen und Grafiken MS-Excel verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Teilnehmerrate

Während des zweimonatigen Aufnahme-Prävalenz-Screenings wurden insgesamt 20.027 Untersuchungsproben am Universitätsklinikum des Saarlandes, welches als Medizinaluntersuchungsstelle fungierte, auf das Vorhandensein von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* und Methicillin sensiblen *Staphylococcus aureus* hin untersucht. Insgesamt wurden in diesem Screeningzeitraum, in allen 24 beteiligten saarländischen Akutkliniken und Krankenhäusern, 24.753 Patienten stationär aufgenommen. Jedoch wurden von diesen nur 20.690 Patienten, welche sich zur stationären Aufnahme begaben, registriert und einer Screening Untersuchung, nach vorheriger Einholung der Einverständniserklärung, unterzogen. Hier liegen mehrere ungeklärte Ursachen vor, weshalb die Patienten in der Aufnahmesituation vergessen wurden (mangelnde Information des Personals, oder versehentliches Vergessen im Aufnahmestress).

Lediglich bei drei Häusern war eine Teilnehmerrate von unter 60 % zu konstatieren. Die Prozentzahlen von über 100 %, für die Teilnehmerraten einzelner Häuser, erklären sich durch leichte Diskrepanzen einerseits der uns übermittelten Aufnahmezahlen der einzelnen Häuser für diesen Screening-Monat und andererseits der bei uns registrierten und eingegangenen Untersuchungsproben der jeweiligen Häuser in diesem Monat.

Die Begründung hierfür liegt in leichten Abweichungen einerseits welche Patienten wirklich einem Aufnahmeprävalenzscreening unterzogen wurden und andererseits später auch tatsächlich in die Mitternachtsstatistik der jeweiligen Kliniken mit eingeflossen sind. Lediglich 663 aller Patienten die zur stationären Versorgung kamen und befragt wurden, lehnten bei Aufnahme eine solche Screening-Untersuchung ab, dies macht einen prozentualen Anteil von 3,2 % aller befragten Aufnahmepatienten (siehe **Abbildung 7**).

Insgesamt registrierten wir für diesen Screeningzeitraum eine Teilnehmerrate von 83,59 % (siehe **Abbildung 6**).

Eine Auswertung und detaillierte Analyse der zusätzlich erfassten Risikoerfassungsbögen konnte bei insgesamt 17.975 Bögen durchgeführt werden. Aufgrund der Tatsache, dass nur korrekt ausgefüllte und zuordenbare Erfassungsbögen in die Risikofaktorauswertung mit einfließen konnten, liegt diese Zahl unter der Zahl, eingegangener Untersuchungsproben, für diesen Zeitraum. Des Weiteren wurde bei einigen Patienten kein Risikoprofil mittels eines Erfassungsbogen

erhoben, sondern es wurde lediglich eine mikrobiologische Untersuchungsprobe entnommen und eingesandt. Die Gründe hierfür wurden uns leider nicht vollständig von den Kliniken im Detail mitgeteilt und sind im Nachhinein im Einzelnen nicht mehr nachvollziehbar. Das heißt, von den insgesamt eingesandten 20.027 Untersuchungsproben kamen 2.983 mikrobiologische Abstriche ohne Erhebungsbogen zur Untersuchung. Dies macht einen prozentualen Anteil von 14,9 % aller eingegangenen Untersuchungsproben aus.

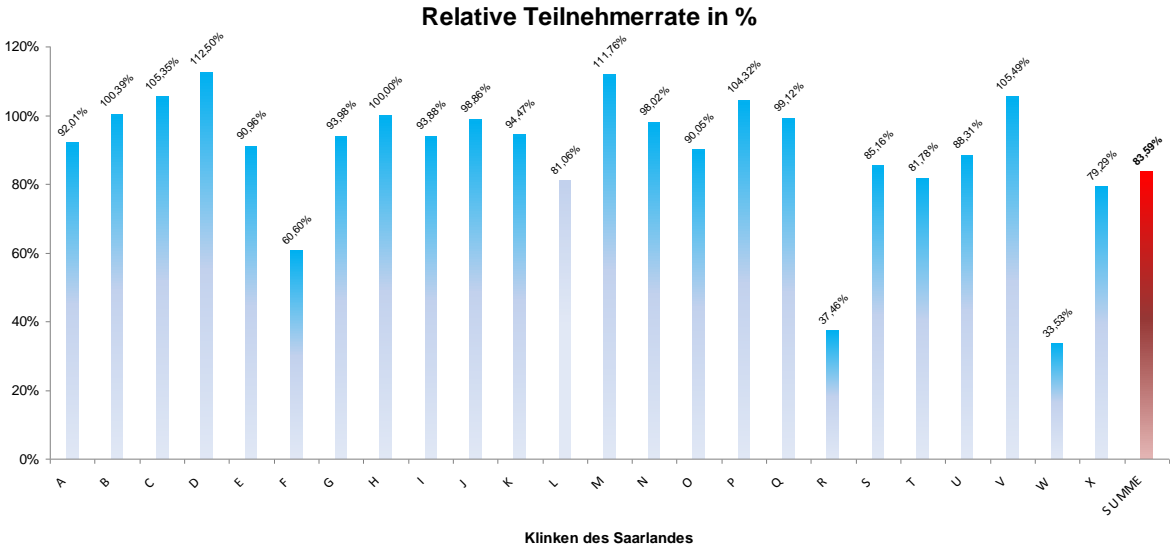


Abbildung 6: Relative Teilnehrrate in Prozent

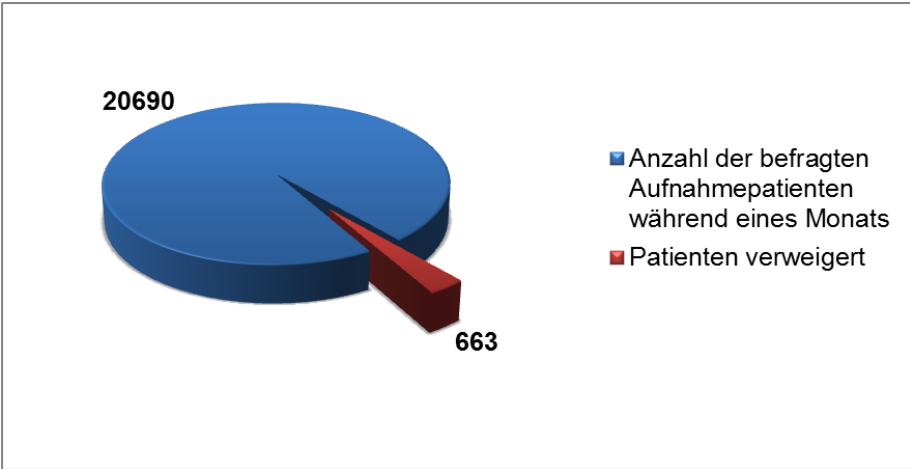


Abbildung 7: Zahl der verweigernden Patienten

4.2 Nachweislokalisierung

Insgesamt wurden 20.027 Abstrichproben einer mikrobiologischen Diagnostik und weiteren Differenzierung unterzogen. Bei 436 Patienten konnte ein positiver MRSA-Nachweis geführt werden. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 400 Nasen-/Rachennachweisen, 23 kombinierten Nasen-/Rachen-/Wundnachweisen und 13 isolierten Wundnachweisen. Insgesamt wurden 36 Wunden positiv auf das Vorhandensein von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* getestet (siehe **Abbildung 8**).

Der Methicillin sensible *Staphylococcus aureus* konnte in insgesamt 3.122 Untersuchungsproben gefunden werden. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 3.078 Nasen-Rachenabstrichen, 24 kombinierten Nasen-/Rachen-/Wundnachweisen und 20 isolierten Wundnachweisen. Insgesamt wurden 44 Wunden positiv auf MSSA getestet.

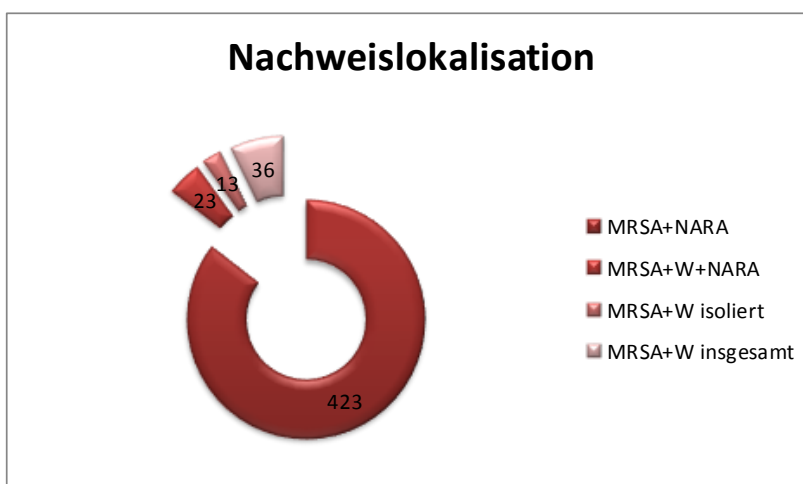


Abbildung 8: Nachweislokalisierung bei positiven MRSA-Patienten

4.3 MRSA-Aufnahme-Prävalenz

Die MRSA-Aufnahme-Prävalenz berechnet sich aus dem Verhältnis nachgewiesener MRSA-Isolate zu allen eingegangenen Untersuchungsproben multipliziert mit 100. Für das Saarland ergibt sich eine MRSA-Aufnahme-Prävalenz von 2,18 pro 100 Aufnahmepatienten. Der Median liegt bei 2,01 / 100 Aufnahmen. Das 25 % Quartil liegt bei 1,74 / 100 Aufnahmen und das 75 % Quartil bei 2,86 / 100 Aufnahmen.

In der unten stehenden Grafik sind die einzelnen Aufnahme-Prävalenzen der jeweiligen Kliniken, anonymisiert mit den Zahlen 1 - 24 dargestellt. Die Bandbreite der einzelnen Aufnahme-Prävalenzen der Häuser reicht von 0 / 100 Aufnahmen bis hin zu 9,04 / 100 Aufnahmen (siehe **Abbildung 9**).

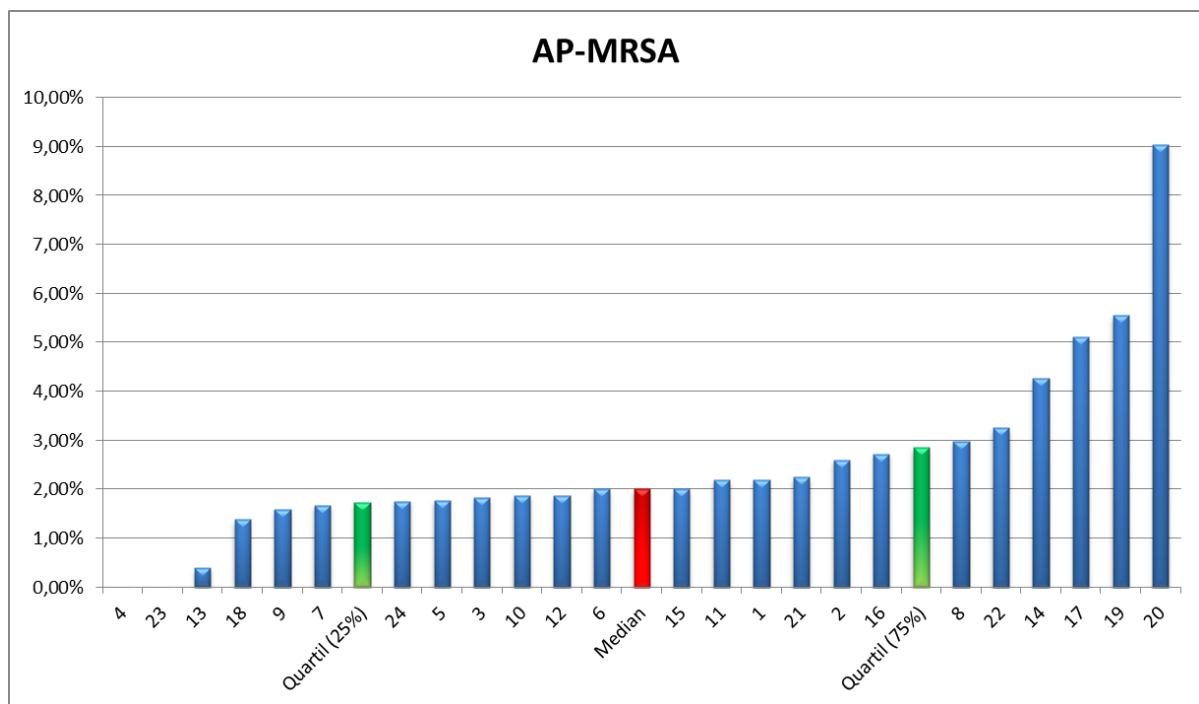


Abbildung 9: Aufnahme-Prävalenz-MRSA für das Saarland

4.4 MSSA-Aufnahme-Prävalenz

Die MSSA-Aufnahme-Prävalenz berechnet sich aus der Zahl der nachgewiesenen MSSA-Isolate ins Verhältnis gesetzt zu allen eingegangenen Untersuchungsproben multipliziert mit dem Faktor 100. Somit ergibt sich für das Saarland eine MSSA-Aufnahme-Prävalenz von 20,20 pro 100 Aufnahmepatienten. Der Median liegt bei 18,03 / 100 Aufnahmen. Das 25 % Quartil befindet sich bei 15,87 / 100 Aufnahmen und das 75 % Quartil liegt bei 25,40 / 100 Aufnahmen.

In der unten stehenden Grafik sind die einzelnen Aufnahme-Prävalenzen für MSSA der jeweiligen Kliniken, anonymisiert mit den Zahlen 1 - 24, dargestellt. Der Range der Aufnahme-Prävalenz der einzelnen Häuser reicht von 6,91 / 100 Aufnahmen bis zu 32,88 / 100 Aufnahmen (siehe **Abbildung 10**).

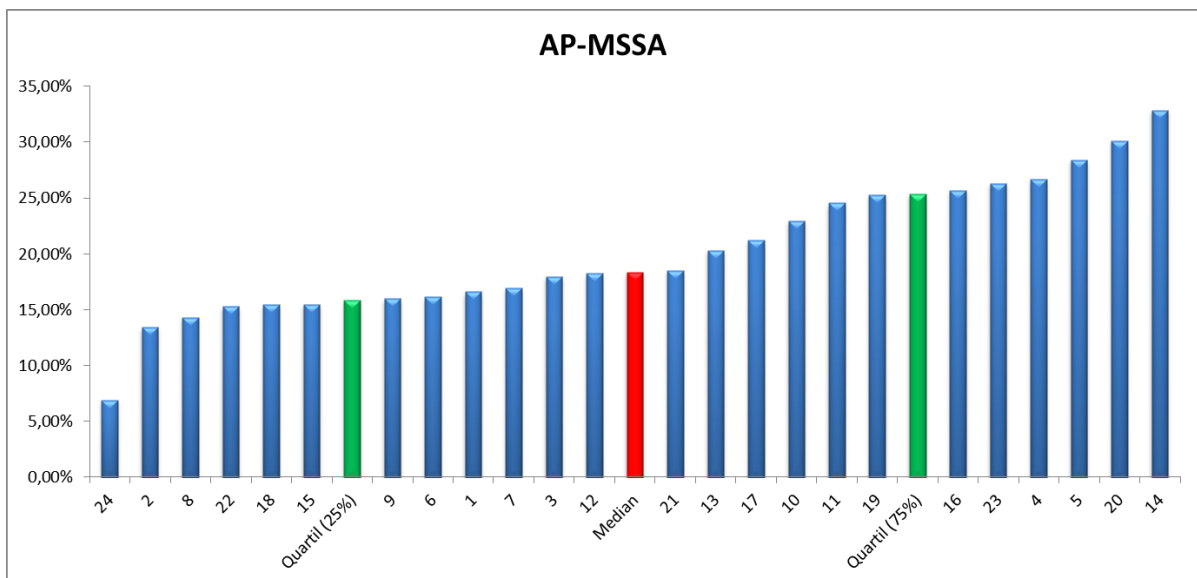


Abbildung 10: MSSA-Aufnahme-Prävalenz

4.5 Aufnahme-Prävalenz der einzelnen Fachbereiche

Mittels einer Stationskennung / Verschlüsselung auf den Risikoerfassungsbögen konnte eine Aussage über die stationsbezogene Aufnahme-Prävalenz der einzelnen Fachbereiche bzw. Fachabteilungen getroffen werden. Von den insgesamt 436 detektierten MRSA-Patienten konnten lediglich 361 korrekt einer Station bzw. Fachabteilung zugeordnet werden. Aufgrund der Tatsache, dass lediglich bei 384 MRSA-Patienten ein Risikoerfassungsbogen erhoben wurde und dieser nur bei 361 korrekt in Bezug auf die Stationskennung ausgefüllt wurde und somit einer eindeutigen Zuordnung für diese Analyse zugänglich war. Das bedeutet 82 % aller gefundenen MRSA-Patienten waren eindeutig einem Fachbereich zuordenbar. Zur besseren Übersichtlichkeit und Auswertung wurden verschiedene Unterabteilungen und Stationsbereiche zu einer übergeordneten Fachabteilung zusammengefasst. Als Beispiel wurde die Herzthorax-Chirurgie, die Gefäßchirurgie und die Allgemeinchirurgie zu der übergeordneten Fachabteilung Chirurgie zusammengefasst. So wurde auch mit allen weiteren Unterabteilungen und Stationsbereichen verfahren.

Die Fachabteilung, mit der größten MRSA-Aufnahme-Prävalenz, mit 7,56 / 100 Aufnahmepatienten, ist die Geriatrie. Dicht gefolgt von der Intensivstation mit 6,32 / 100 Aufnahmen und der Inneren-Abteilung mit 2,91 / 100 Aufnahmen. Hingegen sind die Psychiatrie und die Pädiatrie mit 0,72 / 100 und 0,61 / 100 Aufnahmen eher Bereiche, die mit einer geringen MRSA-Aufnahmelast betroffen sind. In unten stehender Abbildung sind alle Fachabteilung mit deren jeweiligen Aufnahmeprävalenz absteigend, angefangen von der Abteilung mit der höchsten MRSA-Aufnahmeprävalenz bis hin zur Abteilung mit der geringsten MRSA-Last, dargestellt (siehe **Abbildung 11** und siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Stationsbezogene Aufnahmeprävalenz

Station	Summe MRSA+ pro Station	Eingänge pro Station	Aufnahmeprävalenz
Geriatric	17	225	7,56 %
Intensivstation	17	269	6,32 %
Innere	142	4885	2,91 %
Neurologie	20	866	2,31 %
Chirurgie	95	4507	2,11 %
Orthopädie	18	967	1,86 %
Urologie	12	678	1,77 %
Dermatologie	5	299	1,67 %
Gynäkologie	14	881	1,59 %
Nuklearmedizin	3	212	1,42 %
Augenheilkunde	4	357	1,12 %
Hals-Nasen-Ohren	9	955	0,94 %
Psychiatrie	1	138	0,72 %
Pädiatrie	4	660	0,61 %

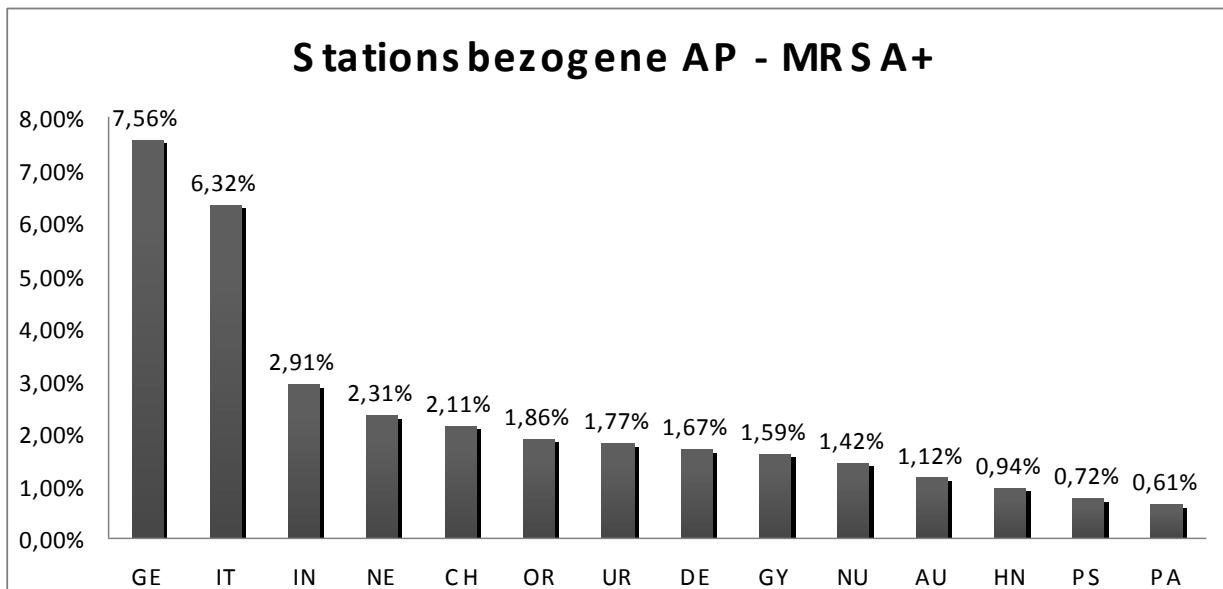


Abbildung 11: Stationsbezogene Aufnahme-Prävalenz von MRSA

4.6 MRSA-Rate

Die MRSA-Rate berechnet sich aus dem Verhältnis von nachgewiesenen Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* zu allen gefundenen *Staphylococcus aureus*. Damit errechnet sich im Durchschnitt eine MRSA-Rate von 13,93 % für das Saarland. Die Raten der einzelnen Häuser schwanken dabei von 0 % bis 23,08 % (siehe **Abbildung 12**).

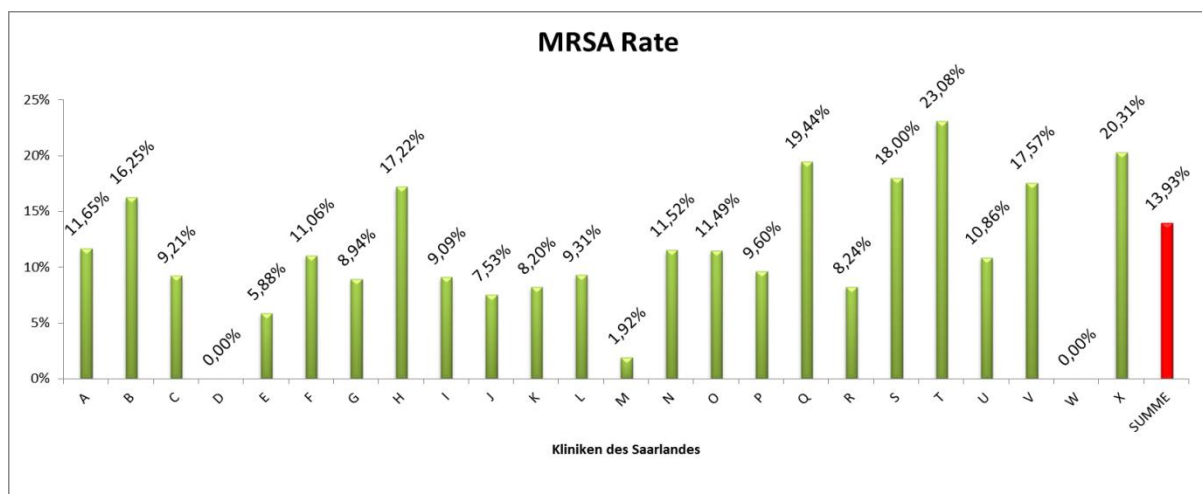


Abbildung 12: MRSA-Rate

4.7 Analyse und Auswertung der Risikoerfassungsbögen

4.7.1 Altersstruktur der gesamten Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der gesamten Studienpopulation liegt bei 56 Jahren. Wie auf unten abgebildeter Alterspyramide zu ersehen ist, sind die Jahrgänge von 1901 bis 2011 vertreten. Der Median liegt bei 63 Jahren und die 25 % und 75 % Quartile befinden sich bei 45 Jahren und 76 Jahren. Die größte Masse der Studienpopulation befindet sich zwischen den Jahrgängen von 1970 und 1910. Bei den jüngeren Jahrgängen als 1970 und den älteren Jahrgängen als 1910 sind hingegen nur Einzelfälle an Patientenaufkommen zu verzeichnen (siehe **Abbildung 13**).

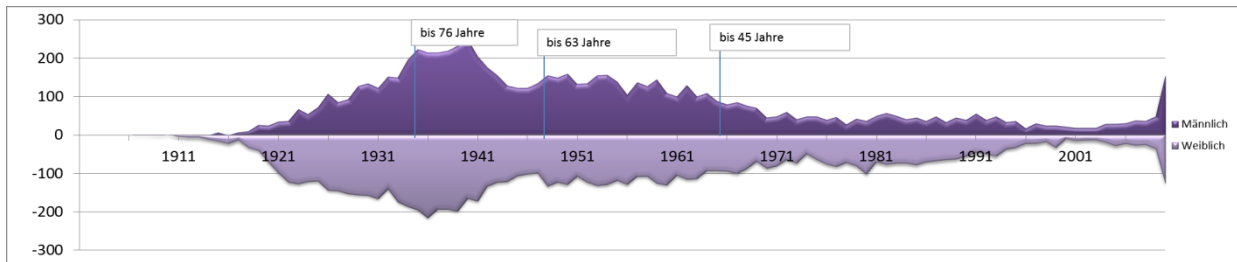


Abbildung 13: Alterspyramide der gesamten Studienpopulation

4.7.2 Altersstruktur der MRSA-Patienten

Wie auf unten abgebildeter Alterspyramide für alle MRSA-Patienten (siehe **Abbildung 14**) ersichtlich ist, sind auch hier die Jahrgänge wie bereits oben bei der Gesamtpopulation beschrieben, von 1901 bis 2011 vertreten. Das durchschnittliche Alter aller kolonisierten, oder infizierten MRSA-Patienten bei Aufnahme liegt deutlich höher, als das Durchschnittsalter, verglichen mit der gesamten Studienpopulation, welches bei 67 Jahren liegt. Der Median liegt hier bei 76 Jahren und die 25 % und 75 % Quartile befinden sich bei 64 Jahren respektive 84 Jahren. Das größte Patientenaufkommen liegt hier zwischen den Jahrgängen von 1970 und 1910. Bei den jüngeren und älteren Jahrgängen sind nur Einzelfälle von MRSA zu verzeichnen.

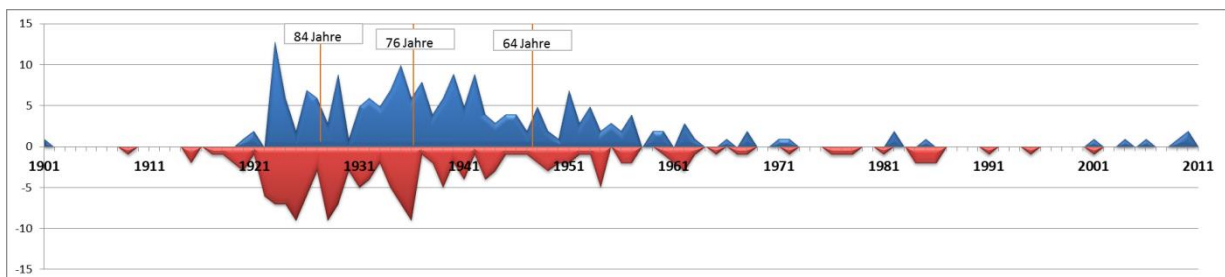


Abbildung 14: Alterspyramide der MRSA-Patienten

Aufgrund der großen Spannweite der Jahrgänge der positiven MRSA-Patienten von 110 Jahre wurde die Altersverteilung genauer untersucht. Zur übersichtlicheren und detaillierten Darstellung, sowie Beschreibung der Altersstruktur wurden die einzelnen Jahrgänge in 10er Stufen eingeteilt. Wie in der unten stehenden Abbildung (siehe **Abbildung 15**) ersichtlich ist, liegt der zahlenmäßig stärkste Anteil an Patientenaufkommen in den Jahrganggruppen von 1931-1940 und 1921-1930 mit jeweils 108 und 107 positiven MRSA-Patienten. In den jüngeren Jahrgängen von 2001-2010 und 1991-2000 konnten lediglich bei neun Kindern ein positiver MRSA-Nachweis geführt werden. Auch die älteren Jahrgänge 1901-1910 und 1911-1920 waren mit einem

zahlenmäßigen Anteil von lediglich 12 Patienten deutlich unterpräsentiert. Die Ursache hierfür lässt sich mit in der Alterssterblichkeit dieser Jahrgänge begründet.

Zur Beschreibung, der mit den einzelnen Jahrgängen zusammenhängenden Aufnahme-Prävalenz von MRSA wurden die einzelnen Jahrgänge in 25er Schritte eingeteilt. Somit ergaben sich 5 Altersgruppen zur genaueren Betrachtung. Dabei zeigt sich deutlich, dass in der Altersgruppe 4 (76 – 100 Jahre) die zahlenmäßig am häufigsten vorkommenden MRSA-Patienten zu registrieren waren und sich dadurch die höchste relative Risikofaktorhäufigkeit für den Erwerb von MRSA mit 4,097 % berechnen lässt. Lediglich die Gruppe 5 (über 101 Jahre) zeigte eine höhere Risikofaktorhäufigkeit auf mit 33,33 %. Jedoch sind in dieser Gruppe auch statistisch weniger Patienten positiv auf das Vorhandensein von MRSA getestet geworden und insgesamt ist ein geringeres Patientenkollektiv in dieser Gruppe zu verzeichnen gewesen, so dass sich hier aufgrund dieser Tatsache keine statistisch valide und signifikante Aussage für diese Altersgruppe treffen lässt (siehe **Tabelle 4**).

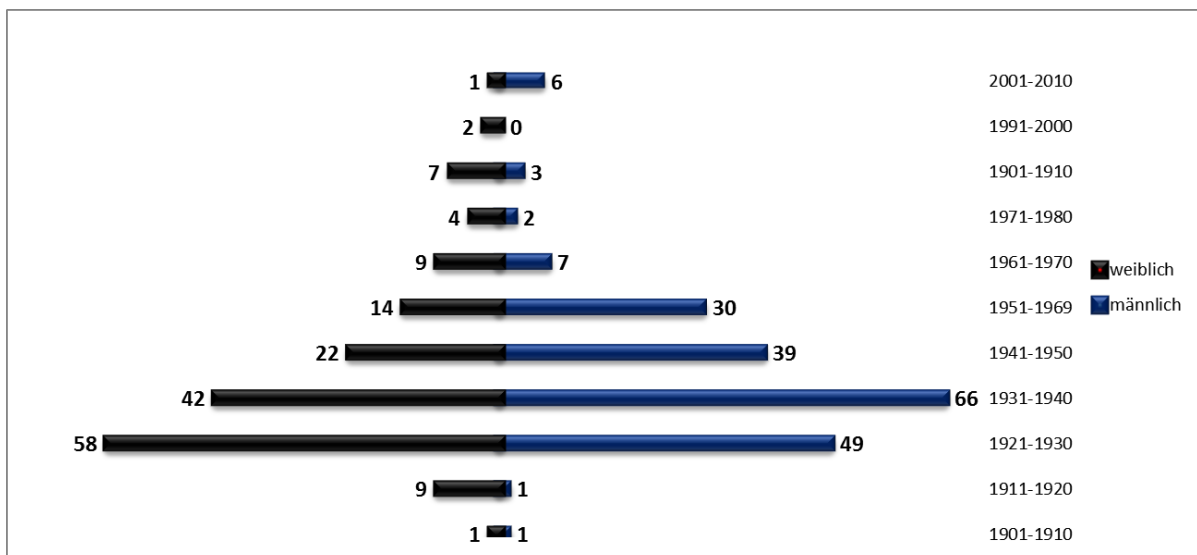


Abbildung 15: Alterspyramide der MRSA-Patienten in 10er Schritten

Tabelle 4: Relative Risikofaktorwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen

Auswertung der Risikofaktoren Häufigkeit unter allen positiven MRSA Befunden			
RISIKOFAKTOR	Risikofaktor- Häufigkeit bei MRSA positiv Befunden	Risikofaktor- Häufigkeit bei allen erfassten Patienten	Relation RF bei positiven MRSA Befunden zu allen erfassten Risikofaktor- Häufigkeiten
Unabhängige Risikofaktoren			
Altersgruppen			
<i>Gruppe 1 [0-25 Jahre]</i>	12	2015	0,596 %
<i>Gruppe 2 [26-50 Jahre]</i>	30	3744	0,801 %
<i>Gruppe 3 [51-75 Jahre]</i>	157	7605	2,064 %
<i>Gruppe 4 [76-100 Jahre]</i>	176	4296	4,097 %
<i>Gruppe 5 [über 101 Jahre]</i>	2	6	33,333 %

4.7.3 Geschlechtsverteilung

Innerhalb dieser einmonatigen Prävalenzerhebung wurden in den saarländischen Krankenhäusern insgesamt mehr weibliche Patienten zur stationären Versorgung aufgenommen und damit in die Studie eingeschlossen, als männliche Probanden. Es wurden 9082 weibliche Patienten registriert. Diese Aufnahmezahl der weiblichen Patienten macht einen prozentualen Anteil von 52,2 % aller aufgenommenen Patienten aus. Bei den Männern konnten 8333 Patienten gezählt werden. Diese Fallzahl stellt somit einen Anteil von 47,8 % aller stationär versorgten Patienten da.

Lediglich bei 6 positiv auf das Vorhandensein von MRSA getesteten Patienten und 560 negativ auf die Kolonisation mit MRSA getesteten Patienten konnte keine definitive Geschlechtszuordnung vorgenommen werden. Diese wurden deshalb unter der Rubrik „Geschlecht unbekannt“ zusammengefasst, wie weiter unten in der aufgeführten Tabelle ersichtlich ist. Der Grund hierfür lag an der inkorrekten oder unvollständigen Ausfüllung einzelner Risikoerfassungsbögen und der damit unmöglichen Zuordnung und Auswertung dieser Erfassungsbögen (siehe **Abbildung 16**). Obwohl der Anteil, der weiblichen Patientinnen an allen stationären Aufnahmen deutlich höher ist, als der der männlichen Patienten, ist jedoch die relative Risikofaktorwahrscheinlichkeit für einen Erwerb von MRSA bei dem männlichen Geschlecht mit 2,5 % höher angesiedelt, als bei dem weiblichen Geschlecht, wo dieses Risiko mit lediglich 1,9 % beschrieben ist (siehe **Tabelle 5**). Unter den weiblichen Probanden konnte bei 171 Patienten ein positiver MRSA-

Nachweis geführt werden, im Vergleich dazu bei den männlichen Probanden bei 207 Patienten (siehe **Tabelle 5**).

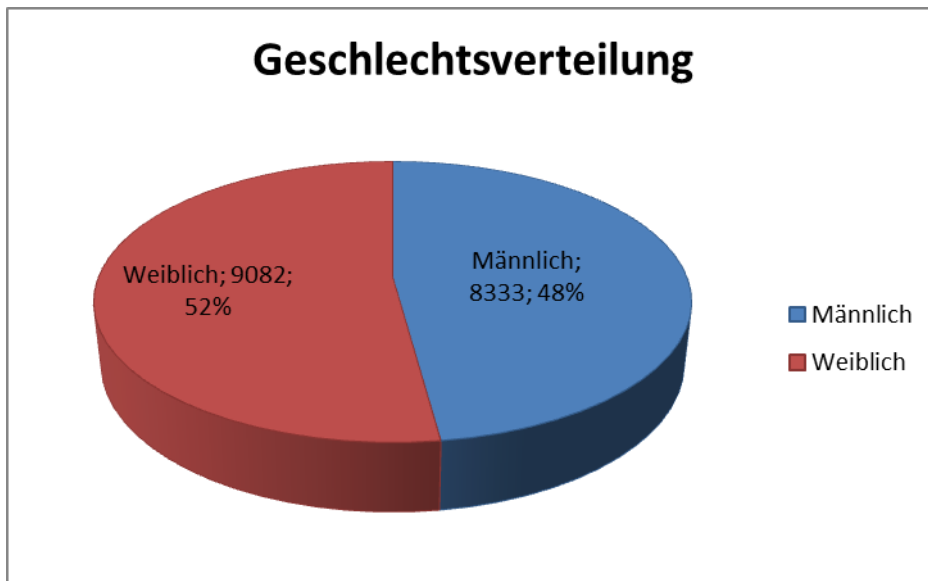


Abbildung 16: Geschlechtsverteilung

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung

Auswertung der Risikofaktoren Häufigkeit unter allen positiven MRSA Befunden			
Geschlecht	Risikofaktor-Häufigkeit bei MRSA positiv Befunden	Risikofaktor-Häufigkeit bei allen erfassten Patienten	Relation RF bei positiven MRSA Befunden zu allen erfassten Risikofaktor-Häufigkeiten
<i>Männlich</i>	207	8333	2,484%
<i>Weiblich</i>	171	9082	1,883%
<i>nicht bekannt</i>	6	560	1,071%

4.7.4 MRSA-Eintrag ins Krankenhaus, Ambulant vs. Pflegeeinrichtung

Um eine detailliertere Aussage darüber machen zu können, woher der Haupteintrag der MRSA-Last in unser System und damit in die einzelnen Kliniken und Häuser kommt, wurde ein Vergleich zwischen dem MRSA-Eintrag von ambulant versus Pflegeeinrichtung angestellt (siehe **Abbildung 17**).

Die Auswertung der Daten zeigt, dass der Haupteintrag mit 77 % aller MRSA-Patienten direkt von Zuhause in die einzelnen Häuser kommt. Diese Patienten waren also bis zu Ihrer stationären Aufnahme, weder in einer vorherigen Pflegeeinrichtung bzw. einem Seniorenheim untergebracht, noch in einem anderen Krankenhaus zur medizinischen Versorgung.

Lediglich 5,73 % (22 Patienten) der MRSA-Patienten kamen direkt von einer Verlegung aus einem anderen Krankenhaus und 17,19 % (66 Patienten) der MRSA-Patienten sind dauerhaft Bewohner eines Seniorenheimes. Zusammengefasst, kamen somit nur ca. 22,92 % (88 Patienten) aller MRSA-Patienten aus einer vorherigen medizinischen oder pflegerischen Versorgungseinrichtung. Der Hauptanteil der MRSA-Last in unser System stammt demnach aus dem ambulanten Bereich. Diese Ergebnisse spiegeln auch die Odds-Ratio-Verteilung der jeweiligen Risikofaktoren wider. Nach dieser Verteilung liegen die Risikofaktoren „Verlegung aus einem anderen Krankenhaus“ und „Bewohner eines Seniorenheimes“ lediglich auf den Plätzen 4 und 12 und stellen keine Hauptrisikofaktoren für den Erwerb von MRSA dar. In dem Risikofaktor „Ambulant“ sind weitere Faktoren zusammengefasst, welche ausschlaggebend für den Erwerb von MRSA sind. Auf diese wird später noch ausführlich eingegangen.

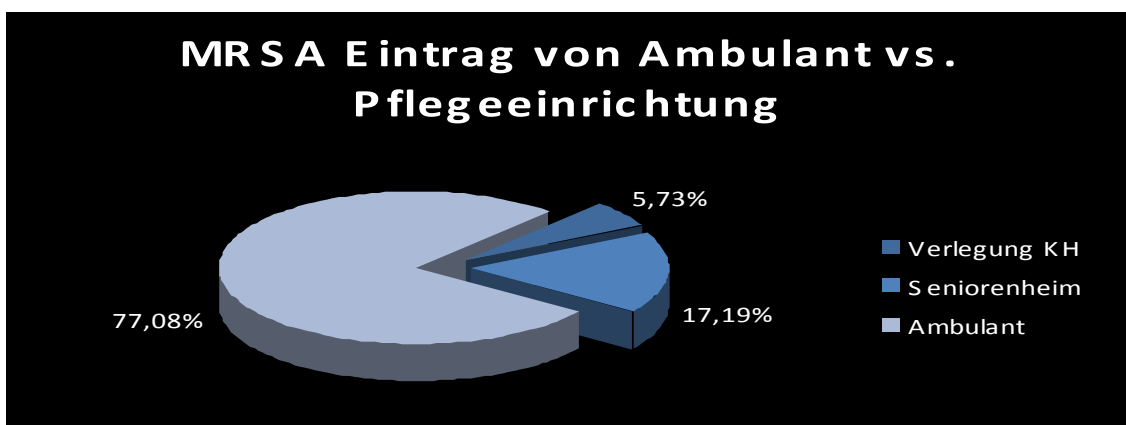


Abbildung 17: MRSA Eintrag ambulant versus Pflegeeinrichtung

4.7.5 Bekannte MRSA-Anamnese zu Erstnachweis

Zusätzlich konnte mittels der Analyse und Auswertung der erfragten Risikofaktoren der Frage nachgegangen werden, wie viele der mittels Screening Untersuchung geführten MRSA-Nachweise, auch schon vor der Eingangsuntersuchung bekannt waren. Die Ergebnisse zeigten, dass lediglich 17,97 % aller neu mittels des Eingang Screenings gefunden MRSA-Patienten bei Aufnahme wussten, dass eine aktuelle Kolonisation vorliegt, oder in der Vergangenheit vorlag.

Für 82,03 % aller mittels der Abstrichuntersuchung detektierten MRSA-Patienten stellte dies die Erstdiagnose einer Besiedlung da (siehe **Abbildung 18**).

