

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Keimzahl von *Staphylococcus aureus* im
Nasenvorhof und dem Risiko für Infektionen durch den Erreger?

INAUGURAL -DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Heitmann, Britta

aus Datteln

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Becker

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Mellmann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters -
Referent: Prof. Dr. med. K. Becker
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Mellmann

ZUSAMMENFASSUNG

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Keimzahl von *Staphylococcus aureus* im Nasenvorhof und dem Risiko für Infektionen durch den Erreger?

Heitmann, Britta

Staphylococcus aureus ist als Erreger ambulant und nosokomial erworbener Infektionen von herausragender klinischer Bedeutung. Eine zentrale Rolle für die Pathogenese von *S. aureus*-Infektionen wird dem endogenen Infektionsweg resultierend aus der Nasenvorhofkolonisation zugeschrieben. Die vorliegende prospektive Studie ging der Frage einer Korrelation zwischen dem quantitativen Ausmaß einer mittels Keimzahlbestimmung determinierten *S. aureus*-Nasenvorhofbesiedlung und dem Risiko von *S. aureus*-Infektionen in einem Patientenkollektiv (n=471) der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster nach. Die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation betrug 26,1%. Neun Patienten (1,9%) wiesen eine *S. aureus*-Infektion auf. Die Infektionsrate der *S. aureus*-Träger war mit 4,9% bedeutend höher als die der Patienten ohne nasale *S. aureus*-Kolonisation (0,9%) ($p=0,01$). Zwar wiesen Patienten mit nachgewiesener Infektion durch *S. aureus* eine höhere nasale *S. aureus*-Keimzahl auf als Patienten ohne *S. aureus*-Infektion, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Als entscheidende Determinante des Infektionsrisikos erwies sich somit nicht die Quantität der Nasenvorhofbesiedlung, sondern das Vorliegen einer nasalen *S. aureus*-Kolonisation an sich. Als weitere signifikante Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Infektion erwiesen sich chronische Sinusitiden, chronische Wunden oder Ulcera und chronische Hauterkrankungen. Die Kenntnis von Risikofaktoren für eine Infektion kann durch Identifikation von Hochrisikopatienten eine gezieltere Infektionsprävention ermöglichen. Die infektionsprophylaktische Wirkung der nasalen *S. aureus*-Eradikation mittels Mupirocin wird durch das vorliegende Studienergebnis gestützt.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2013

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Keimzahl von *Staphylococcus aureus* im Nasenvorhof und dem Risiko für Infektionen durch den Erreger?“

im Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter Anleitung von Prof. Dr. med. K. Becker

-
1. selbstständig angefertigt,
 2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
 3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
 4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in-oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 21. Juni 2012

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1.2. Klinische Bedeutung des Erregers	1
1.3. Nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz	3
1.4. Bedeutung der nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation für die Pathogenese von Infektionen durch den Erreger	4
1.5. Bedeutung der Keimzahl von <i>S. aureus</i> im Nasenvorhof	6
1.6. Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1. Studienbeschreibung	8
2.1.1. Ein-und Ausschlusskriterien	8
2.2. Materialien	9
2.2.1. Geräte	9
2.2.2. Nährmedien	9
2.2.3. Verbrauchsmaterialien	9
2.2.4. Bakterienstämme	10
2.3. Methoden	10
2.3.1. Entnahme der Nasenabstriche	10
2.3.2. Datenerhebung	10
2.3.3. Mikrobiologische Methoden	12
2.3.4. Statistische Auswertung	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Gesamtes Patientenkollektiv	15
3.1.1. Charakterisierung der Patienten	15
3.1.2. Prävalenz der <i>S. aureus</i> -Nasenvorhofkolonisation zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme	16
3.1.3. Patienten mit einer nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation bei Klinikaufnahme	17

3.1.4. Quantitative Keimzahlbestimmung der Nasenabstriche bei Klinikaufnahme	18
3.1.5. Einflussfaktoren für eine nasale Kolonisation mit <i>S. aureus</i>	19
3.1.6. Einflussfaktoren für eine nasale Kolonisation mit Methicillin-resistentem <i>S. aureus</i>	26
3.1.7. Vergleich der nasalen <i>S. aureus</i> -Keimzahl der MSSA-und MRSA-Träger	28
3.2. Patientenkollektiv mit Aufnahme-und wöchentlichem Screening	29
3.2.1. Charakterisierung der Patienten	29
3.2.2. Prävalenz der <i>S. aureus</i> -Kolonisation während des gesamten Studienzeitraumes	29
3.2.3. Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung	33
3.2.4. Antibiotikatherapie	33
3.2.5. Operationen	33
3.2.6. Aufenthaltsdauer der Patienten	34
3.2.7. Infektionen	34
3.3. Patienten mit einer Infektion durch <i>Staphylococcus aureus</i>	35
3.3.1. Charakterisierung der Infektionspatienten	35
3.3.2. Einteilung der Patienten in Gruppen nach dem Kolonisationsstatus und der Frage nach einer Infektion	37
3.3.3. Überblick über Art und Erreger der Infektion, Nasenabstrichergebnisse, Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung und Resistogramme	38
3.3.4. Art und Erreger der Infektionen	40
3.3.5. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Infektionen	41
3.3.6. Aufenthaltsdauer der Patienten	42
3.3.7. Antibiotikatherapie	42
3.3.8. Resistenztestung der <i>S. aureus</i> -Isolate	43
3.3.9. Prädispositionen für eine Infektion durch <i>S. aureus</i>	44

3.3.10. Bedeutung der nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation für das Risiko einer <i>S. aureus</i> -Infektion	48
3.3.11. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der <i>S. aureus</i> -Keimzahl in den Nasenvorhöfen und dem Risiko einer Infektion durch den Erreger?	50
4. Diskussion	52
4.1. Epidemiologie	52
4.2. Risikofaktoren der nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation	53
4.3. Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i>	57
4.4. Dynamik der nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation während des stationären Aufenthaltes	58
4.5. <i>S. aureus</i> -Infektionen	60
4.6. Bedeutung der nasalen <i>S. aureus</i> -Keimzahl	64
4.7. Zusammenfassung	67
5. Literaturverzeichnis	68
6. Danksagung	83
7. Lebenslauf	84
8. Anhang	I

1. Einleitung

1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus subsp. *aureus* ist ein grampositives, fakultativ anaerobes, unbewegliches, katalasepositives Bakterium mit einem Durchmesser von 0,5 µm-1,5 µm (14). Bei der kulturellen Anzucht auf gewöhnlichen Nährmedien bildet *S. aureus* konvexe, weiß bis gelb-gold pigmentierte Kolonien aus, welche von einer Hämolysezone umgeben sein können. Eingeführt wurde der Begriff *Staphylococcus* durch den Arzt A. Ogston im Jahr 1882 (108). Die Bezeichnung *Staphylococcus aureus* wurde schließlich im Jahr 1884 durch den deutschen Chirurgen Rosenbach geprägt (117). Benannt wurde der Erreger nach der Anordnung in „Haufen“ (σταφύλη [griech.] Traube, κόκκος [griech.] Kugel), der kugelartigen Form sowie der gelb-goldenen Pigmentierung der Kolonien (*aureus* [lat.] gold). Taxonomisch wurde *S. aureus* ehemals der Familie der *Micrococcaceae*, heutzutage der Familie der *Staphylococcaceae* zugeordnet (24).

1.2. Klinische Bedeutung des Erregers

S. aureus ist ein fakultativ pathogenes Bakterium von außerordentlich großer klinischer Bedeutung (11). Es gilt einerseits als Kommensale, der insbesondere die Nasenvorhöfe, aber auch Pharynx, Perineum und die übrige Haut kolonisiert, andererseits als ein besonders wichtiger Erreger ambulant und nosokomial erworbener Infektionen (74), (142), (91). *S. aureus* verfügt über eine Reihe von Virulenzfaktoren wie Enzymen und Oberflächenproteinen, welche der Adhäsion an Geweben oder Polymeroberflächen, der Invasion in Zellen und dem Schutz vor der Immunabwehr des Wirtes dienen (14), (10). Eine weitere wichtige Gruppe von Virulenzfaktoren bilden die Toxine, welche teils zu schweren, toxinvermittelten Krankheitsbildern führen (9).