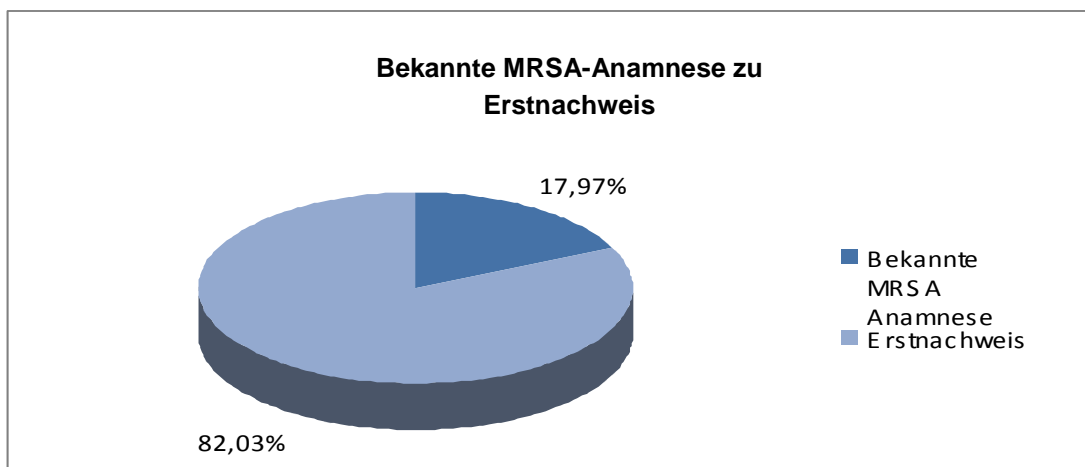


Abbildung 18: Bekannte MRSA-Anamnese zu Erstnachweis

4.8 Analyse und Auswertung der Risikofaktoren

4.8.1 Risikofaktor-Häufigkeit aller 24 Kliniken

Auf der nachfolgend aufgeführten Grafik ist die Risikofaktor-Häufigkeit bei positiven MRSA-Befunden für jeden einzelnen Risikofaktor dargestellt, mit der dieser behaftet ist für den Erwerb von MRSA (siehe **Abbildung 19**). Absteigend sortiert von rechts nach links mit dem zahlenmäßig am häufigst vorkommenden ganz rechts angefangen. Somit ergibt sich eine scheinbare Reihenfolge und Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRSA. Die anzahlmäßig am häufigst vertretenen Risikofaktoren sind danach „Krankenhausaufenthalt \leq 6 Monate“, „Antibiotikatherapie“, „chronische Pflegebedürftigkeit“ und „Diabetes melitus“. Doch diese Risikofaktoren sind keine Faktoren die spezifisch für die

Besiedlung oder Kolonisation mit einem MRSA-Keim stehen, denn sie können einerseits Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA und andererseits z.B. Risikofaktoren für eine erneute stationäre Aufnahme sein. Um die Risikofaktoren herauszufiltern, die charakteristisch und spezifisch für eine Besiedlung mit einem MRSA-Keim sind, wurde das relative Risiko für jeden einzelnen Risikofaktor ausgerechnet, mit welchem jeder einzelne Risikofaktor behaftet ist für den Erwerb von MRSA. Diese Analyse wird unter dem Punkt 4.8.2 genauer aufgeführt und dargestellt. Für diese oben aufgeführte Risikofaktorbetrachtung wurde der Risikofaktor „Krankenhausaufenthalt“ noch als zwei getrennte Faktoren betrachtet, nämlich als „Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate“ und „Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate“. Für die weiteren Analysen und Durchführungen der univariaten und multivariaten Analyse, sowie der anschließenden Kosten-Nutzenrechnungen wurden diese zwei Unterfaktoren zu einem Hauptfaktor „Krankenhausaufenthalt“ zusammengefasst.

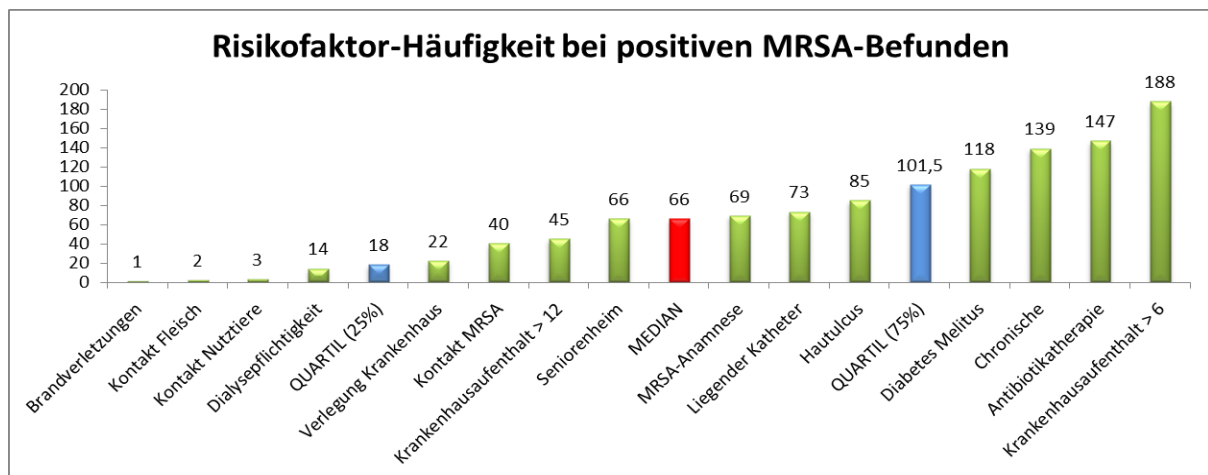


Abbildung 19: Risikofaktor-Häufigkeit bei positiven MRSA-Befunden

4.8.1.1 Risikofaktor-Häufigkeit der Patienten aller 24 Kliniken

In unten stehender Abbildung (siehe **Abbildung 20**) ist die Risikofaktorhäufigkeit jedes einzelnen Risikofaktors, für alle durch das Aufnahmescreening erfassten Patienten, dargestellt. Auch diese Grafik ist absteigend von rechts nach links anordnet. Der zahlenmäßig am häufigsten angegebene Risikofaktor ist ganz rechts aufgeführt. Somit sind die vier häufigsten Risikofaktoren „Krankenhausaufenthalt ≤ 6 Monate“ (5.993 Patienten), „Antibiotikatherapie“ (5.179 Patienten), „Diabetes mellitus“ (2.847 Patienten) und „Krankenhausaufenthalt ≤ 12 Monate“ (1.709 Patienten).

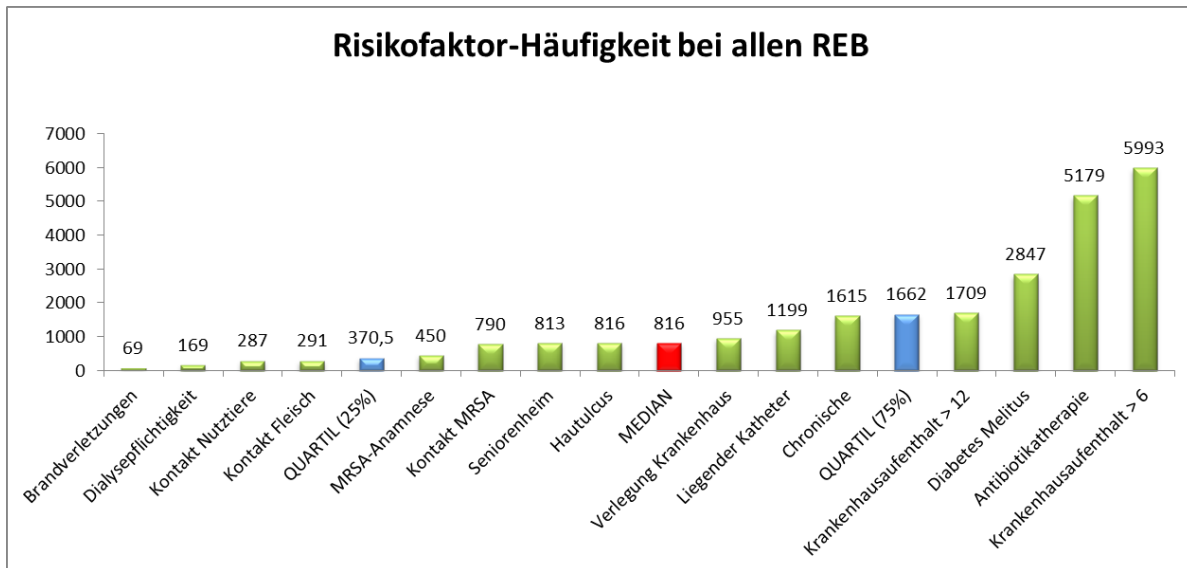


Abbildung 20: Risikofaktor-Häufigkeit bei allen Risikoerfassungsbögen

4.8.1.2 Risikofaktor-Häufigkeit separat für alle 24 Kliniken

Auf unten abgebildeten Diagrammen sind die einzelnen Kliniken, anonymisiert mit den Zahlen 1 - 24 und deren individuelle Risikofaktoren abgebildet und in absoluten Zahlen dargestellt. Zur Übersichtlichkeit und besseren Vergleichbarkeit der Daten sind alle Diagramme für die einzelnen Kliniken in der gleichen Reihenfolge der Risikofaktoren angeordnet und deshalb nicht nach der individuellen Risikofaktorhäufigkeit jedes einzelnen Hauses sortiert und abgebildet. Zwei Häuser, Haus 4 und Haus 23 sind mit keiner Abbildung aufgeführt, da es in diesen Kliniken keinen MRSA-Nachweis im Rahmen dieses Studienzeitraums gab. Somit konnte hier keine Risikofaktoranalyse durchgeführt werden. Insgesamt bleibt zu konstatieren, dass das individuelle Risikoprofil jeder einzelnen Klinik sehr von dem durchschnittlichen und bereits unter Punkt 3.8.1 aufgeführten Risikoprofil, welches über alle 24 Kliniken erstellt wurde, abweicht. Im Einzelnen betrachtet, sind die Fallzahlen an MRSA-Nachweis für die jeweiligen Häuser zu gering um eine valide, statistische Aussage und Auswertung für jedes einzelne Haus vorzunehmen.

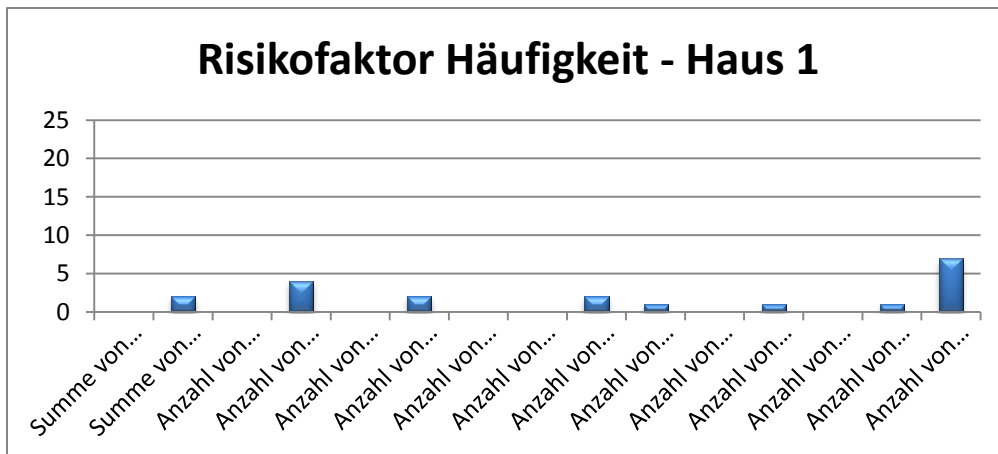


Abbildung 21: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 1

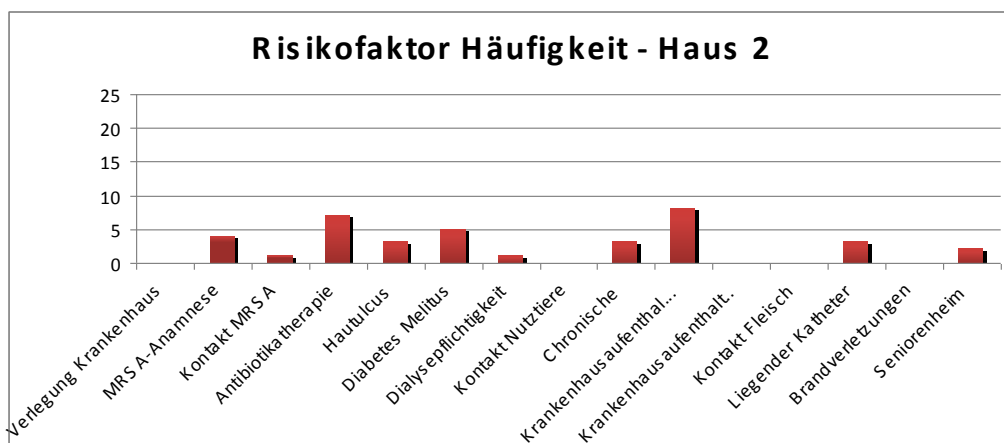


Abbildung 22: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 2

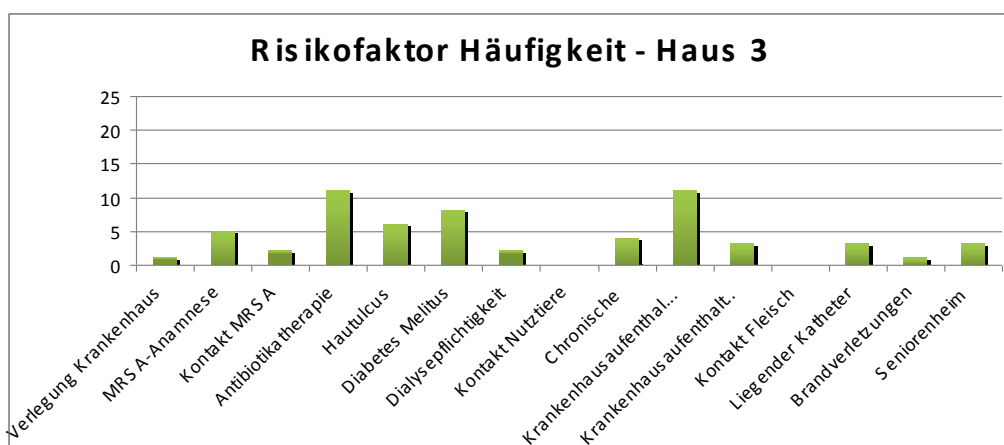


Abbildung 23: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 3

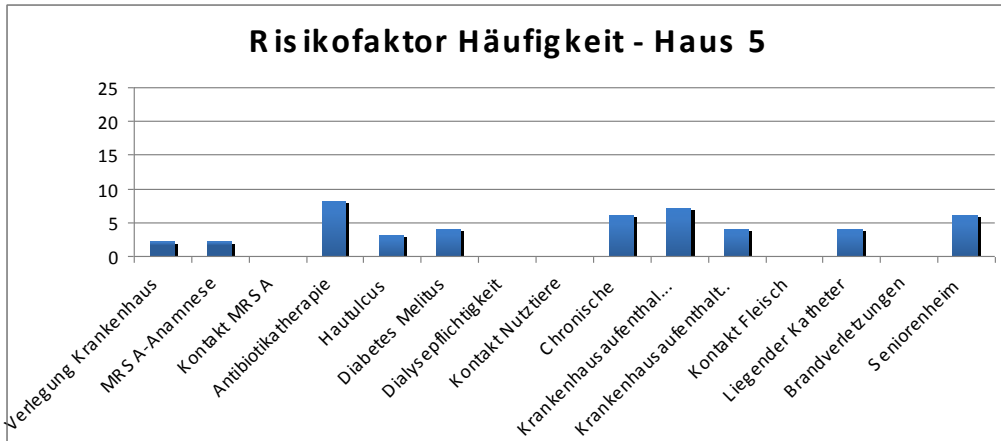


Abbildung 24: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 5

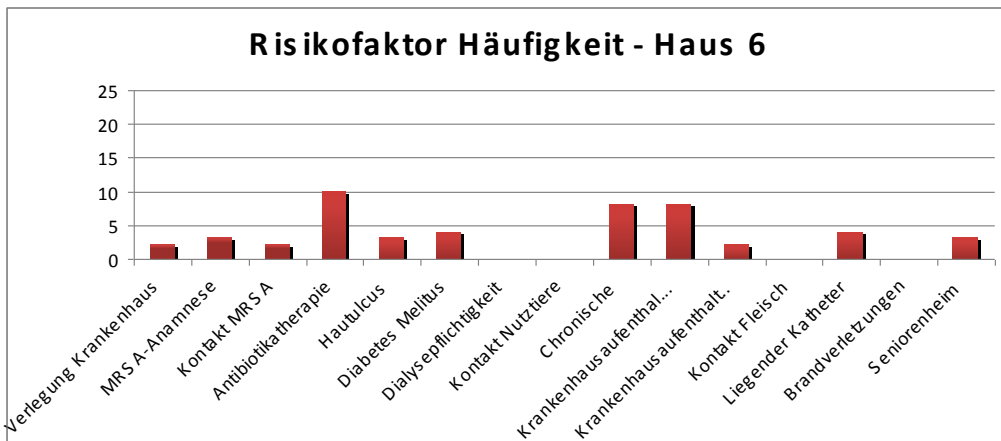


Abbildung 25: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 6

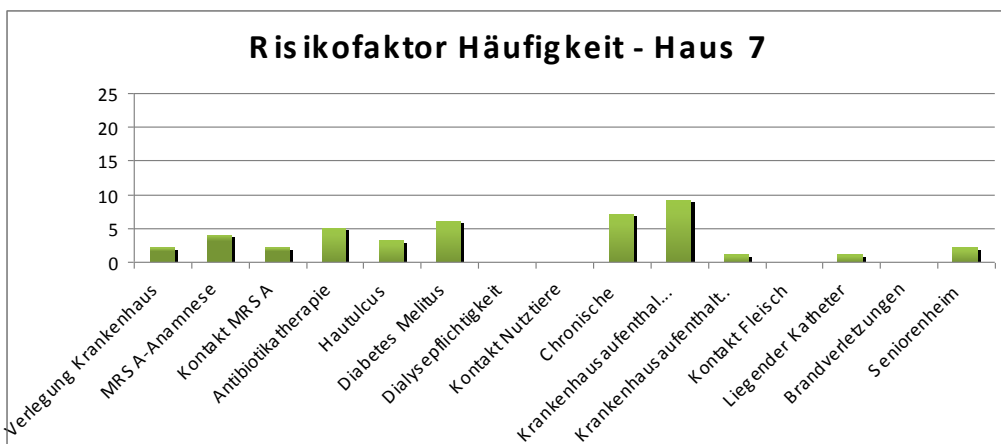


Abbildung 26: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 7

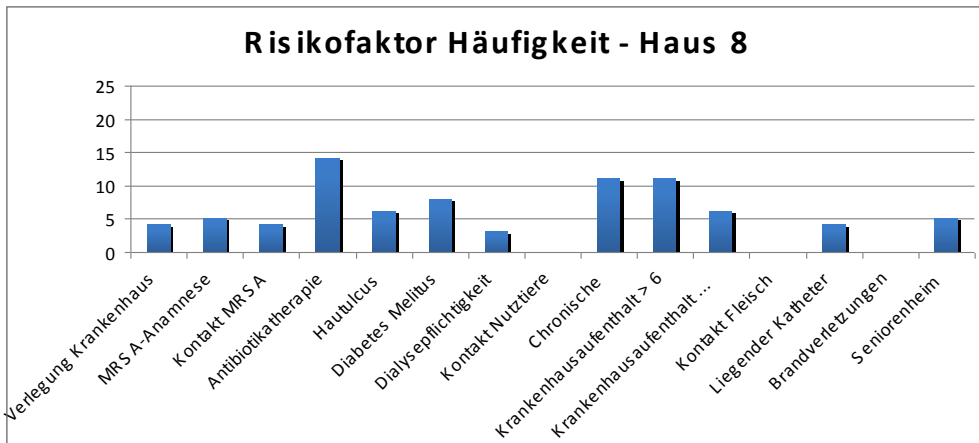


Abbildung 27: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 8

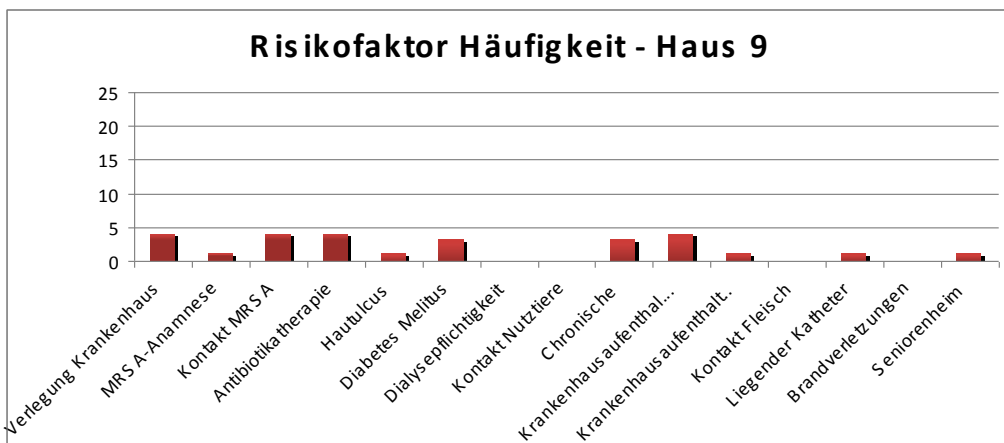


Abbildung 28: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 9

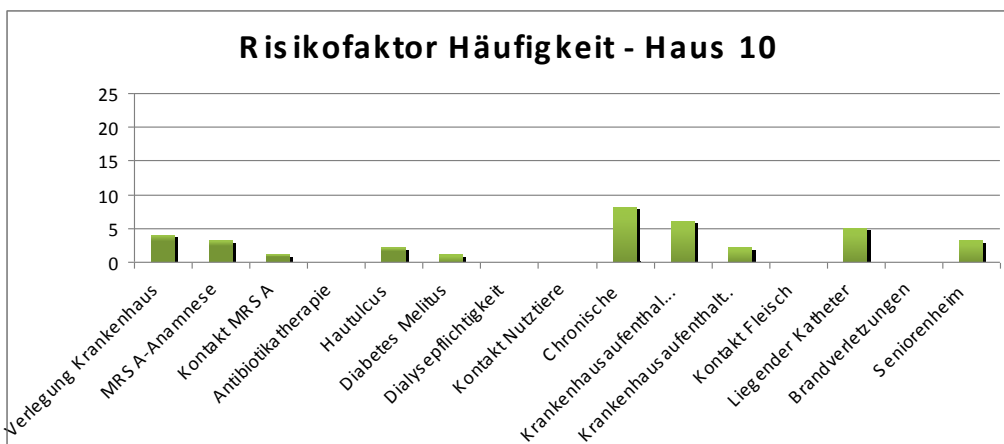


Abbildung 29: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 10

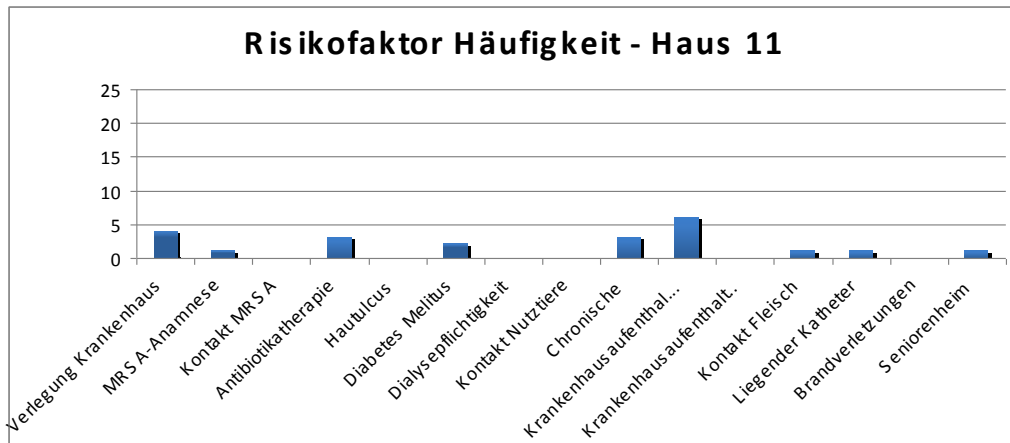


Abbildung 30: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 11

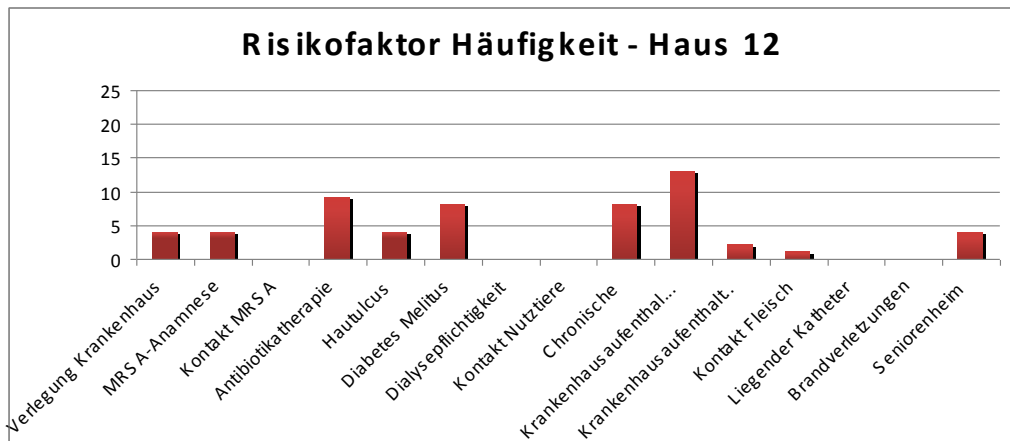


Abbildung 31: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 12

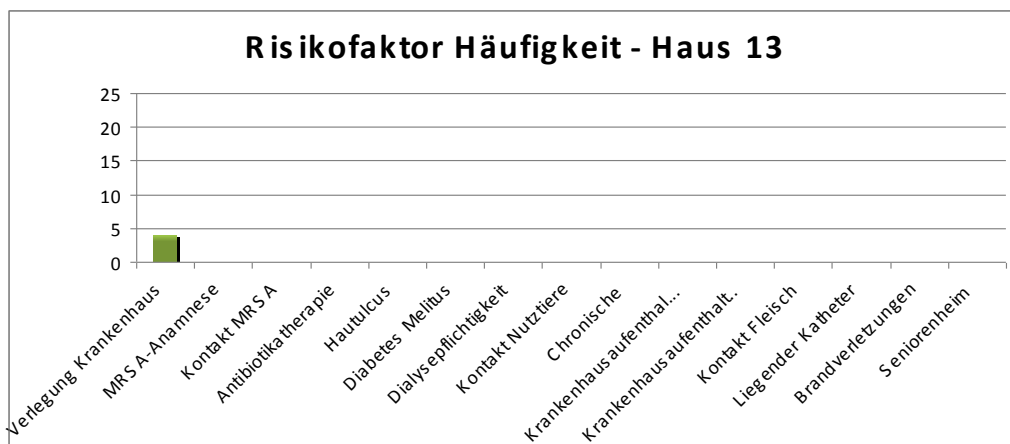


Abbildung 32: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 13

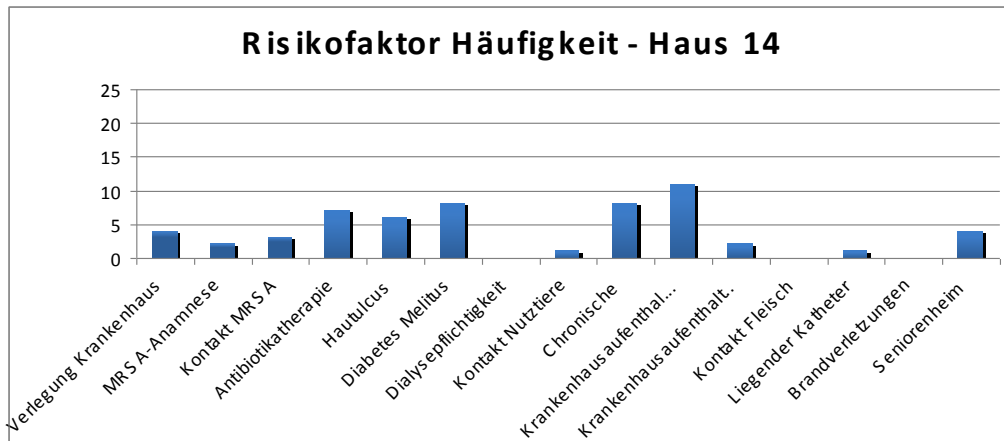


Abbildung 33: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 14

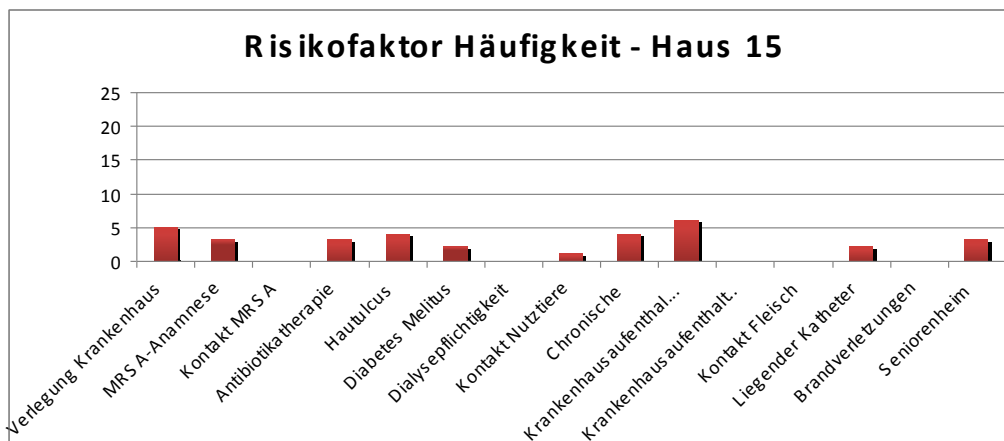


Abbildung 34: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 15

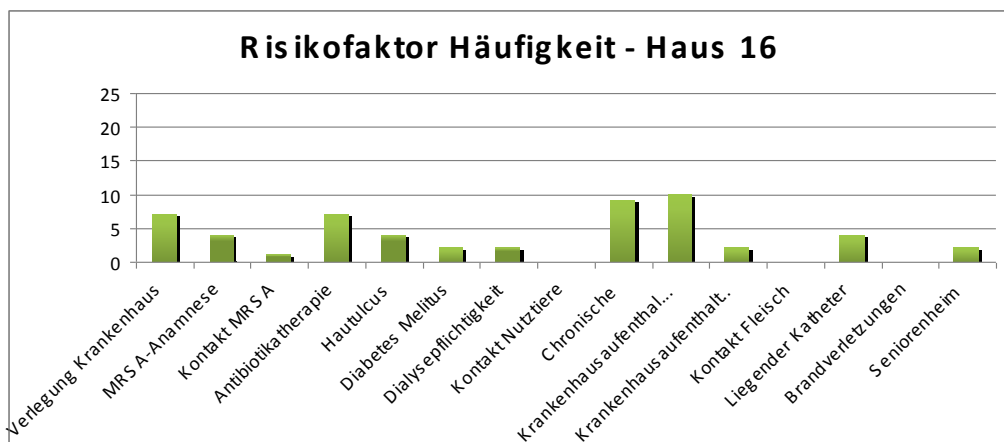


Abbildung 35: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 16

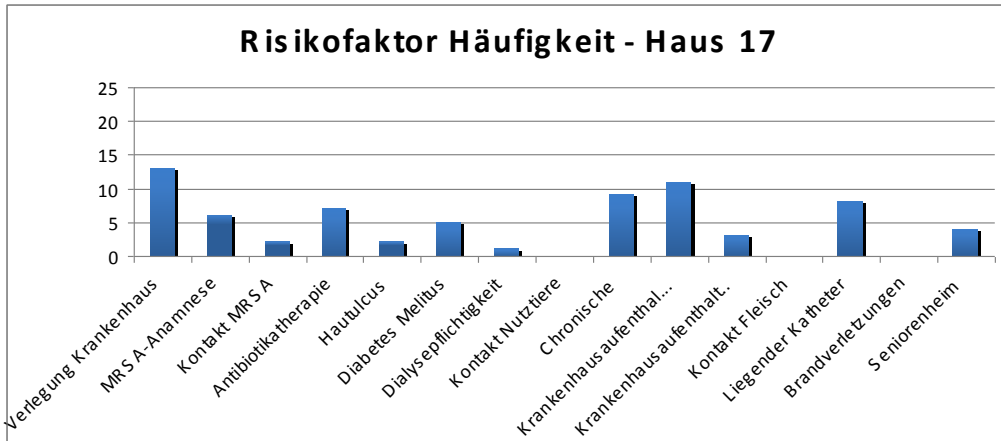


Abbildung 36: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 17

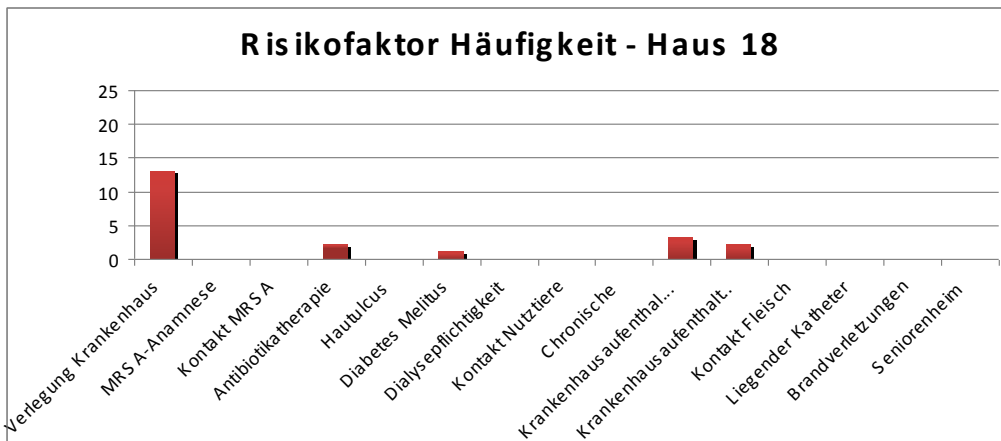


Abbildung 37: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 18

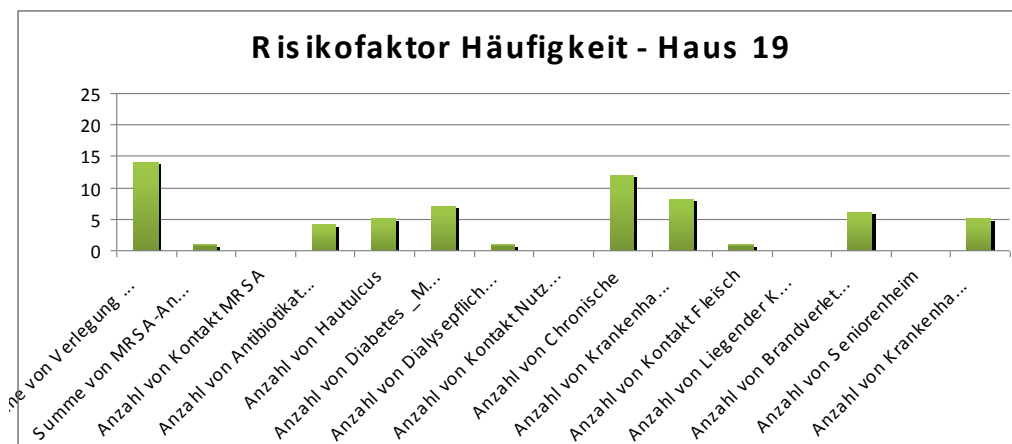


Abbildung 38: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 19

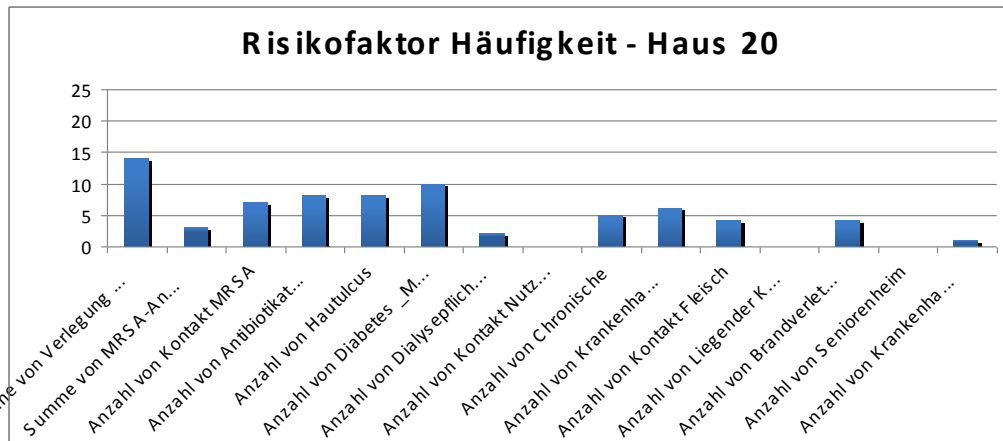


Abbildung 39: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 20

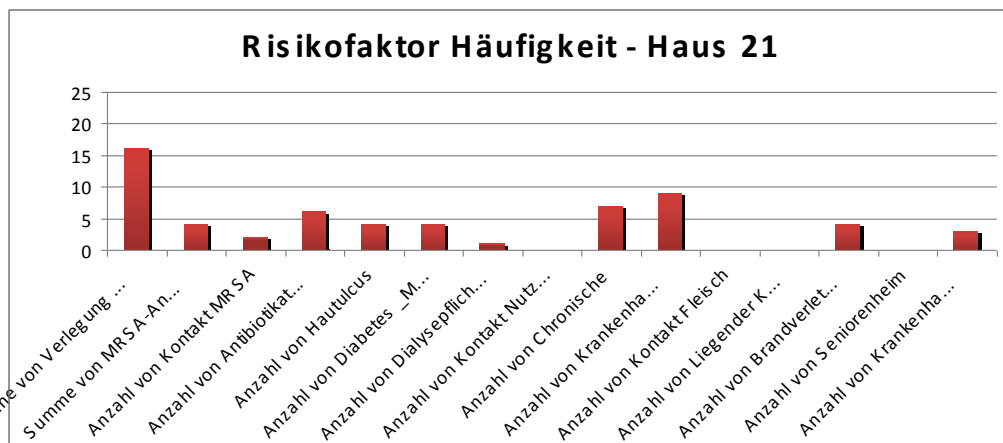


Abbildung 40: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 21

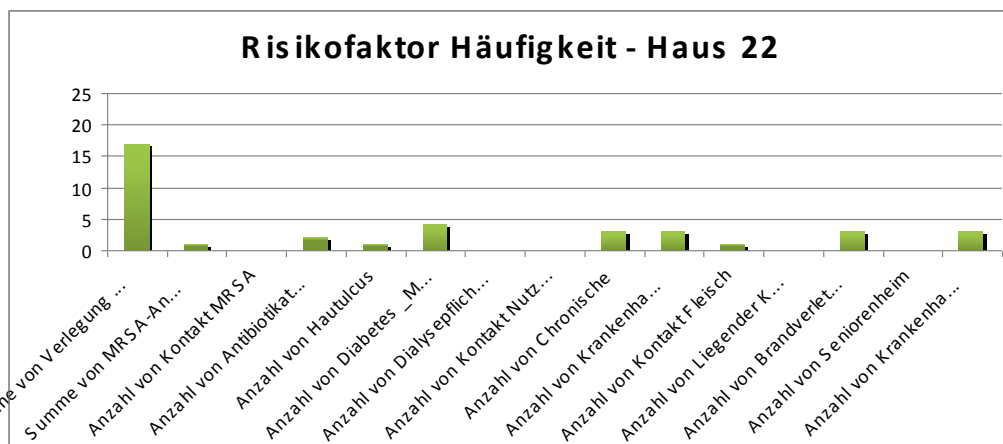


Abbildung 41: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 22



Abbildung 42: Risikofaktorhäufigkeit - Haus 24

4.8.2 Relative Risikofaktorhäufigkeit für alle 24 Kliniken gemeinsam

Das prozentuale relative Risiko, der einzelnen Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA, errechnet sich aus dem Verhältnis der Risikofaktorhäufigkeit jedes einzelnen Risikofaktors bei positiven MRSA-Patienten zu der Risikofaktorhäufigkeit bei allen gescreenten Patienten. Damit ergibt sich eine neue Reihenfolge und Rangfolge der Risikofaktorverteilung. Somit sind die 4 wichtigsten Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA eine bekannte „MRSA-Anamnese“ mit 15,33 %, „Hautulcus/chronische Wunde“ mit 10,42 %, „chronische Pflegebedürftigkeit“ mit 8,61 % und „Dialysepflichtigkeit“ mit 8,28 % (siehe **Abbildung 43**).



Abbildung 43: Relative Risikofaktorhäufigkeit aller 24 Kliniken gemeinsam

Auf folgendem Säulendiagramm (siehe **Abbildung 44**) ist der zahlenmäßige Vergleich zwischen absoluter Risikofaktorhäufigkeit bei positiven MRSA-Patienten zur absoluten Risikofaktorhäufigkeit bei allen gescreenten Patienten dargestellt. Aus diesen Zahlen berechnet sich das bereits oben aufgeführte relative Risiko für jeden einzelnen Risikofaktor, mit welchem dieser für den Erwerb von MRSA behaftet ist.