Die *S. aureus*-Infektionen werden in pyogene und toxinvermittelte Infektionen unterschieden. Die pyogenen Infektionen reichen von oberflächlichen Infektionen, wie Furunkel und Karbunkel, zu invasiven, teils systemischen Infektionen wie Pneumonie, Osteomyelitis, Endokarditis und Sepsis. Als toxinvermittelte Erkrankungen durch toxinbildende *S. aureus*-Stämme sind die Enterotoxikose mit dem klinischen Bild von Diarrhoe und Erbrechen, das Toxic Shock Syndrom, das Staphylococcal Scalded Skin Syndrom sowie die nekrotisierende Pneumonie durch das Panton-Valentine-Leukozidin

zu nennen (14). Die von *S. aureus* produzierten Enterotoxine werden als eine der weltweit führenden Ursachen von Lebensmittelinfektionen angesehen (84). Das Toxic Shock Syndrom wird durch das Toxic Shock Syndrom Toxin 1, einem Superantigen, welches eine massive Zytokinausschüttung und damit eine Schocksymptomatik hervorruft, verursacht. Die Enterotoxine und das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 werden zu den pyrogenen Superantigentoxinen (PTSAg) gezählt, die antigenunabhängig zu einer Stimulation der T-Lymphozytenproliferation, hohem Fieber und einer erhöhten Empfänglichkeit für einen Endotoxinschock führen können (14). Bei dem Staphylococcal Scalded Skin Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung vor allem von Neugeborenen und Kleinkindern, welche zu einer intraepidermalen Spaltbildung führt (45). Mit einer hohen Letalitätsrate geht die nekrotisierende Pneumonie durch Pantone-Valentine-Leukozidin-bildende *S. aureus*-Stämme einher, welche mit einem influenzaähnlichen klinischen Bild einhergeht und vor allem Kinder und junge Erwachsene betrifft (48).

Staphylococcus aureus Small Colony Variants (SCVs) sind eine phänotypische Variante von *S. aureus*, welche eine besondere klinische Bedeutung aufweisen. Sie werden insbesondere für chronisch-persistierende Infektionen verantwortlich gemacht und erweisen sich gegenüber einer Reihe von Antibiotika als resistent (135), (112). Die Pathogenität der SCVs beruht unter anderem auf der Fähigkeit zur intrazellulären Persistenz, welche es ihnen ermöglicht der Immunabwehr des Körpers zu entgehen (120), (129). Charakterisiert sind sie durch die Bildung kleinerer, nicht-pigmentierter, nicht-hämolisierender Kolonien. Weiterhin zeigt sich ein langsames Wachstum der Kolonien, sodass *S. aureus* SCVs oft nicht erkannt und aufgrund der untypischen Morphologie fehlidentifiziert werden (136),(13), (12).

1.3. Nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz

Seit dem pandemischen Auftreten multiresistenter Erreger in Krankenhäusern in den 1950er Jahren wird *S. aureus* als nosokomialer Infektionserreger gefürchtet (78). Als einer der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen kommt *S. aureus* sowohl in medizinischer als auch ökonomischer Hinsicht eine besondere Bedeutung zu (42). Infektionen durch *S. aureus* ziehen neben hohen Behandlungskosten und verlängerten Krankenhausaufenthalten eine hohe Mortalität nach sich (104), (80). Verglichen mit Infektionen durch Methicillin-sensible *S. aureus*-Stämme (MSSA) sind Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) durch eine erhöhte Mortalität charakterisiert (20), (35), (43). Auch die Langzeitprognose der MRSA-Infektionen gilt, verglichen mit der der MSSA-Infektionen, als schlechter (61). Mit dem Ziel geeignete Präventionsmaßnahmen zu etablieren, wurden eingehend Infektionsquellen und Übertragungswege im Krankenhaus untersucht. Trotz Hygienevorschriften und dem Wissen um die Notwendigkeit einer Prävention der Übertragung von *S. aureus*, kann insgesamt eine Zunahme der Infektionsrate verzeichnet werden (105).

Weiterhin wird weltweit eine stetige Zunahme der Resistenzrate von *S. aureus* gegenüber Methicillin beobachtet (81), (54). Auf Intensivstationen der USA nahm die Resistenzrate zwischen den Jahren 1998 und 2003 um 11% zu. So wurden im Jahr 2003 60% der nosokomialen *S. aureus*-Infektionen durch Methicillin-resistente Stämme verursacht (102). Auch in Deutschland stellt die aktuelle Resistenzsituation von *S. aureus* eine zunehmende Herausforderung dar (71). Der Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme nahm in Deutschland über die letzten Jahre stetig zu. Während im Jahr 1999 ein Anteil von 8% der *S. aureus*-Stämme eine Resistenz gegenüber Methicillin aufwies, lag der Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme im Jahr 2004 bereits bei 19% (1). Derzeit ist eine Stagnation der MRSA-Prävalenz auf einem hohen Level von etwa 20 – 25% zu verzeichnen (83).

Methicillin wurde im Jahr 1959 als penicillinasefestes Antibiotikum eingeführt, nachdem 1947 erstmalig Penicillin-resistente *S. aureus*-Stämme identifiziert wurden (142). Bereits 1961 berichtete Jevons über Methicillin-resistente Stämme des Erregers (66). MRSA ist gegen alle Betalaktamantibiotika resistent. Die Methicillinresistenz beruht auf dem Penicillin-Bindeprotein-2a (PBP2a), welches zu einer verminderten

Affinität zu Penicillinen führt und durch das *mecA*-Gen kodiert wird und Teil eines mobilen genetischen Elementes, der „staphylococcal cassette chromosome *mec*“ (SCC*mec*), ist (14).

Die Therapie einer *S. aureus*-Infektion ist der entsprechenden Resistenzsituation anzupassen. Zur Therapie von Infektionen durch MRSA stellen Glykopeptide, insbesondere Vancomycin, das Mittel der Wahl, dar (90). Für eine Glykopeptidtherapie bieten sich, aufgrund der eingeschränkten Gewebegängigkeit und der nicht bakteriziden Wirkung, Fosfomycin und Rifampicin als Kombinationspartner an. Ebenfalls als Kombinationspartner einsetzbar sind Clindamycin, Aminoglykoside und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (71). Alternativ finden Oxazolidinone, Streptogramine und Daptomycin Anwendung (5). Zur Dekolonisation der Nasenschleimhaut findet das topisch angewandte Mupirocin Verwendung, jedoch ist auch hier eine mögliche Resistenzentwicklung zu beachten (33), (56). Das zunehmende Auftreten von Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika resultiert in der Befürchtung einer Zukunft ohne staphylokokkenwirksame Antibiotika. *S. aureus*-Stämme mit reduzierter Glykopeptidempfindlichkeit (Glycopeptide-Intermediate *S. aureus*, GISA) oder Glykopeptidresistenz (GRSA) sind in diesem Zusammenhang von besonderer Relevanz (60), (91), (123). Im Hinblick auf die Feststellung, dass Patienten mit einer MRSA-Kolonisation ein höheres relatives Risiko für nosokomiale Infektionen, sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Falle einer Infektion aufweisen (35), erfährt die Problematik der Antibiotikaresistenz weitere Dringlichkeit. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Durchführung antibiotischer Therapien das Risiko für MRSA-Infektionen erhöht (52). Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen sind die sachgerechte Anwendung der antibiotischen Therapie und die strikte Einhaltung von Hygieneregeln weiterhin von größter Aktualität.