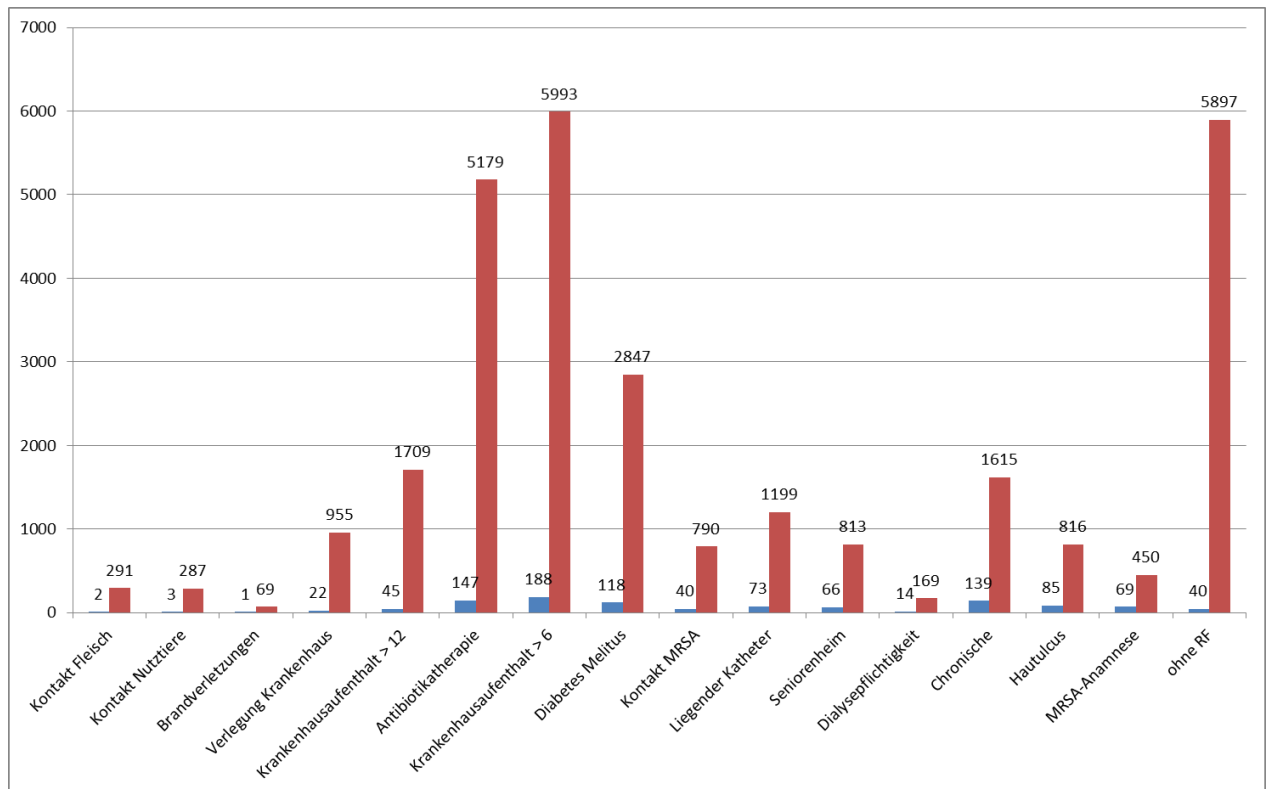


Abbildung 44: Vergleich Risikofaktorhäufigkeit bei MRSA-Nachweis

4.8.2.1 Relative Risikofaktorhäufigkeit aller 24 Kliniken einzeln betrachtet

Auf den nachfolgenden Abbildungen sind die Verteilungen der relativen Risikofaktorhäufigkeiten für alle 24 Krankenhäuser und Kliniken dargestellt und ausgewertet. Auch hier gibt es keine Auswertungen für die Häuser mit den Nummern 4 und 23, denn wie bereits beschrieben, gab es in diesen Häusern keine MRSA-Nachweise innerhalb des einmonatigen Studienzeitraumes, so dass auch keine individuelle Risikoprofilbewertung im Anschluss möglich war.

Die Abbildungen sind, zum besseren Vergleich und zur Übersichtlichkeit, in der gleichen Anordnung der Risikofaktoren dargestellt und nicht nach der individuellen Reihenfolge der Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren für jedes einzelne Haus aufgeführt. Bei der genaueren Betrachtung und Analyse der einzelnen Daten der einzelnen Häuser zeigt sich eine erhebliche, von Haus zu Haus abweichende,

relative Risikofaktorhäufigkeitsverteilung. Zusammenfassend beurteilt, muss konstatiert werden, dass eine individuelle für jedes einzelne Haus betrachtete Risikobewertung ausbleiben muss, denn dafür ist die statistische Masse an Fallzahlen für MRSA zu gering, als das eine valide und signifikante Aussage möglich wäre. Für die Analyse und Beurteilung der Daten und damit Basis für die Initiierung und Erarbeitung einer saarlandweiten einheitlichen Screening-Empfehlung muss daher auf die gesamte statistische Masse, welche sich aus allen 24 Krankenhäusern und Kliniken zusammensetzt zurückgegriffen werden.

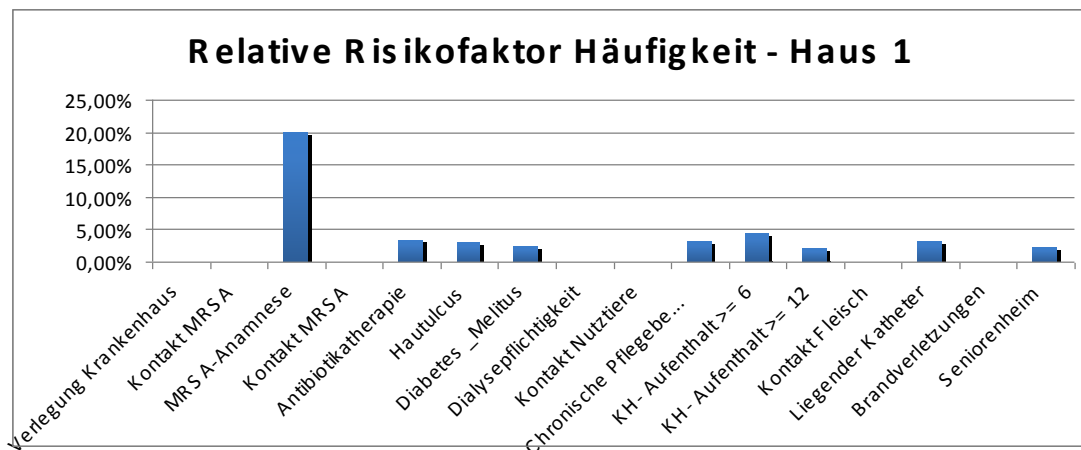


Abbildung 45: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 1

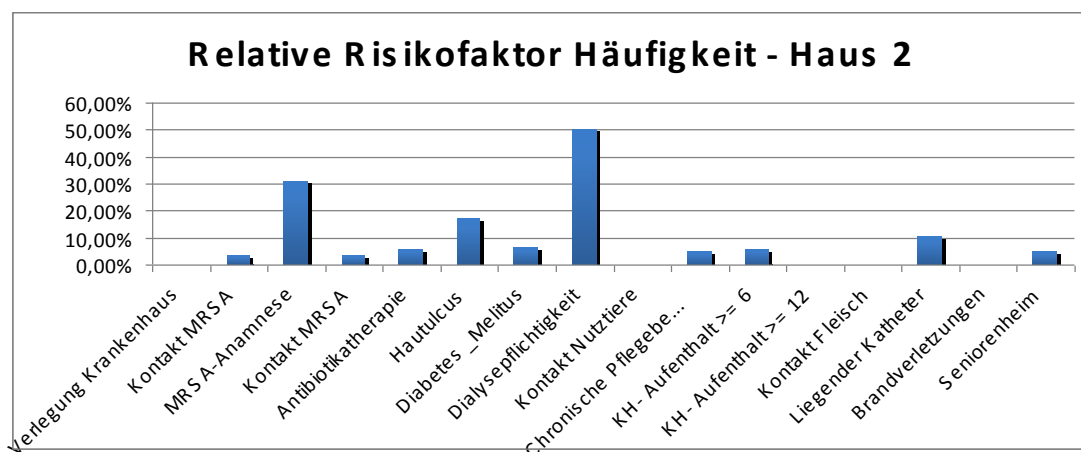


Abbildung 46: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 2

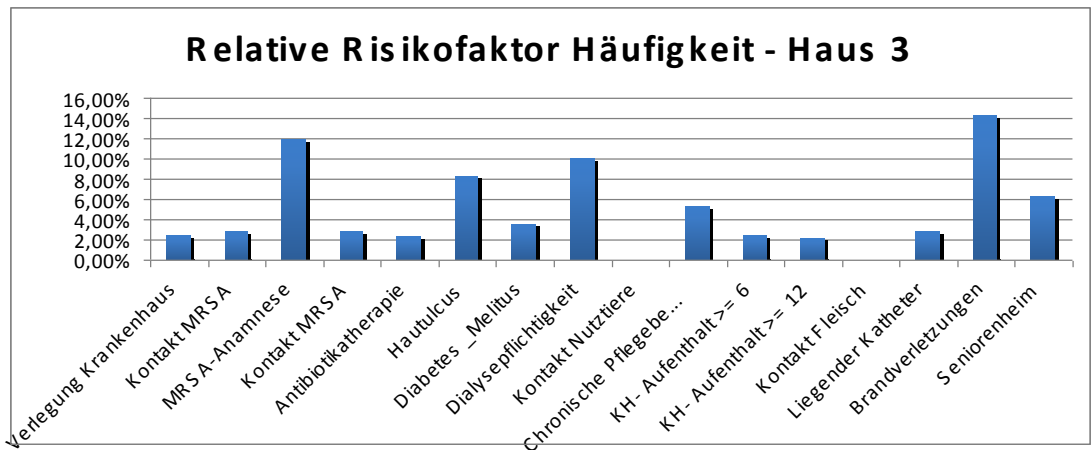


Abbildung 47: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 3

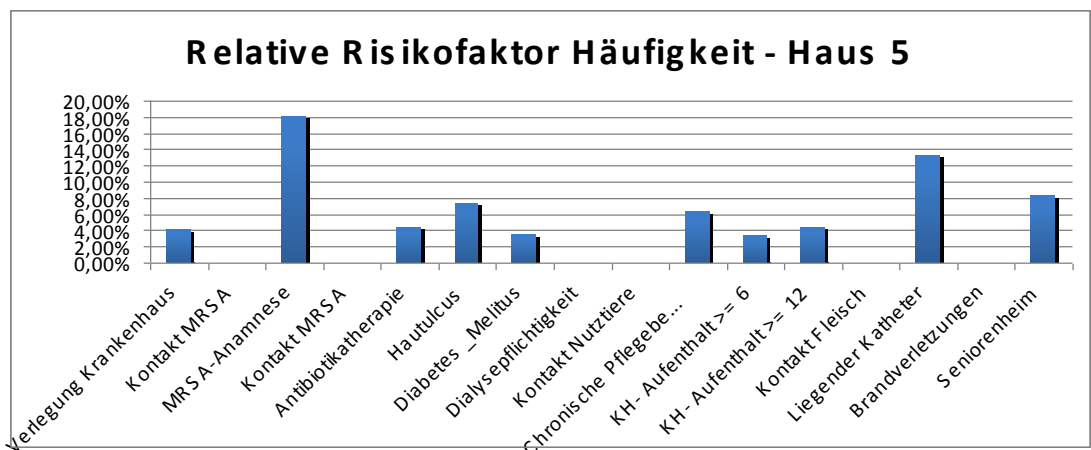


Abbildung 48: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 5

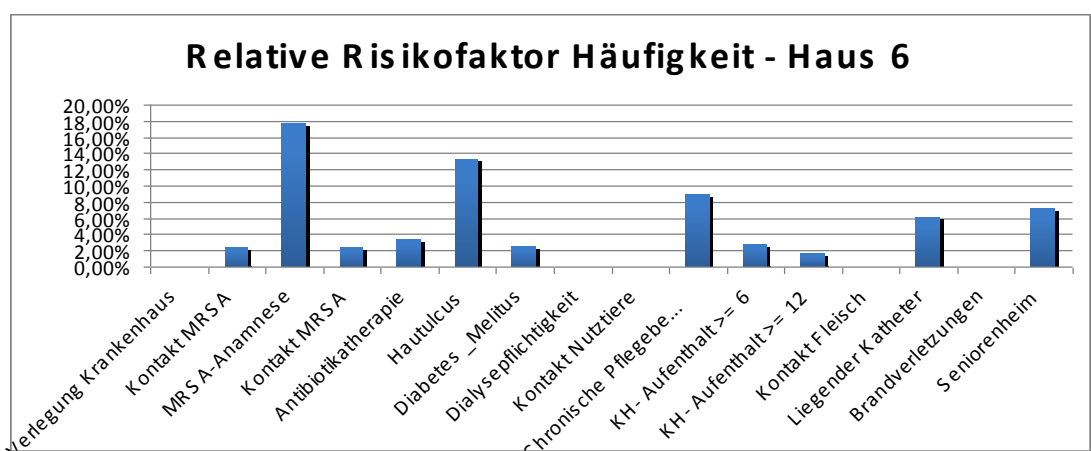


Abbildung 49: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 6

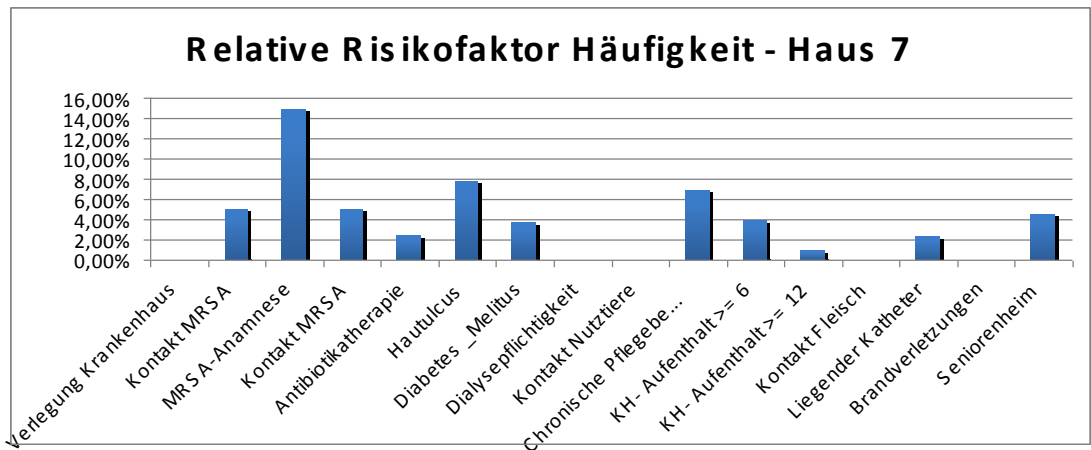


Abbildung 50: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 7

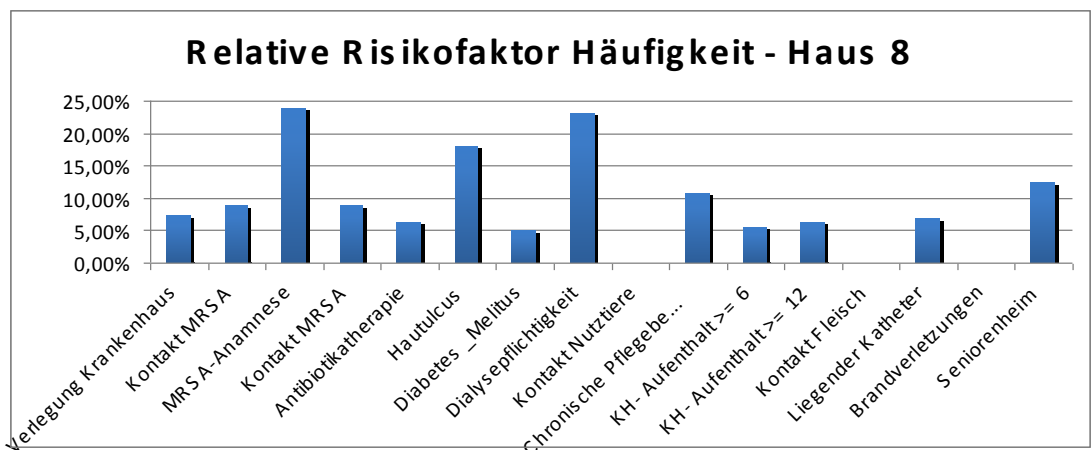


Abbildung 51: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 8

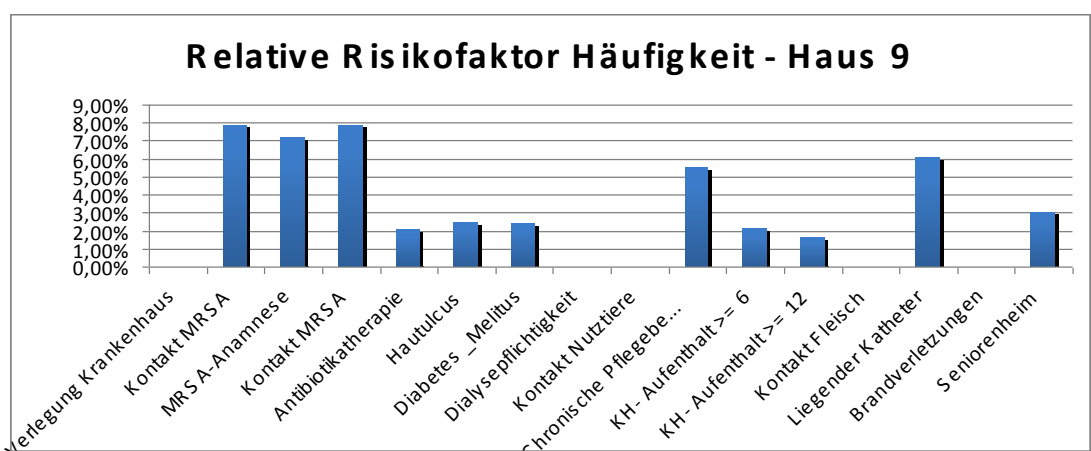


Abbildung 52: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 9

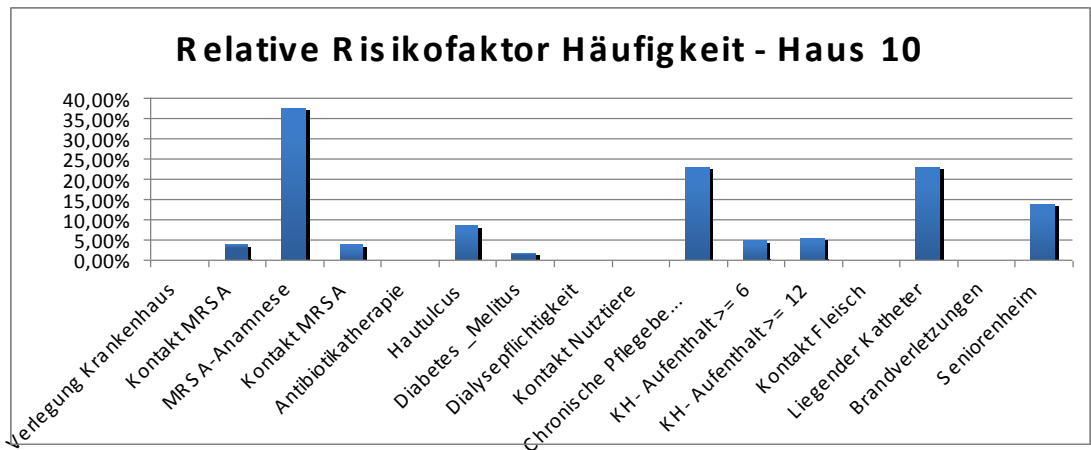


Abbildung 53: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 10

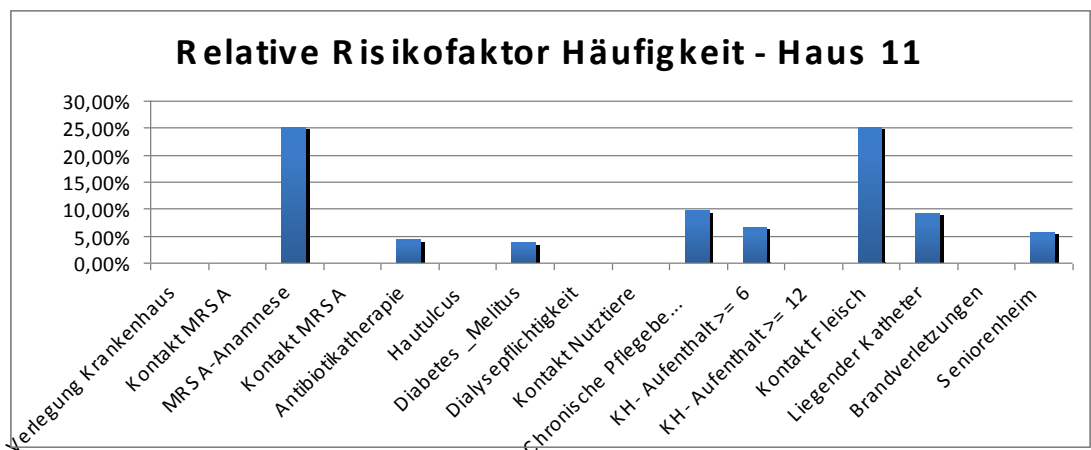


Abbildung 54: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 11

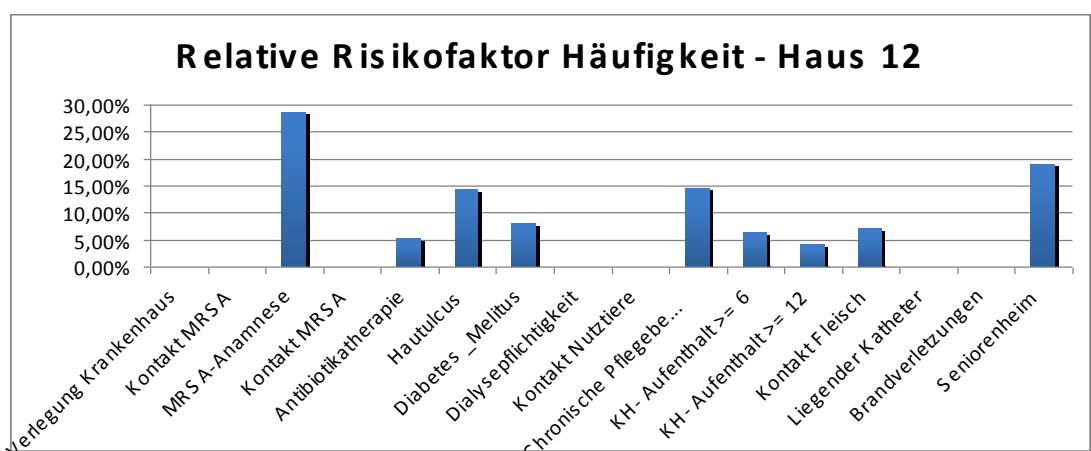


Abbildung 55: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 12

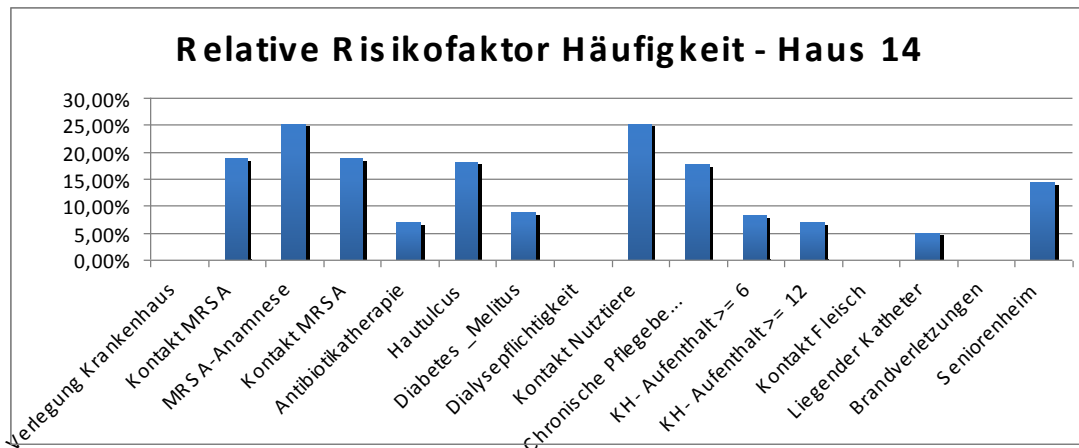


Abbildung 56: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 14

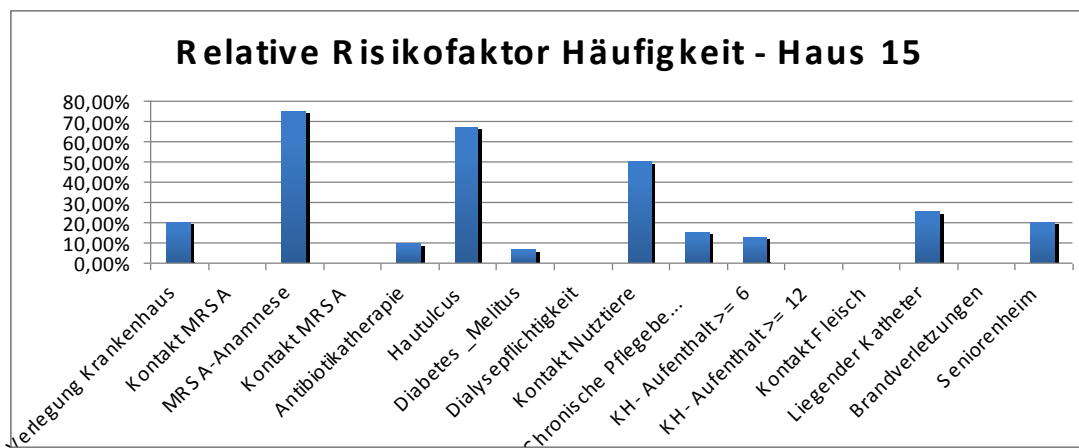


Abbildung 57: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 15

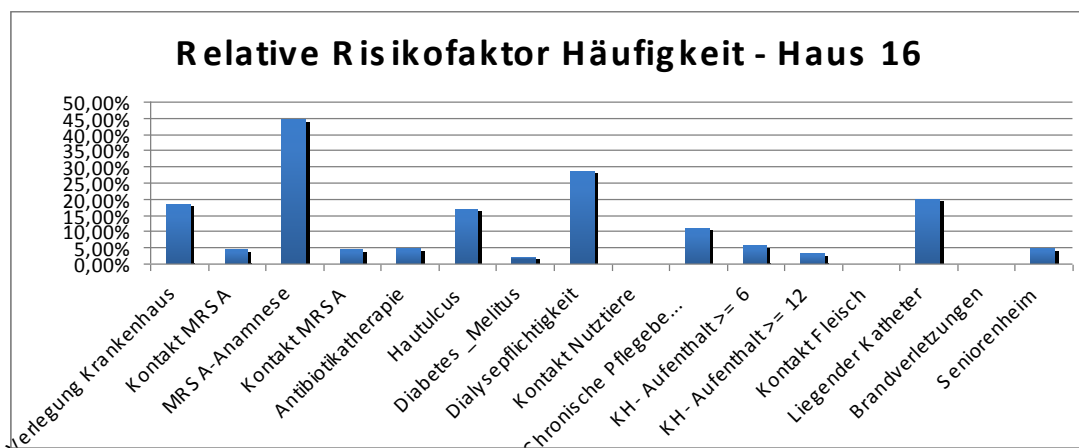


Abbildung 58: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 16

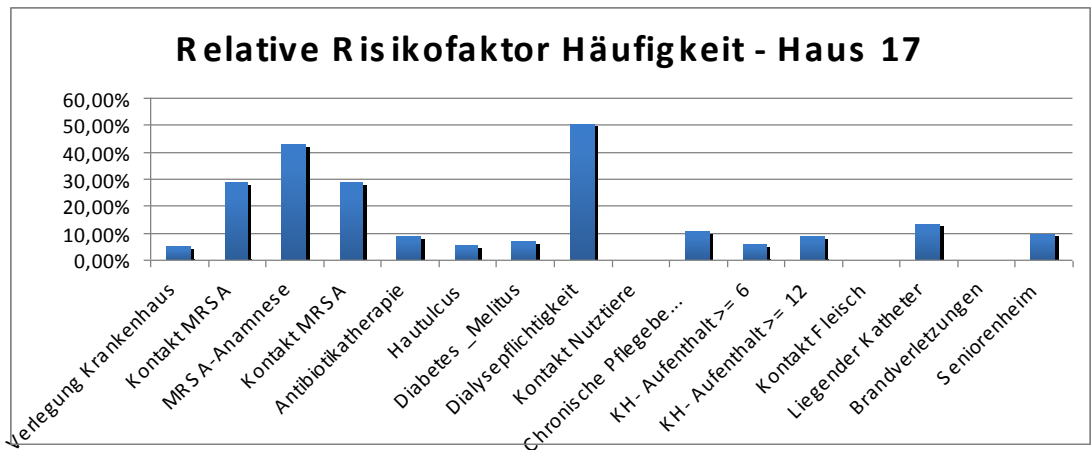


Abbildung 59: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 17

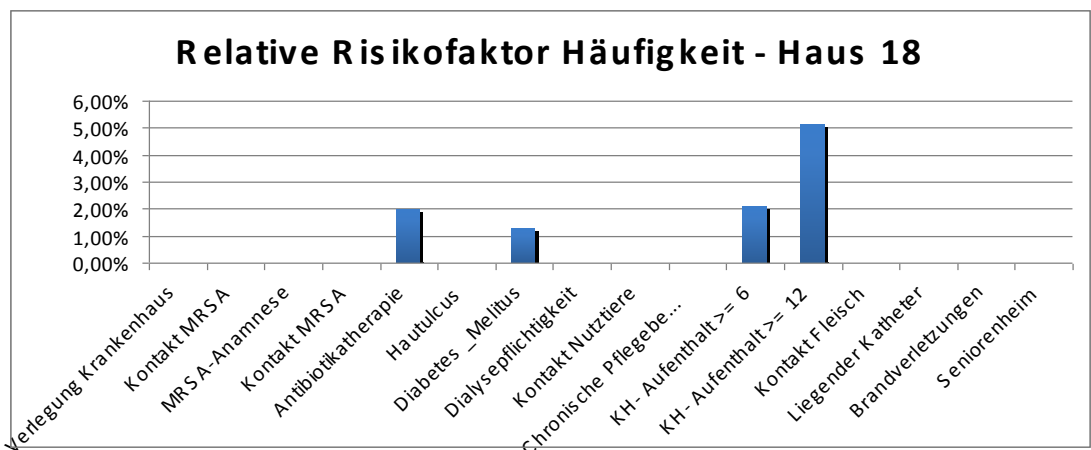


Abbildung 60: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 18

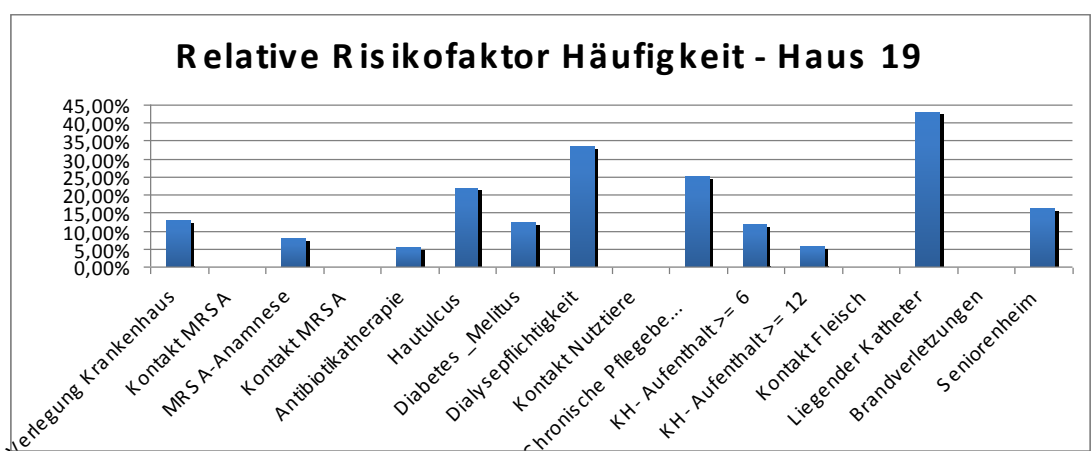


Abbildung 61: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 19

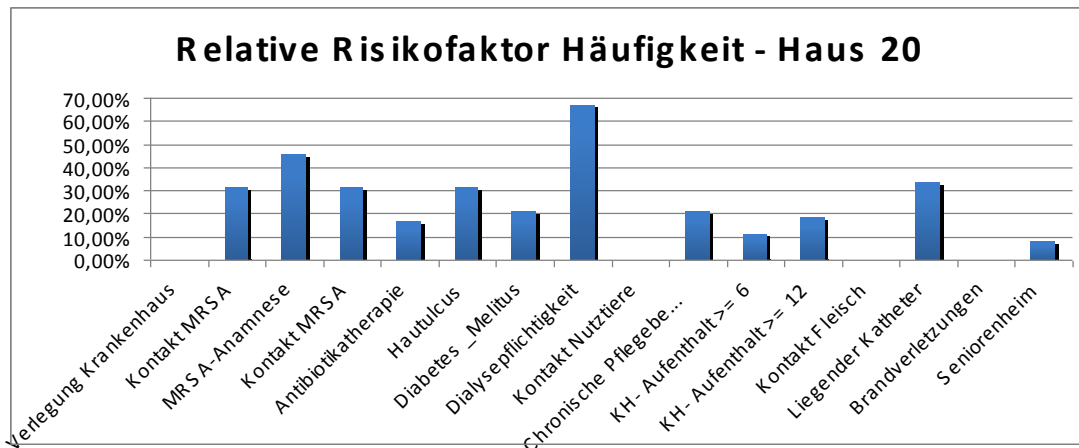


Abbildung 62: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 20

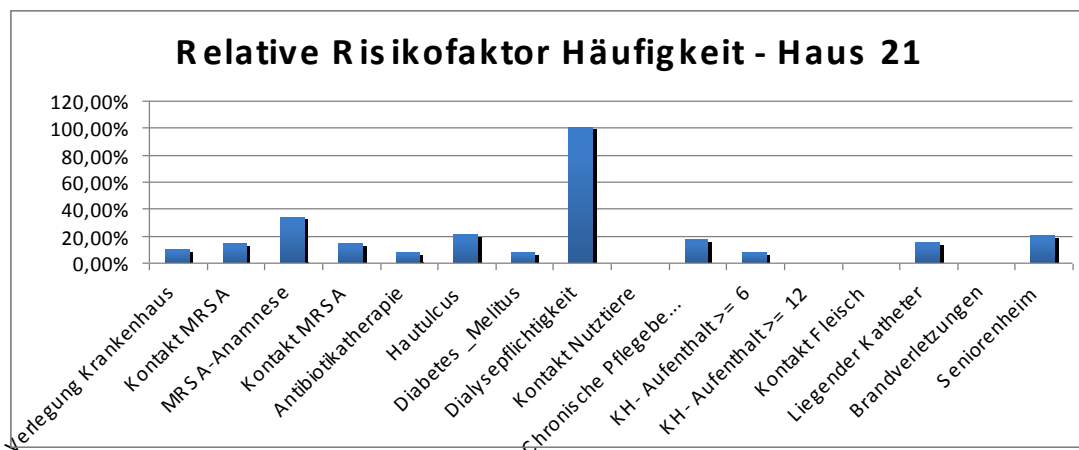


Abbildung 63: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 21

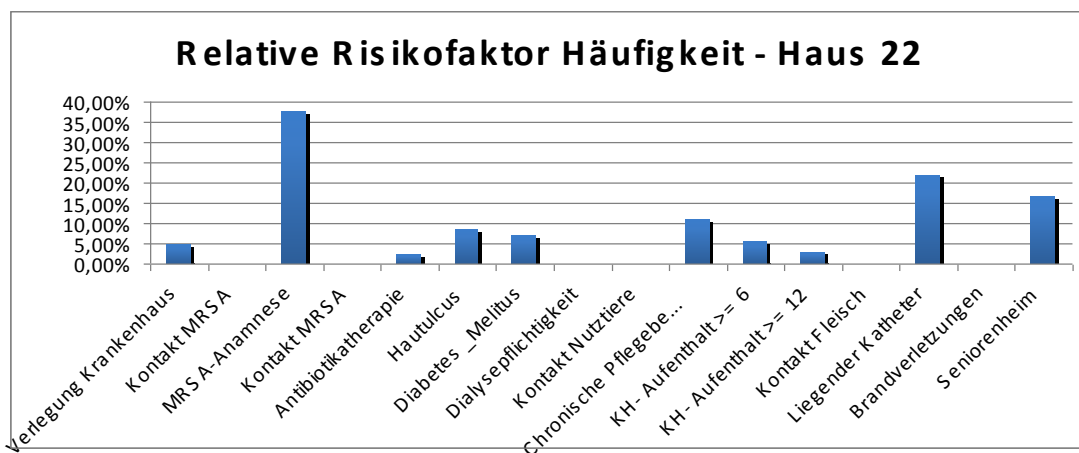


Abbildung 64: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 22

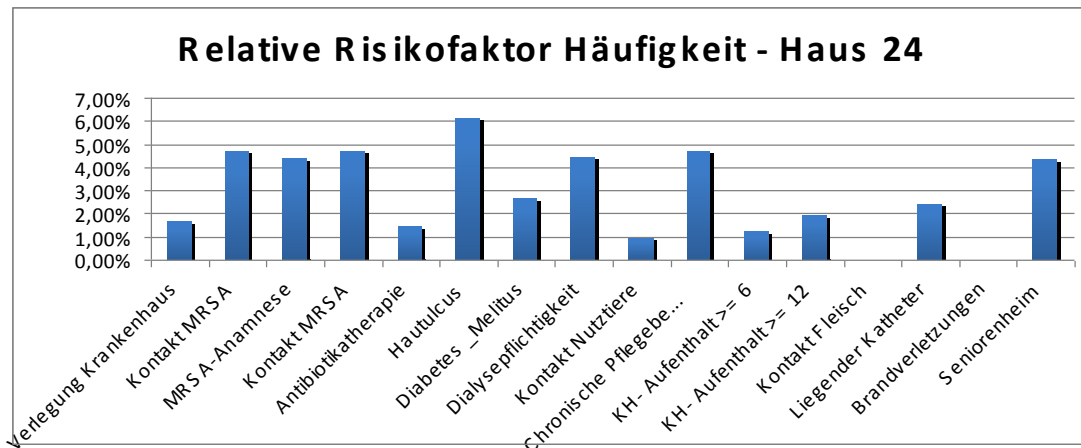


Abbildung 65: Relative Risikofaktor Häufigkeit - Haus 24

4.8.3 Univariate Risikofaktoranalyse

Die Risikofaktoren wurden mittels einer univariaten Analyse genauer betrachtet und untersucht. Es wurde das Odds Ratio für jeden einzelnen Risikofaktor ausgerechnet. Damit kann eine Aussage über das Quotenverhältnis für jeden einzelnen Risikofaktor, mit welchem er für den MRSA-Erwerb behaftet ist, getroffen werden. Wie anfangs unter Punkt 4.8.1 erwähnt, wurden die zwei Unterfaktoren „Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten“ und „Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten“ zu einem Hauptfaktor „Krankenhausaufenthalt“ zusammengefasst. Somit ergeben sich für die weitere Betrachtung der Risikofaktoren insgesamt 14 Faktoren. Es zeigten sich bei der Berechnung des Quotenverhältnisses, dass vier Risikofaktoren „Verlegung Krankenhaus“, „Brandverletzung“, „Kontakt zu Nutztieren“ und „Kontakt zu Fleisch“ keine signifikanten Risikofaktoren für die Betrachtung des Risikos für einen MRSA-Erwerb darstellen. Auch bei dieser Analyse der Risikofaktoren zeigten sich, nach dem Chancenverhältnis absteigend sortiert, die gleichen 3 häufigsten Risikofaktoren wie auch schon unter dem Punkt des relativen Risikos aufgeführten Risikofaktoren und der erläuterten Risikofaktorenverteilung. Die 3 häufigsten Risikofaktoren sind demnach „bekannte MRSA-Anamnese“ mit einem Odds ratio von 9,9, „Hautulcus / chronische Wunde“ mit einem Odds ratio von 6,9 und „chronische Pflegebedürftigkeit“ mit einem Odds ratio von 6,4. Es zeigten sich mittels dieser Analyse 10 Risikofaktoren die signifikant waren. Diese Faktoren sind „MRSA-Anamnese“, „Hautulcus“, „chronische Pflegebedürftigkeit“, „Bewohner eines Seniorenheim“, „Dialysepflichtigkeit“, „liegender Katheter“, „Kontakt zu MRSA“, „Diabetes mellitus“, „Krankenhausaufenthalt“ und „Antibiotikatherapie“ (siehe **Tabelle 6**, **Abbildung 66**, und **Abbildung 67**).

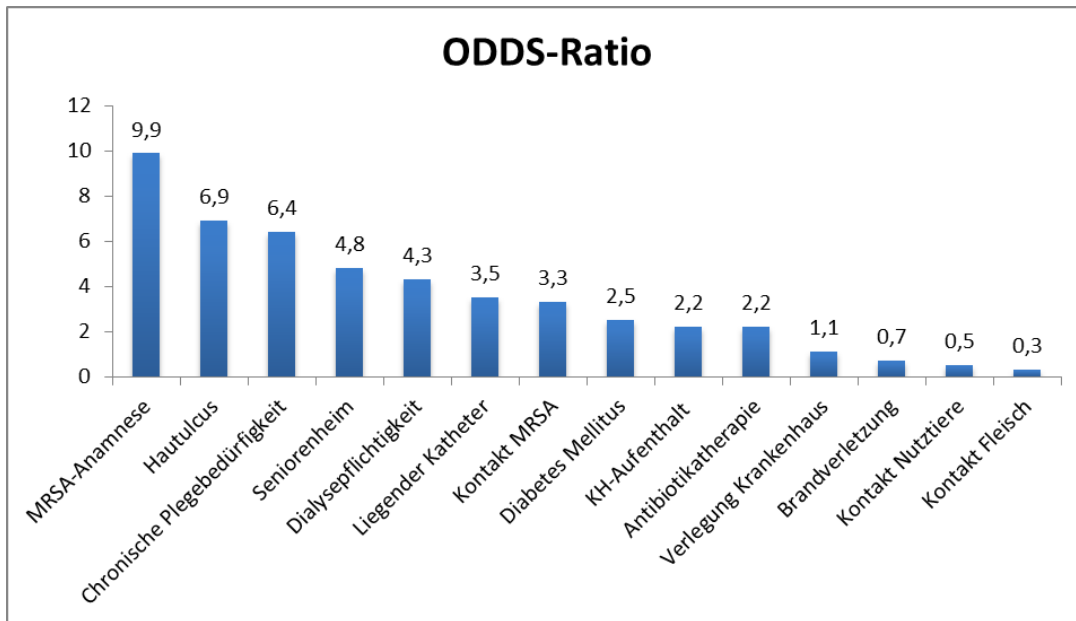


Abbildung 66: Odds-Ratio - univariate Analyse

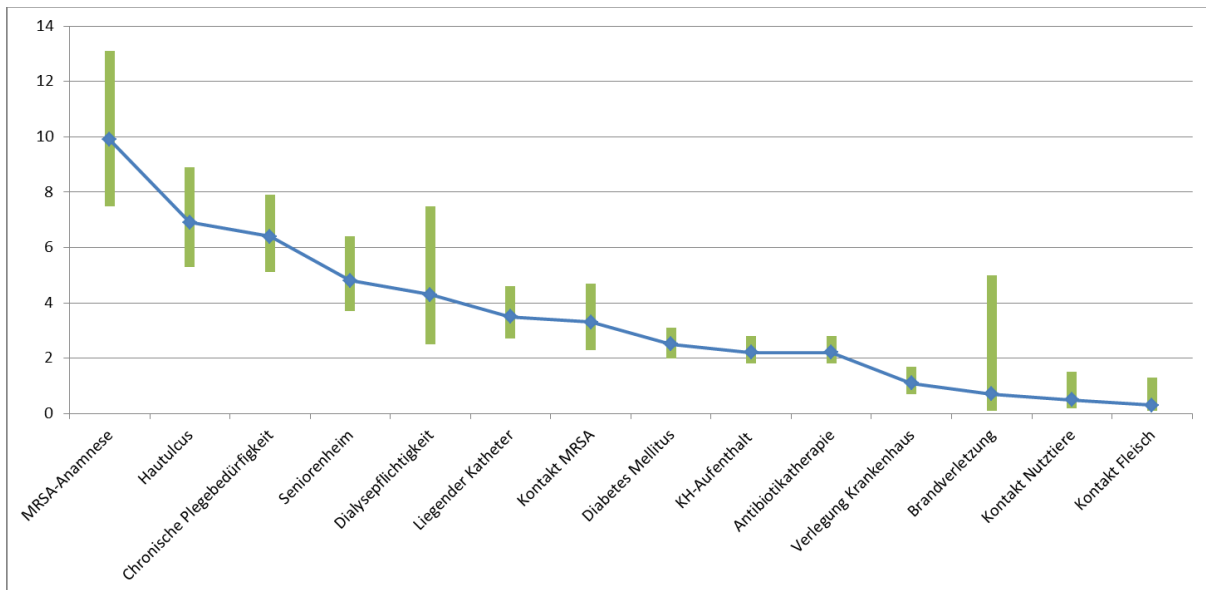


Abbildung 67: Odds-Ratio mit Konfidenzintervall - univariate Analyse

Tabelle 6: Odds-Ratio mit Konfidenzintervall - univariate Analyse

Risikofaktoren	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für EXP (B)	
		Unterer Wert	Oberer Wert
MRSA-Anamnese	9,9	7,5	13,1
Hautulcus	6,9	5,3	8,9
Chronische Pflegebedürftigkeit	6,4	5,1	7,9
Seniorenheim	4,8	3,7	6,4
Dialysepflichtigkeit	4,3	2,5	7,5
Liegender Katheter	3,5	2,7	4,6
Kontakt MRSA	3,3	2,3	4,7
Diabetes mellitus	2,5	2	3,1
KH-Aufenthalt	2,2	1,8	2,8
Antibiotikatherapie	2,2	1,8	2,8
Verlegung Krankenhaus	1,1	0,7	1,7
Brandverletzung	0,7	0,1	5
Kontakt Nutztiere	0,5	0,2	1,5
Kontakt Fleisch	0,3	0,1	1,3

4.8.4 Multivariate Risikofaktoranalyse

Bei der multivariaten Analyse wurde eine multivariate Analyse mittels bedingter logistischer Regression (conditional logistic regression) durchgeführt. Diese berücksichtigt bei der Ermittlung der Signifikanz nicht nur den Zusammenhang zwischen allen kombinatorischen Möglichkeiten für das Vorliegen eines Risikofaktors bei positivem MRSA-Befund, sondern berücksichtigt auch explizit das Gegenteil, somit den Zusammenhang zwischen allen kombinatorischen Möglichkeiten für das Vorliegen eines Risikofaktors bei negativem MRSA-Befund. Dadurch ist die mittels bedingter logistischer Regression ermittelte Signifikanz geringfügig niedriger als bei der Berechnungsmethode 'logistische Regression', jedoch ist sie besser bestätigt und besitzt kleinere Konfidenzintervalle.

Dieses Verfahren wurde angewandt um die Risikofaktoren herauszufiltern, die unabhängig signifikant für den Erwerb von MRSA sind. Mittels der statistischen Methodik der bedingten logistischen Regression zeigten sich 7 Faktoren die unabhängig signifikante Risikofaktoren für die Besiedlung / Infektion mit einem MRSA-Keim sind. Diese Faktoren sind absteigend geordnet nach dem Odds Ratio (OR), angefangen mit dem höchsten Wert „bekannte MRSA-Anamnese“ (4,3), „Hautulcus / chronische Wunde“ (3,2), „liegender Katheter“ (2,2), „Diabetes mellitus“ (1,9), „chronische Pflegebedürftigkeit“ (1,8), „Kontakt MRSA“ (1,8) und „Krankenhausaufenthalt“ (1,5) (siehe **Tabelle 7** und **Abbildung 68**).

Tabelle 7: Konfidenzintervalle und OR-Werte der multivariaten Analyse

Risikofaktoren	OR	95% Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
MRSA-Anamnese	4,3	2,7	6,8
Hautulcus	3,2	2,1	5,0
Liegender Katheter	2,2	1,4	3,5
Diabetes mellitus	1,9	1,4	2,7
Chronische Pflegebedürftigkeit	1,8	1,2	2,9
Kontakt MRSA	1,8	1,2	2,9
Krankenhausaufenthalt	1,5	1,1	2,0
Andere Faktoren(n=7)	nicht signifikat		

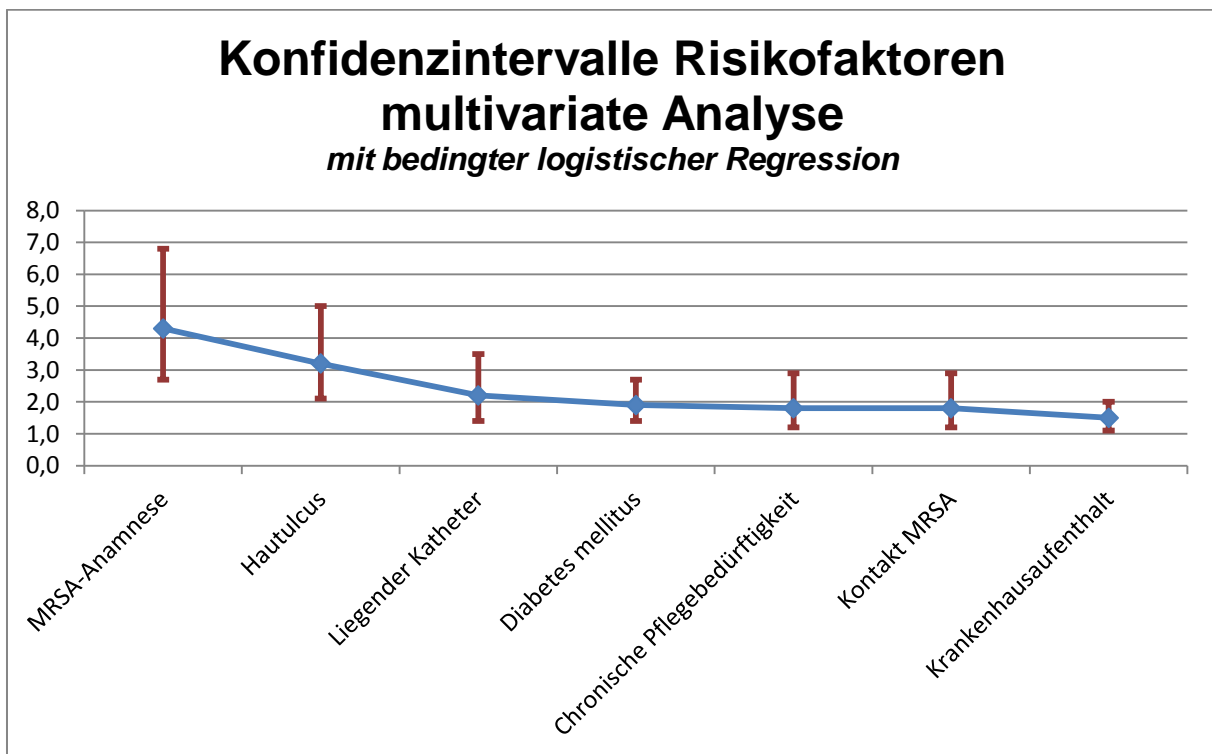


Abbildung 68: Konfidenzintervalle und OR - multivariate Analyse

4.9 Berechnung Screeningansätze

In den folgenden Unterkapiteln wird die Berechnung der Trefferwahrscheinlichkeit für die Besiedlung mit einem MRSA und Erstellung einer Kosten-Nutzenrechnung für verschiedene Screeningansätze dargestellt und erläutert.

4.9.1 Erster Ansatz: Betrachtung der univariaten Analyse (Odds Ratio)

Trefferwahrscheinlichkeit:

Basierend auf dem für jeden einzelnen Risikofaktor berechneten Quotenverhältnis für den Erwerb von MRSA, wurde eine umfassende Berechnung der Trefferwahrscheinlichkeit durchgeführt, um eine genaue Aussage darüber machen zu können, wie viele Risikofaktoren man einem Patienten stellen müsste, um eine 80 % bzw. 50 % Trefferquote für alle MRSA-positiven-Patienten zu erlangen (siehe **Abbildung 69**). Dabei wurden die Risikofaktoren „Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten“ und „Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten“ wurden zu einem Risikofaktor „Krankenhausaufenthalt“, zusammengefasst.

Es konnte mittels dieser mathematischen Untersuchungsmethode gezeigt werden, dass eine Abfrage der vier Risikofaktoren mit dem größten Odds-Ratio-Wert, Rangfolge absteigend gewählt, basierend auf den jeweiligen Quotenverhältnissen der einzelnen Faktoren, eine Trefferquote von 54,99 % für eine Besiedlung mit MRSA ergibt und 14,8 % aller Aufnahmepatienten gescreent werden müssten. Durch die Erweiterung um 4 zusätzliche Faktoren, also eine insgesamt Abfrage von 8 Risikofaktoren, erreicht man eine Trefferquote von knappen 85,19 % bei 32,0 % zu screenenden Patienten. Zusätzlich wurde noch eine Auswertung für die Abfrage von 6 Risikofaktoren erstellt. Hierbei zeigte sich, dass mit diesem Ansatz 73,32 % aller MRSA Patienten zu erkennen wären, bei 18,52 % zu screenenden Patienten.

Hervorzuheben ist, dass im Saarland durch die Abfrage aller 14 Risikofaktoren eine Trefferquote von 89,6 % erreicht wurde. Diese Zahl beruht darauf, dass im Saarland lediglich 10,4 % aller MRSA-Positiven-Patienten nicht mit einem einzigen Risikofaktor zu erfassen gewesen wäre.

Verglichen mit den Ergebnissen aus der Region Münsterland (GER), wo diese Zahl „nicht durch einen einzelnen Risikofaktor zu detektierende Patienten“ bei 25 % aller stationären Aufnahmepatienten lag, ist die Trefferquote im Saarland mit allen 14 Risikofaktoren deutlich höher und kann somit zur Erfassung von einer Risikopopulation herangezogen werden. Basierend auf dieser Tatsache können langfristige Screening Ansätze zur Erfassung von MRSA-Trägern entwickelt werden und somit dazu beitragen die MRSA-Last in unserem System zu senken [35].

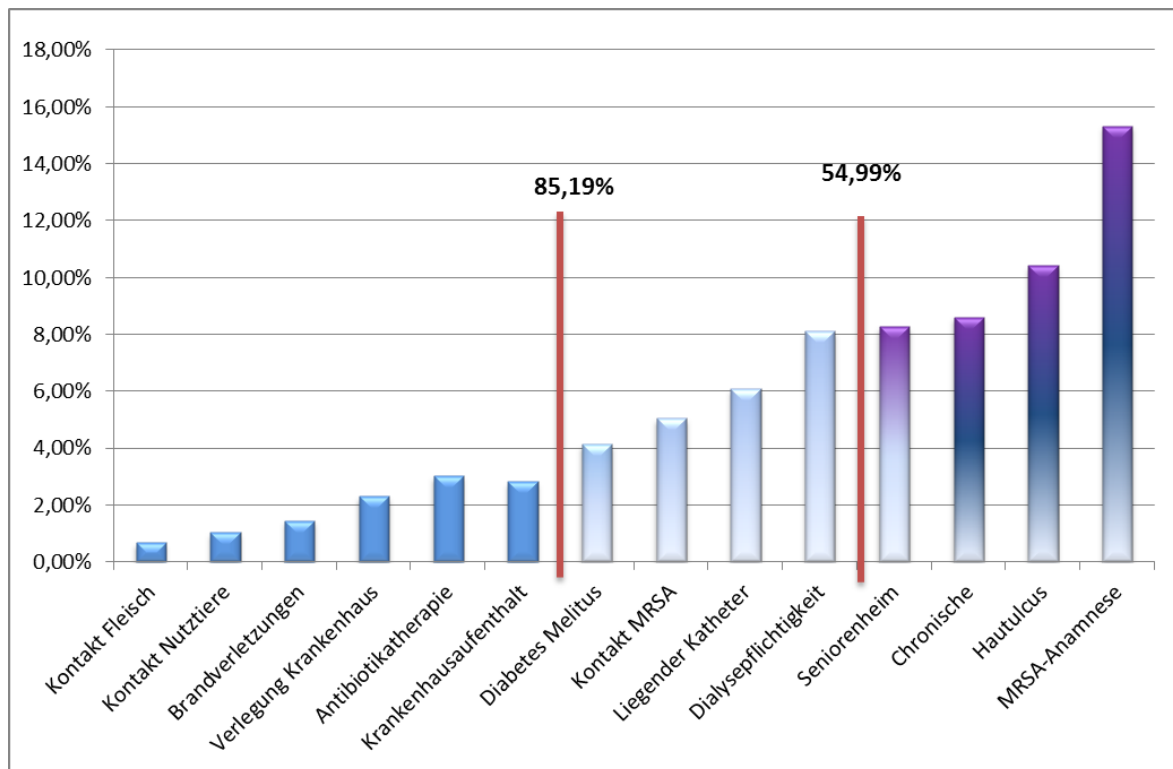


Abbildung 69: 80% und 50% Trefferquote für den Erwerb von MRSA

Kosten-Nutzenrechnung:

Aufwandskalkulation:

Basierend auf den oben bereits erwähnten Fragemodellen 4 Faktor-, 6 Faktor-, 8 Faktor- und 14 Faktorfragemodell wurde eine Kosten-Nutzenrechnung für die jeweiligen Modelle aufgestellt. Grundlage aller weiter aufgeführten Fragemodelle ist, das mit der Befragung des häufigsten Risikofaktors (größtes Quotenverhältnisses) angefangen wird und sobald eine Frage seitens des Patienten mit „ja“ beantwortet wird, also das Vorliegen eines Risikofaktors bestätigt wird, sich in der unmittelbaren Folge eine mikrobiologische Untersuchung mittels einer Abstrichuntersuchung anschließt und die Befragung somit beendet wird.

Zusätzlich wurde dieses strukturierte Befragen und Vorgehen verglichen mit einem unstrukturierten Befragen. Verglichen wurde hier exemplarisch für alle Fragemodelle das 14er Risikofragenmodell.

Auf unten stehender Grafik (siehe **Abbildung 70**) ist die Aufwandskalkulation in Stunden für jedes einzelne, oben bereits erläuterte Screeningmodell aufgezeigt. Kalkulationsbasis dieser Aufwandsabschätzung war eine Minute Befragungszeit pro Risikofaktor. Es lässt sich zeigen, dass jedes strukturierte Vorgehen, egal mit wievielen Risikofaktoren, deutlich zeitsparender und damit kosten- und

ressourcensparender ist, als jedes unstrukturierte Vorgehen und Befragen. Zum besseren Verdeutlichen dieses Sachverhaltes wird folgendes Beispiel erläutert: Im strukturierten 14 Risikofaktorenfragenmodell werden 2859 h benötigt und hingegen im unstrukturierten 14 Riskofaktormodell 4494 h. Dies bedeutet eine Zeitersparnis und damit Ressourceneinsparung von über 36 % für ein strukturiertes Vorgehen des Screenings und Befragen der Patienten.

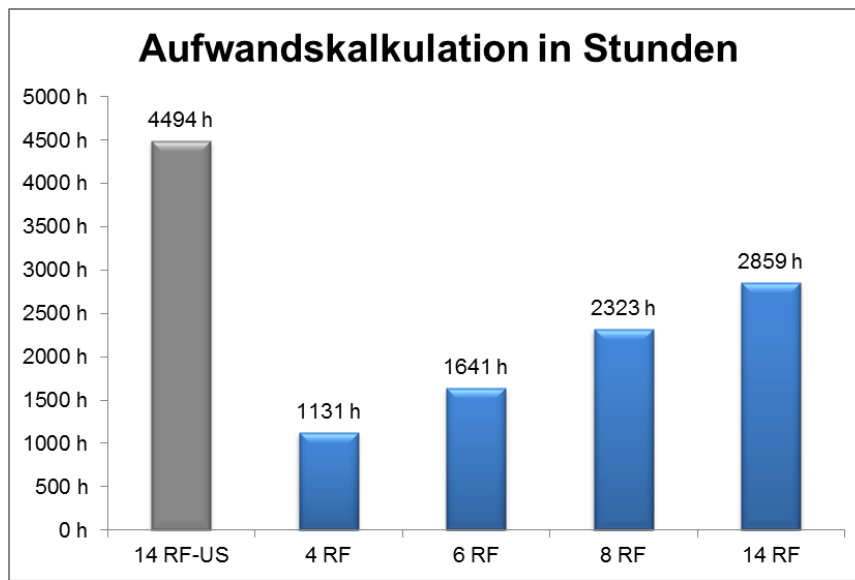


Abbildung 70: Aufwandskalkulation in Stunden - univariate Analyse

Screeningkosten:

Zusätzlich wurden für jedes einzelne Screeningmodell die sich daraus ergebenden jährlichen Screeningkosten hochgerechnet. Kalkulationsbasis für den Stundensatz war der Stundenlohn eines Assistenzarztes, welcher mit 32,70 Euro brutto dotiert wurde. Die anfallenden Screeningkosten setzen sich einerseits aus der benötigten Fragezeit und den daraus resultierenden Kosten für die Befragungszeit und andererseits aus den anfallenden Kosten für die mikrobiologische Untersuchung zusammen. Kalkulationsbasis für die mikrobiologische Abstrichuntersuchung und die Anzuchtung mittels standardisierter Kulturverfahren waren 5 Euro (siehe **Abbildung 71**). Somit zeigt sich auch bei dieser Auswertung der Kosten für die einzelnen Fragemodelle, je mehr Risikofaktoren mittels der einzelnen Screeningmodelle abgefragt werden, sich insgesamt höhere Kostenzusammensetzungen ergeben. Denn potentiell liegt bei der Stellung von mehr Fragen bei mehr Patienten auch ein Risikofaktor vor und somit ergeben sich mehr mikrobiologische Untersuchungen und in der Folge entstehen höhere Screeningkosten.

Auch hier zeigt wieder der Vergleich zwischen dem unstrukturierten Abfragen der 14 Risikofaktoren und strukturiertem Vorgehen der Befragung, dass es eindeutig kosteneffektiver und zeitsparender ist strukturiert vorzugehen. Auch hier ist ein Kosteneinsparpotential von rund 35 % möglich (siehe **Abbildung 71**).

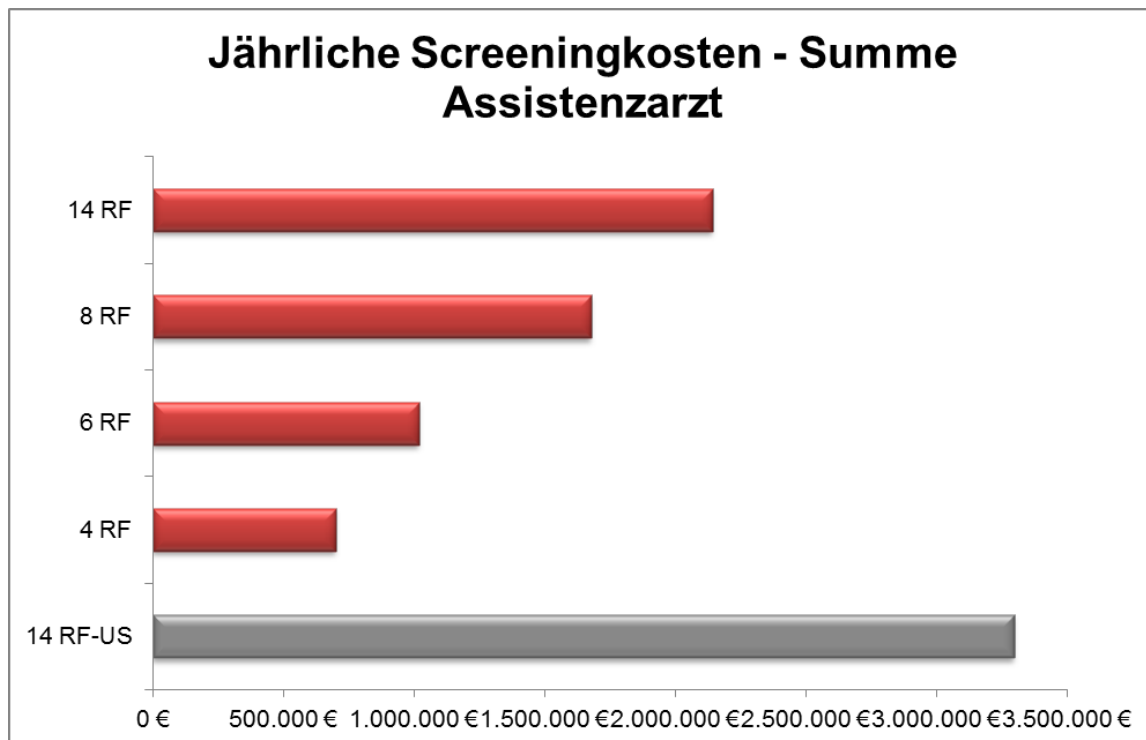


Abbildung 71: Jährliche Screeningkosten - univariate Analyse

Auf unten aufgeführten Balkendiagramm (**Abbildung 72**) sind die jährlichen Screeningkosten für die einzelnen Modelle umgelegt auf einen einzelnen Patienten. Rechengrundlage war die festgestellte Aufnahme-Prävalenz von MRSA von 2,18 / 100 Aufnahmen. Somit ergibt sich bei 436 detektierten MRSA-Patienten pro Monat und dem Wissen das 10,4 % aller Patienten nicht durch einen einzigen Risikofaktor zu erfassen sind eine potentielle monatliche MRSA-Zahl von 567 Patienten, welche nicht mittels mindestens eines Risikofaktors zu erfassen sind. Auf das Jahr hochgerechnet bei einem Aufkommen von ungefähr 250.000 stationären Aufnahmen ergibt dies eine MRSA-Fall-Zahl von 5.450 (siehe **Tabelle 8**). Die auf Basis dieser Kalkulations- und Ausgangswerte errechneten Screening-Kosten wurden zur Verdeutlichung und besseren Veranschaulichung der Screeningkosten auf einen einzelnen Patienten und damit auf eine einzelne Screeninguntersuchung umgelegt. Die Preise variieren zwischen 2,79 Euro im günstigsten 4 Faktor-Modell bis zu 13,18 Euro im teuersten, dem unstrukturierten 14 Faktor-Modell.

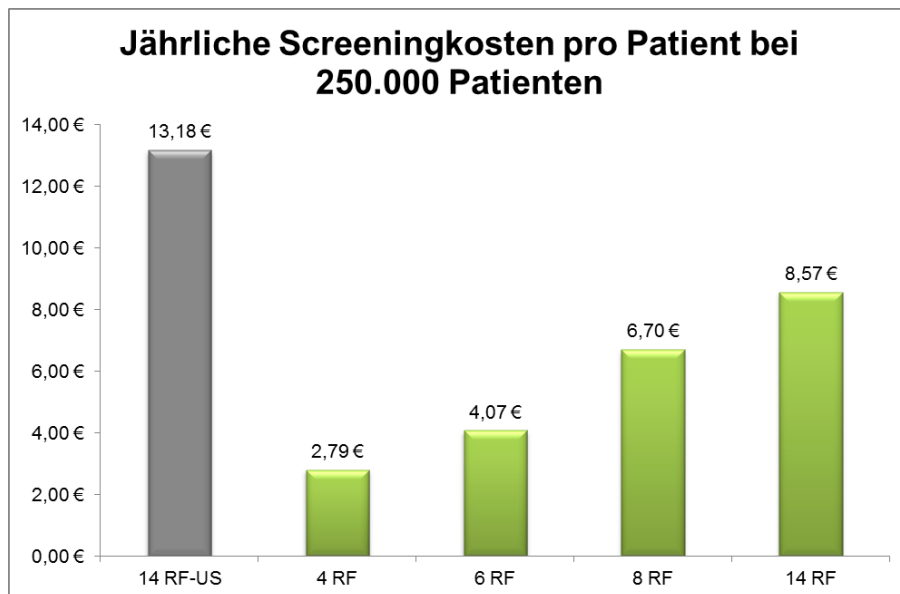


Abbildung 72: Jährliche Screeningkosten pro Patient - univariate Analyse

Zusätzlich wurden die jährlichen Screeningkosten pro MRSA-Patienten berechnet. Hier gelten die gleichen Berechnungsgrundlagen wie eben bereits aufgeführt. Das Screening mittels 4 Risikofaktoren führt zur Erkennung von 2.685 potentieller MRSA-Patienten, das 6 Risikofaktormodell zur Erfassung von 3580 Patienten, das 8 Risikofaktormodell zur Erfassung von 4.160 Patienten und die beiden 14 Faktorenmodelle zur Detektion von 4.883 Patienten. Somit ergeben sich Kosten für einen einzelnen MRSA-Patienten die zwischen 260,13 Euro und 675,02 Euro liegen (siehe **Abbildung 73**).

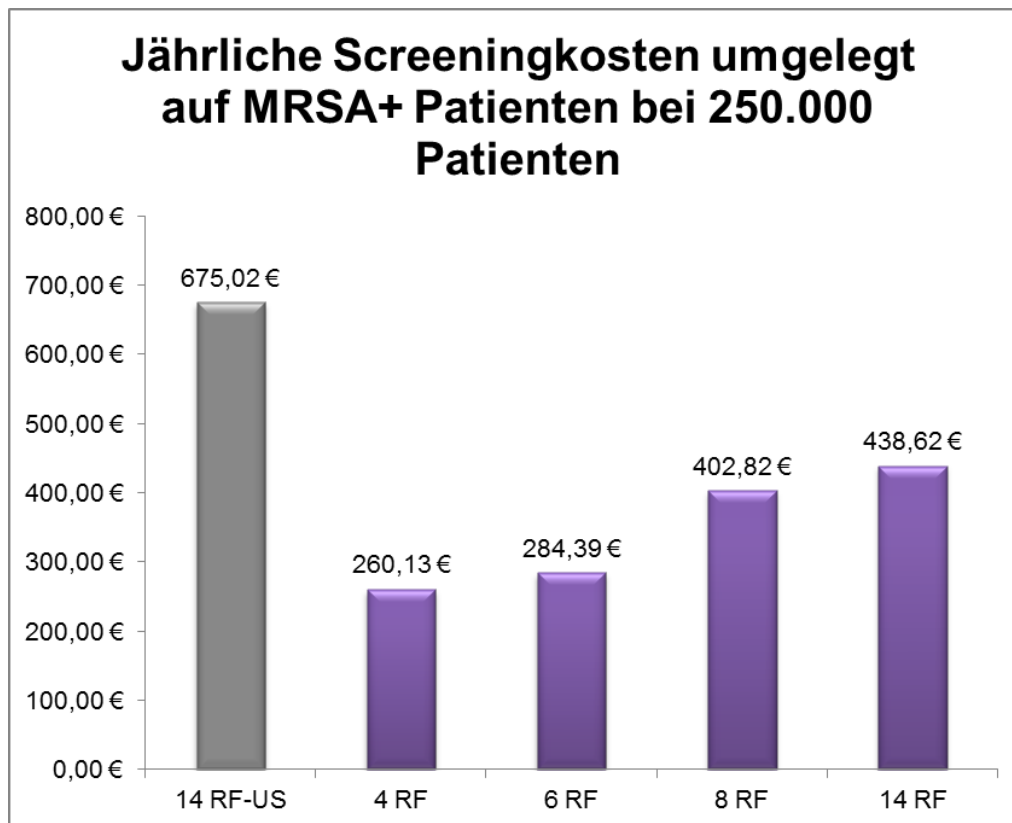


Abbildung 73: Screeningkosten pro MRSA-Patienten - univariate Analyse

Screeningkosten im Verhältnis zu Behandlungskosten

Basierend auf dem Wissen das potentiell 25 % aller MRSA-Besiedelten Patienten ein Risiko für eine Entwicklung einer nosokomialen Infektion haben, und dass eine nosokomiale Infektion in der Folge rund 15.000 Euro an Behandlungskosten verursacht, wurden die initial erhöht scheinenden Screeningkosten ins Verhältnis zu den Kosten gesetzt, die für potentielle nosokomiale Infektionen entstehen würden, welche vorher mittels des Screenings nicht erfasst wurden [37]. Hier zeigt sich ganz eindeutig, dass die teuerste Variante für das Saarland diejenige ist, bei welcher überhaupt kein Screening vorgenommen wird, denn diese verursacht potentielle Behandlungskosten in Höhe von 18.311.250,00 € / Jahr. Weiterhin lässt sich ganz eindeutig ein Zusammenhang erkennen, dass je weniger MRSA-Patienten mittels eines Eingangs-Screenings bei Aufnahme erfasst werden und somit Sanierungs- bzw. kalkulierten Therapiemaßnahmen zuteilwerden können, sich immer höhere potentielle Behandlungskosten ergeben (siehe **Abbildung 74**).

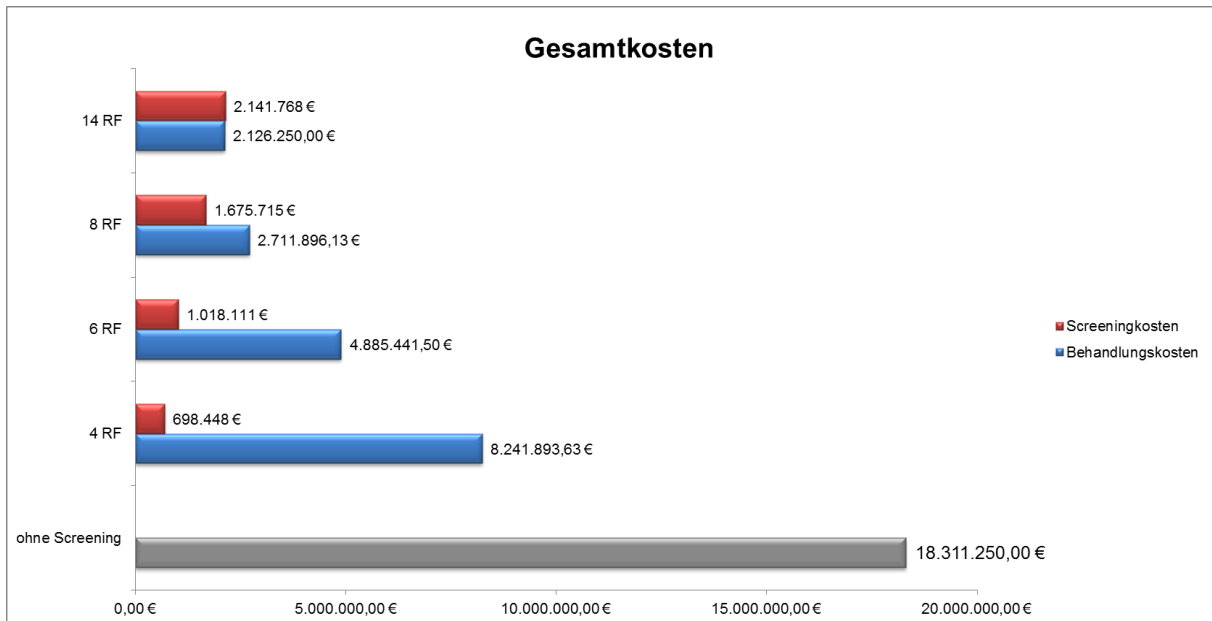


Abbildung 74: Screeningkosten vs. Behandlungskosten - univariate Analyse

Auf unten gezeigtem Säulen-Diagramm (siehe **Abbildung 75**) sind die für die einzelnen Screeningmodelle Einsparpotentiale an Ressourcen und finanziellen Mitteln dargestellt. Vergleichsgrundlage war das unstrukturierte und damit Kosten- und Ressourcen ineffizienteste 14 Risikofaktormodell. Dabei ergeben sich für die einzelnen Modelle Einsparpotentiale von 36,37 % im strukturierten 14 Risiko-Befragungsmodell bis zu 74,83 % im strukturierten 4 Risikofaktormodell. Diese Auswertung berücksichtigt nicht die potentiellen Behandlungskosten, sondern zeigt lediglich einen Vergleich der Screeningkosten auf.

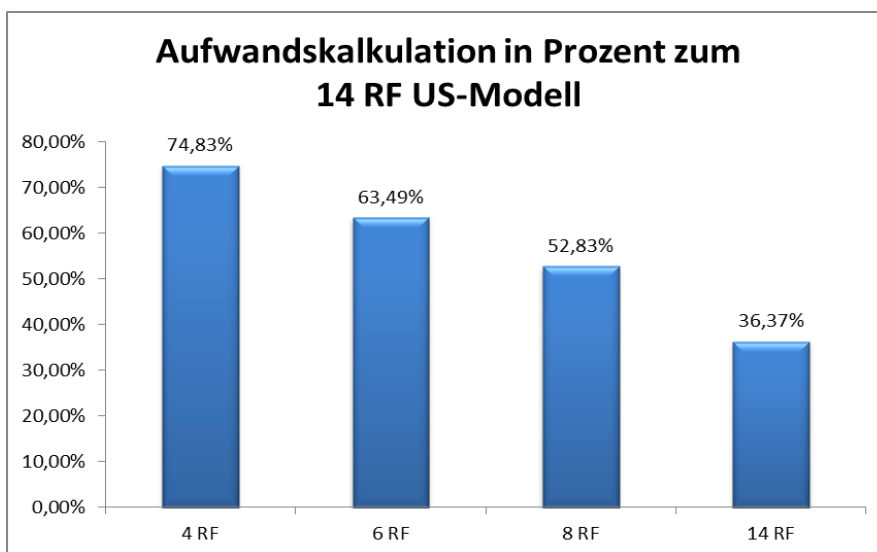


Abbildung 75: Aufwandskalkulation in Prozent - univariate Analyse

Tabelle 8: Kostennutzenrechnung für die univariate Analyse

Rang	Risikofaktor	Risikofaktor Häufigkeit TOTAL	RF- Häufigkeit isoliert	Patienten zu befragen in Abhängigkeit der gestellten Fragen	Kumuliert zu screenende Patienten
0	Patientenmasse	17975		17975	
1	MRSA-Anamnese	450	450	17525	450
2	Hautulcus	816	708	16817	1158
3	Chronische Pflegerbedürftigkeit	1615	1271	15546	2429
4	Seniorenheim	813	209	15337	2638
5	Dialysepflichtigkeit	169	88	15249	2726
6	Liegender Katheter	1199	605	14644	3331
7	Kontakt MRSA	790	566	14078	3897
8	Diabetes mellitus	2847	1843	12235	5740
9	Krankenhaus- aufenthalt	7702	4479	7756	10219
10	Antibiotikatherapie	5179	1543	6213	11762
11	Verlegung Krankenhaus	955	108	6105	11870
12	Brandverletzungen	69	18	6087	11888
13	Kontakt Nutztiere	287	105	5982	11993
14	Kontakt Fleisch	291	85	5897	12078
15	Nicht erfassbar	5897	5897	n/a	17975
Aufwandskalkulation '14RF-US'					
Unstrukturierte Befragung aller 14 Risikofaktoren pro Monat					
Aufwand in Minuten				269625 min.	
Aufwand in Stunden				4494 h	
Aufwandskalkulation '4RF'					
Strukturierte Befragung der 4 wichtigsten Risikofaktoren					
Aufwand in Minuten				67863 min.	
Aufwand in Stunden				1131 h	
Differenz Aufwand zu 14RF-US in Minuten				201762 min.	
Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes				74,83%	
Aufwandskalkulation '6RF'					
Strukturierte Befragung der 6 wichtigsten Risikofaktoren					
Aufwand in Minuten				98449 min.	
Aufwand in Stunden				1641 h	
Differenz Aufwand zu 14RF-US in Minuten				171176 min.	
Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes				63,49%	
Aufwandskalkulation '8RF'					
Strukturierte Befragung der 8 wichtigsten Risikofaktoren					
Aufwand in Minuten				127171 min.	
Aufwand in Stunden				2120 h	
Differenz Aufwand zu 14RF-US in Minuten				142454 min.	
Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes				52,83%	
Aufwandskalkulation '14RF'					
Strukturierte Befragung der 14 Risikofaktoren					
Aufwand in Minuten				171549 min.	
Aufwand in Stunden				2859 h	
Differenz Aufwand zu 14RF-US in Minuten				98076 min.	

Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes	36,37%
Kostenabschätzung	
Kalkulations Basis	
<i>Jährliches Patientenaufkommen in saarl. Kliniken</i>	250000
<i>Patientenaufkommen während des Screenings (KalkulationsBasis)</i>	17975
<i>Relation zur Abschätzung der jährlichen Aufwendungen</i>	13,9
<i>Monatsgehalt Assistenzarzt (incl. Nebenkosten bei 168h Woche)</i>	5500 €/Monat
<i>Stundensatz - Assistenzarzt</i>	32,7 €/Stunde
<i>Monatsgehalt medizin. Personal (incl. Nebenkosten bei 160h Woche)</i>	3400 €/Monat
<i>Stundensatz - medizin. Personal</i>	21,3 €/Stunde
<i>Screening Kosten pro Fall</i>	5,00 €
<i>Kosten pro nosokomiale Infektion</i>	15.000,00 €
<i>AP MRSA</i>	2,18%
<i>Jährliche MRSA+ Patienten</i>	5450
<i>Nicht durch RF erfassbar</i>	10,40%
<i>Nicht durch RF erfassbare Patienten / Jahr</i>	567
PERSONALKOSTEN	
Monatliche Personalkosten für die Screening Modelle	
<i>14RF-US - Assistenzarzt</i>	147.116,82 €
<i>4RF - Assistenzarzt</i>	37.028,42 €
<i>6RF - Assistenzarzt</i>	53.717,21 €
<i>8RF - Assistenzarzt</i>	69.388,94 €
<i>14RF - Assistenzarzt</i>	93.603,13 €
<i>14RF-US - medizin. Personal</i>	95.492,19 €
<i>4RF - medizin. Personal</i>	24.034,81 €
<i>7RF - medizin. Personal</i>	34.867,35 €
<i>8RF - medizin. Personal</i>	45.039,73 €
<i>14RF - medizin. Personal</i>	60.756,94 €
Jährliche Personalkosten für die Screening Modelle (hochgerechnet)	
<i>14RF-US - Assistenzarzt</i>	2.046.130,95 €
<i>4RF - Assistenzarzt</i>	514.998,92 €
<i>6RF - Assistenzarzt</i>	747.110,05 €
<i>8RF - Assistenzarzt</i>	965.075,64 €
<i>14RF - Assistenzarzt</i>	1.301.851,53 €
<i>14RF-US - medizin. Personal</i>	1.328.125,00 €
<i>4RF - medizin. Personal</i>	334.281,12 €
<i>6RF - medizin. Personal</i>	484.942,34 €
<i>8RF - medizin. Personal</i>	626.421,82 €
<i>14RF - medizin. Personal</i>	845.019,99 €
SCREENINGKOSTEN	
Screeningkosten pro Screening Modell	
<i>14RF-US</i>	89.875,00 €
<i>4RF</i>	13.190,00 €
<i>6RF</i>	19.485,00 €

8RF	51.095,00 €	
14RF	60.390,00 €	
Screening Kosten pro Screening Modell (hochgerechnet auf ein Jahr mit Patientenaufkommen 250.000)		
14RF-US - <i>medizin. Personal</i>	1.250.000,00 €	
4RF - <i>medizin. Personal</i>	183.449,24 €	
6RF - <i>medizin. Personal</i>	271.001,39 €	
8RF - <i>medizin. Personal</i>	710.639,78 €	
14RF - <i>medizin. Personal</i>	839.916,55 €	
KOSTENVERTEILUNG		
Jährliche Screeningkosten Summe - Assistenzarzt		
14RF-US	3.296.130,95 €	
4RF	698.448,16 €	
6RF	1.018.111,44 €	
8RF	1.675.715,42 €	
14RF	2.141.768,08 €	
Jährliche Screeningkosten pro Patient bei 250.000 Patienten		
14RF-US	13,18 €	
4RF	2,79 €	
6RF	4,07 €	
8RF	6,70 €	
14RF	8,57 €	
	Jährliche Screeningkosten / MRSA+ Patienten bei 250.000 Patienten	Patienten
14RF-US - <i>Patienten mit nosokomialer Infektion</i>	675,02 €	4883
4RF - <i>Patienten mit nosokomialer Infektion</i>	260,13 €	2685
6RF	284,39 €	3580
8RF	402,82 €	4160
14RF	438,62 €	4883
Behandlungskosten		
Kosten für nicht durch RF detektierbare MRSA+ Patienten		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	2.126.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei kein Screening		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	18.311.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 8RF Modell		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	2.711.896,13 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 6RF Modell		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	4.885.441,50 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 4RF Modell		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	8.241.893,63 €	

4.9.2 2. Ansatz: Betrachtung der multivariaten Analyse

Trefferwahrscheinlichkeit

Basierend auf dem Wissen, dass bei der multivariaten Analyse, welche mit der Berechnungsmethode ‚bedingte logistische Regression‘ durchgeführt wurde, sich insgesamt 7 signifikante unabhängige Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA zeigten, wurde auf Grundlage dieser Ergebnisse ebenfalls eine Berechnung und anschließende Untersuchung durchgeführt, um aufzuzeigen wie hoch die Trefferquote für die Detektion eines MRSA-Patienten mittels dieser 7 Risikofaktoren ist. Dabei wurden auch hier die Risikofaktoren „Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten“ und „Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten“ zu einem Risikofaktor „Krankenhausaufenthalt“, zusammengefasst.

Als Ergebnis zeigte sich, dass mittels dieser 7 unabhängigen signifikanten Risikofaktoren eine Trefferquote von 83,3 % (siehe **Abbildung 76**) für den Erwerb von MRSA möglich ist und dafür lediglich 65,4 % aller Aufnahmepatienten gescreent werden müssten. In unten dargestellter Abbildung ist die kumulierte Trefferquote für einen MRSA Risikofaktor und die dazugehörige kummuliert zu screenende Patientenmasse aufgeführt. Augenscheinlich zeigt sich das optimalste Verhältnis zwischen Screeningaufwand und Trefferquote bei der Betrachtung von 6 Risikofaktoren. Hierfür müssen demzufolge nur 30,9 % aller Aufnahmepatienten gescreent werden und es führt zu einer MRSA-Trefferquote von 65,4 %.