1.4. Bedeutung der nasalen *S. aureus*-Kolonisation für die Pathogenese von Infektionen durch den Erreger

Das Vestibulum nasi trägt als natürliches Habitat von *S. aureus* eine besondere Bedeutung für die Pathogenese von *S. aureus*-Infektionen (14), (134). Die Mechanismen der Nasenvorhofkolonisation durch *S. aureus* sind nicht restlos geklärt (74), (142). Zunächst wurden drei Gruppen der nasalen *S. aureus*-Trägerschaft

angenommen: persistierende sowie intermittierende *S. aureus*-Träger und Menschen ohne nasale *S. aureus*-Kolonisation(74). Eine von Van Belkum et al. im Jahr 2009 veröffentlichte Studie nahm, auf Grundlage der Beobachtung des Kolonisationsstatus nach artifizieller Kolonisierung von 51 Patienten mit einer Mischung von *S. aureus*-Stämmen, eine neue Unterteilung in zwei Gruppen, persistierende *S. aureus*-Träger und andere, vor. Demnach tragen persistierend Kolonisierte ein erhöhtes Risiko für *S. aureus*-Infektionen, wohingegen das Infektionsrisiko der intermittierenden *S. aureus*-Träger mit dem der Nichtträger vergleichbar ist (130).

Eine große Zahl von Studien beschreibt eine signifikant erhöhte Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Besiedlung in Patientenkollektiven mit bestimmten Risikofaktoren. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen unter anderem Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Dialyse, intravenöse Drogenabhängigkeit und die Infektion mit dem HI-Virus (8), (15), (88), (114), (127) . Als weitere Einflussfaktoren auf den Kolonisationsstatus werden unter anderem das Patientenalter, Rauchen, Adipositas, virale Infektionen des oberen Respirationstraktes und die Hospitalisation benannt (18), (31), (44), (59), (103).

Bereits im Jahr 1931 wurde über den Zusammenhang zwischen der nasalen Besiedlung mit *S. aureus* und der Furunkulose berichtet (142). Die Bedeutung der Nasenvorhofkolonisation für die Pathogenese von *S. aureus*-Infektionen wurde in verschiedenen Patientenkollektiven untersucht und ein erhöhtes Infektionsrisiko bei *S. aureus*-Trägerschaft beschrieben (37), (118), (140). Es handelte sich um chirurgische Patientenkollektive (100), (17), (16), (76), Dialysepatienten (151) und Patienten einer Intensivstation (69), (113). Verglichen mit der Besiedlung mit MSSA, geht eine Kolonisation mit MRSA mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Das Infektionsrisiko bei einer MSSA-Besiedlung ist wiederum gegenüber Nichtbesiedelten erhöht (99),(113).

Von Eiff et al. gingen in einer multizentrischen, prospektiven Studie der Frage nach, ob bei Patienten mit einer Bakteriämie und einer nasalen Kolonisation mit *S. aureus* der Infektionserreger der endogenen Flora entstammte. Sie konnten mittels einer Pulsfeldgelelektrophorese der Isolate aus dem Blut und dem Nasenvorhof der Patienten nachweisen, dass es sich in über 80% der Fälle um klonal identische Stämme von *S. aureus* im Vestibulum nasi und im Blut handelte. Es konnte gefolgert werden, dass die endogene Flora der Patienten eine bedeutende Quelle für nachfolgende *S. aureus*-