Σ	Risikofaktoren	Trefferquote	Kummuliert zu screenende Patienten (von 17975 Patienten)
1	MRSA-Anamnese = A	17,9 %	2,5 %
2	A + Hautulcus = B	30,9 %	6,4 %
3	B + Liegender Katheter = C	41,1 %	11,9 %
4	C + Diabetes mellitus = D	53,1 %	24,3 %
5	D + Chronische Pflegebedürftigkeit = E	64,0 %	28,0 %
6	E + Kontakt MRSA = F	66,7 %	30,9 %
7	F + Krankenhausaufenthalt = G	83,3 %	65,4 %
Andere Faktoren(n=7)			

Abbildung 76: 53 % Trefferquote - MV - GP

Kosten-Nutzenrechnung

Basierend auf diesem Ausgangspunkt, wurde für die multivariate Analyse eine Kosten-Nutzenrechnung durchgeführt, welche ein Fragemodell mit den ersten sechs

unabhängig signifikanten Risikofaktoren darstellt und als Vergleich ein sieben Risikofaktoren-Fragemodell, welches alle signifikanten Risikofaktoren der multivariaten Analyse enthält und sich somit von der univariaten Analyse klar abgrenzt, da diese ebenfalls nicht signifikante Risikofaktoren enthält. Grundlage dieses Screeningansatzes ist auch hier, dass mit der Befragung des häufigsten Risikofaktors angefangen wird und sobald eine Frage bejaht wird, also das Vorliegen eines Risikofaktors bestätigt wird, sich eine mikrobiologische Abstrichuntersuchung anschließt und die Befragung des Patienten damit beendet wird.

Auf dem unten abgebildeten Balkendiagramm, (siehe **Abbildung 77**) wurde die Aufwandskalkulation in Stunden für das 6 Risikofaktormodell und das 7 Risikofaktormodell im Vergleich dargestellt. Kalkulationsbasis war auch hier 1 Minute Befragungszeit pro Risikofaktor. Somit ergibt sich ein Zeitaufwand von 1578 h im 6 Risikofaktormodell zu 1785 h im 7 Risikofaktormodell. Der minimal erniedrigte Zeitaufwand in dem hier beschriebenen 6 Faktormodell zu dem oben bereits unter der Aufwandskalkulation der univariaten Analyse erläuterten Risikofaktorenmodell basiert darauf, dass in diesem Screening-Ansatz eine andere Reihenfolge der Risikofaktoren zu Grunde liegt, nämlich sortiert nach dem Odds Ratio-Wert, der sich aus der bedingten logistischen Regression ergibt. Hinter diesen Risikofaktoren verbirgt sich ein geringeres Patientenaufkommen und somit erklärt sich der geringere Zeitaufwand.

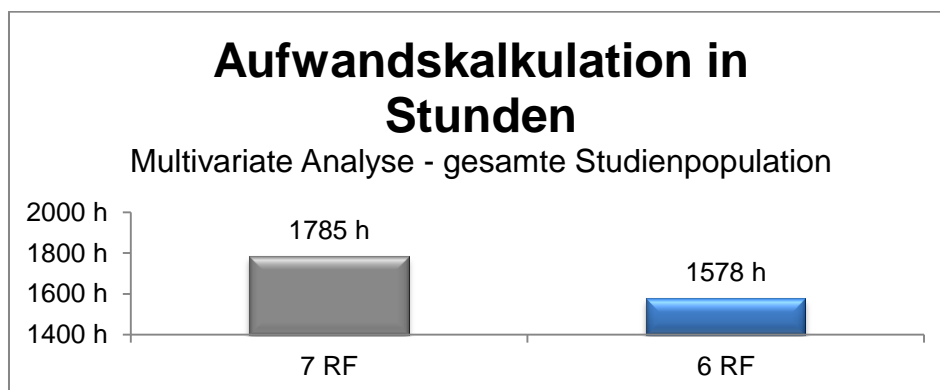


Abbildung 77: Aufwand in Stunden - MV - GP

Des Weiteren wurden auch hier für jedes Screeningmodell die jährlichen Screeningkosten errechnet. Kalkulationsbasis war der Stundenlohn eines Assistenzarztes mit 32,70 Euro brutto. Diese Screeningkosten setzen sich bei diesen beiden Modellen einerseits aus der benötigten Zeit für die Befragung und den sich damit ergebenden Kosten für den Zeitaufwand zusammen, andererseits durch die anfallenden Kosten für die mikrobiologische Laboruntersuchung. Kalkulationsbasis

waren 5 Euro pro mikrobiologische Diagnostik. Damit ergibt sich ein etwa um 37,2 % höhere Kostenaufwand mit 1.517.411 Euro im 7 Risikofaktormodell zu 1.105.100 Euro im 6 RF-Modell (siehe **Abbildung 78**).

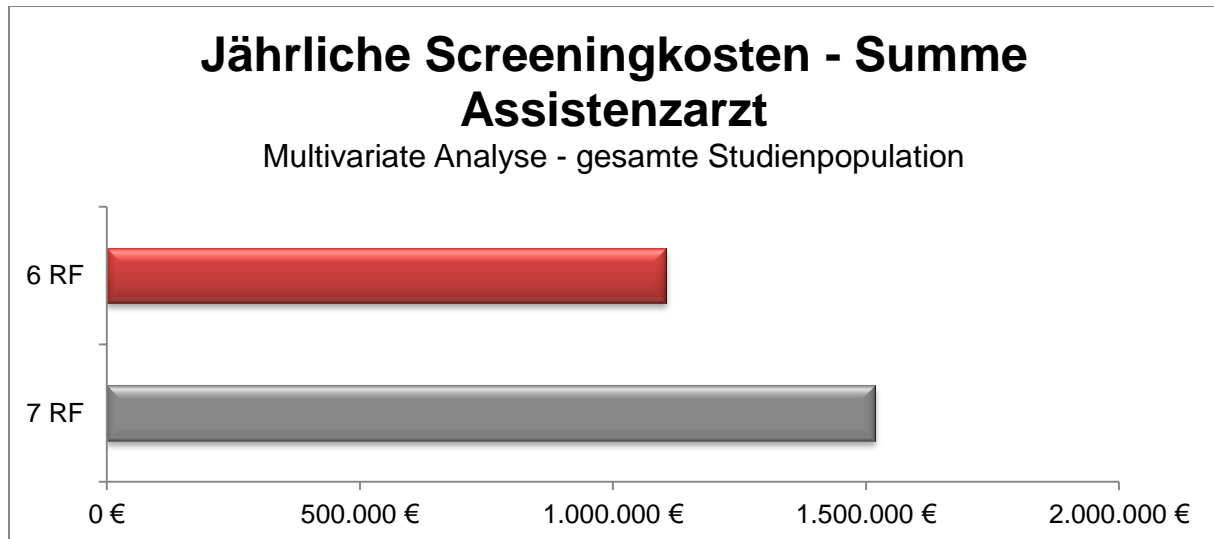


Abbildung 78: Jährl. Screeningkosten 6 RF- und 7 RF-Model - MV - GP

Auf unten abgebildetem Diagramm (siehe **Abbildung 79**) wurden die jährlichen Screeningkosten umgelegt auf einen einzelnen Patienten dargestellt. Somit ergibt sich bei 436 detektierten MRSA-Patienten und dem Wissen das 10,4 % aller - Patienten nicht durch einen einzigen Risikofaktor zu erfassen sind eine monatliche MRSA-Fall-Zahl von 567 MRSA-Patienten, die nicht mittels eines einzigen Risikofaktors zu erfassen sind. Auf das Jahr hochgerechnet bei einem Aufkommen von 250.000 stationären Aufnahmen, macht dies eine MRSA-Zahl von 5450 pro Jahr. Abzüglich der 10,4 %, die nicht mittels eines einzelnen Risikofaktors zu erfassen sind, ergibt sich somit eine MRSA-Patienten-Zahl von 3257 für das 7 Risikofaktorenmodell und von 4068 MRSA-Patienten für das 6 Risikofaktormodell. Die Screening-Kosten für einen einzelnen Patienten variieren somit zwischen 4,42 Euro im 6 Faktor-Modell bis hin zu 6,07 Euro im 7 Risikofaktormodell.

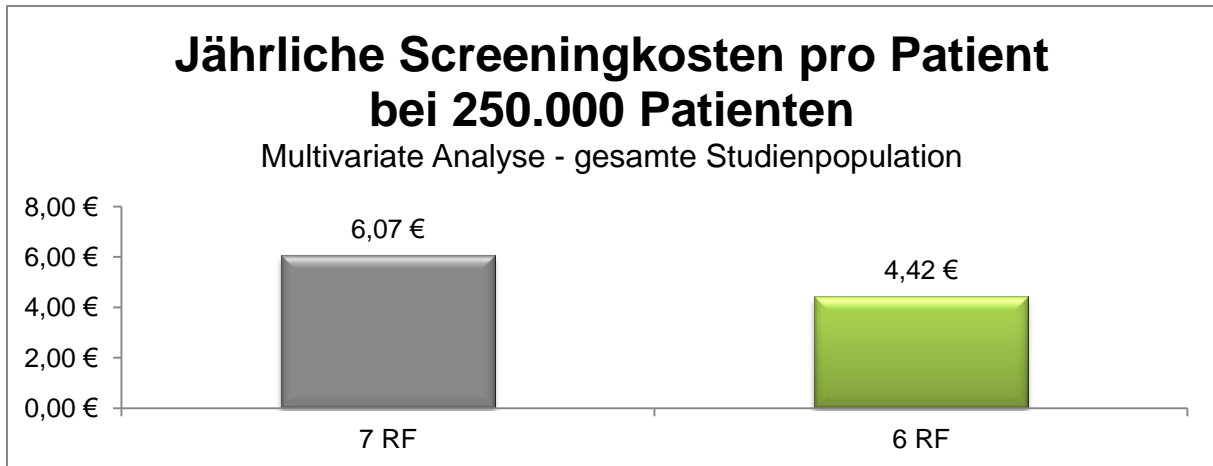


Abbildung 79: Screeningkosten/Patient - MV - GP

Auf folgender Abbildung (siehe **Abbildung 80**) sind die jährlichen Screeningkosten umgelegt auf einen einzelnen MRSA-Patienten. Hier gelten die gleichen Berechnungsgrundlagen, welche bereits unter den jährlichen Screeningkosten ausführlich aufgeführt wurden. Das 6 Risikofaktorenmodell führt zur Erfassung von 3488 MRSA-Patienten, und das 14 Risikofaktorenmodelle zur Detektion von 4883 MRSA-Patienten. Somit ergeben sich Screening-Kosten für einen einzelnen MRSA-Patienten die zwischen 339,30 Euro und 373,01 Euro liegen.

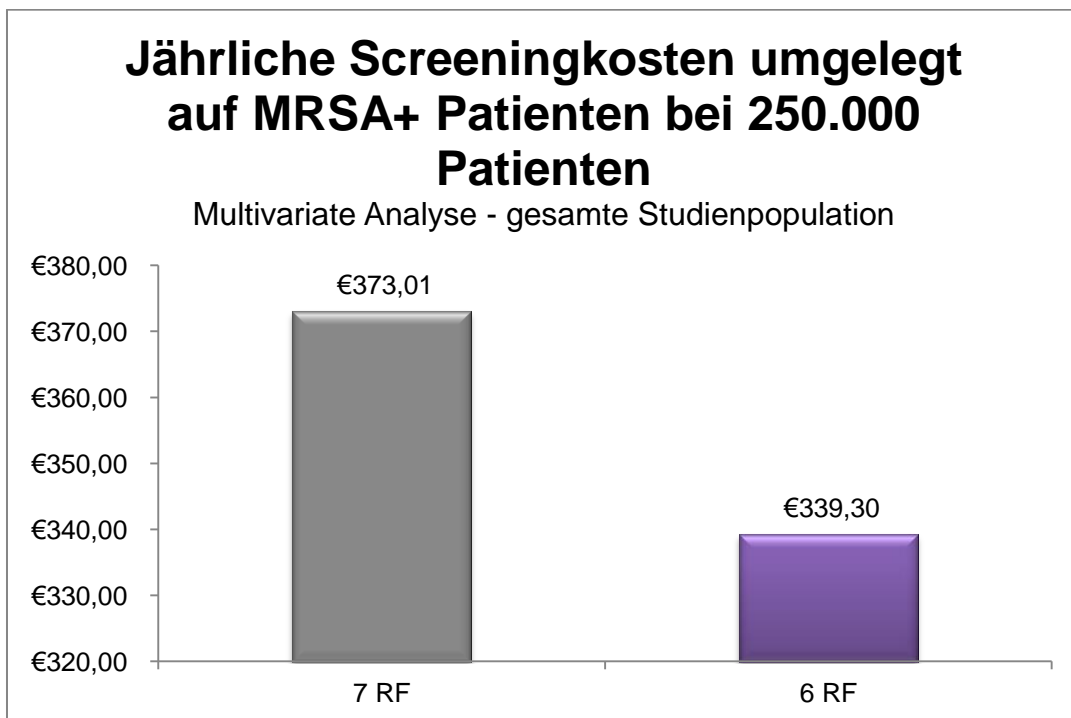


Abbildung 80: Screeningkosten für einen MRSA-Patienten - MV - GP

Basierend auf dem Wissen das potentiell 25 % aller MRSA besiedelten Patienten ein Risiko haben für eine Entwicklung einer nosokomialen Infektion und das eine nosokomiale Infektion 15.000 Euro kostet [37], wurden auch hier die initial erhöht scheinenden Screeningkosten ins Verhältnis zu den Kosten gesetzt, die entstehen würden, für potentielle nicht detektierte MRSA-Patienten und damit die Entwicklung von nosokomialen Infektionen, die vorher mittels eines Eingangs-Screenings nicht erfasst wurden. Hier zeigt sich ganz eindeutig, dass die teuerste Variante für das Saarland die ist, wenn überhaupt kein Screening durchgeführt wird, denn dies verursacht potentielle Behandlungskosten für nosokomiale Infektionen in Höhe von 18.311.250,00 € (siehe **Tabelle 9**). Weiterhin lässt sich erkennen, dass je weniger MRSA-Patienten mittels eines Screenings bei Aufnahme erfasst werden und somit einer Sanierungs- bzw. kalkulierten Therapiemaßnahme zu Teil werden, sich immer höhere Behandlungskosten ergeben (siehe **Abbildung 81**).

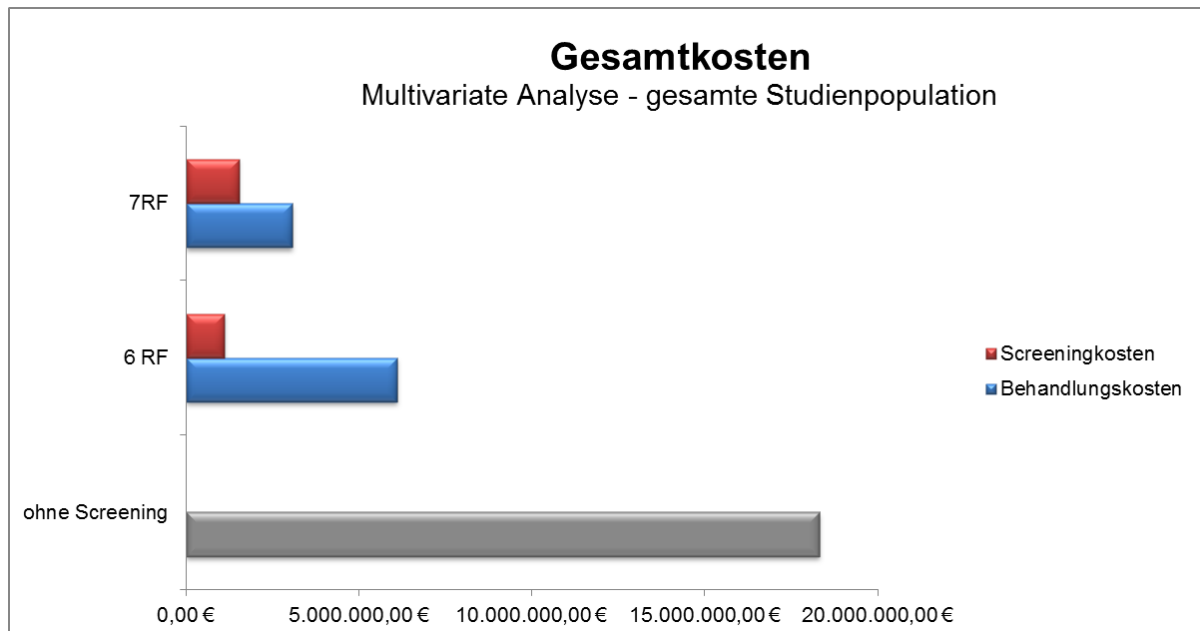


Abbildung 81: Screeningkosten versus Behandlungskosten - MV - GP

Tabelle 9: Kosten-Nutzenrechnung - MV - gesamte Studienpopulation

Rang	Risikofaktor	Risikofaktor Häufigkeit TOTAL	RF-Häufigkeit isoliert	Patienten zu befragen in Abhängigkeit der gestellten Fragen	Kummuliert zu screenende Patienten
0	Patientenmasse	-17975		17975	
1	MRSA-Anamnese	450	450	17525	450
2	Hautulcus	816	708	16817	1158

3	Liegender Katheter	1199	983	15834	2141
4	Diabetes mellitus	2847	2232	13602	4373
5	Chronische Pflegebedürftigkeit	1615	664	12938	5037
6	Kontakt MRSA	790	521	12417	5558
7	Krankenhausaufenthalt	7702	4574	7843	10132
8	Nicht erfassbar	7843	7843	n/a	17975
Aufwandskalkulation '7RF'					
(Strukturierte Befragung der 7 Risikofaktoren und 83,3 % Trefferquote pro Monat)					
Aufwand in Minuten				107108 min.	
Aufwand in Stunden				1785 h	
Aufwandskalkulation '6RF'					
(Strukturierte Befragung der 6 wichtigsten Risikofaktoren mit 66,7 % Trefferquote pro Monat)					
Aufwand in Minuten				94691 min.	
Aufwand in Stunden				1578 h	
Differenz Aufwand zu 7RF in Minuten				12417 min.	
Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes				11,59%	
Kostenabschätzung					
Kalkulations Basis					
<i>Jährliches Patientenaufkommen in saarl. Kliniken</i>				250000	
<i>Patientenaufkommen während des Screenings (KalkulationsBasis)</i>				17975	
<i>Relations zur Abschätzung der jährlichen Aufwendungen</i>				13,9	
<i>Monatsgehalt Assistenzarzt (incl. Nebenkosten bei 168h Woche)</i>				5500 €/Monat	
<i>Stundensatz - Assistenzarzt</i>				32,7 €/Stunde	
<i>Monatsgehalt medizin. Personal (incl. Nebenkosten bei 160h Woche)</i>				3400 €/Monat	
<i>Stundensatz - medizin. Personal</i>				21,3 €/Stunde	
<i>Screening Kosten pro Fall</i>				5,00 €	
<i>Kosten pro nosokomiale Infektion</i>				15.000,00 €	
<i>AP MRSA</i>				2,18%	
<i>Jährliche MRSA+ Patienten</i>				5450	
<i>Nicht durch RF erfassbar</i>				10,40%	
<i>Nicht durch RF erfassbare Patienten / Jahr</i>				567	
PERSONALKOSTEN					
Monatliche Personalkosten für die Screening Modelle					
<i>6RF - Assistenzarzt</i>				51.666,72 €	
<i>7RF - Assistenzarzt</i>				58.441,87 €	
<i>6RF - medizin. Personal</i>				33.536,40 €	
<i>7RF - medizin. Personal</i>				37.934,08 €	
Jährliche Personalkosten für die Screening Modelle (hochgerechnet)					
<i>6RF - Assistenzarzt</i>				718.591,33 €	
<i>7RF - Assistenzarzt</i>				812.821,49 €	
<i>6RF - medizin. Personal</i>				466.431,10 €	

<i>7RF - medizin. Personal</i>	527.595,04 €	
SCREENINGKOSTEN		
Screeningkosten pro Screening Modell		
<i>6RF</i>	27.790,00 €	
<i>7RF</i>	50.660,00 €	
Screeningkosten pro Screening Modell (hochgerechnet auf ein Jahr mit Patientenaufkommen 250.000)		
<i>6RF - medizin. Personal</i>	386.509,04 €	
<i>7RF - medizin. Personal</i>	704.589,71 €	
KOSTENVERTEILUNG		
Jährliche Screeningkosten Summe - Assistenzarzt		
<i>6RF</i>	1.105.100,37 €	
<i>7RF</i>	1.517.411,20 €	
Jährliche Screeningkosten pro Patient bei 250.000 Patienten		
<i>6RF</i>	4,42 €	
<i>7RF</i>	6,07 €	
	Jährliche Screeningkosten umgelegt auf MRSA+ Patienten bei 250.000 Patienten	Patienten
<i>6RF</i>	339,30 €	3257
<i>7RF</i>	373,01 €	4068
Behandlungskosten		
Kosten für nicht durch RF detektierbare MRSA+ Patienten		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	2.126.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei kein Screening		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	18.311.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 7RF Modell		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	3.057.978,75 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 6RF Modell		
<i>mit nosokomialer Infektion</i>	6.097.646,25 €	

4.9.3 3. Ansatz: Screening unter Einbeziehung der Altersstruktur

Als Ergänzung zu der im Abschnitt 4.9.3.2 dargestellten Kosten-Nutzenrechnung der multivariaten Analyse über die gesamte Studienpopulation, wurde eine Analyse und

Betrachtung der gesamten Studienpopulation - und im Speziellen - der MRSA positiven Patienten, auf deren Altersverteilung sowie Häufung von stationären Patientenaufnahmen und positiven MRSA-Befunden in Abhängigkeit von deren Altersjahren durchgeführt, in Hinsicht auf eine Optimierung der Trefferwahrscheinlichkeit für MRSA besiedelten Patienten und gleichzeitiger Effizienzsteigerung der Kosten-Nutzeneffektivität der bereits oben beschriebenen Screeningmodelle mittels der 6 und 7 unabhängig signifikanten Risikofaktoren. Dazu wurden die beiden bereits oben vorgestellten Alterspyramiden der gesamten Studienpopulation und der MRSA-positiven Patienten miteinander verglichen (siehe **Abbildung 13** und **Abbildung 14**).

Bei beiden Grafiken zeigt sich der steilste Anstieg hinsichtlich der Aufnahme von stationären Patienten und damit auch gleichzeitig Nachweis von MRSA-positiven Patienten ab dem Jahrgang 1970 und älter. In den Jahrgängen jünger als 1970 wurden hingegen weniger Patienten stationär aufgenommen und es wurden in diesen Jahrgängen auch weniger MRSA-Patienten mittels des einmonatigen Prävalenzscreenings detektiert. Auf Grundlage dieser Erkenntnis wurde eine neue Berechnung und Analyse der Daten durchgeführt. Es zeigte sich, dass unter Berücksichtigung dieser Altersgrenze eine Reduktion der zu befragenden Patienten von 17975 Patienten auf 13795 Patienten zu erreichen ist. Dies macht einen Anteil von rund 25 % aller stationären Patientenaufnahmen aus. Als Konsequenz dieser Reduktion werden 9 % aller MRSA positiven Patienten nicht erfasst. In Zahlen ausgedrückt heißt das, von 384 positiven Patienten für einen Monat würden maximal 351 mittels dieses Screeningansatzes erfasst werden können. Dies stellt unter dem Aspekt der zu investierenden initialen Screeningkosten und der für dieses Modell entstehenden potentiellen Behandlungskosten für nicht detektierte MRSA-Patienten mittels eines Aufnahmescreenings die Kosten- und Ressourceneffektivste Methode dar (siehe **Tabelle 10**). Dies wird noch näher in der weiter unten aufgeführten Kosten-Nutzen-Rechnung für dieses Modell verdeutlicht (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 10: Vergleich Screening Aller versus Jahrgänge ab 1970

Summe Patienten insgesamt	17975
Summe MRSA +	384
TErg bis 1970 Summe der Patienten	13795
TErg bis 1970 Summe MRSA+	351

4.9.3.1 Beschreibung der ausgewählten Alterspopulation (Jahrgänge 1970-1901)

Insgesamt wurden in dieser Jahrgangsspanne von 1970 - 1901 13.795 Patienten registriert. Mit dieser Spanne wird insgesamt eine Altersbreite von 69 Jahren betrachtet. Der jüngste Patient ist 41 Jahre alt und der älteste 110 Jahre. Das Durchschnittsalter dieser Population liegt bei 67,49 Jahren. Der Median (siehe **Tabelle 11**) liegt bei 69 Jahren und das 25 % und 75 % Quartil liegen bei 57 Jahren und 78 Jahren.

Tabelle 11: Patientenpopulation von 1970 - 1901

Gesamtmenge	Jahre
Altersspanne	69
Alter Min	41
Alter Max	110
Median	69
75 % Quartil Alter	78
25 % Quartil Alter	57
Durchschnittsalter	67,49

Innerhalb dieser Jahrgangsspanne wurde auch das MRSA-Kollektiv genau analysiert und betrachtet. Auch hier wird eine Altersspanne von knapp 67 Jahren betrachtet. Der jüngste MRSA-Patient innerhalb dieses Betrachtungszeitraumes ist 43 Jahre alt und der älteste 110 Jahre. Das Durchschnittsalter innerhalb des MRSA-Patienten-Kollektiv liegt mit 74,01 Jahren höher als das der gesamten Alterspopulation von 1970-1901 (siehe **Tabelle 12**).

Tabelle 12: MRSA-Kollektiv ab 1970

MRSA+	Jahre
Altersspanne	67
Alter Min	43
Alter Max	110
Durchschnittsalter	74,01

Zur Berechnung der Trefferwahrscheinlichkeit von MRSA innerhalb dieser Jahrgangsspanne wurde eine vollständige Neuberechnung des relativen Risikos für jeden einzelnen Risikofaktor durchgeführt. Diese prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit welcher jeder einzelne Faktor für den Erwerb von MRSA behaftet ist, ist in unten stehender Tabelle dargestellt (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Relatives Risiko für die Jahrgänge 1970 - 1901

1970-1901	%
MRSA-Anamnese	16,75 %
Hautulcus	10,80 %
Dialysepflichtigkeit	8,86 %
Chronische	8,86 %
Seniorenheim	8,29 %
Liegender Katheter	7,00 %
Kontakt MRSA	6,03 %
Diabetes mellitus	4,32 %
Antibiotikatherapie	3,48 %
KH-Aufenthalt	3,48 %
Verlegung Krankenhaus	2,64 %
Brandverletzungen	2,00 %
Kontakt Nutztiere	1,52 %
Kontakt Fleisch	0,98 %

4.9.3.2 Multivariate-Analyse für die Jahrgänge 1901 - 1970

Im Einklang mit der multivariaten Analyse aus Abschnitt 4.9.2 wurde nun über dieses ermittelte Kollektiv eine neue multivariate Analyse mittels einer bedingten logistischen Regression durchgeführt. Diese Analyse ergab keine Unterschiede in Hinsicht auf die Reihenfolge der betrachteten Risikofaktoren sowie marginale Unterschiede in den Odds Ratio Werten und Konfidenzintervallen (positive Bestätigung und Kontrolle der ermittelte Signifikanzen aus der multivariaten Analyse über die gesamte Studienpopulation). Somit konnte auch hier die Rangfolge der Risikofaktoren der gesamten Studienpopulation gewählt werden. Die Größenverhältnisse des Odds Ratio Wertes sehen Sie absteigend sortiert in bereits oben unter Punkt 4.8.4 aufgeführter Tabelle (siehe **Tabelle 6**).

Diese Reihenfolge, der oben aufgeführten Risikofaktoren, ist die Basis für eine weitere Berechnung der Trefferwahrscheinlichkeit bei der Abfrage von 6 bzw. 7 unabhängig signifikanter Risikofaktoren, welche sich mittels dieser multivariaten Analyse, unter Berücksichtigung einer Altersgrenze, ergeben haben. Diese Anzahl an Risikofaktoren wurde zum besseren Vergleich mit dem bereits vorher unter Punkt

4.9.2 aufgeführten Screeningmodell ausgewählt. Es zeigte sich, dass bei Abfrage von 6 unabhängig signifikanten Risikofaktoren eine Trefferwahrscheinlichkeit von 56,0 % gegeben ist. Hierfür müssen insgesamt nur 37,7 % aller Aufnahmepatienten gescreent werden.

Zusätzlich wurde noch eine Betrachtung der Trefferwahrscheinlichkeit versus Screeningaufwand für die mittels multivariater Analyse detektierten 7 signifikanten Risikofaktoren durchgeführt. Bei dieser Analyse zeigte sich, dass insgesamt 53,01 % aller Patienten gescreent werden müssen, bei einer um 3,5 % höheren Trefferquote für MRSA, 59,59 % (siehe **Tabelle 14**).

Die Risikofaktoren „Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten“ und „Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten“ wurden ebenfalls zu einem Risikofaktor „Krankenhausaufenthalt“, zusammengefasst und gingen auch nur als ein Faktor in die Berechnung des Zeit-Kontingents mit ein. Denn bei der Kalkulation mit 1 Minute Befragungszeit pro Risikofaktor ist mit der Frage ob in der Vergangenheit ein KH-Aufenthalt vorlag schon beide Faktoren mit berücksichtigt.

Somit liegen die Trefferwahrscheinlichkeiten für die Jahrgänge 1970-1901 etwas niedriger, als bei Befragung 6 unabhängig signifikanter Risikofaktoren ohne Beachtung einer Altersgrenze. Diese liegt bei 66,7 % und 30,9 % zu screenender Aufnahmepatienten.

Tabelle 14: Trefferwahrscheinlichkeit: Jahrgänge 1970 und älter

Risikofaktor	Relatives Risiko	Normiert	Kummuliert
MRSA-Anamnese	16,75 %	17,44 %	17,44 %
Hautulcus	10,80 %	11,25 %	28,69 %
Liegender Katheter	7,00 %	7,28 %	35,97 %
Diabetes Melitus	4,32 %	4,49 %	40,47 %
Chronische Pflegebedürftigkeit	8,86 %	9,22 %	49,69 %
Kontakt MRSA	6,03 %	6,28 %	55,97 %
Krankenhausaufenthalt	3,48 %	3,62 %	59,59 %

4.9.3.3 Relative Risikofaktorhäufigkeit von Untergruppen

Zur Vervollständigung der Auswertung wurde die Berechnung der relativen Risikofaktorhäufigkeit für positive MRSA-Patienten für die Jahrgangsspanne von 1970-1901 in Untergruppen unterteilt. Dabei wurde die gesamte Jahrgangsspanne von 1970-1901 anhand der Quartil- und Median-Ergebnisse in 4 gleichgroße Altersspannenabschnitte separiert und für diese auch jeweils einzeln eine Berechnung der relativen Risikofaktorhäufigkeit durchgeführt. Die Jahrgänge teilen sich wie folgt auf:

- Jahrgänge 1970 - 1954,
- Jahrgänge 1955 – 1942,
- Jahrgänge 1943 - 1933,
- und von 1934 - 1901.

Es zeigte sich, dass die Reihenfolge und damit die Wichtigkeit der einzelnen Risikofaktoren in diesen Betrachtungsgruppen stark untereinander variieren. Die einzige Gemeinsamkeit die sich konstant über alle Gruppen hinweg zeigt, ist das die „bekannte MRSA-Anamnese“ der wichtigste und häufigste Risikofaktor in allen Gruppen ist, jedoch mit einer unterschiedlichen Gewichtung mittels des relativen Risikos behaftet.

Eine Einzelbetrachtung der gewählten Zeiträume hinsichtlich einer Kosten-Nutzenrechnung blieb jedoch aus, denn es zeigte sich ganz offensichtlich, dass unabhängig der betrachteten Gruppen mindestens 6 Risikofaktoren abgefragt werden müssen um eine Trefferwahrscheinlichkeit für den Erwerb von MRSA von über 50 % zu erlangen, aber mit der Inkaufnahme von mehr nicht detektierten MRSA-Patienten und damit Erhöhung der potentiellen Kosten für die Behandlung von nosokomialen Infektionen und das weiter bestehende Problem der MRSA-Belastung in den einzelnen Kliniken. Diese natürlich initial niedrig erscheinenden Screeningkosten für diese Modelle würden bei weitem nicht dem Sachverhalt gerecht der entsteht aufgrund höherer Folgekosten für nosokomiale Infektionen und des konstant weiter bestehenden Problems der MRSA-Last im Saarland. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde nur für die gesamte Jahrgangsspanne von 1970-1901 eine Kosten-Nutzenrechnung aufgestellt (siehe **Tabelle 15** und **Tabelle 16**).

Tabelle 15: Relative Risikofaktorhäufigkeit für einzelne Jahrgangsgruppen

X.1 1970-1954		X.2 1954-1942	
MRSA-Anamnese	7,50 %	MRSA-Anamnese	19,35 %
Hautulcus	5,51 %	Hautulcus	13,55 %
Chronische	4,04 %	Chronische	11,11 %
Dialysepflichtigkeit	4,00 %	Seniorenheim	8,74 %
Kontakt MRSA	2,63 %	Dialysepflichtigkeit	8,70 %
Liegender Katheter	2,29 %	Brandverletzungen	7,69 %
Diabetes mellitus	2,14 %	Kontakt MRSA	5,52 %
Antibiotikatherapie	2,13 %	Liegender Katheter	5,39 %
Seniorenheim	1,85 %	Diabetes mellitus	4,47 %
Kontakt Fleisch	1,68 %	KH- Aufenthalt	3,34 %
KH- Aufenthalt	1,58 %	Antibiotikatherapie	2,68 %
Verlegung Krankenhaus	1,16 %	Verlegung Krankenhaus	2,44 %
Kontakt Nutztiere	1,15 %	Kontakt Fleisch	1,52 %
Brandverletzungen	0,00 %	Kontakt Nutztiere	0,00 %

Tabelle 16: Relative Risikofaktorhäufigkeit für einzelne Jahrgangsgruppen

X.3 1942-1933		X.4 1933-1901	
MRSA-Anamnese	20,42 %	MRSA-Anamnese	18,37 %
Kontakt MRSA	13,22 %	Dialysepflichtigkeit	12,00 %
Hautulcus	12,80 %	Hautulcus	9,82 %
Seniorenheim	11,73 %	Kontakt Nutztiere	9,52 %
Chronische	10,90 %	Liegender Katheter	9,00 %
Liegender Katheter	7,26 %	Chronische	8,06 %
Dialysepflichtigkeit	6,52 %	Kontakt MRSA	8,00 %
Diabetes mellitus	3,99 %	Seniorenheim	7,71 %
Antibiotikatherapie	3,95 %	Antibiotikatherapie	6,27 %
KH- Aufenthalt	3,59 %	KH- Aufenthalt	5,32 %
Verlegung Krankenhaus	2,54 %	Diabetes mellitus	4,89 %
Kontakt Nutztiere	2,33 %	Verlegung Krankenhaus	3,93 %
Kontakt Fleisch	0,00 %	Kontakt Fleisch	0,00 %
Brandverletzungen	0,00 %	Brandverletzungen	0,00 %

4.9.3.4 Kosten-Nutzenrechnung für die Jahrgänge von 1970-1901

In der nun folgenden Kosten-Nutzenrechnung werden zwei Screeningvarianten miteinander verglichen.

Screeningansätze:

Ansatz 1:

Befragung mittels 7 unabhängig signifikanter Risikofaktoren unter Berücksichtigung einer Altersstruktur (Screening der Jahrgänge 1970 und älter)

Ansatz 2:

Befragung mittels 6 unabhängig signifikanter Risikofaktoren unter Berücksichtigung einer Altersstruktur (Screening der Jahrgänge 1970 und älter)

Aufwandskalkulation:

Basierend auf diesen oben aufgeführten Screeningansätzen, wurde für diese beiden Modelle eine Aufwandskalkulation aufgestellt.

Grundlage dieser aufgeführten Screeningstrategien ist weiterhin, dass man mit der Befragung des häufigsten Risikofaktors beginnt und sobald eine Frage mit „Ja“ beantwortet wird, also das Vorliegen eines Risikofaktors bestätigt wird, sich eine mikrobiologische Abstrichuntersuchung anschließt und die Befragung des Patienten somit beendet werden kann. Auf dem unten abgebildeten Balkendiagramm (siehe **Abbildung 82**) wurde die Aufwandskalkulation in Stunden für das 6 Risikofaktormodell und das 7 Faktormodell im Vergleich dargestellt. Kalkulationsbasis war auch hier 1 Minute Befragungszeit pro Risikofaktor. Es ergibt sich ein Zeitaufwand von 1181 h im 6 Risikofaktormodell zu 1298 h in dem 7 Risikofaktormodell.

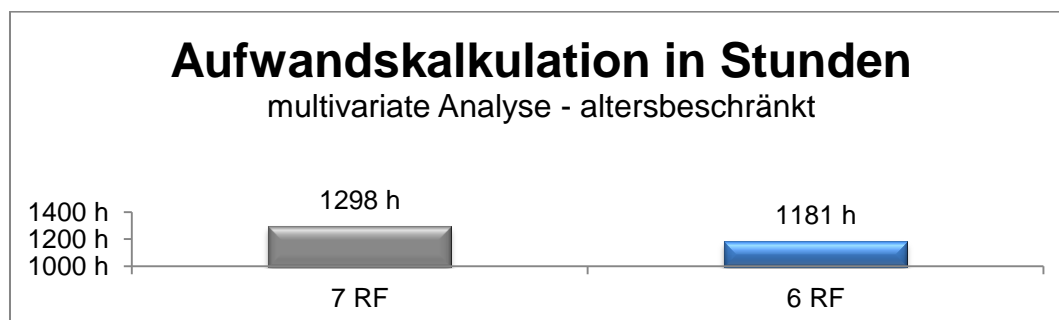


Abbildung 82: Aufwandskalkulation in Stunden - MV - AG

Jährliche Screeningkosten

Weiterhin wurden wiederum die jährlichen Screeningkosten für die einzelnen Modelle berechnet. Kalkulationsbasis ist der angenommene Stundenlohn eines Assistenzarztes mit 32,70 Euro, bei einem monatlichen Einkommen von 5500 Euro brutto. Die gesamte Berechnung ist im Detail auch ausführlich aus der unten aufgeführten Tabelle ersichtlich (siehe **Tabelle 17**).

Die Screeningkosten setzen sich bei diesen beiden Modellen einerseits aus den Befragungskosten und andererseits den Kosten für die mikrobiologische Laboruntersuchung zusammen. Kalkulationsbasis war auch hier pro mikrobiologische Diagnostik 5 Euro. Im Vergleich zeigt sich ein um etwa 20 % so hoher Kostenaufwand mit 1.253.634,48 Euro im 7 Risikofaktormodell zu knappen 1.008.845,09 Euro im 6 RF-Modell (siehe **Abbildung 83**).

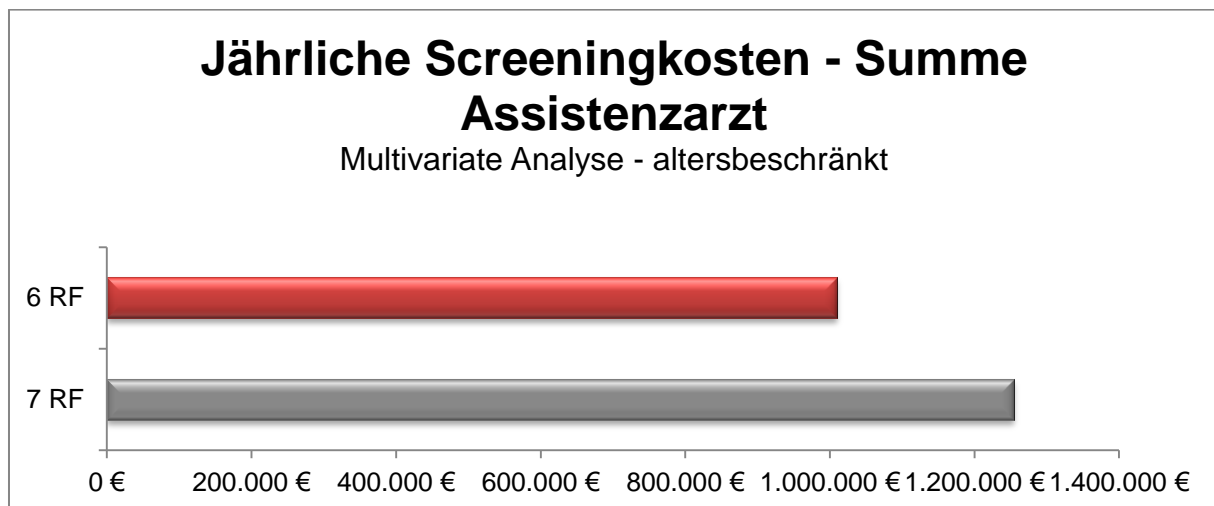


Abbildung 83: Jährliche Screeningkosten - MV - AG

Jährliche Screeningkosten umgelegt auf einen einzelnen Patienten:

Auf unten abgebildetem Diagramm (siehe **Abbildung 84**) wurden die jährlichen Screeningkosten umgerechnet auf einen einzelnen Patienten. Rechengrundlage war auch hier eine Aufnahme-Prävalenz von MRSA von 2,18 / 100 Aufnahmen. Basierend auf dieser Tatsache errechnet sich bei 436 detektierten MRSA-Patienten innerhalb eines Monats eine jährliche Fallzahl an MRSA-Patienten von 5.450. Innerhalb dieser betrachteten Jahrgänge liegt die Prozentzahl für nicht mittels mindestens eines einzelnen Risikofaktors zu detektierten MRSA-Patienten bei ebenfalls 10,4 %. Daraus ergeben sich hochgerechnet für das ganze Jahr im 6 Risikofaktormodell 2733 MRSA-Patienten und im 7 Risikofaktormodell 2910 MRSA-Patienten.

Die Screening-Kosten für einen einzelnen Patienten variieren somit zwischen 4,04 Euro im günstigsten 6 Faktor-Modell bis hin zu 5,01 Euro im 7 Faktor-Modell.