Infektionen darstellt (134). Weitere Studien unterstützen die Theorie, dass dem endogenen Infektionsweg für die Pathogenese der *S. aureus*-Infektion eine wichtige Bedeutung zukommt (34), (64). Diese Ergebnisse stellen die Grundlage des Präventionsansatzes der Dekolonisation der Nasenvorhöfe dar. In chirurgischen Patientenkollektiven und bei Dialysepatienten wurde mehrfach nachgewiesen, dass eine Sanierung der Nasenvorhöfe durch Mupirocin zu einer Abnahme der Rate nosokomialer Infektionen führt(110), (21), (77). Van Rijen et al. nahmen eine Auswertung von vier randomisierten Studien zum Effekt von Mupirocin auf nachfolgende *S. aureus*-Infektionen in chirurgischen Patientenkollektiven vor (47), (68), (82),(110). Insgesamt zeigte sich eine signifikante Senkung der Rate postoperativer *S. aureus*-Infektionen durch Mupirocin unter den *S. aureus*-Trägern (132). Nichtsdestotrotz ist die Gefahr einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Mupirocin nicht zu vernachlässigen und eine genaue Indikationsstellung zur Anwendung erforderlich (33). Darüber hinaus bestehen Bestrebungen in der Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes zur Prävention von *S. aureus*-Infektionen. Shinefield et al. führten unter Hämodialysepatienten eine randomisierte, verblindete, plazebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit eines Impfstoffes, welcher auf den Kapselpolysacchariden 5 und 8 beruht, durch. In den Wochen 3-40 nach Impfung ergab sich eine signifikant erniedrigte Rate von *S. aureus*-Bakteriämien. Die abschließende Evaluation 54 Wochen nach Impfung ergab jedoch keine signifikante Reduktion der Infektionsrate (122). Hygienevorschriften, Isolationsmaßnahmen und frühzeitige Screeningmaßnahmen, um insbesondere MRSA-kolonisierte Patienten rechtzeitig zu detektieren, sind in der Prävention nosokomialer Infektionen durch *S. aureus* weiterhin von großer Relevanz (57), (75).

1.5. Bedeutung der Keimzahl von *S. aureus* im Nasenvorhof

Die Bedeutung der Keimzahl von *S. aureus* im Nasenvorhof wurde in den vergangenen Jahrzehnten unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht. Eine Reihe von Studien beschreibt eine erhöhte nasale *S. aureus*-Keimzahl bei dauerhaft kolonisierten *S. aureus*-Trägern verglichen mit intermittierend kolonisierten Patienten (25), (124), (125), (145), (148). Laut Untersuchungen zur Relevanz der nasalen Keimzahl für das Ausmaß der Umgebungskontamination führen Menschen, mit einer hohen nasalen *S. aureus*-

Keimzahl, zu einer erhöhten Kontamination der eigenen Haut und der Umgebung (144), (30), (41), (124).

Die Frage nach einer Korrelation zwischen der Quantität der Nasenvorhofkolonisation und dem Infektionsrisiko stellten Calia et al. (26), White (145) und Kalmeijer et al. (67). Während Calia et al. sowie Kalmeijer et al. eine semiquantitative Keimzahlbestimmung vornahmen, wandte White eine quantitative Keimzahlbestimmung an. Laut White bestand bei Patienten mit einer präoperativen *S. aureus*-Keimzahl über 10^5 Koloniebildenden Einheiten (KBE) ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko. Calia et al. und Kalmeijer et al. beschrieben übereinstimmend eine erhöhte Wundinfektionsrate bei Patienten mit einer hohen nasalen *S. aureus*-Keimzahl. Vor dem Hintergrund des variierenden Studiendesigns und der angewandten mikrobiologischen Methoden erscheint eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse bezüglich des Zusammenhanges zwischen der Quantität der Nasenvorhofkolonisation und dem Infektionsrisiko nur bedingt möglich.

1.6. Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden prospektiven Studie war die Quantifizierung der Nasenvorhofbesiedlung durch *S. aureus* in einem Patientenkollektiv der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Münster. Besondere Berücksichtigung fand die Frage nach einer Korrelation zwischen der *S. aureus*-Keimzahl im Nasenvorhof von Patienten und dem Risiko von *S. aureus*-Infektionen. Weiterhin erfolgte die Bestimmung von Einfluss- und Risikofaktoren für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation sowie für Infektionen durch den Erreger.