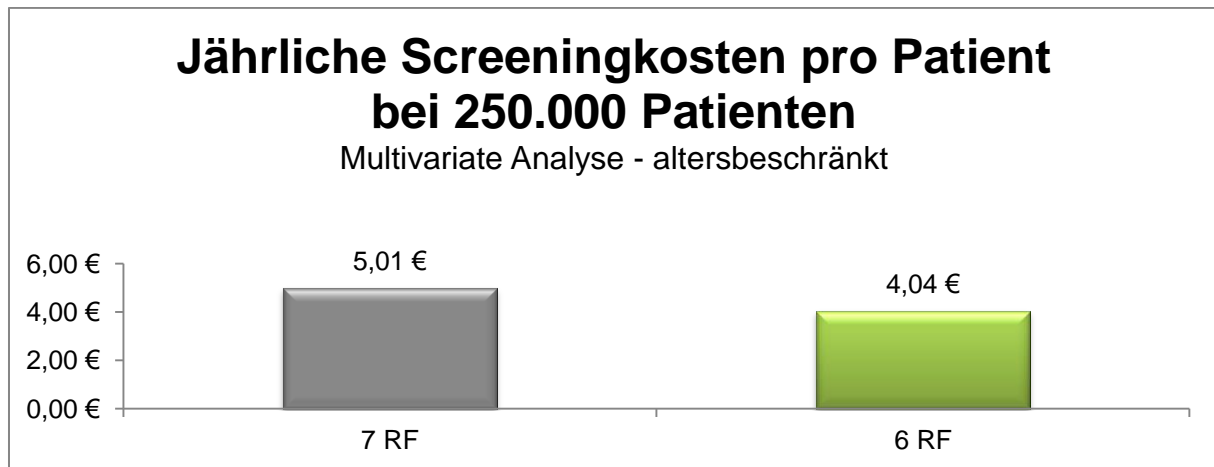


Abbildung 84: Jährliche Screeningkosten pro Patient - MV - AG

Screeningkosten umgelegt auf einen einzelnen MRSA-Patienten

Auf folgendem Diagramm sind die jährlichen Screeningkosten für einen einzelnen MRSA-Patienten graphisch dargestellt. Hier gelten die gleichen Berechnungsgrundlagen, welche bereits unter den jährlichen Screeningkosten ausführlich aufgeführt wurden. Das 6 Faktorenmodell führt zur Erfassung von 2733 MRSA-Patienten und das 7 Faktorenmodelle zur Detektion von 2910 MRSA-Patienten. Es ergeben sich somit Screening-Kosten für einen einzelnen MRSA-Patienten die zwischen 369,13 Euro und 430,80 Euro liegen (siehe **Abbildung 85**).

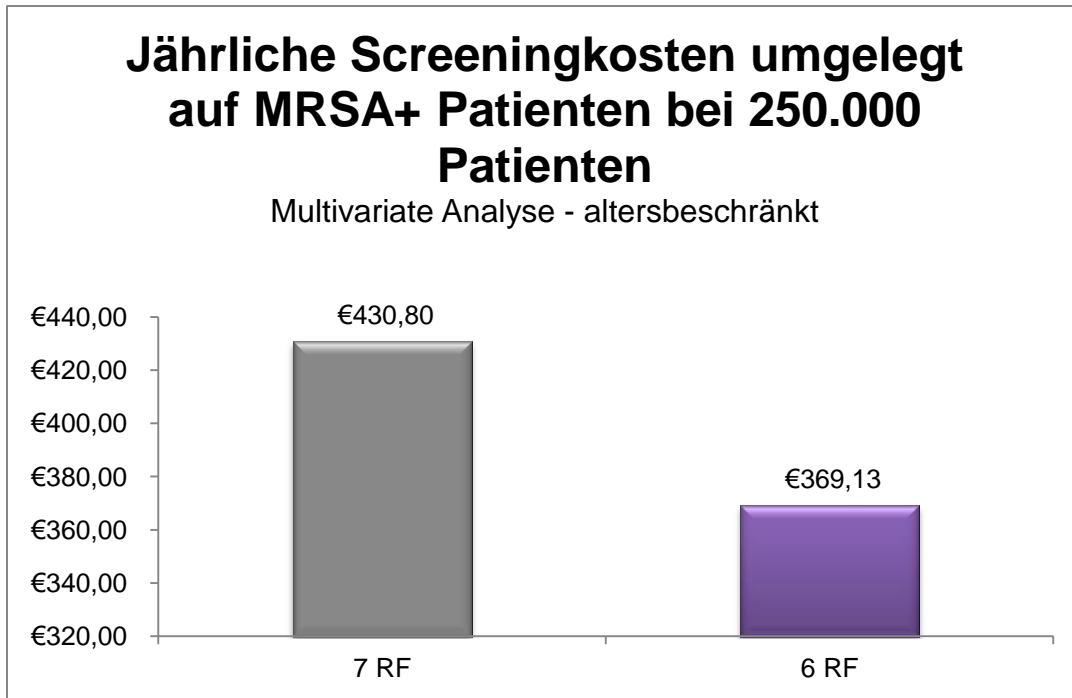


Abbildung 85: Jährliche Screeningkosten pro MRSA-Patient - MV - AG

Screeningkosten im Vergleich zu Behandlungskosten

Auch hier wurde ein Vergleich von zu investierenden Screeningkosten zu den potentiell entstehenden Behandlungskosten angestellt. Aus der Grafik (siehe **Abbildung 86**) lässt sich erkennen, dass je mehr MRSA-Patienten mittels eines Screenings erkannt werden sich die Kosten für potentielle nosokomiale Infektionen deutlich reduzieren.

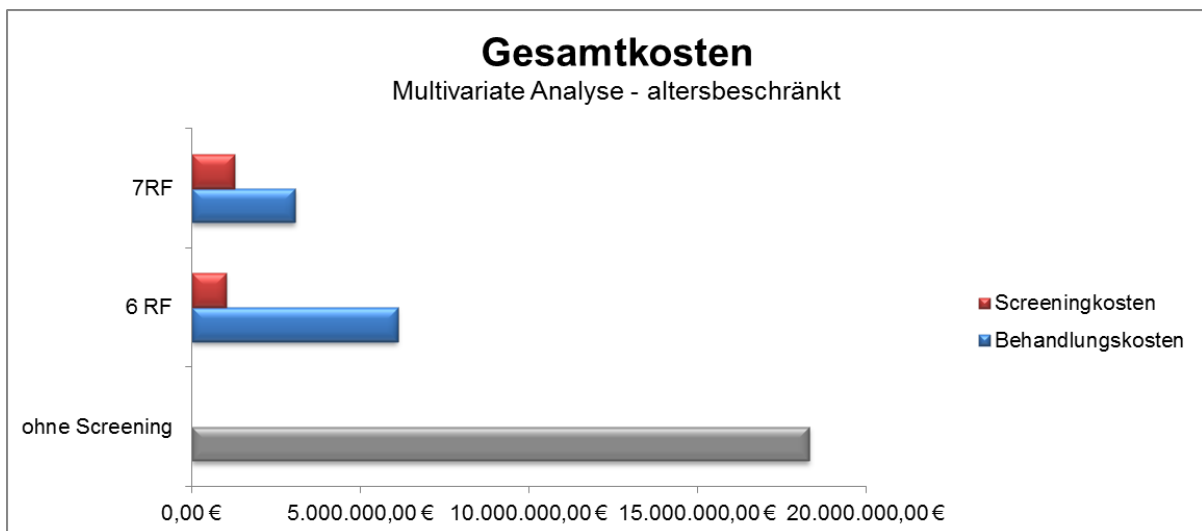


Abbildung 86: Screeningkosten versus Behandlungskosten - MV - AG

Tabelle 17: Kosten-Nutzenrechnung für die Jahrgänge 1970-1901

Rang	Risikofaktor	Risikofaktor Häufigkeit TOTAL	RF- Häufigkeit isoliert	Patienten zu befragen in Abhängigkeit der gestellten Fragen	Kummuliert zu screenende Patienten
0	Patientenmasse	13795		13795	
1	MRSA-Anamnese	394	394	13401	394
2	Hautulcus	759	656	12745	1050
3	Liegender Katheter	1029	822	11923	1872
4	Diabetes mellitus	2710	2111	9812	3983
5	Chronische Pflegebedürftigkeit	1547	633	9179	4616
6	Kontakt MRSA	580	2159	7020	6775
7	Krankenhausaufenthalt	6437	2754	4266	9529
8	Nicht erfassbar	4266	4266	n/a	13795
Aufwandskalkulation '7RF'					
(Strukturierte Befragung der 7 Risikofaktoren)					
Aufwand in Minuten				77875 min.	
Aufwand in Stunden				1298 h	
Aufwandskalkulation '6RF'					
(Strukturierte Befragung der 6 wichtigsten Risikofaktoren)					
Aufwand in Minuten				70855 min.	
Aufwand in Stunden				1181 h	
Differenz Aufwand zu 7RF-US in Minuten				7020 min.	
Prozentuales Einsparpotential des Aufwandes				9,01%	
Kostenabschätzung					
Kalkulations Basis					
<i>Jährliches Patientenaufkommen in saarl. Kliniken</i>				250000	
<i>Patientenaufkommen während des Screenings (KalkulationsBasis)</i>				17975	
<i>Relation zur Abschätzung der jährlichen Aufwendungen</i>				13,9	
<i>Monatsgehalt Assistenzarzt (incl. Nebenkosten bei 168h Woche)</i>				5500 €/Monat	
<i>Stundensatz - Assistenzarzt</i>				32,7 €/Stunde	
<i>Monatsgehalt medizin. Personal (incl. Nebenkosten bei 160h Woche)</i>				3400 €/Monat	
<i>Stundensatz - medizin. Personal</i>				21,3 €/Stunde	
<i>Screening Kosten pro Fall</i>				5,00 €	
<i>Kosten pro nosokomiale Infektion</i>				15.000,00 €	
<i>AP MRSA</i>				2,18%	
<i>Jährliche MRSA+ Patienten</i>				5450	
<i>Nicht durch RF erfassbar</i>				10,40%	
<i>Nicht durch RF erfassbare Patienten / Jahr</i>				567	
PERSONALKOSTEN					
Monatliche Personalkosten für die Screening Modelle					
<i>6RF - Assistenzarzt</i>				38.660,96 €	
<i>7RF - Assistenzarzt</i>				42.491,32 €	

6RF - medizin. Personal	25.094,48 €	
7RF - medizin. Personal	27.580,73 €	
Jährliche Personalkosten für die Screening Modelle (hochgerechnet)		
6RF - Assistenzarzt	537.704,62 €	
7RF - Assistenzarzt	590.978,02 €	
6RF - medizin. Personal	349.019,18 €	
7RF - medizin. Personal	383.598,46 €	
SCREENINGKOSTEN		
Screeningkosten pro Screening Modell		
6RF	33.875,00 €	
7RF	47.645,00 €	
Screeningkosten pro Screening Modell (hochgerechnet auf ein Jahr mit Patientenaufkommen 250.000)		
6RF - medizin. Personal	471.140,47 €	
7RF - medizin. Personal	662.656,47 €	
KOSTENVERTEILUNG		
Jährliche Screeningkosten Summe - Assistenzarzt		
6RF	1.008.845,09 €	
7RF	1.253.634,48 €	
Jährliche Screeningkosten pro Patient bei 250.000 Patienten		
6RF	4,04 €	
7RF	5,01 €	
	Jährliche Screeningkosten umgelegt auf MRSA+ Patienten bei 250.000 Patienten	Patienten
6RF	369,13 €	2733
7RF	430,80 €	2910
Behandlungskosten		
Kosten für nicht durch RF detektierbare MRSA+ Patienten		
mit nosokomialer Infektion	2.126.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei kein Screening		
mit nosokomialer Infektion	18.311.250,00 €	
Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 7RF Modell		
mit nosokomialer Infektion	7.399.576,13 €	

Kosten nicht detektierte MRSA+ Patienten bei 6RF Modell	
mit nosokomialer Infektion	8.062.443,38 €

4.9.4 Beurteilung und Analyse der Screeningansätze

Im folgenden Abschnitt werden die fünf, nach eingehender Analyse für am zweckmäßigsten, praktikabelsten und mittels Kosten-Nutzenrechnung bestätigten kosteneffizientesten Screeningansätze für das Saarland zusammenfassend miteinander verglichen.

Screeningansätze:

1.Ansatz: Screening der gesamten Studienpopulation mittels aller 14 Risikofaktoren (Risikofaktorreihenfolge basierend auf der univariaten Analyse)

2.Ansatz: Screening der gesamten Studienpopulation mittels 6 unabhängig signifikanter Risikofaktoren (Risikofaktorreihenfolge basierend auf der multivariaten Analyse)

3.Ansatz: Screening der gesamten Studienpopulation mittels 7 unabhängig signifikanter Risikofaktoren (Risikofaktorreihenfolge basierend auf der multivariaten Analyse)

4.Ansatz: Screening aller Jahrgänge ab 1970 und älter mittels 6 unabhängig signifikanter Risikofaktoren (Risikofaktorreihenfolge basierend auf der multivariaten Analyse)

5.Ansatz: Screening aller Jahrgänge ab 1970 und älter mittels 7 unabhängig signifikanten Risikofaktoren (Risikofaktorreihenfolge basierend auf der multivariaten Analyse)

4.9.4.1 Gemeinsame Betrachtung der Aufwandskalkulation in Stunden

Bei der Berechnung und des Vergleiches der Aufwandskalkulationen der einzelnen Screeningmodelle hat sich gezeigt, dass der benötigte Zeitaufwand in dem 14 Risikofaktormodell immer höher liegt, als in den Screeningansätzen mit nur 6 bzw. 7 betrachteten Risikofaktoren. Der Vergleich hinsichtlich der Varianten „Screening aller Patienten“ versus „Screening unter Beachtung einer Altersgrenze“ zeigt immer den geringeren Zeitbedarf bei den beiden Screeningstrategien mit Beachtung der Altersstruktur (siehe **Abbildung 87**).

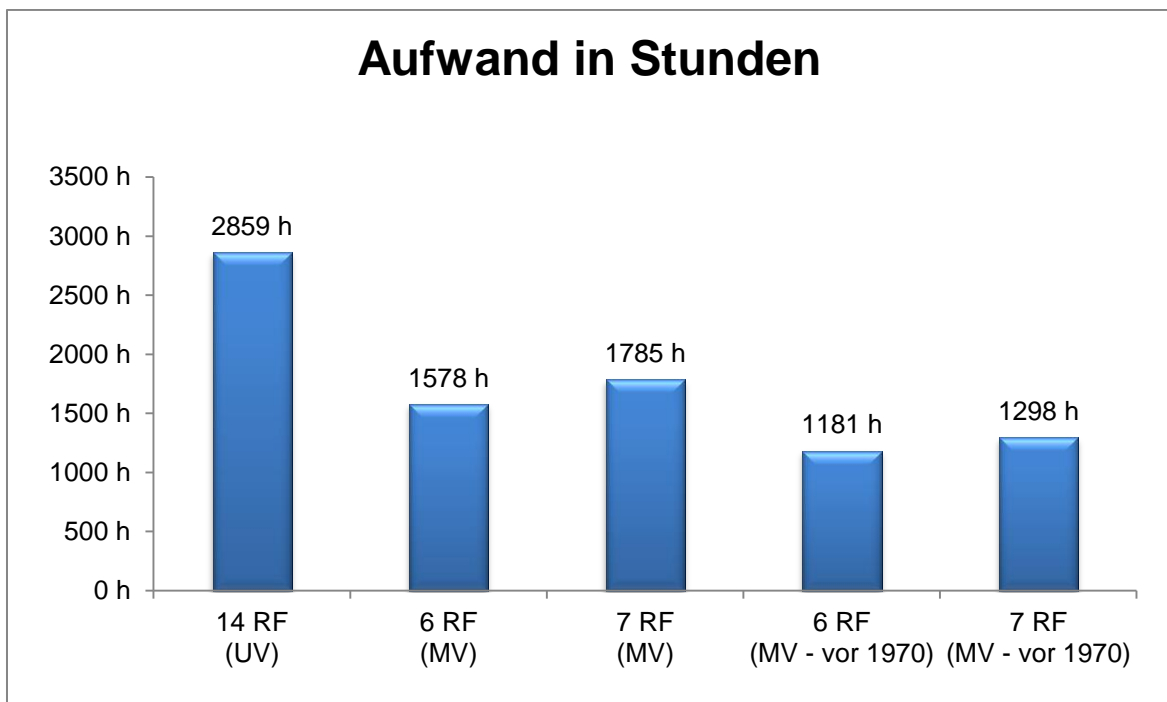


Abbildung 87: Aufwandskalkulation in Stunden im Vergleich

4.9.4.2 Jährliche Screeningkosten im Vergleich

Auch der Vergleich hinsichtlich der jährlichen Screeningkosten für die verschiedenen Screeningmodelle zeigt den gleichen Sachverhalt auf, wie unter dem Punkt der Aufwandskalkulation für den Zeitaufwand bereits aufgeführt wurde. Das 14er Fragemodell ist somit das zeit- und kostenintensivste der Modelle mit ca. 2.141.768,08 Mio. Euro. Ein Vergleich der beiden 6 Risikofaktormodelle zeigt die leicht niedrigeren Screeningkosten in dem Modell, mit Altersgrenzenbetrachtung, nämlich 1.008.845,09 Mio. Euro zu 1.105.100,37 Mio Euro in dem Modell, mit Befragung aller Patienten. Auch der Screeningansatz mittels 7 Risikofaktoren und Beachtung einer Altersgrenze führt zu geringfügig niedrigeren, jährlichen Summen als ein Vergleich mit dem Modell, in dem 7 Risikofaktoren an alle Aufnahmepatienten gestellt werden. (siehe **Abbildung 88**).

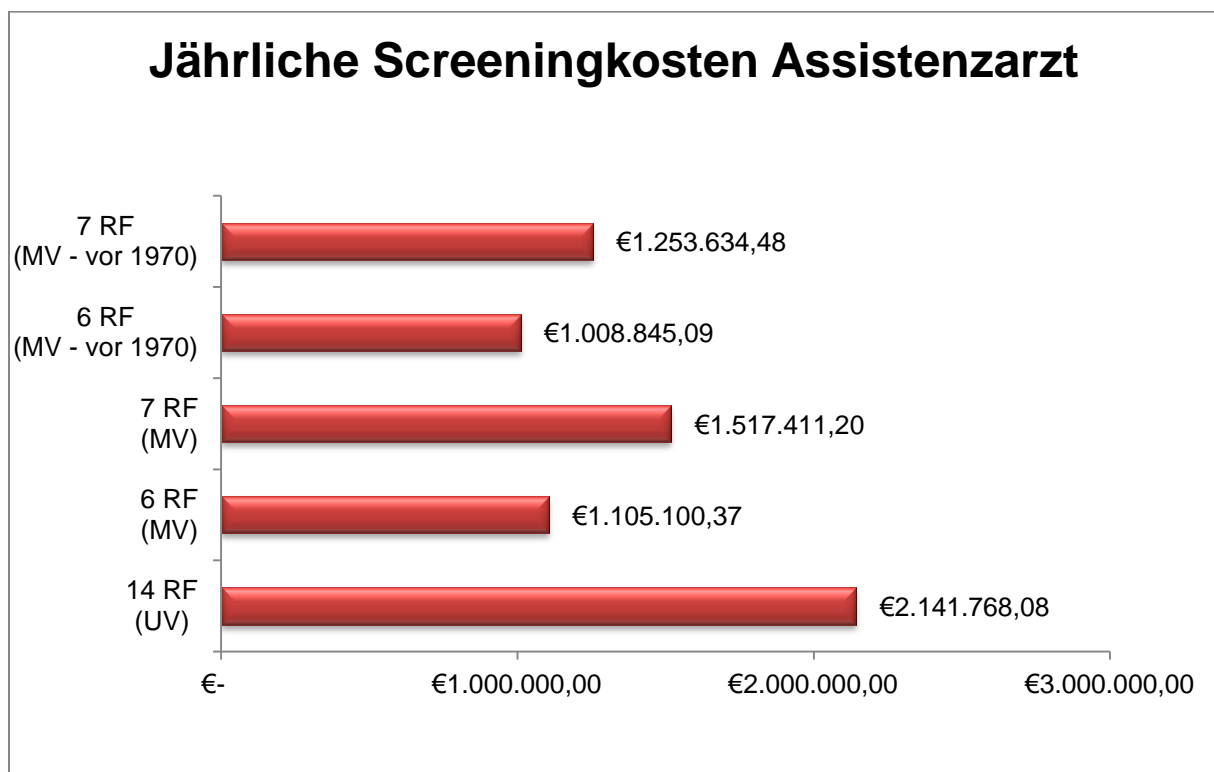


Abbildung 88: Jährliche Screeningkosten im Vergleich

4.9.4.3 Jährliche Screeningkosten pro Patient im Vergleich

Auch bei der Umlage der jährlichen Kosten, für die einzelnen Screeningvarianten, auf eine einzelne Screeninguntersuchung, wird der bereits erörterte Unterschied zwischen den verschiedenen Modellen verdeutlicht. Somit sind die teuersten Screeningkosten in dem 14er Fragemodelle zu erwarten. Die Kosten liegen hier bei 8,57 Euro. Des Weiteren wird belegt, dass auch hier die beiden Modelle unter Einbeziehung einer Altersstruktur immer die preiswerteren Varianten im Vergleich zu der Screeningstrategie darstellen, bei denen alle Aufnahmepatienten gescreent und befragt werden (**Abbildung 89**).

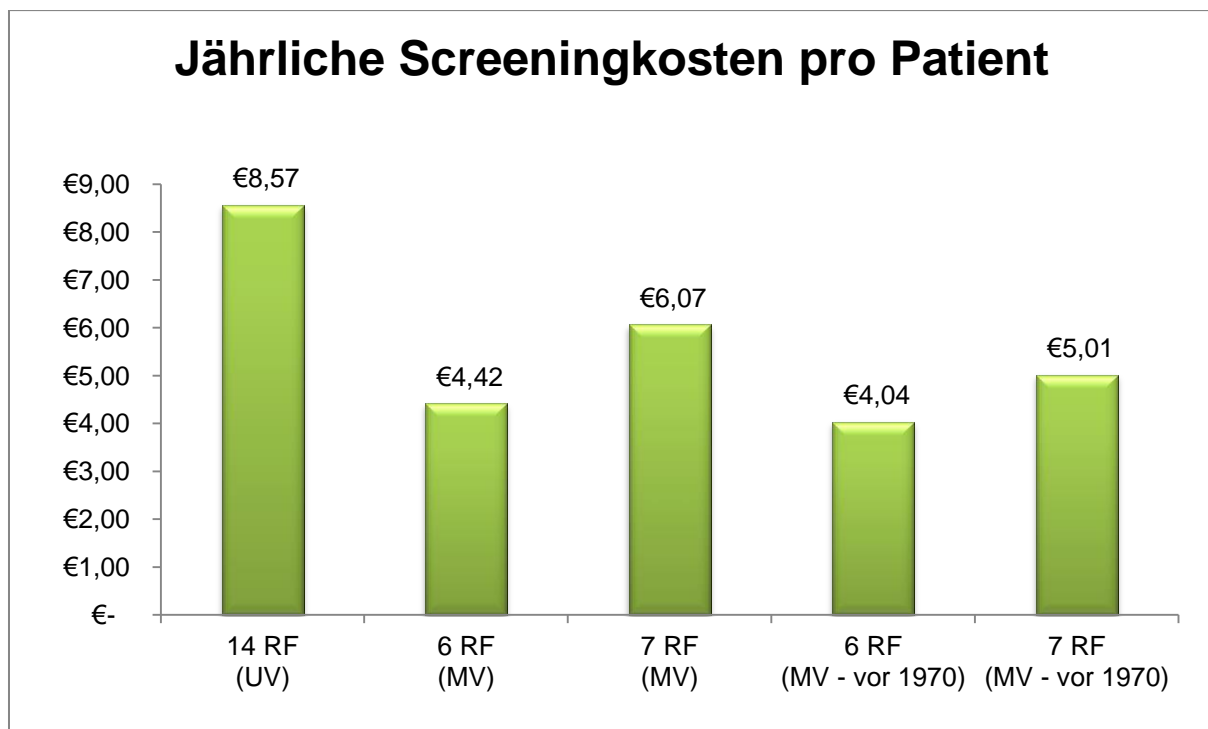


Abbildung 89: Jährliche Screeningkosten pro Patient

4.9.4.4 Jährliche Screeningkosten pro MRSA-Patient im Vergleich:

Auf unten gezeigtem Bild (siehe **Abbildung 90**) sind die jährlichen Screeningkosten für die verschiedenen Screeningansätze umgelegt auf einen einzelnen MRSA-Patienten. Der Vergleich zeigt, dass das teuerste Modell das 7 RF-Modell unter Einbeziehung einer Altergrenze ist. Zwar sind hier die Screeningkosten in Summe deutlich geringer, als in dem 14 RF-Modell, jedoch werden diese Kosten auf weniger detektierte MRSA-Patienten umgelegt und somit erklären sich die höheren Kosten pro MRSA+-Patient in diesem Modell. Ein Vergleich der beiden 6 RF-Modelle zeigt den Sachverhalt auf, dass das Verhältnis zwischen Screeningaufwand zu MRSA-Trefferquote in dem Modell höher ist, in welchem alle Patienten gescreent werden.

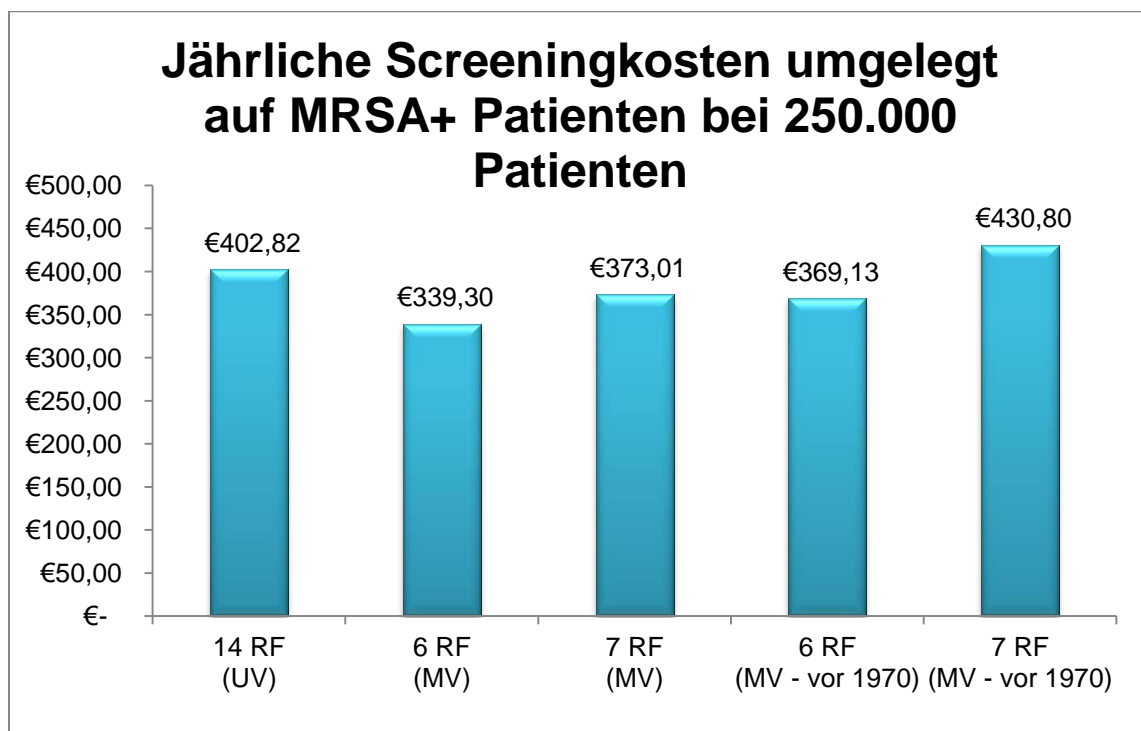


Abbildung 90: Jährliche Screeningkosten pro MRSA-Patient

4.9.4.5 Vergleich Screening- und Behandlungskosten

Jede MRSA-Infektion verursacht bis zu 15.000 € Mehrkosten. Da MRSA sich klonal ausbreitet und 25 % der Kolonisationen zu einer Infektion führen, bedeutet jede neue Kolonisation bis zu 4.000 € Mehrkosten. Die durchschnittlichen Kosten für ein Screeningprogramm liegen bei 3 € bis 15 € pro Patient [37].

Basierend auf diesem Wissen sind die Initial erhöht scheinenden Screeningkosten für die verschiedenen Screeningmodelle ins Verhältnis gesetzt worden zu den Kosten, die für potentielle nosokomiale Infektionen entstehen würden, die vorher mittels des Screenings nicht erfasst wurden. Kalkulationsbasis waren 5 Euro pro mikrobiologische Abstrichuntersuchung und anschließende mikrobiologische Diagnostik.

Hier zeigt sich, dass die teuerste Variante für das Saarland diejenige ist, bei der überhaupt kein Screening vorgenommen wird, denn dies verursacht potentielle Behandlungskosten für nosokomiale Infektionen in Höhe von 18.311.250,00 €. Zahlreiche Studien belegen, dass Infektionen durch MRSA-Stämme eine höhere Mortalität aufweisen, zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus führen und höhere Kosten für Therapiemaßnahmen verursachen [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46].

Weiterhin lässt sich der Zusammenhang erkennen, dass je weniger MRSA-Patienten mittels eines Eingangs-Screenings bei Aufnahme erkannt werden und somit keiner Sanierungs- bzw. kalkulierten Therapiemaßnahme zuteilwerden können, sich immer höhere potentielle Behandlungskosten ergeben. Viele Studien belegen, dass Screeningprogramme auf MRSA im Krankenhaus kosteneffektiv sind. Diese zeigen, dass bereits 260 bis 1.300 Abstrichuntersuchungen kosteneffektiv sind, bei Vermeidung von einer einzigen MRSA Übertragung [37], [38]. Die „gefühlten“ Kosten einer mikrobiologischen Untersuchung zum Nachweis von MRSA sind höher als die realen Kosten. Man kann von Kosten von 3 € bis 15 € ausgehen. Wird ein MRSA nachgewiesen, liegen die Kosten bei ca. 35 € bis 75 €. In der Folge kommt es zu weiteren Kosten durch notwendige Kontrollabstriche etc. . Jede neue Übertragung von MRSA auf einen weiteren Patienten verursacht Mehrkosten von ca. 3.000 bis 6.000 €. Das Screening von Risikopatienten lohnt sich daher in jedem Fall. Jedoch muss beachtet werden, dass Schnelltestverfahren zum Teil 3 bis 10 mal teurer sind als kulturelle Verfahren. Über den Einsatz dieser Verfahren muss der Mehrwert der deutlich kürzeren Nachweiszeit entscheiden und es muss der individuellen Entscheidung des Arztes und der Versorgungssituation in der Klinik überlassen werden.

Aus den Grafiken lässt sich entnehmen, dass die beiden 6er und 7er Risikofaktorenmodelle zwar geringere Screeningkosten verursachen, es aber zu deutlich höheren potentiellen Behandlungskosten für nosokomiale

Übertragungen/Infektionen kommt und somit in der Gesamtbilanz deutlich höhere Kosten verursachen als das 14er Fragemodell.

Schlussfolgernd lässt sich so für das Saarland, für die Gewährleistung einer optimalen Patientenversorgung und Sicherheit das Modell empfehlen, bei denen mittels aller 14 Risikofaktoren gescreent wird. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass auch bei dieser umfassenden Befragung 10,4 % aller MRSA-Patienten nicht mittels eines einzigen Risikofaktors erkannt werden können.

Zum Vergleich dazu wurde eine Kostenrechnung durchgeführt, in der alle stationären Aufnahmepatienten mittels einer mikrobiologischen Abstrich-Untersuchung auf das Vorhandensein von MRSA untersucht werden. Es zeigte sich, dass dies lediglich Kosten in Höhe von 1,25 Mio. Euro verursacht. Damit ist gezeigt, dass ein Screening aller Patienten, ohne Risikofaktorbefragung deutlich günstiger ist und zudem gewährleistet, dass alle MRSA-Patienten bei Aufnahme erkannt werden, abzüglich der Testsensitivität des jeweils verwendeten Tests. Was aus Sicht der Patienten und der optimalen Patientenversorgung die beste und somit schlussfolgernde Konsequenz für das Saarland darstellt.

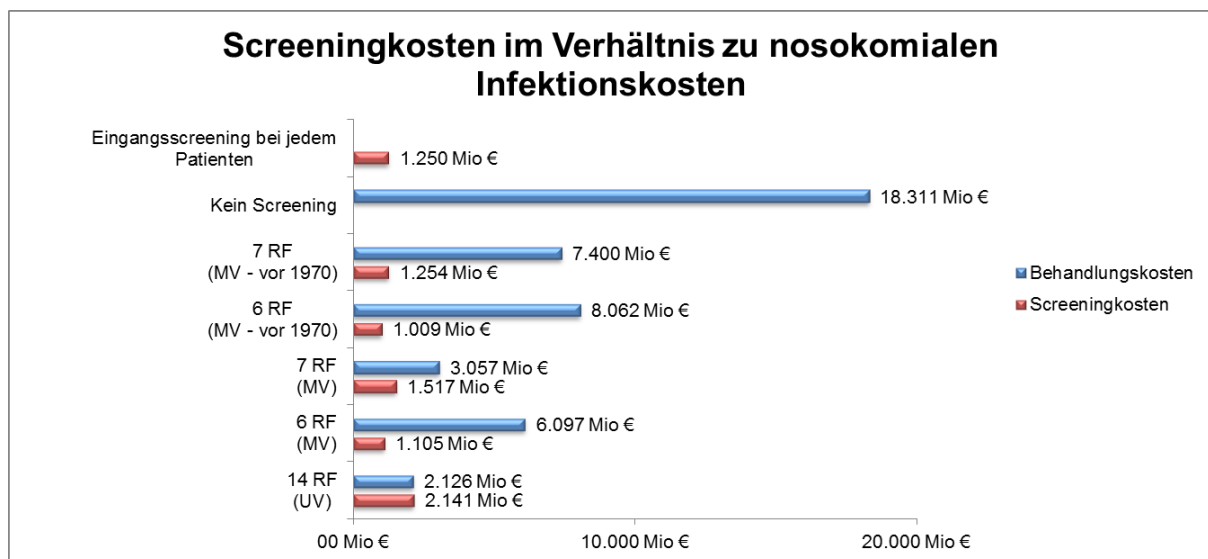


Abbildung 91: Screeningkosten im Vergleich zu Behandlungskosten

4.10 Vergleich mit der Screening-Empfehlung des RKI von 2008

Das Robert-Koch-Institut gab im Jahr 2008 eine „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ heraus. Diese beinhaltet die im Folgenden aufgeführten Risikofaktoren unter Berücksichtigung der Abfragereihenfolge sowie die im Anschluss erläuterte Abfragemethodik:

1. Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese
2. Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz
3. Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten
4. Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben
5. Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z.B. bei Unterbringung im selben Zimmer)
6. Patienten mit zwei oder mehr der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - chronische Pflegebedürftigkeit,
 - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten,
 - liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde),
 - Dialysepflichtigkeit,
 - Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen,
 - Brandverletzungen.

Diese Risikofaktoren bilden die Grundlage für den Verdacht auf Kolonisation eines Patienten bei der stationären Aufnahme mit einem MRSA. Die positive Abfrage dieser Risikofaktoren führt unmittelbar zu einer Screening-Untersuchung als Handlungsempfehlung. Um eine möglichst hohe Trefferquote - d.h. möglichst wenige Patienten sollen gescreent werden bei gleichzeitig möglichst hoher Erfassung von MRSA positiv kolonisierten Patienten - durch die Risikoerfassung zu erlangen wird die nachstehende Abfragemethodik angewandt:

Bei Vorliegen eines Risikofaktors, welcher unter den Punkten 1 bis 5 genannt ist, genügt ein einzelner zur Veranlassung einer Screeninguntersuchung. Trifft von diesen nicht ein Einziger zu wird folgend von den unter Punkt 6 genannten

Risikofaktoren die Kombination abgefragt. Liegt eine dieser Kombinationen vor, so wird zu einer Screeninguntersuchung geraten [36].

Der Risikoerfassungsbogen, der speziell für das Aufnahme-Prävalenz-Screening im Saarland konzipiert wurde, entspricht nicht 1:1 den Formulierungen und Faktoren des RKI. Daher ist ein direkter Vergleich der Risikofaktoren nicht möglich. Dennoch wurde mit Hilfe einer geeigneten Gegenüberstellung die Kosten-Nutzen-Rechnung beider Varianten analysiert um damit abschließend eine Screeningempfehlung für das Saarland zu erarbeiten.

In einem ersten Schritt wurden die Entsprechungen bei den Risikofaktoren zwischen den beiden Varianten gesucht und gegenübergestellt. Die dabei gefundenen Unterschiede / Gemeinsamkeiten werden im Folgenden aufgeführt:

- Der Risikofaktor „Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese“ entspricht dem vom UKS verwendeten Risikofaktor. Hier sind keinerlei Anpassungen nötig.
- Der Risikofaktor „Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz“ wurde bei dem in der Studie verwendeten Fragebogen nicht in dieser Formulierung erhoben. Stattdessen wurde für diesen Vergleich der Risikofaktor mit „Bewohnern eines Seniorenheimes“ gleichgesetzt.
- Der Risikofaktor „Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) vom RKI entspricht inhaltlich der Aufsummierung der zwei vom UKS verwendeten Risikofaktoren „Krankenhausaufenthalt ≤ 6 Monate“ und „Krankenhausaufenthalt ≥ 12 Monate“ Die vom RKI verwendeten Faktoren „Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben“ und „Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. bei Unterbringung im selben Zimmer)“ weisen keinen Unterschied zu unseren Faktoren auf.
- In unserem Risikoerfassungsbogen wurden 3 zusätzliche Risikofaktoren abgefragt, welche nicht in der RKI-Liste aufgeführt sind. („Verlegung aus einem anderen Krankenhaus“, „Diabetes mellitus“ und „Beruflicher Kontakt zu Fleisch oder Fleischprodukten“).

Bei der nun aufgestellten Analyse lag der Fokus auf der Trefferquote, welche sich mit Hilfe der RKI Empfehlung bei dem im Saarland durchgeführten Screening im Laufe eines Monats ergeben hätte. Somit ist es von Interesse, wie viele positive MRSA Patienten mit Hilfe der RKI-Empfehlung erfasst worden wären und wie hoch die Aufwendungen für diese Erfassung gewesen wären, um einen Vergleich anstellen zu können.

Mittels einer Abfrage dieser 11 Risikofaktoren welche vom RKI empfohlen werden, wären bei uns 50,6 % aller Patienten zu screenen gewesen und würden zu einer Detektion von 77,6 % aller MRSA-Patienten führen. Verglichen mit unserer Screeningfaktorreihenfolge basierend auf der univariaten Analyse wären bei der Abfrage von bereits 6 Risikofaktoren ebenfalls eine Trefferquote von fast 74 % möglich, bei jedoch nur 18,5 % zu screenenden Patienten.

Dieser Vergleich zeigt ganz eindeutig, dass diese beiden Risikofaktorvorgaben (RKI, und unsere) sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden und mit beiden Vorgaben eine als gut zu bewertende MRSA-Detektion möglich ist. Jedoch wird auch deutlich, dass die vom RKI vorgegebenen Risikofaktoren und die damit verbundene Screening-Strategie zu einem deutlich höheren Screeningaufwand führt. Würden bei uns alle 14 Risikofaktoren erfragt wären sogar 89,6 % aller MRSA-Patienten zu detektieren, bei 67,2 % zu befragenden Patienten. Je nach epidemiologischer Situation, lokalen Gegebenheiten und definierten Risikobereichen kann eine Anpassung des Screenings zu besseren Ergebnissen bei reduzierten Kosten führen. Dieses Wissen ergibt sich z.B. aus regional durchgeführten Prävalenzuntersuchungen.

Aus meiner Sicht nachteilig an der Screeningempfehlung des RKI ist allerdings weniger die geringfügig niedrigere Trefferquote, sondern die erhebliche Komplexität der Abfragemethodik, welche einen übermäßig hohen Aufwand bei der Patientenbefragung darstellt. Auch in Notaufnahmesituationen müssen nicht nur alle Risikofaktoren bei der Befragung bekannt sein, sondern auch die Reihenfolge sowie alle Kombinationsmöglichkeiten. Bei dieser Strategie stellt sich mir die Frage nach der Praktikabilität dieser Prozedur im Alltag. Eine angepasste Strategie mit reduzierter Komplexität stellt aus meiner Sicht nicht das Optimum dar, jedoch ist eine solch abgestimmte Methodik in der Praxis leichter durchzuführen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Die Prävalenzrate von MRSA unterscheidet sich nicht nur geographisch, sondern zeigt auch lokal sehr starke Unterschiede. In der Einleitung dieser Arbeit wurde bereits auf die lokale MRSA-Entwicklung länderübergreifend und im Speziellen für Deutschland eingegangen. Der bestehende Trend der steigenden MRSA-Raten nicht nur lokal am Universitätsklinikum im Saarland, sondern übergreifend regional gibt Grund zur Besorgnis [49], [20], [21], [22], [23].

Die deutschlandweiten Hygiene-Empfehlungen vom Robert-Koch-Institut konnten diesen weltweiten Trend nicht aufhalten [31].

Gegenstand dieser Arbeit war es Risikofaktoren von MRSA-positiven Patienten im Saarland zu analysieren, mit dem Ziel Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und somit entsprechende Isolationsmaßnahmen einleiten zu können um eine Weiterübertragung des MRSA-Keimes zu verhindern. Ableitend aus der Risikofaktoranalyse sollte eine Screeningstrategie zur Reduzierung der MRSA-Last im Saarland entwickelt werden.

Hierzu wurden fast 20.000 Risikoerfassungsbögen, welche in dem Zeitraum von einem Monat erhoben wurden, ausgewertet. Zusätzlich wurde ein Screening der Prädelektionsstellen für eine Besiedlung mit MRSA durchgeführt. Abgestrichen wurden der Nasen- /Rachenraum und falls vorhanden Wundbereich.

Basierend auf Erfahrungsberichten aus Ländern wie z.B. Dänemark oder den Niederlanden, in denen die MRSA-Problematik aufgrund strikter Hygiene-Maßnahmen in Grenzen gehalten wird, können folgende Strategieansätze abgeleitet werden [17]:

- frühzeitige Detektion eines MRSA besiedelten bzw. infizierten Patienten,
- strikte Maßnahmen zur Infektionskontrolle im Krankenhaus,
- sowie ein rationaler Einsatz von Antibiotika.

Die frühzeitige Detektion eines MRSA Patienten ist ein, wenn nicht das wichtigste Kriterium, zur Verhinderung der Weiterverbreitung des MRSA-Keimes im Krankenhaus. Hierzu stellt ein Routine-Screening bei Krankenhausaufnahme eine sinnvolle und vor allem Kosten-Nutzen-effektive Maßnahme zur Reduzierung der MRSA-Rate dar.