2. Material und Methoden

2.1. Studienbeschreibung

In einem Studienzeitraum von acht Monaten (06.12.2006 bis 13.08.2007) wurden 471 Patienten der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster hinsichtlich der Kolonisation der Nasenvorhöfe mit *S. aureus* untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die Keimzahl des Erregers im Nasenvorhof und *S. aureus*-Infektionen gelegt. Es handelte sich um eine prospektive Studie. Am Tag der Klinikaufnahme wurde den Patienten ein Abstrich aus beiden Nasenvorhöfen entnommen. Dieser wurde kulturell auf das Vorliegen analysiert. Bei Wachstum von *S. aureus* wurde die Keimzahl des Erregers bestimmt. Weiterhin wurden zum Aufnahmezeitpunkt der Patienten verschiedene epidemiologische und anamnestische Daten erhoben. Für die Dauer des Aufenthaltes erfolgte eine wöchentliche Überprüfung klinischer Daten mittels der Patientenakte. Zusätzlich erfolgten bei Patienten, die nach dem 16.4.2007 in die Studie aufgenommen wurden, jeweils wöchentliche Nasenabstrichentnahmen während des gesamten Klinikaufenthaltes gewonnen. Bei Verdacht auf eine Infektion mit einem pathogenen Erreger erfolgten die Veranlassung der Diagnostik sowie therapeutische Maßnahmen durch die behandelnden Ärzte der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Für die Identifikation der Studienteilnehmer mit einer Infektion durch *S. aureus* wurden die CDC-Kriterien für nosokomiale Infektionen, die im Institut für Medizinische Mikrobiologie untersuchten mikrobiologischen Proben und Informationen aus den Patientenakten hinzugezogen.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Elektiv aufgenommene Patienten, bei denen unter Voraussetzung des Vorliegens einer Einverständniserklärung eine Nasenabstrichentnahme sowie Anamneseerhebung bei Aufnahme erfolgten, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten bei denen keine Nasenabstrichentnahme aufgrund anatomischer Veränderungen der Nasenvorhöfe oder anderer medizinischer Gründe, keine Anamneseerhebung bei Aufnahme oder keine Dokumentation klinischer Daten im Verlauf des Aufenthaltes durchgeführt werden konnten.

2.2. Materialien

2.2.1. Geräte

- | | |
|--------------------------------------|---------------------|
| ○ Brutschrank | Heraeus |
| ○ Kühlschrank | Phillip Kirsch GmbH |
| ○ Vortexer | IKA |
| ○ Pipetten 20-200 µl und 100-1000 µl | Eppendorf AG |
| ○ Inoculating turntable | VWR |
| ○ Digital colony counter | Carl Stuart Limited |

2.2.2. Nährmedien

- | | |
|---|-----------------------|
| ○ CHROMagar SA | Mast Diagnostica GmbH |
| ○ BBL™ rabbit plasma | BD Diagnostics |
| ○ Trypticase™ Soy Agar mit 5% Schafblut | BD Diagnostics |
| ○ Brain Heart Infusion Broth (10 ml) | Merck |
| ○ Mueller Hinton Agar (15x100 mm) | Haipha |

2.2.3. Verbrauchsmaterialien

- | | |
|--|-------------------|
| ○ Nasenabstrichtupfer mit 650 µl Pufferlösung | |
| ○ Cefoxitin disk, 30 mcg | Oxoid |
| ○ PBS (0,9 ml und 100 ml pH 7,5) | Hardy Diagnostics |
| ○ Sterile water (LiChrosolve) | Merck |
| ○ Saline tubes 0,85% (5 ml) | Oxoid |
| ○ 0,5 MC Farland Standard (1,5x10 ⁸) | Oxoid |
| ○ 10 µl Impfösen | VWR |
| ○ Pipettenspitzen (100-1000 µl) | Sarstedt |
| ○ Pipettenspitzen (20-200 µl) | Sarstedt |
| ○ Reagenzröhrchen (5 ml), Polypropylene | VWR |
| ○ Reagenzglasstände | VWR |
| ○ Spatel, T-Form | VWR |
| ○ Sterile Wattetupfer | VWR |
| ○ Kühltasche und Kühlakkus | VWR |

- Single Disk Dispenser Oxoid
- Desiccated Cartridge Container Oxoid
- Nitril Handschuhe Safeskin, Kimberly-Clark Professional

2.2.4. Bakterienstämme

- *Staphylococcus aureus* ATCC #25923 Institut für Medizinische Mikrobiologie, UKM
- *Staphylococcus epidermidis* ATCC #12228 Institut für Medizinische Mikrobiologie, UKM