Der Faktor „rationale Antibiotikagabe“ stellt auch für das Patientenklintel im Saarland einen wichtigen Risikofaktor dar. Aufgrund der Tatsache, dass es in naher Zukunft keine neuen potenten Antiinfektiva zur Therapie von MRSA geben wird und es auch keine wirksame, präventable Impfung gegen MRSA derzeit gibt, bleibt die in zahlreichen Fachliteraturen aufgeführte Optimierung - das bezeichnet die Gabe der Antibiotika bei korrekter Indikationsstellung und deren rationaler Einsatz - zu empfehlen [12]. Nur so kann die Weiterentwicklung und Verbreitung von gefährlichen Resistenzmechanismen effektiv verhindert werden.

Die multivariate Analyse und Auswertung der Daten erfolgte durch geeignete biometrische und statistische Verfahren via IBM SPSS Version 21. Als Auswertungssoftware wurde für die Aufbereitung des Zahlenmaterials, der Datenanalyse und der Erstellung von Tabellen und Grafiken MS-Excel verwendet.

Während des zweimonatigen Aufnahme-Prävalenz-Screenings wurden insgesamt 20.027 Untersuchungsproben am Universitätsklinikum des Saarlandes auf das Vorhandensein von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* und Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* hin untersucht.

Die Ergebnismitteilung erfolgte für die jeweiligen Krankenhäuser innerhalb von 48 Stunden. Bei einem positiven MRSA-Nachweis kamen nach telefonischer und schriftlicher Befundübermittlung die hausinternen Hygienemaßnahmen zum Tragen. Insgesamt wurden in diesem Screeningzeitraum, 24.753 Patienten, welche sich zur stationären Aufnahme begaben, registriert und einer Screeninguntersuchung, nach vorheriger Einholung der Einverständniserklärung, unterzogen. In Brandenburg waren es insgesamt 15.726 Patienten und in Siegen-Wittgenstein 6.985 Patienten, die sich zur stationären Aufnahme begaben [19], [53].

Die Befragung und das Screening erfolgten auf freiwilliger Basis, bei allen Patienten in den ersten 24 Stunden nach der Klinikaufnahme. Bis auf Patienten, bei denen aufgrund sprachlicher oder kognitiver Verständigungsprobleme keine Befragung möglich war und wo kein geeigneter Betreuer gefunden werden konnte, konnten sonst alle Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Für diesen Screeningzeitraum registrierten wir eine Teilnehmerrate von 83,59 %. Diese liegt verglichen mit der Teilnehmerrate von Siegen-Wittgenstein welche bei 94 % lag etwas niedriger. Diese Tatsache liegt vermutlich in dem deutlich niedrigeren Patientenaufkommen und der weniger eingeschlossenen Krankenhäuser und damit involvierten Akteure begründet [53].

Eine Auswertung und detaillierte Analyse der zusätzlich erfassten Risikoerfassungsbögen konnte bei insgesamt 17.975 Bögen durchgeführt werden. Alle andern konnten aufgrund von Ausschlusskriterien oder Ablehnung der Teilnahme an der Studie nicht untersucht werden. Verglichen mit den Daten die aus dem jüngsten, ähnlich konzipierten, flächendeckenden Screening, welches 2012 in

Brandenburg durchgeführt und veröffentlicht wurden, sind das fast 4000 Untersuchungen mehr, die am UKS im selben Zeitraum durchgeführt wurden. In Brandenburg wurden insgesamt 13.855 Patienten befragt und gescreent [19].

Im Durchschnitt ergab sich für das Saarland eine MRSA-Aufnahme-Prävalenz von 2,18 pro 100 Aufnahmepatienten. Im Vergleich mit ähnlich durchgeführten und konzipierten, flächendeckenden Aufnahme-Prävalenz-Screening-Untersuchungen liegt die Aufnahme-Prävalenz für das Saarland geringfügig höher oder sogar etwas niedriger, als aus den Ergebnissen aus Euregio/Twente mit 0,5 / 100 Aufnahmepatienten, Brandenburg mit 0,7 / 100, Siegen/Wittgenstein(GER) mit 1,2 / 100, Essen mit 1,2 / 100, Euregio Münsterland (GER) mit 1,6 / 100 und für den Landkreis Hörter mit 3,4 / 100 Aufnahmepatienten hervorgeht. Jedoch liegt die saarländische Aufnahme-Prävalenz deutlich niedriger, als die Zahlen, die in der Literatur aus anderen Ländern berichtet wurden. Hier liegt die Aufnahme-Prävalenz beispielsweise für Genf bei 3,3 / 100, für die USA bei 3,4 / 100, für Frankreich bei 6,6 / 100 und die Prävalenz für Großbritannien sogar bei 6,7 / 100 [35], [19], [77], [78], [53].

Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse, sowohl MRSA-Prävalenz als aus MRSA-Rate ist aufgrund der unterschiedlichen Methodiken der Erhebungen, wie z.B der Durchführung einer Ein-Tages vs. Einmonatsprävalenz, aber nur eingeschränkt möglich. So wurde beispielsweise in Essen und im Landkreis Hörter eine Eintages-Prävalenz durchgeführt. Auch bei unserer Untersuchung zeigten sich starke Schwankungen der MRSA-Prävalenz in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankenhaus.

Die MSSA-Aufnahme-Prävalenz für das Saarland liegt bei 15,6 pro 100 Aufnahmepatienten. Damit errechnet sich im Durchschnitt eine MRSA-Rate von 13,9 % für das Saarland. Der Vergleich der MRSA-Rate für das Saarland zeigt, dass diese etwa doppelt so hoch ist, als aus vergleichbaren Studien wie zum Beispiel aus Siegen/Wittgenstein hervorgeht, deren Raten lediglich bei 6,1 und 6,5 % lagen [35], [53].

Insgesamt konnte bei 436 Patienten ein positiver MRSA-Nachweis geführt werden. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 400 Nasen-/Rachennachweisen, 23 kombinierten Nasen-/Rachen-/Wundnachweisen und 13 isolierten Wundnachweisen. Insgesamt wurden 36 Wunden positiv auf das Vorhandensein von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* getestet. In Südbrandenburg wurden hingegen lediglich 107 MRSA-Träger identifiziert. Der Nasennachweis gelang bei 90 Patienten, 16 waren kombiniert in Nase und Wunde positiv und nur in einem Fall konnte ein MRSA aus einer Wunde isoliert werden [19]. Jedoch wurde bei dieser Prävalenzerhebungs-Strategie des MRE-Netzwerk Südbrandenburg kein kombinierter Nasen-Rachenabstrich durchgeführt, sondern lediglich ein Nasenabstrich. Vielleicht liegt hierin eine niedrigere Sensitivität, und damit die niedrigere MRSA-Prävalenz begründet. In Siegen-Wittgenstein wurden insgesamt 95

MRSA-Fälle gefunden. Hier wurde wie im Saarland ein kombinierter-Nasen-Rachenabstrich durchgeführt [53].

Der Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* konnte im Saarland in insgesamt 3122 Untersuchungsproben gefunden werden. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 3078 Nasen-Rachenabstrichen, 24 kombinierten Nasen-/Rachen-/Wundnachweisen und 20 isolierten Wundnachweisen. Insgesamt wurden 44 Wunden positiv auf MSSA getestet.

Des Weiteren wurde noch eine detaillierte Aufnahme-Prävalenz-Erhebung über die einzelnen Fachbereiche bzw. Fachabteilungen der einzelnen Kliniken durchgeführt. Die Fachabteilung, mit der größten MRSA-Aufnahme-Prävalenz, mit 7,56 / 100 Aufnahmepatienten, ist die Geriatrie. Dicht gefolgt von der Intensivstation mit 6,32 / 100 Aufnahmen und der Inneren-Abteilung mit 2,91 / 100 Aufnahmen. Hingegen sind die Psychiatrie und die Pädiatrie mit 0,72 / 100 und 0,61 / 100 Aufnahmepatienten, eher Bereiche, die mit einer geringen MRSA-Aufnahmelast betroffen sind. Diese Schwerpunktverteilung deckt sich auch mit den Ergebnisse welche aus Siegen-Wittgenstein veröffentlicht wurden, auch hier lag die MRSA- Rate in der Pädiatrie bei niedrigen 0,3 / 100 Patienten [53].

Das durchschnittliche Alter aller kolonisierten, oder infizierten MRSA-Patienten bei Aufnahme liegt deutlich höher, als das Durchschnittsalter, verglichen mit der gesamten Studienpopulation, welches bei 67 Jahren liegt. Der Altersmedian, der gesamten Studienpopulation, welcher 63 Jahre beträgt entspricht genau dem Altersmedian welcher aus Südbrandenburg übermittelt wurde [19].

Dabei zeigt sich deutlich, dass in der Altersgruppe zwischen (76 – 100 Jahre) die zahlenmäßig am häufigsten vorkommenden MRSA-Patienten zu registrieren waren und sich dadurch die höchste relative Risikofaktorhäufigkeit für den Erwerb von MRSA mit 4,097 % berechnen lässt.

Innerhalb dieser einmonatigen Prävalenzerhebung wurden in den saarländischen Krankenhäusern insgesamt mehr weibliche Patienten zur stationären Versorgung aufgenommen und damit in die Studie eingeschlossen, als männliche Probanden. Es wurden 9082 weibliche Patienten registriert. Diese Aufnahmezahl der weiblichen Patienten macht einen prozentualen Anteil von 52,2 % aller aufgenommenen Patienten aus. Bei den Männern konnten 8333 Patienten gezählt werden. Diese allgemeine Geschlechtsverteilung und das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts lässt sich aus der allgemeinen demographischen Entwicklung ableiten und ließ sich auch so in anderen Studien vergleichsweise bestätigen [19].

Der Haupteintrag von MRSA in das Krankenhaussystem stammt, mit 77 % aller MRSA-Patienten, von Personen die direkt von Zuhause zur stationären Aufnahme kamen. Lediglich 5,73 % (22 Patienten) der MRSA-Patienten kamen durch eine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus und 17,19 % (66 Patienten) der MRSA-

Patienten sind dauerhaft Bewohner eines Seniorenheimes. Zusammengefasst, kamen somit nur knappe 22,92 % (88 Patienten) aller MRSA-Patienten aus einer vorherigen medizinischen oder pflegerischen Versorgungseinrichtung. Der Hauptanteil der MRSA-Last in unser System stammt demnach aus dem ambulanten Bereich. Jedoch verbergen sich im Risikofaktor „ambulant“ weitere Faktoren, welche ausschlaggebend für den Erwerb von MRSA sind.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass lediglich 17,97 % aller neu mittels des Eingangsscreenings gefunden MRSA-Patienten bei Aufnahme wussten, dass eine aktuelle Kolonisation vorliegt, oder in der Vergangenheit vorlag. Für 82,03 % aller mittels der Abstrichuntersuchung detektierten MRSA-Patienten stellte dies die Erstdiagnose einer Besiedlung da.

Bei der Berechnung des Quotenverhältnisses zeigte sich, dass die vier Risikofaktoren „Verlegung aus einem anderen Krankenhaus“, „Brandverletzung“, „Kontakt zu Nutztieren“ und „Kontakt zu Fleisch“ keine signifikanten Risikofaktoren für die Betrachtung des Risikos für einen MRSA-Erwerb darstellen. Es zeigten sich mittels dieser Analyse 10 Risikofaktoren die signifikant waren. Diese Faktoren sind absteigend nach dem Odds Ratio aufgelistet „MRSA-Anamnese“ (9,9), „Hautulcus“ (6,9), „chronische Pflegebedürftigkeit“ (6,4), „Seniorenheim“ (4,8), „Dialysepflichtigkeit“ (4,3), „liegender Katheter“ (3,5), „Kontakt zu MRSA“ (3,3), „Diabetes mellitus“ (2,5), „Krankenhausaufenthalt“ (2,2) und „Antibiotikatherapie“ (2,2).

Des Weiteren wurde eine multivariate Analyse mittels einer bedingten logistischen Regression durchgeführt. Mittels der statistischen Methodik der logistischen Regression zeigten sich 7 Faktoren die unabhängig signifikante Risikofaktoren für die Besiedlung/Infektion mit einem MRSA-Keim sind. Diese Faktoren sind absteigend geordnet nach dem Odds Ratio (OR), angefangen mit dem höchsten Wert „bekannte MRSA-Anamnese“ (4,3), „Hautulcus/chronische Wunde“ (3,2), „liegender Katheter“ (2,2), „Diabetes mellitus“ (1,9), „chronische Pflegebedürftigkeit“ (1,8), „Kontakt MRSA“ (1,8) und „Krankenhausaufenthalt“ (1,5).

Vergleichsbetrachtend der Kosten-Nutzen-Rechnungen der verschiedenen in der Arbeit ausführlich erläuterten Screeningansätze möchte man schlussfolgernd so für das Saarland, für die Gewährleistung einer optimalen Patientenversorgung und Sicherheit das Modell empfehlen, bei dem mittels aller 14 Risikofaktoren gescreent wird. Jedoch muss man konstatieren, dass auch bei dieser umfassenden Befragung 10,4 % aller MRSA-Patienten nicht mittels eines einzigen Risikofaktors erkannt werden können. Der Anteil der MRSA-Träger ohne bekannte Risikofaktoren lag jedoch in Akutkliniken aus Siegen-Wittgenstein fast dreifach so hoch, nämlich bei 26 % [53].

Zum Vergleich zu den Screeningansätzen mit Risikofaktoren, wurde die Kostenrechnung durchgeführt, bei der alle stationären Aufnahme­patienten mittels einer mikrobiologischen Abstrich­Untersuchung auf das Vorhandensein von MRSA untersucht werden. Es konnte damit gezeigt werden, dass ein Screening aller, ohne Risikofaktorbefragung, deutlich günstiger ist und zudem gewährleistet, dass alle MRSA­Patienten bei Aufnahme erkannt werden. Was aus Sicht der Patienten und der optimalen Patientenversorgung die beste und somit schlussfolgernde Konsequenz für das Saarland darstellt.

Der Vergleich der Risikofaktorgaben vom RKI mit unseren zeigt ganz eindeutig, dass diese sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden und mit beiden Vorgaben eine als gut zu bewertende MRSA­Detektion möglich ist. Jedoch wird auch deutlich, dass die vom RKI vorgegebenen Risikofaktoren und die damit verbundene Screening­Strategie nicht vollständig die regionalen Gegebenheiten des Saarlandes abdecken.

Bei der durch das UKS durchgeführten Studie hätten nach den Vorgaben vom RKI 50,6 % aller stationären Patienten gescreent werden müssen um eine Trefferquote von mindestens 77,6 % zu erlangen. Dies deckt sich auch mit den statistischen Auswertungen aus Brandenburg hier hätten 47,5 % aller Patienten untersucht werden müssen und es wären dadurch ca. 69,1 % aller MRSA­Träger detektiert wurden.

Ein Screeningverfahren mit den oben aufgeführten Risikofaktoren könnte einen entscheidenden Anteil zur Reduktion der MRSA­Rate im Saarland beitragen. Hiermit könnten Risikopatienten schon bei Aufnahme erkannt werden und somit der nosokomiale Transmissionsdruck im Krankenhaus reduziert werden, so dass diese Strategie Kosten­ Nutzen­effektiv ist.

5.2 Schlussfolgerung

Durch zahlreiche Studien konnte in der Vergangenheit belegt werden, dass Infektionen mit einem MRSA-Stamm zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate, zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer und zu höheren Folgekosten für weiterführende Diagnostik und Therapie führen [64], [40], [42], [43], [44], [45], [65]. Die deutschlandweiten Empfehlungen von Hygienemaßnahmen des RKI und der KRINKO konnten diesen Trend nicht aufhalten.

Namhafte Studien zur Kosten-Nutzen-Analyse konnten belegen, dass Screeningprogramme zur Identifizierung unerkannter MRSA-Träger bei der Krankenhausaufnahme effektiv sind [66]. Sie tragen zur Senkung von nosokomialen MRSA-Übertragungen bei und verhindern dadurch erhebliche Kosten für weitere Isolations-, Pflege- und Therapiemaßnahmen.

Für ein effektives MRSA-Management und Zusammenspielen aller Beteiligten sowohl im ambulanten wie auch stationären Versorgungsbereich fehlen leider bis dato die finanziellen und personellen Rahmenbedingungen. In den G-DRG sind Infektionen bzw. Kolonisationen durch MRSA nur unzureichend bis gar nicht abgebildet [67].

Aufgrund der Tatsache der steigenden MRSA-Prävalenz in Deutschland von aktuell fast 20,7 % und der sich abzeichnenden steigenden Tendenz, müssen jetzt dringend im Gesundheitssystem Maßnahmen getroffen werden, um im Hinblick auf die immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem, nicht in eine Spirale hineinzulaufen, in der die Prävalenz weiter steigt und damit auch direkt die Folgekosten und dadurch die MRSA-Problematik nicht mehr zu beherrschen ist.

Dass eine Senkung der MRSA-Prävalenz von sogar unter 1 Prozent möglich ist, zeigen beispiellos zahlreiche Screeningstrategien aus dem niederländischen und skandinavischen Raum. Durch die Einführung eines einheitlichen Eingangsscreenings, der konsequenten Einhaltung krankenhaushygienischer Maßnahmen und der rigorosen Umsetzung von Isolierungs- und Dekolonisationsmaßnahmen. Natürlich muss dazu eine Bereitstellung von finanziellen Mitteln und personellen Voraussetzung geschaffen werden. Dass diese strikte „Search an Destroy“ Politik Kosten und Nutzen effizient ist, konnte durch zahlreiche Untersuchungen belegt werden. Vor allem helfen diese Maßnahmen langfristig die MRSA-Last und damit die weiter steigenden Kosten zu senken und verhindern im besten Fall sogar die Ausbreitung von ca-MRSA und VRSA-Stämmen im Saarland. Auch die Kontrolle von MRSA wird im Saarland nur gelingen, wenn es ein Zusammenspiel zwischen der nationalen und regionalen Ebene einerseits und andererseits der einzelnen Einrichtungen und Stationen gibt.

Mit Hilfe eines primären Eingangsscreenings sollen Risikopatienten erkannt werden und damit die Quellen und der Ausgangspunkt für Übertragungen verhindert werden. Durch zahlreiche Studien konnte belegt werden, dass durch die Einführung eines Eingangsscreenings die Infektions- und Kolonisationsrate deutlich gesenkt werden kann. Ziel eines solchen Eingangsscreening ist es, Risikopatienten früh zu erkennen und frühzeitig einer Isolation und Dekolonisationsmaßnahme Teil werden zu lassen. Gegenstand dieser Arbeit war es Risikofaktoren von MRSA-positiven Patienten im Saarland zu analysieren, mit dem Ziel einheitliche Screeningempfehlungen zu etablieren, um Risikopatienten früher zu erkennen, zu isolieren und zu therapieren, um so nosokomiale Infektionen zu vermeiden und langfristig die MRSA-Last im Saarland zu senken. Es konnte gezeigt werden, dass ein Screeningverfahren mit den hier dargestellten Risikofaktoren hilft über 89,60 % aller Risikopatienten kosten- und ressourcen-effizient zu erkennen und so langfristig dazu beitragen kann den nosokomialen Transmissionsdruck zu senken.

Schlussfolgernd aus den Ergebnissen der Kosten-Nutzenanalyse bleibt festzuhalten, dass ein primäres Screening aller Patienten unabhängig einer Befragung ihrer Risikofaktoren, zusammenfassend das kostengünstigste und ressourcensparende und für die Qualität der bestmöglichen Patientenversorgung das sicherste Vorgehen ist, denn es hilft nahezu 100 Prozent aller Risikopatienten bei Aufnahme zu erkennen.

5.3 Einschränkungen der Arbeit

Diese epidemiologische, anonymisierte, prospektive Kohortenstudie wurde mittels einer Stichprobenerfassung durchgeführt. Die Proben- und Datengewinnung fand an den jeweiligen Krankenhäusern in einem Zeitraum von einem Monat statt. Untersucht wurden alle 24 saarländische Krankenhäuser und Kliniken die mit der Akutbetreuung von Patienten beauftragt sind. Die Datengewinnung war von mehreren Faktoren abhängig.

Daten der MRSA-Patienten beruhen neben den dokumentierten Daten in Patientenakten und Arztbriefen auf Aussagen der Patienten selbst und oder derer Angehöriger. Zudem traten Fehler bei der genauen Erfassung von Aufnahmepatienten auf. Diese Abweichungen resultieren einerseits daraus, welche Patienten wirklich einem Aufnahmeprävalenzscreening unterzogen wurden und andererseits später auch tatsächlich in die Mitternachtsstatistik der jeweiligen Kliniken eingeflossen sind.

Weiterhin muss die Möglichkeit einer zu geringen Sensitivität der mikrobiologischen Untersuchungsmethodik eingeräumt werden. Im Rahmen der Studie wurde lediglich ein kombinierter Nasen-Rachen-Abstrich und falls vorhanden ein Wundabstrich entnommen. Hier könnte es aufgrund der beschränkten Anzahl von Screening-Lokalitäten zu einem Sensitivitätsverlust in der MRSA-, wie auch MSSA-Rate gekommen sein.

Es muss ausserdem in Betracht gezogen werden, dass der gewählte Zeitraum – Spätherbst – ein vermehrtes Auftreten von Rhinosinuitiden aufweisen kann, wodurch die Verbreitung und damit die MRSA-Übertragung begünstigt wird. Dies wiederum würde die reale MRSA-Rate geringfügig verzerren. Bislang liegen hierzu aber in der Literatur keine Studien vor.

5.4 Perspektive

Die MRSA-Problematik nimmt durch den immensen Druck zweier neuer MRSA-Klone weiter an Gewicht zu. Zum einen droht die Zunahme der MRSA-Rate außerhalb von Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, durch die bis dato in Deutschland, glücklicherweise, noch nicht sehr verbreiteten community-acquired MRSA (ca-MRSA), welche sich jedoch in den USA auf dem Vormarsch befinden [71], [11], [50]. Zum anderen droht die Überschwappung eines anderen bis dato seit 2002 in den USA bekannt gewordenen MRSA-Stamm, des Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) [72], [13].

Diese beiden aufgezeigten Möglichkeiten sowie das Wissen über die immer weiter steigenden MRSA-Raten in Deutschland, geben Anlass zur Besorgnis und fordern Handlungsmaßnahmen sowohl auf regionaler als auch auf Länderebene.

Erfahrungsberichte aus Ländern wie den Niederlanden und Dänemark zeigen auf, das trotz eines erhöhten initialen Aufwandes an Ressourcen und finanziellen Mitteln eine Kontrolle der Situation und sogar eine Reduzierung der MRSA-Last möglich ist. In Dänemark ist es durch die konsequente Einhaltung und Umsetzung von krankenhaushygienischen Maßnahmen gelungen die MRSA-Rate unter 1 % zu senken. Auch in den Niederlanden konnte trotz der Nachbarschaft zu angrenzenden Ländern mit hohen MRSA-Zahlen, gezeigt werden, dass die MRSA-Problematik zu beherrschen ist [73] [74].

Als Bestandteil der physiologischen Hautflora besiedelt *Staphylococcus aureus* bei 30 - 50 % der Bevölkerung temporär die Haut. 10 - 20 % sind permanent kolonisiert [55]. Laut aktueller Datenlage spielen caMRSA und VRSA in Deutschland noch keine Rolle. Jedoch gibt es in jüngster Zeit immer mehr Studien und Publikationen über Infektionen/Kolonisationen von Patienten die vorher keinen Kontakt zu medizinischen Einrichtungen hatten [71], [75], [76].

Dies könnte einen weiteren wichtigen Faktor in der weiter steigenden MRSA-Problematik darstellen. Aufgrund dieser Tatsache ist es umso wichtiger Maßnahmen zu ergreifen, um eine effektive Senkung und Kontrolle der MRSA-Rate in Deutschland zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Lowy FD. Medical progress *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:520-32.
- [2] Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong LK, Marr KA, Gopal AK, Gottlieb G, McClelland RS, and Corey GR. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: Experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998; 27:478-86.
- [3] Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, and Ruden H. Occurrence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in German intensive care units. Infection 2002; 30:198-202
- [4] Boyce JM, Havill NL, Kohan C, Dumigan DG, and Ligi CE. Do infection control measures work for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* Infect Control Hosp Epidemiol journal 2004; 25:395-401.
- [5] Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. Los Angeles County, California, 2002-2003. MMWR 2003; 52:88.
- [6] Miller LG, Perdreau Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, Tang AW, Phung TO, and Spellberg B. Necrotizing fasciitis caused by community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 2005; 352:1445-53.
- [7] Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, and Etienne J. Involvement of Panton Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29:1128-32.
- [8] Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, Chen JH, Lin F, Lin J, Phan TH, Carleton HA, McDougal LK, Tenover FC, Cohen DE, Mayer KH, Sensabaugh GF, and Perdreau Remington F. Emergence of multidrug resistant, community associated, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. Ann Intern Med 2008; 148:249-57.

- [9] Labandeira Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, Barbu EM, Vazquez V, Hook M, Etienne J, Vandenesch F, and Bowden MG. *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315:1130-3.
- [10] Brown EL, Dumitrescu O, Thomas D, Badiou C, Koers EM, Choudhury P, Vazquez V, Etienne J, Lina G, Vandenesch F, and Bowden MG; The Panton-Valentine leukocidin vaccine protects mice against lung and skin infections caused by *Staphylococcus aureus* USA300; Feb 2009.
- [11] Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357:380-90.
- [12] Bowers AL, Huffman GR, and Sennett BJ. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in collegiate football players. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40:1362-7.
- [13] *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United states 2002: Morb Mortal WKly Rep 2002;51:565-567
- [14] *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:565-7.
- [15] *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:565-7.
- [16] Wendt C, Schinke S, Wurttemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, and von Baum H. Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo controlled, double blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1036-43
- [17] Daniels Haardt I, Verhoeven F, Mellmann A, Hendrix MG, Gemert Pijnen JE, and Friedrich AW. [EUREGIO project MRSA-net Twente/Münsterland. Creation of a regional network to combat MRSA]. *Gesundheitswesen* 2008; 68:674-678s
- [18] European Antibiotic Resistance Surveillance System (2002) Annual Report 2002, Cited Dez 2004

- [19] RKI: Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg, Epidemiologisches Bulletin 2012 ; 8 : 63- 67
- [20] Panlilio A, Cluver DH, Gynes RP et al. (1992) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 13:582-586
- [21] Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scottford R, Siren E, Vuopio-Varkila J (2000) Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. Eur J Clin microbiology infect disease 19:101-107
- [22] Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I (1994) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin microbiology infect disease 13:50-55
- [23] Verhoef J, Beaujean D, Blok H et al. (1999) A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol infect disease
- [24] Chaix C, Durand-Zaleski I, Brun Buisson C (1990) Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. JAMA 282:1745-1751
- [25] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP (1994) Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 271:1598-1601
- [26] Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichelhaus T (2003) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika im Deutschen und im mitteleuropäischen Raum. Bonn: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. <http://www.p-e-g.de>. Dez 2004
- [27] Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ (2002) Risk factors for the transmission of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data J Infect Dis 2002;
- [28] Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y (2003) Fluoroquinolones and the Risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients; Emerging Infectious Disease 2003: 9;11, 1415-1422

- [29] Washio M, Nishisaka S, Kishikawa et al. (1996) Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in a skilled nursing home: a third report on the risk factors for the occurrence of MRSA infection in the elderly J Epidemiol 1996;6:69-73
- [30] Von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C (2002) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes infect control Hosp Epidemiol 2002;23:511-515
- [31] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI: Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 1999;42: 954-958
- [32] Stelfox HAT, Bates DW, Redelmeider DA (2003) Safety of patients isolated for Infection control. JAMA 290:1899-1905
- [33] Dutch Working Party of Infection Prevention (2003) Management policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Internet Publication, Dec 2004
- [34] Herwaldt LA (1999) Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. Am J Med 106:11S-18S
- [35] R. Köck, L. Brakensiek, A. Mellmann, F. Kipp, M. Henderikx, D. Harmsen, I. Daniels-Haardt, C. von Eiff, K. Becker, M.G.R. Hendrix, A.W. Friedrich (2008) Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- [36] Präzisierung der " Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen" (KRINKO und RKI 2008)
- [37] Karchmer 2002 J Hosp Inf, Jernigan JA 1995. Inf Control Hosp Epidem, Wernitz et al. 2006. J Clin Microbiol, Chaix C, et al. JAMA 1999, Diller et al.
- [38] Vriens M et al Eur J Clin Microbiol 2002: published online 8.11.2002

- [39] Back NA, Linnemann CC, Jr., Staneck JL, Kotagal UR: Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive-care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 17:227-231
- [40] Boyce JM: Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991
- [41] Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ, Kiefer P, Georgieff M, Wiedeck H: Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU, *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 1999;34: 409-413
- [42] Herr CE, Heckrodt TH, Hofmann FA, Schnettler R, Elikmann TF: Additional cost for preventing of spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and a strategy for reducing these costs on a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:673-678
- [43] Meier PA, Carter CD, Wallace SE, Hollis RJ, Pfaller MA, Herwaldt LA: A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:798-802
- [44] Popp W, Hilgenhöner M, Leisebein T, Müller H: Personalkosten durch Isoliermaßnahmen von MRSA-Patienten. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2003;8:187-190
- [45] Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA,: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *AM J Med* 1991;91:221S-227S
- [46] Cercenado E, Cercenado S, Gomez JA, Bouza E: In vitro activity of tigecycline (GAR 936) a novel glycylicycline, against vancomycin resistance enterococci and staphylococci with diminished susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:138-139
- [47] *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United states 2002: *Morb Mortal WKly Rep* 2002;51:565-567
- [48] Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection, *N Eng J Med* 1999;340: 517-523

- [49] Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichselhaus T: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bonn: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.2003
- [50] Witte W, Nationales Referenzzentrum für Staphylococcen am RKI: Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. Epidemiol Bull 2004: 33-36
- [51] Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infection, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-442
- [52] Peters G, Becker K: Epidemiology, control and treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs 1996;52 Suppl. 2: 50-54
- [53] RKI: Flächendeckendes einmonatiges MRSA-Prävalenzscreening in Akut- und Rehakliniken in Siegen-Wittgenstein, Epidemiologisches Bulletin 2010; 18: 163-166
- [54] Dziekan G, Mlangeni D, Daschner FD: What is proven in eradication of MRSA from carriers? Deutsche Med. Wochenschrift 2001;126: 628-442
- [55] Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997;10: 505-520
- [56] Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G, for the study Group: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. N Eng J Med 2001;344:11-16
- [57] Panlilio A, Culver DH, Gaynes RP, Bannerjee S, Henderson TS, Tolson TS et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect control Hosp Epidemiol 1992;13:582-586
- [58] Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scottford R, Siren E, Vuopio-Varkila J: Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:101-107
- [59] Verhoef J, Beaujean D, Block H, Baars A, Meyler A, van der Werken C et al: A Dutch approach to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:461-466

- [60] Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rodahl VT, Bravenyn I: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:50-55
- [61] Von Eiff C, Reinert RR, Kresken M, Brauers J, Hafner D, Peter G, for the multicenter study on antibiotic resistance in Staphylococci and other gram positive cocci study (MARS) group: Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinopristin-dalfopristin. J Clin Microbiol 2000;38:2819-2823
- [62] Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C,: Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals. Clin Microbiol Infekt 1997;3:414-423
- [63] Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothänger J, Claus H, Trunwald D et al.: Typing of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting using a novel software for spa repeat determination and database Management. J Clin Microbiol 2002;41:5442-5448
- [64] Back N, Linnemann C, Staneck J, Kotagal U: control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. Infect control Hosp Epidemiol 1996;17:227-231
- [65] Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ, Kiefer P, Georgieff M, Wiedeck H.: Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999;34:409-413
- [66] Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor A: Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:473-477
- [67] DRG Arbeitsgruppe der DGHM: Auswirkung der DRG's. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie 2003
- [68] Produktdatenblatt des Hersteller COPAN; eSWAB.Quelle: <http://www.hainlifescience.de/produkte/abstrich-und-transportsysteme/eswab.html>; zuletzt besucht: 23.11.2011, 17:45 Uhr

- [69] Produktdatenblatt des Herstellers BD; Quelle: <http://www.bd.com/ds/productCenter/215228.asp>; zuletzt besucht. 23.11.2011, 18 Uhr
- [70] Produktdatenblatt des Herstellers Alere; Quelle: <http://www.clearview.com/>, zuletzt besucht am 03.09.2011.
- [71] Salgado CD, Farr BM, Calfee DP (2003) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-Analysis of Prevalence and the Risk Factors CID 2003; 36: 131-139
- [72] Soju Chang MD, Hagemann JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Sandip Shah PH, Rudrik JT, Fridkin SK (2003): Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; containing the vanA Resistance Gen N Engl J Med 2003; 348 : 1342-1347
- [73] Wagenvoort J.H.T (1999) Resistente Bakterien: Ein schwerwiegendes Problem für die Krankenhaushygiene im vereinten Europa, HygMed 1999;3:65-70
- [74] Ayliffe GA (1997) The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clin Infect Dis. 1997; 24 (1): 74-79
- [75] Kipp F, Friedrich AW, Becker K, von Eiff C, (2004) Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Stämme Dt. Ärzteblatt 2004; 101, A2045-2050 (Heft 28-29)
- [76] Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha E, Champo ML, Fierman A, Krasinski K, Kornblum J ((2000) Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community J Infect Dis 2000;182:359-362
- [77] Woltering R, Hoffmann G, Daniels-Haardt I, Gastmeier P, Chaberny I: MRSA-Prävalenz in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen eines Landkreises. Dtsch Med Wochenschr 2008;133: 999-1003
- [78] RKI: MRSA-Eintages-Prävalenz als Option für MRSA-Netzwerke, Epidemiologisches Bulletin 2009; 38: 381

7 Publikationen

7.1 Publikationen im Rahmen der vorliegenden Dissertation

Veröffentlichung in Medline-gelisteter, begutachteter Fachzeitschrift

Mathias Herrmann, Christine Petit, Alik Dawson, Judith Biechele, Alexander Halfmann, Lutz von Müller, Stefan Gräber, Stefan Wagenpfeil, Renate Klein, Barbara Gärtner. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Saarland, Germany: A Statewide Admission Prevalence Screening Study. PLOS ONE 9(8): e73876, 11.09.2013.

Posterreferat

29.06.2011-02.07.2011 – State-wide MRSA admission prevalence screening in Saarland GER, International Conference on Prevention and Infection Control 2011 in Genf, Schweiz

Oral-Abstract

12.04.2011-15.11.2011 – State-wide MRSA admission prevalence screening in Saarland GER, 9. Ulmer Symposium Krankenhausinfektionen, Epidemiologie, Hygienemaßnahmen, Antibiotikaprophylaxe

07.05.2011-10.05.2011 – State-wide MRSA admission prevalence screening in Saarland GER, 21st European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Mailand

09.06.2011 – State-wide MRSA admission prevalence screening in Saarland GER, 7. Oldenburger Hygiene- und Infektiologietagung

25.09.2011-28.11.2011 – State-wide MRSA admission prevalence screening in Saarland GER, 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e.V. in Essen

7.2 Weitere Publikationen

Diese Arbeit war auch Grundlage für eine Untersuchung von Ruffing et al. Matched-Cohort DNA Microarray Diversity Analysis of Methicillin Sensitive and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Hospital Admission Patients. PLOS ONE: e52487, 20.12.2013.

8 Anlagen

Anlage A: Risikoerfassungsbogen

MRSarNetz AufnahmePrävalenzScreening: Risikoerfassungsbogen

(wird mit Probe(n) an das Labor geschickt)

Stationsnummer:

--	--	--	--	--	--	--

APS-Nummer,
gedruckt, keine Etikette

Datum der Abnahme:

					2	0	1	0
--	--	--	--	--	---	---	---	---

BarCode **APS00001**

Geburtsjahr des Patienten:

--	--	--	--

Geschlecht: männlich weiblich

Einverständniserklärung des Patienten liegt vor:

Risikofaktoren (müssen ausgefüllt sein, andernfalls erfolgt keine Bearbeitung der Probe(n))

Bekannte MRSA-Anamnese?

NEIN JA

JA, in den letzten 12 Monaten
 in einem deutschen Krankenhaus
 im Ausland (Angabe des Landes:)

--

UNBEKANNT

Verlegung aus anderem Krankenhaus?

NEIN

JA, Name und Ort des Krankenhauses:

Bewohner eines Senioren-/ Pflegeheims?

NEIN

JA, Name und Ort des Heims:

Krankenhausaufenthalte (> 1 Tag)?

NEIN

JA, in den letzten 6 Monaten

Diabetes mellitus?

NEIN JA

Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 6 Monate?

NEIN JA UNBEKANNT

Kontakt zu MRSA-Trägern? (Angehörige, beruflich, als Patient)

NEIN JA UNBEKANNT

Beruflicher Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren?

NEIN JA

Beruflicher Kontakt zu Fleisch oder Fleischprodukten?

NEIN JA

Chronische Pflegebedürftigkeit?

NEIN JA

Dialysepflichtigkeit?

NEIN JA

Liegender Katheter? (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde)

NEIN JA

Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden oder tiefe Weichteilinfektion?

NEIN JA

Brandverletzungen?

NEIN JA

BarCode	BarCode	BarCode
Nasen- /Rachenabstrich	Wundabstrich	Patientennummer
APS00001	APS00001	APS00001

Anlage B: Abschließender Fragebogen

Abschließender Fragebogen zum MRSAar/netz Aufnahme-Prävalenz-Screening (APS) vom xx.xx.20011 an Ihrer Klinik:

A) WICHTIGE DATEN (bitte unter allen Umständen mitteilen):

1. Zahl der stationären Aufnahmepatienten in Ihrer Klinik im Screeningzeitraum (xx.xx-xx.xx.xxxx):

Bitte hier genaue Zahl der Patienten eintragen

2. Zahl der Patienten, die die Screeninguntersuchung nach Aufklärung abgelehnt haben:

Bitte hier genaue Zahl der Patienten eintragen

B) Allgemeine Fragen zum saarländischen APS:

1. Wie schätzen Sie die allgemeine Akzeptanz dieses Screenings seitens Ihrer Kollegen/ der Patienten ein? (Bitte ankreuzen! x)

- a) seitens der Hygienefachkräfte
- b) seitens der Ärzte
- c) seitens des Pflegepersonals
- d) seitens der Patienten

schlecht	ok	Gut	Sehr gut

2. Wie schätzen Sie den Arbeitsaufwand für das Screening ein? (Bitte Notenskala von 1-9 ankreuzen! x)

Unzumutbar.....war zu schaffen.....gerne wieder

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

3. Meinen Sie, dass diese Screeningverfahren Konsequenzen für Ihre bisherige

linikinterne Vorhergehensweise im Umgang mit MRSA haben werden?
(Bitte Notenskala von 1-9 ankreuzen! x)

Nein, in keinem Fall.....ja, könnte ich mir vorstellen.....ja, auf jeden Fall

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. Haben Sie Ideen und Vorschläge für zukünftige Aktionen des MRSAar/netz:
- a) für die saarländischen Krankenhäuser?
 - b) für eine bessere Vernetzung der einzelnen Akteure im Gesundheitswesen?
 - c) Können sie sich vorstellen an regelmäßigen interdisziplinären MRSA-Zirkeln teilzunehmen? (Bitte ankreuzen oder unterstreichen!)

JA NEIN

Platz für Ihre Ideen:

C) Fragen zur MRSA- Sanierungstherapie:

1. Während dem 4-wöchigen MRSA Aufnahmescreening wurden in unserer Klinik bei Patienten eine MRSA Besiedlung festgestellt.
..... dieser MRSA positiven Patienten wiesen sanierungshemmende Faktoren auf
Wie Harnwegskatheter, sonstige Katheter, PEG-Sonde/ MRSA selektionierende Therapie/ Hautulkus, Haut und Wiehteilinfektionen/ MRSA kolonisierte/infizierte Wunde.
2. In unserer Klinik gibt es Vorschriften für ein einheitliches Vorgehen bei MRSA+ Patienten. ja nein (Betreffendes Ankreuzen)
3. Bei der MRSA-positiven Patienten konnten wir mit einer Sanierungstherapie beginnen..
4.Patienten wurden vor Ende der Sanierungstherapie aus dem Krankenhaus entlassen.
5.Patienten konnten erfolgreich saniert werden. (MRSA-negativ nach mehrmaligen Kontrollabstrichen.
6.Patienten waren nach erfolgtem Sanierungszyklus immer noch mit MRSA besiedelt.
7. Bei..... Patienten starteten wir mit einem 2. Sanierungszyklus.

8. In unserem Krankenhaus wird in der Regel mit folgendem Sanierungszyklus therapiert:
-Tage Therapie
 -Tage Therapiepause
 - Kontrollabstriche
 - Ein MRSA- positiver Patient wird in unserer Klinik bis zu dem Zeitpunkt, wo drei negative Kontrollabstriche vorliegen isoliert. ja nein (Betreffendes Ankreuzen)
9. Überwiegende Form der Isolation von MRSA positiven Patienten in unserer Klinik:
(Betreffendes Ankreuzen)
- Einzelzimmer
 - Kohortenisolierung
 - Kontaktisolierung
 - keine Isolierung
10. In unserem Krankenhaus werden/wird in der Regel (Betreffendes Ankreuzen)
- alle Patienten auf MRSA gescreent
 - ein risikoadaptiertes Screening durchgeführt (nach RKI-Richtlinien)
 - ein risikoadaptiertes Screening durchgeführt (nach hauseigenen Kriterien)
 - in Ausnahmefällen auf MRSA gescreent
 - nicht auf MRSA gescreent

VIELEN DANK!

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: A Statewide Admission Prevalence Screening Study

Mathias Herrmann^{1*}, Christine Petit¹, Alik Dawson¹, Judith Biechele¹, Alexander Halfmann¹, Lutz von Müller¹, Stefan Gräber², Stefan Wagenpfeil², Renate Klein³, Barbara Gärtner¹

1 Institute and State Laboratory of Medical Microbiology and Hygiene, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany, **2** Institute of Medical Biometry, Epidemiology, and Medical Informatics, University of Saarland, Homburg, Germany, **3** Saarland Ministry of Social Affairs, Health, Women, and Family, Saarbrücken, Germany

Abstract

Background: The screening of hospital admission patients for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is of undisputed value in controlling and reducing the overall MRSA burden; yet, a concerted parallel universal screening intervention throughout all hospitals of an entire German Federal State has not yet been performed.

Methodology/Principal Findings: During a four-week period, all 24 acute care hospitals of the State of Saarland participated in admission prevalence screening. Overall, 436/20,027 screened patients revealed MRSA carrier status (prevalence, 2.2/100 patients) with geriatrics and intensive care departments associated with highest prevalence (7.6/100 and 6.3/100, respectively). Risk factor analysis among 17,975 admission patients yielded MRSA history (OR, 4.3; CI₉₅ 2.7–6.8), a skin condition (OR, 3.2; CI₉₅ 2.1–5.0), and/or an indwelling catheter (OR, 2.2; CI₉₅ 1.4–3.5) among the leading risks. Hierarchical risk factor ascertainment of the six risk factors associated with highest odd's ratios would require 31% of patients to be laboratory screened to allow for detection of 67% of all MRSA positive admission patients in the State.

Conclusions/Significance: State-wide admission prevalence screening in conjunction with risk factor ascertainment yields important information on the distribution of the MRSA burden for hospitals, and allows for data-based decisions on local or institutional MRSA screening policies considering risk factor prevalence and expected MRSA identification rates.

Citation: Herrmann M, Petit C, Dawson A, Biechele J, Halfmann A, et al. (2013) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: A Statewide Admission Prevalence Screening Study. PLoS ONE 8(9): e73876. doi:10.1371/journal.pone.0073876

Editor: Julius Atashili, University of Buea, Cameroon

Received: March 7, 2013; **Accepted:** July 23, 2013; **Published:** September 11, 2013

Copyright: © 2013 Herrmann et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The study has been funded by two funding bodies, the German Ministry of Health and the State of Saarland Government. Neither funding body had a role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The acknowledgment of one of the coauthors (R.K.) is solely for the purpose of declaring her employment by the State of Saarland Ministry of Social Affairs, Health, Women and Families (part of the State of Saarland Government); it does not impede above statement.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: mathias.herrmann@ukseu

Introduction

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major cause for healthcare associated infections (HAI), and considered a relevant patient safety issue. Infection control programs worldwide have proposed and implemented various strategies against the spread of this pathogen. Risk factors have been associated with MRSA carriage and invasive disease [1,2], yet, it has become clear that risk factors for MRSA acquisition in the hospital have to be separated from those associated with patients already MRSA-positive upon hospital entry. Subsequently, MRSA screening and risk factor analyses on admission have been performed, risk factor scores for selective screening have been developed [3], and in some countries directly neighbouring Germany (e.g., the Netherlands and Denmark) such early-implemented targeted screening and isolation strategies ('search and destroy') have been successfully applied for controlling the MRSA epidemics [4,5]. Moreover, in many countries with MRSA endemicity, national guidelines now recommend application of such risk factor-based screening as part

of an 'active detection and isolation' (ADI) strategy [6]. Moreover, in a multifactorial approach analyzing the association of MRSA prevalence and key infection control parameters in 146 European hospitals, the implementation of an MRSA screening policy was found to be associated with decrease in MRSA prevalence [7]. As a result, in a consensus statement the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) concluded that policies should be guided by local MRSA infection and colonization rates [8]. This consensus statement has recently been updated [9]. Despite intense research, guideline implementation, and policy making, the issue of an optimal cost-effective and patients safety-focussed approach towards admission screening remains debated as carefully performed studies have come to contrasting results [10–12]. While universal admission screening may most effectively prevent MRSA infections due to unrecognized transmission [13,14], the presumed high costs associated with testing and contact precautions have also prevented its wide adoption [15].

This debate may be a consequence of the local/regional coverage of the screening policy in the various studies: An analysis applying extensive mathematical modeling confirmed previous observations, i.e. that admission screening will be less effective and more costly if neighboring hospitals do not screen [16]. Thus, it becomes clear that effective detection for MRSA has to be implemented with a strategy well beyond single departments or hospitals. The German Antibiotic Resistance Strategy (DART) [17] has addressed this issue by fostering regional German model projects for establishing regional networks on prevention and combat of antibiotic resistances and their spread. As part of this initiative, we have established the first State-wide German network for the control of MRSA, MRSAarNet (www.mrsaar.net).

The aim of this prospective cohort study was to define the MRSA and MSSA admission prevalence covering all hospitals in one German state. This evaluation was accompanied by an ascertainment of risk factors for MRSA acquisition. The overall goal was to provide a reliable database for establishing specific, region-tailored recommendations for an effective screening policy.

Methods

As a study prerequisite, we intended to exclude any bias due to inter-laboratory or seasonal variabilities by processing all samples in one diagnostic laboratory (Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Saarland Medical Center) during the period of October and November, 2010. Accordingly, during the study period an anticipated processing work load of 20,000 - 30,000 specimens with peak numbers of up to 1,500–2,000 specimens per workday were expected. Despite this elevated workload, a minimal turn-around time needed to be assured because participating hospitals expected the report of confirmed results within same time intervals as those offered by their routinely commissioned laboratories. This high number of specimen required the implementation of novel, automated methods for processing.

Accordingly, we opted for an automated sample processing system, the Walk Away Specimen Processor, WASP® (Copan, Brescia, Italy) [18,19]. The use of WASP relies on a liquid based specimen microbiology technique, and we employed the flocced swab system provided by the WASP manufacturer allowing for immediate release of swabbed microorganisms into the Amies medium (ESwab™, Copan) without the need of a separate enrichment step. This technique has been evaluated for MRSA screening purposes [20,21]. Specimens were directly plated on CHROMagar MRSA/CHROMagar *S. aureus* detection biplates (Mast, Germany). Prior to initiation of the main study, the plating protocol for WASP (using 30 µl of the Amies medium eluate) was optimized by careful comparison with the results of parallel manual streaking either of the ESwab or of 30 µl of Amies medium. The streaking pattern by WASP was found to be of particular importance, and a distribution of the 30 µl calibrated loop content through the entire length of the 80 mm CHROMagar biplate was found to be essential to achieve optimal results.

A prestudy was performed to assure that this automated liquid microbiology technique results in similar MRSA detection rates compared to conventional detection rates using cotton swabs and broth enrichment. The ESwab system was compared with conventional cotton swab specimen followed by enrichment (tryptic soy broth, 18 h, 35°C) at 195 admission patients of the Department of Urology, University of Saarland Medical Center, prospectively examined with parallel nasal swabs. The overall number of *S. aureus* (MRSA and MSSA) detected by either method was 66/195 (33.8%) specimen. Both methods identified the

identical 7 MRSA among these 66 *S. aureus* isolates (10.6%)(overall MRSA prevalence 7/195 [3.6%]) while of the remaining 59 MSSA isolates, 21 were detected only by either method (with the cotton swab/enrichment method missing 8 and the ESwab/Amies method missing 13 isolates). Hence, the advantages of parallel testing in all Saarland hospitals, analysis in one centralized laboratory, and rapid communication of any positive result (i.e. features ascertained by the novel ESwab/WASP method) to our opinion clearly outweighed a potential slightly reduced MSSA detection sensitivity, and this method was selected as the standard procedure for the main study.

Region

The State of Saarland is located in the southwest of Germany and is neighbored by France, Luxembourg, and the German State of Rhineland-Palatinate. It comprises of 1.03 millions inhabitants, and ~250,000 patients are annually admitted to any of the 24 Saarland Hospitals (including one University hospital) with altogether 6800 beds (data from Ministry of Health and Consumer Protection, Saarland 2010).

Participating Hospitals, Study Period

All 24 hospitals of the region participated in the study comprising of 12 hospitals with less than 200 beds, 10 hospitals with up to 500 beds and two hospitals with 600 and 1300 beds, respectively. 5.8% of the beds were located in intensive care units, 2.4% in geriatrics, 13.3% in psychiatry, and 3.3% in pediatrics; the remaining beds were located in various adult acute care departments. During a 4-week study period, participation was offered to 90–100% of the patients in 16 of the 24 hospitals. In 4 hospitals, 80–90% of the patients were asked for participation. Only in 4 hospitals, the participation was lower with rates of 79%, 61%, 38% and 34%, respectively.

Patients

As sole inclusion criterion, admission to any of the 24 participating hospitals during the study period was employed. The only exclusion criterion was lack of written informed consent. In case of readmission, transfer to another hospital or admission to another hospital within the study period, a patient might have been included more than one time. Upon admission, each participating patient received a pseudonym identifier, allowing the hospitals to allocate positive MRSA results to patients.

Questionnaire

Each patient or their legal representative was asked to fill out a risk factor evaluation form providing pseudonym identifiers. As patient-related data, gender and year of birth were recorded. In Germany, the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert-Koch-Institute (RKI)(Berlin) has issued a list of risk factors recommended for risk-adapted screening purposes [22] which delineate the targeted MRSA screening requirements for acute care facilities according to the German 'Infection Protection Law'. The RKI list contains 5 independent risk factors whose presence should prompt targeted screening, plus 6 additional factors requiring screening only if at least two of these factors are present. These 11 risk factors were also evaluated in our study and were defined as follows: i) history of MRSA (subsequently referred to as 'history'); ii) contact with an MRSA carrier ('contact'); iii) skin ulcer, gangrene, chronic wounds or deep tissue infection ('skin'); iv) burn injury ('burn'), v) indwelling (Foley) catheter ('catheter'), vi) end stage renal failure and dialysis ('dialysis'), vii) antibiotic therapy within the last 6 month

(‘antibiotics’); viii) requirement of chronic care (‘chronic care’), ix) resident in an elderly/chronic care facility (‘facility’), x) previous hospital admission (within a period of 12 months, and with >1 day duration) (‘hospital’); xi) occupational contact to farm animals (‘farm’). Moreover, 3 additional risk factors whose inclusion into our study was suggestive due to recent literature data were also evaluated: xii) diabetes mellitus (‘diabetes’), xiii) transfer from another hospital (‘transfer’), and xiv) occupational contact to meat or meat products (‘meat’).

Samples

Custom made ESwab bundles each containing two flocked swabs and one test tube containing the modified liquid Amies medium (1 ml) were purchased (Copan). One of the swabs was used for the pharyngeal site and the other for both anterior nares. While the pharyngeal swab was swirled in the elution medium then discarded, the nasal swab was immersed in the medium and remained until processing in the laboratory. In case of a patient with a breach of the intact skin, e.g. an i.v. catheter, a percutaneous epigastric tube or an open wound, maximal one additional swab from this site was sampled (decision on the sampling site at the discretion of the examiner considering highest suspicion for positivity). ESwab specimens labelled with pseudonym numbers were daily transferred to the laboratory and processed. All MRSA positive culture isolates were further confirmed using a penicillin binding-protein 2a latex agglutination test, and further subjected to *spa* typing as previously described [23].

Ethics Statement

This study was approved by the Ethics Committee at the Chamber of Physicians of the State of Saarland (approval no. Nr. 127/10) and by the Saarland State Commissioner for Data Protection. All participants or their legal representative gave written informed consent.

Statistical Methods

For categorical variables all figures are absolute or relative frequencies. For the comparison of age between the MRSA colonized group and the study population the t-test was used. Univariate risk analysis was performed with Chi-squared test or Fisher’s Exact test. The multivariable risk analysis was performed with conditional logistic regression. Mean overall prevalence rates were calculated according to a random effects model to account for possible cluster effects. Any p-values given are two-sided and subject to a significance level of 0.05 resp. 95% confidence intervals. All analyses were done using IBM SPSS Version 21 and StatsDirect Version 2.7.9.

Results

Study Population

During the study period, 24,753 admissions were reported. Altogether, 20,690 (83.6%) patients were invited for participation. It is likely that there were various reasons for non-invitation (such as insufficient study information provided or involuntary neglect by staff). 663 (3.2%) patients either refused to participate, or informed consent could not be obtained, resulting in a number of 20,027 screened patients (overall participation rate, 83.6% (cohort referred to as ‘patients’)).

The parallel initiation of universal screening in all study hospitals, and the time interval required for corrective feedback between study center and admission personnel in the various hospitals contributed to the fact that specimens from 2,052 of these

20,027 patients were not accompanied by a fully evaluable questionnaire, and/or specimens were not labeled by a correct pseudonym identifier (also likely caused by the fact that the distributed information on the study including the requirement to return filled questionnaires may not have been available or overseen by part of the admission staff personnel). This resulted in a number of 17,975 patients (referred to as ‘study population’ and ‘study patients’) fully evaluable for the association of screening result and risk factor analysis. Of this group, 955 (5.3%) patients were transferred from other hospitals.

Staphylococcus aureus, MRSA and MSSA Admission Prevalence

Altogether, 3,558/20,027, i.e. 17.8/100 patients were found to be positive in nares/pharynx and/or wounds for *S. aureus*. Of these, 436 were found to be positive for MRSA, corresponding to an overall on-admission prevalence (attack rate) of 2.2/100 patients.

The mean overall MRSA prevalence between participating hospitals was 2.4/100 (CI₉₅, 2.0/100–2.9/100 [adjusted for possible heterogeneity between hospitals]; range 0/100 to 9.0/100). 3,122/20,027 patients carried MSSA corresponding to an overall MSSA prevalence of 15.6/100 admissions. Between participating hospitals, the mean adjusted MSSA prevalence was 20.0/100 patients (CI₉₅, 16.0/100–23.0/100, range 6.9/100 to 32.9/100). The mean “proportion of resistant isolates” (MRSA/*S. aureus*) [24] between hospitals was 14.0%. This proportion corresponds to a ratio of approximately one MRSA positive patient for every 7 *S. aureus* positive patients.

MRSA and MSSA Prevalence as a Function of Sample Site Localization

In 51/436 MRSA positive patients (11.7%) swabs from wounds, catheter exit sites or other lesions (as defined by the questionnaire) were tested as well; in one patient, only a swab from the wound was tested without accompanying nares/throat swab (resulting in 50 patients with samples from both areas). Of these 50 extranasal/oral specimen, 15 were found to be MRSA negative, 23 were positive both in nares/throat and in the extranasal/oral site, and 12 were positive only in the extranasal/oral site (and not in the nares/throat). This indicates that among MRSA positive patients which were also tested for MRSA colonization of extranasal/oral sites, 70% of these sites were found to be positive. Among patients with a positive MRSA result from a positive extranasal/oral site, 34% were found to be MRSA negative in their nares/throat.

With regard to MSSA, in 93/3,122 of MSSA positive patients, extranasal/oral sites were tested as well (3.0%). Of these extranasal/oral specimen, 27 were found to be MSSA negative, 44 were positive both in nares/throat and in the extranasal/oral site, and 20 were positive only in the extranasal/oral localization. This indicates that among MSSA positive patients also tested for colonization of extranasal/oral sites, 67.7% were found to be colonized or infected with MSSA in these sites. Similar to the results obtained for MRSA, around 1/3 of patients with MSSA positive extranasal sites were not colonized with these microorganisms in their nares/throat (31.8%).

MRSA/MSSA Prevalence according to the Department of Admission

For 384/436 MRSA positive patients, a questionnaire with completed risk factor evaluation form was available. 22/384 (5.7%) patients were transferred from another hospital. A valid indication of the clinical department upon admission was available

for 361/384 forms, and this cohort was analyzed with respect to the attribution of MRSA admission rates to the respective medical specialty.

Admission to a geriatric department was associated with the highest MRSA admission prevalence, followed by intensive care units. Admission to a general medical or surgical department was associated with MRSA prevalence close to the mean prevalence found in our study, while admission to a psychiatric and pediatric department was associated with the lowest prevalence (Table 1).

S. aureus Protein A (spa) Typing

A total of 382/436 MRSA isolates was available for *spa* typing. 225 (58.9%) of these isolates were attributable to *spa* sequence type t003 (corresponding to ST5/CC5, the Rhine-Hesse/EMRSA-3/New York clone), 62 (16.2%) to t504 (closely related to t003), 14 (3.7%) to t002 (ST5/CC5, related to t003), and 9 (2.4%) to t008 (ST-8/CC8, Northern German MRSA, USA300 cMRSA). 5 isolates were attributable to t032 (ST-22, Barnim MRSA, EMRSA-15), t045 (ST-5), or t458, respectively. Another 46 *spa* types occurred at a rate of <1%. One isolate revealed *spa* type t011 (ST-398, livestock-associated/*spa*-MLST mapping according to <http://spa.ridom.de/mlst.shtml>, February 08, 2013).

Age and Gender

For 17,244/17,975 patients of the study population, the date of birth was available. MRSA carrier status was demonstrated in 373 of these 17,244 patients. The mean age of the study population was 56.5 years (SD: 12.3 years), the median age was 63 years (25th and 75th percentile, 45 and 76 years, respectively). MRSA colonized study patients were significantly older than the overall study population (mean age, 67.5 years [SD: 36.0], median 76 years [25th and 75th percentile, 64 and 84 years, respectively]) ($p < 0.001$) (for details in age related prevalence please refer to Figure 1). For 17,415/17,975 study patients, valid gender identification was available; 8333 of these patients (47.9%) were

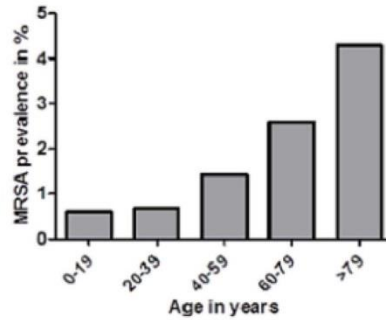


Figure 1. MRSA prevalence as a function of age.
doi:10.1371/journal.pone.0073876.g001

males. MRSA prevalence was significantly higher in males than in females (207/8333 [2.48%] vs. 171/9082 [1.88%]; $p = 0.007$).

Risk Factor Analysis

Only 40/384 (10.4%) of all MRSA colonized study patients did not report any risk factor. The distribution of risk factors in MRSA positive study patients is shown in Table 2. Univariate analysis revealed that 10 out of 14 risk factors evaluated were found to be associated with a significantly increased MRSA positivity; only 'farm', 'meat', 'burn' and 'transfer' were not significantly associated with MRSA carriage upon admission (Table 2).

In contrast, in a multivariate analysis using conditional logistic regression, only 7 factors were significantly associated with an increased risk: 'history', 'skin', 'catheter', 'diabetes', 'chronic care', 'contact', and 'hospital' (Table 2).

With respect to the relative risk for MRSA carriage of the various factors evaluated as a function of age, we selected the age

Table 1. MRSA admission prevalence according to medical specialty.

Medical Specialty	MRSA detected (n)	Admission patients screened (n)	Admission prevalence (MRSA/100 patients)
Geriatrics	17	225	7.6
Intensive Care	17	269	6.3
Internal Medicine	142	4,885	2.9
Neurology	20	866	2.3
Heart and Thoracic Surgery	95	4,507	2.1
Orthopedics	18	967	1.9
Urology	12	678	1.8
Dermatology	5	299	1.7
Gynecology/Obstetrics	14	881	1.6
Radiotherapy & nuclear medicine	3	212	1.4
Eye	4	357	1.1
Ears-Nose-Throat	9	955	0.9
Psychiatry	1	138	0.7
Pediatrics	4	660	0.6
Unknown/Others	23	2,076	1.1
Total	384	17,975	2.2

doi:10.1371/journal.pone.0073876.t001

Table 2. Univariate analysis of risk factors associated with MRSA carriage upon admission and conditional logistic regression (only significant risk factors depicted in the table).

Risk factor (abbreviated)	Univariate analysis			Conditional logistic regression analysis	
	n/N	OR	95% CI	OR	95% CI
history	450/17,975	9.9*	7.5; 13.1	4.3	2.7; 6.8
skin	816/17,279	6.9*	5.3; 8.9	3.2	2.1; 5.0
chronic care facility	1,615/17,355	6.4*	5.1; 7.9	1.8	1.2; 2.9
dialysis	169/17,401	4.3*	2.5; 7.5		
catheter	1,199/17,453	3.5*	2.7; 4.6	2.2	1.4; 3.5
contact	790/13,276	3.3*	2.3; 4.7	1.8	1.2; 2.9
diabetes	2,847/16,956	2.5*	2.0; 3.1	1.9	1.4; 2.7
hospital	7,702/16,940	2.2*	1.8; 2.8	1.5	1.1; 2.0
antibiotics	5,179/15,760	2.2*	1.8; 2.8		
transfer	955/17,975	1.1	0.7; 1.7		
burn	69/17,439	0.7	0.1; 5.0		
farm	287/17,357	0.5	0.2; 1.5		
meat	291/17,348	0.3	0.1; 1.3		

Risk factors are listed according to OR values of univariate analysis. For detailed description of the risk factors ascertained, please refer to Methods.

* = $P < 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0073876.t002

of 40 years and above as cutoff (the MRSA prevalence in the patient group younger than 40 years was $< 1/100$), and analyzed risk factors in this subpopulation. It appears that in this elder population, the multivariate ORs are very similar to the ORs in the entire study group (data not shown).

Risk Factor-based Number Needed to Screen and Resulting MRSA Detection Fractions

Risk factors were sorted according to the rank of significant OR results in the multivariate analysis, beginning with the risk factor with highest OR (Table 3). First, the absolute number of risk factor entries in the study population ($n = 17,975$) was ascertained. Next, upon hierarchical database retrieval beginning with the risk factor associated with highest OR ('history'), the number of cumulative risk factor entries was assessed, and expressed in percent of the study population. This percentage indicates the proportion of admission patients to be screened. Correspondingly, the number of MRSA detected (as a function of risk factor entry) was determined, both in absolute as well as in cumulative numbers. The percentage indicates the proportion of MRSA detected upon risk factor based screening. For instance, if only the top 3 risk factors ('history', 'skin', 'catheter') are ascertained, 11.9% of admission patients need to be screened resulting in the detection of 41% of all MRSA positive patients.

If patients are screened with respect to any of the first 6 risk factors in multivariate analysis significantly associated with MRSA carriage, 30.9% of patients would be tested to identify 66.7% of MRSA positive patients. In particular, the inclusion of 'hospital' as the least-ranked yet most frequently entered significant risk factor requires the screening of an additional 34.5% of patients (in our study, 4,574 patients) but reveals only an additional 16.6% of MRSA positive patients (64 patients).

In addition, it was of interest in our study to compare the results when employing the list of risk factors established by RKI with the risk factors determined in our study. In line with the RKI

recommendations the following risk factors were analyzed: five risk factors ('history', 'facility', 'hospital', 'farms', 'contact') independently prompting an indication to screening plus six factors considering a risk only if at least two of these factors are present ('chronic care', 'antibiotics', 'catheter', 'dialysis', 'skin', 'burn'). Overall, employing the RKI risk criteria, 9,099/17,975 (50.6%) patients would be needed to be screened conferring a detection rate of 298/384 (77.6%) of MRSA.

Cost – Benefit Estimates of a Screening Program in Saarland

Under these assumptions we are now able to define the MRSA burden for Saarland hospitals. Given the annual number of hospital admission in Saarland and the MRSA admission prevalence, we can robustly determine the number of MRSA admissions in the State of Saarland to be ~5000/annum. This figure raised, it is now also possible to roughly estimate the direct costs associated with the implementation of targeted, risk factor-adapted screening. Laboratory costs may vary by the laboratory-specific diagnostic procedure, but employing combined conventional culture using selective media it can be reasonably estimated as approximately 5 €/assay. If a targeted screening approach is selected, the personnel and infrastructure costs for risk factor ascertainment also need to be accounted for. Accordingly, screening between 30% and 40% of admission patients would amount to expenses between 0.5–1.0 million € annually in Saarland. On the other hand, it has been estimated that the rate of infection after MRSA colonization ranges between 11% and 36% [13,25–27]. Giving a conservative estimate for an attributable excess costs for MRSA infection (a controversially discussed figure in the literature [28–30]) in the order of 10,000€ per infection, the annual costs of these infections would be in the order of 10–15 million €. While such considerations can not substitute for a clear-cut cost-benefit calculation, in context with information on the overall and institution-specific MRSA carrier rates they could be

Table 3. Cumulative proportions of patients reporting one or several risk factors and resulting number-to-screen (applying risk factors significant in conditional logistic regression analysis, see Table 2).

Risk factor (abbreviated)	Risk factor entries	MRSA detected
history	450 (2.5%)	69 (17.9%)
history+skin	1,158 (6.4%)	119 (30.9%)
history+skin+catheter	2,141 (11.9%)	158 (41.1%)
history+skin+catheter+diabetes	4,373 (24.3%)	204 (53.1%)
history+skin+catheter+diabetes+chronic care	5,037 (28.0%)	246 (64.0%)
history+skin+catheter+diabetes+chronic care+contact	5,558 (30.9%)	256 (66.7%)
history+skin+catheter+diabetes+chronic care+contact+hospital	10,132 (65.4%)	320 (83.3%)
Study population	17,975	384

doi:10.1371/journal.pone.0073876.t003

shared with the participating Saarland hospital administrators in order to allow for a hospital based, individual analysis and decision on the future screening policy.

Discussion

The here presented large study analyzing the MRSA admission prevalence in an entire German Federal State has been carried out according to a unique study concept of identical preanalytical and analytical detection methods performed in a single laboratory during a short parallel study period of four weeks, in order to minimize bias by external factors. Such a parallel, prospective universal admission screening approach has only rarely been undertaken elsewhere; rather, in the literature, most admission screening studies were restricted to single or few hospitals often including only a few medical departments or smaller areas, and employing various culture based and molecular detection techniques.

Data from published studies allow to compare the admission prevalence of 2.2/100 patients determined in our study with the situation elsewhere. A non-exhaustive list from these reports from European countries [11,31–38] and from North America [10,25] reveals admission prevalence values ranging between 3/100 and 9/100. One of the largest MRSA intervention trials, the Veterans Affairs Initiative to prevent MRSA infections [39] reported admission prevalence values as high as 13.6/100. In German hospitals, an MRSA point prevalence or on-admission prevalence between 0.7/100 and 5.3/100 [40,41] was reported (of note, the hospital admission/discharge rates reported by the European Union for Germany are among the highest in the Union with 240 discharges/1000 population, with a mean among 24 EU countries of 176/1000 [42]; this fact underlines the need to collect local data as a basis for targeted screening particularly in high hospital admission-rate regions such as in Germany). Two larger studies, the Euregio study in Münsterland, and the study in Siegen-Wittgenstein should be mentioned separately: The Euregio study revealed an admission positivity rate of 1.6/100 admissions (total patient number, $n = 25,540$) [43]; yet, analyses were carried out in different testing laboratories. The Siegen-Wittgenstein study reported 1.4/100 admission MRSA prevalence (total patient number, $n = 6,985$) (*S. aureus* 22.3%) with the latter being performed both in acute care and rehabilitation facilities [44]. One recent study performed in one hospital in the State of Brandenburg, Germany, reported 0.8/100 MRSA prevalence (total patient number, $n = 13,855$) at admission [45]. These literature data demonstrate that it is almost impossible to

extrapolate secular national supra-regional MRSA prevalence data on the MRSA burden for individual hospitals or regions. However, it is clear that solely based on clinical-microbiological cultures the prevalence of MRSA is grossly underestimated with 85% of MRSA-colonized patients being missed [46]. Hence, routine performance of at least targeted MRSA hospital admission screening is now recommended [8], and has also been included in a number of health system and legislator policies. The scope of screening (universal versus targeted) as well as the method (molecular versus culture-based screening), however, depends on the baseline on-admission prevalence as summarized in a recent review [9].

Yet, how should a screening program be introduced for a given hospital or region, if such robust baseline data are not available? To respond to this question, we initiated this study in order to provide hospitals and State policy makers with the necessary data on the MRSA admission burden for the State of Saarland hospitals. As a prerequisite to convince the directors of all hospitals to collaborate in this universal screening approach, the time frame of the study needed to be limited to a maximally 4-week-screening period. Moreover, in a system with hospitals typically employing diagnostic services from different laboratories (including different microbiologic-analytical protocols), subtle but potentially important differences in the MRSA prevalence were expected. Thus, to overcome this problem, a single laboratory was selected to process all samples. In addition, due to the short and parallel time frame, the large number of daily analyses required automation in specimen handling, a prerequisite being met with the automated specimen processor employed.

Our study clarified a number of other important issues. While we observed a variable MRSA admission prevalence between the institutions, the overall differences were minor with exception of four hospitals with MRSA rates above 4.0/100 admissions (these latter receiving a larger number of elderly, gerontopsychiatric patients)(data not shown). In accordance with findings in the Euregio [43], the MRSA admission prevalence in 16/24 Saarland hospitals was found to be between 1/100 and 3/100 patients. Between various departments, important differences were noted, and geriatric departments as well as ICU's in Saarland reported the highest MRSA admission prevalence putatively due to differences in hygiene, antibiotic prescription and disease severity issues [11,25]. Elevated admission prevalence (2.6/100) in both geriatric/rehabilitative and ICU wards (when compared to the mean prevalence of 1.4/100) was also reported in the Euregio study [43], yet this was clearly inferior to the prevalence observed in the respective departments in Saarland hospitals.

The Saarland study population also revealed relevant details with respect to the risk factors significant for MRSA carriage. Interestingly, risk factors with highest OR's in our analysis as well as in the Euregio study were MRSA 'history' and a 'skin' condition, yet, in our study the associated relative risks were lower when compared to Euregio (with odd's ratios of these two factors reported of 67 and 55, respectively). In the Euregio study, residency in a care institution ('facility') proved also to be highly associated MRSA carrier status (significant in our study only in univariate analysis), while 'catheter' as a medical condition was again relevant both in the Euregio as well as in the Saarland study. The other medical conditions significant in our study, 'diabetes', was not ascertained in the Euregio study, yet, 'contact' with an MRSA carrier was a significant factor in both studies. Moreover, in both studies, previous hospitalization ('hospital') was also a significant albeit weak risk factor, yet, it is reported by many admission patients, and its inclusion in a targeted screening algorithm greatly augments the number-to-screen. Interestingly, the use of antibiotics in the past 6 months ('antibiotics') – a significant risk factor in other studies [11] – has not been found to be a significant risk factor in multivariate analysis in either the Saarland or the Euregio study. Other factors such as occupational contact with meat products or contact with farm animals were not found to be relevant in the Saarland region; this is also in line with the finding of only one isolate attributable to the t011/ST398 genotype and typically associated with livestock-associated MRSA (this might be mostly due to the fact that economically this region is dominated by metallurgy and other industry, and pig farming associated with livestock MRSA is of negligible importance in this area).

This study has potential limitations. The relatively low prevalence of *S. aureus* in our study population raises the question on the sensitivity of our screening and test system. The major methodological difference to all other previous studies is the consequent use of the flocced ESswabs [20,21] in our study, precluding the enrichment step used in other studies [43,47]. The pre-study we performed yielded *S. aureus* admission screening rates corresponding to previously reported rates [25,43,44], and being comparable between the direct ESswab chromogenic plating method and the enrichment of conventional swabs (of note, some MSSA positive samples were missed by the conventional method with cotton swabs either). Ultimately, the reason for the lower prevalence of *S. aureus* in the main study remains unclear, and can not easily be attributed to the quality of sampling (given written and web-based instructions on the correct swabbing technique and a great deal of enthusiasm and support for this study in the participating hospitals). Another limitation of our study may concern the quality of risk factor evaluation which was not controlled for, and might have been underreported particularly for risk factors whose ascertainment depends on proper evaluation of patient history (e.g. 'antibiotics'). Finally, it should be mentioned that the laboratory diagnostic concept of our study, i.e. performing all tests in a single centralized laboratory staffed 7/7 days, and responding on a rapid schedule, may not necessarily correspond to a 'true life' experience in other regions or institutions served by centralized microbiologic laboratory facilities involving extended transport and storage times.

On the other hand, our study is a 'true life' experience in that risk factor evaluation was obtained by the same personnel which will subsequently identify admission patients for targeted screening. Therefore, a clear limitation of the number of risk factors prior to decision for or against routine screening is urgently needed. The German recommendations for screening of MRSA admission patients [22] with altogether 11 risk factors, several of

them difficult to evaluate, and 6 of them only to be applied if reported in combination may overstrain the hospital personnel's capacities especially during the admission process. As a consequence of our study, we recommended the participating institutions to develop their own risk attributed screening policy based on the results of our analysis; yet, as a 'default strategy' we suggest to employ the six factors with highest and significant risk whose ascertainment and subsequent screening of less than one third of Saarland admission patients would allow for identification of more than two third of MRSA cases. This set of risk factors also appears appealing as all these six factors – with exception of 'contact' – can be ascertained in the admission ward based on readily available medical and social information ('chronic care', 'diabetes'), hospital MRSA alert systems ('history'), and simple inspection of the patient ('skin' and 'catheter').

In conclusion, in this prospective admission prevalence study, the prevalence of MRSA, and thus the epidemiologic burden by patients colonized upon entry into acute care hospitals could be determined for an entire German federal state of Germany. In conjunction with an analysis of the absolute and relative importance of ascertained risk factors, such information provided a rational basis for participating hospitals to develop an institution-individualized policy for targeted or universal screening. Moreover – and probably as importantly albeit difficult to evaluate – this prevalence screening has raised the overall awareness among administrators and hospital employees of participating institutions as well as of local policy makers and the general public to control and prevent colonization and infection with this notorious nosocomial pathogen. This intervention is part of an ongoing network activity in Saarland involving hospitals and community-based institutions to reduce the burden of MRSA and other multiresistant pathogens.

Acknowledgments

We are indebted to C. Bartsch, K. Bleses, H. Czelnia, W. Forsch, S. Freis, U. Geipel, S. Germer, J. Hans, T. Kassel, S. Loibl, H.J. Stuppy, S. Rauch, D. Velten, and all other members of the medical, technical and hospital hygiene team of the Institute of Medical Microbiology and Hygiene; to M. Damm, M. Stöckle and the team of the Department of Urology for excellent support during the pre-study; to all participating Departments with their nurses and physicians; and to the Management Board (Chair, W.I. Steudel) and the Administration of the University of Saarland Medical Center. Special thanks to CelTech (C. Igel, R. Sturm and coworkers) for IT and website support, and for preparation of electronic instruction material; to the Saarland chamber of physicians, the Saarland association of health insurance physicians and the Saarland hospital association for general study support; and to the Saarland Ethics Committee and the Saarland Data Protection Commissioner for valuable support and recommendations. In addition, our thanks extend to the participating Saarland hospitals (admission prevalence screening study correspondents in parenthesis): Lebach Caritas Hospital (Finkler), Dillingen Caritas Hospital (Finkler), Saarbrücken Caritas St. Theresia Hospital (Biemüller), Mettlach Red Cross Hospital (Müller), Merzig Medical Center (Rahms), Saarbrücken Medical Center (Quintes), Püttlingen Knappschaft Hospital (Ruffing), Sulzbach Knappschaft Hospital (Schützmann-Kirsch), Saarlouis Red Cross Hospital (Schäfer), Saarbrücken Caritas St. Josef Hospital (Schwarz), St. Ingbert Hospital (Reichert), Saarlouis St. Elisabeth Medical Center (Schäfer), Kohlhof St. Josef Hospital (Schüler), Ottweiler Hospital (Meiser), Wadern St. Elisabeth Hospital (Steuer), St. Wendel Hospital (Schröder), Saarbrücken-Sonnenberg Hospital (Grimm), Völklingen Hospital (Mömpfer), Saarbrücken Diakonie City Hospital (Bindert), Neunkirchen Diakonie Hospital (Bindert), Neunkirchen City Medical Center (Werner), Neunkirchen St. Josef Hospital (Schüler), Wallerfangen Hospital (Hovenbitzer), and to the health authorities of the State of Saarland.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MH LvM RK. Performed the experiments: MH CP AD JB AH. Analyzed the data: MH CP AD JB LvM SG SW RK BG. Wrote the paper: MH BG.

References

- Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, et al. (2000) Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 31: 1380–1385.
- Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ (2002) Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 185: 481–488.
- Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, et al. (2006) Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 119: 275–283.
- Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. (2004) Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* 56: 321–325.
- Westh H, Jarlov JO, Kjersem H, Rosdahl VT (1992) The disappearance of multiresistant *Staphylococcus aureus* in Denmark: changes in strains of the 83A complex between 1969 and 1989. *Clin Infect Dis* 14: 1186–1194.
- Diekema DJ, Edmond MB (2007) Look before you leap: active surveillance for multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis* 44: 1101–1107.
- MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, et al. (2007) Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect* 13: 269–276.
- Struelens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Tacconelli E (2009) Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. *Clin Microbiol Infect* 15: 112–119.
- Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, et al. (2011) Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 37: 110–117.
- Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB, Jr., et al. (2008) Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 148: 409–418.
- Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, et al. (2008) Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 299: 1149–1157.
- Peterson LR, Diekema DJ (2010) To screen or not to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 48: 683–689.
- Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, Greverer K, Senninger N, et al. (2008) Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *Int J Hyg Environ Health* 211: 205–212.
- Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK (2005) Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 11: 466–471.
- Gould IM (2006) Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *Int J Antimicrob Agents* 28: 379–384.
- Hubben G, Bootsma M, Luteijn M, Glynn D, Bishai D, et al. (2011) Modelling the costs and effects of selective and universal hospital admission screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 6: e14783.
- Federal Ministry of Health (2011) DART Deutsche Antibiotika-Resistenz-Strategie. Available: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf. Accessed 2013 Aug 19.
- Greub G, Prod'homme G (2011) Automation in clinical bacteriology: what system to choose? *Clin Microbiol Infect* 17: 655–660.
- Bourbeau PP, Swartz BL (2009) First evaluation of the WASP, a new automated microbiology plating instrument. *J Clin Microbiol* 47: 1101–1106.
- Smismans A, Verhaegen J, Schuermans A, Frans J (2009) Evaluation of the Copan ESwab transport system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a laboratory and clinical study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 65: 108–111.
- Saegeman V, Flamaing J, Muller J, Peetermans WE, Stuyck J, et al. (2011) Clinical evaluation of the Copan ESwab for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* detection and culture of wounds. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30: 943–949.
- Anonymous (1999) Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt* 42: 958.
- Mellmann A, Friedrich AW, Rosenkötter N, Rothganger J, Karch H, et al. (2006) Automated DNA sequence-based early warning system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks. *PLoS Med* 3: e33.
- Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Trautmann M (2007) Resistance rates in IGUs: interpretation and pitfalls. *J Hosp Infect* 65: 84–85.
- Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez GE, Hopenhay DR (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 39: 776–782.
- Bjorholt I, Haglund E (2004) Cost-savings achieved by eradication of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA)-16 from a large teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 688–695.
- Huang SS, Platt R (2003) Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 36: 281–285.
- Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, et al. (2003) Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 36: 592–598.
- Ben David D, Novikov I, Mermel LA (2009) Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol* 30: 453–460.
- van Rijen MM, Khuytmans JA (2009) Costs and benefits of the MRSA Search and Destroy policy in a Dutch hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 1245–1252.
- Jeyaratnam D, Whitty CJ, Phillips K, Liu D, Orezzi C, et al. (2008) Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised crossover trial. *BMJ* 336: 927–930.
- Hardy K, Price C, Szczepura A, Gossain S, Davis R, et al. (2010) Reduction in the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in surgical wards by rapid screening for colonization: a prospective, cross-over study. *Clin Microbiol Infect* 16: 333–339.
- Gopal RG, Michalezyk P, Nayeem N, Walker G, Wignmore L (2007) Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult emergency admissions: a case for screening all patients? *J Hosp Infect* 66: 15–21.
- Roux C, Armand-Lefevre L, Guerinot W, Andremont A, Luceat JC (2007) Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the acute care setting: incidence and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 733–736.
- Herdman MT, Wyncoll D, Halligan E, Cliff PR, French G, et al. (2009) Clinical application of real-time PCR to screening critically ill and emergency-care surgical patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a quantitative analytical study. *J Clin Microbiol* 47: 4102–4108.
- Reilly JS, Stewart S, Christie P, Allardice G, Smith A, et al. (2010) Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interim results from the NHS Scotland pathfinder project. *J Hosp Infect* 74: 35–41.
- Wassenberg MW, Khuytmans JA, Box AT, Bosboom RW, Buiting AG, et al. (2010) Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. *Clin Microbiol Infect* 16: 1754–1761.
- Murthy A, De Angelis G, Pittet D, Schrenzel J, Uckay I, et al. (2010) Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clin Microbiol Infect* 16: 1747–1753.
- Jain R, Kralovic SM, Evans ME, Ambrose M, Simbarti LA, et al. (2011) Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 364: 1419–1430.
- Kock R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, et al. (2011) The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 108: 761–767.
- Schulz M, Nonnenmacher C, Mutters R (2009) Cost-effectiveness of rapid MRSA screening in surgical patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 1291–1296.
- OECD 2012 (2013) Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing. Available: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>. Accessed 2013 Aug 19.
- Kock R, Brakensiek L, Mellmann A, Kipp F, Henderix M, et al. (2009) Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 71: 320–326.
- Grabe C, Buckard R, El-Ansari T, Kallein R (2012) Flächendeckendes einmonatiges MRSA-Prävalenzscreening in Akut- und Rehakliniken in Siegen-Wittgenstein. *Epidemiologisches Bulletin* 163–166.
- Pohle M, Bär W, Bühlung A, Haubold R, Juretzek T, et al. (2012) Untersuchung der MRSA Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg. *Epidemiologisches Bulletin* 63–67.
- Salgado CD, Farr BM (2006) What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures? *Infect Control Hosp Epidemiol* 27: 116–121.
- Bocher S, Middendorf B, Westh H, Mellmann A, Becker K, et al. (2010) Semi-selective broth improves screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 65: 717–720.

9 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. M. Hermann ganz herzlich für die hervorragende Betreuung, für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und hat stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme.

Allerdings ist mir bewusst, dass mir dieser Erfolg nicht zuteil hätte werden können, wenn mich nicht eine Vielzahl von Menschen auf meinem Weg begleitet und unterstützt hätten.

Ich danke Herrn Dr. von Müller, der mir stets Ansprechpartner war und meine Arbeit durch seine Ideen, seine Anregungen und seine konstruktive Kritik bereicherte.

Ich danke meinen Kollegen und allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, die mir viele Aufgaben abnahmen und mich auch in angespannter und gestresster Laune ertrugen. Ohne deren tatkräftige Unterstützung wäre die Durchführung dieser Studie in diesem Umfang nicht möglich gewesen.

Für die Unterstützung und fachliche Beratung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials möchte Ich mich ebenfalls bei Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Kollegin Judith Biechele und meinem Kollegen Alik Dawson für die tatkräftige Unterstützung bei dieser Studie, sowie die zahlreichen privaten und aufmunternden Gespräche während meiner Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann Paul für seine unermüdliche Geduld und Unterstützung während meiner Arbeit bedanken, der mir nicht nur fachlich ein Ansprechpartner war und mir immer wieder mit Ideen zur Seite stand, sondern mir auch privat eine sehr große Stütze in dieser Zeit war.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.