2.3. Methoden

2.3.1. Entnahme der Nasenabstriche

Die Nasenabstrichentnahme erfolgte standardisiert mit einem Abstrichtupfer nacheinander aus beiden Nasenvorhöfen des Patienten. Hierzu wurde der Nasenabstrichtupfer zunächst am Septum nasi im Nasenvorhof angelegt und zwei Umdrehungen je Nasenloch durchgeführt. Anschließend wurde der Nasenabstrichtupfer gekühlt transportiert und gelagert. Die Weiterverarbeitung erfolgte innerhalb von sechs Stunden nach Entnahme.

2.3.2. Datenerhebung

2.3.2.1. Datenerhebung bei Aufnahme

Als persönliche Daten wurden Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Studienteilnehmer dokumentiert. Weiterhin wurden folgende anamnestische Daten erhoben:

- MRSA-Anamnese
- Diabetes mellitus
- Katheter zum Zeitpunkt der Aufnahme
- Dialyse
- Leberversagen
- HIV
- Apoplex

- Chronische Hauterkrankungen
- Chronische Wunde/ Ulkus
- Akute Rhinitis
- Chronische Rhinitis
- Akute Sinusitis
- Chronische Sinusitis
- Sonstige chronische Erkrankungen
- Tierkontakte
- Rauchverhalten
 - Nichtraucher
 - R1: 1-10 Zigaretten
 - R2: 11-20 Zigaretten
 - R3: > 20 Zigaretten
- Aufnahme/ Verlegung
 - von zu Hause
 - aus einem Krankenhaus
 - aus einer Pflegeeinrichtung
 - Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate

2.3.2.2. Wöchentliche Datenerhebung

Das aktuelle Krankheitsgeschehen des Patienten wurde wöchentlich anhand folgender Kriterien erfasst:

- Art und Datum der Operation(en)
- Grund des Aufenthaltes bei Abstrichentnahme
- Art und Dauer der verwendeten Fremdmaterialien
- Infektionen
- Neu hinzugekommene Erkrankungen
- Art und Dauer der Antibiotikatherapie

2.3.3. Mikrobiologische Methoden

Zur Vorbereitung auf den Röhrenkoagulasetest sowie die Methicillin-Resistenztestung wurden die Proben auf Schafblutagar ausgestrichen und aerob bei $35 \pm 2^\circ\text{C}$ für 18-24 Stunden inkubiert. Anschließend erfolgte die quantitative Keimzahlbestimmung.

2.3.3.1. Quantitative Keimzahlbestimmung

Fünfzehn Minuten vor Verarbeitung wurde der Nasenabstrichtupfer aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur gelagert. Zunächst wurde der Abstrichtupfer für 30 Sekunden in einer Pufferlösung mit einem Volumen von 650 μl gevortext. Jeweils 50 μl dieser Suspension mit der Verdünnung 10^0 wurden auf zwei CHROMagarSA-Platten aufgetragen (Verdünnungsstufe 10^{-1}) und unmittelbar mithilfe eines T-Spatels ausgestrichen. Der nächste Schritt bestand darin, dass 50 μl des Puffers (Verdünnung 10^0) in 450 μl Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) suspendiert und gevortext wurden. Von dieser Verdünnung (10^{-1}) wurden 100 μl mit einer Pipette in 900 μl PBS überführt (Verdünnung 10^{-2}). Zwei weitere Verdünnungen wurden aus je 100 μl der vorhergegangenen Verdünnung und 900 μl PBS Puffer hergestellt und anschließend gevortext, sodass insgesamt vier Verdünnungen (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) entstanden. Je zwei CHROMagarSA-Platten (Verdünnungsstufen 10^{-2} bis 10^{-5}) wurden mit 100 μl der zuvor hergestellten 10^{-1} bis 10^{-4} Verdünnungen beimpft und abschließend von den Platten der höchsten Verdünnung (10^{-5}) zu denen der geringsten (10^{-2}) mit einem T-Spatel ausgestrichen. Nach einer Inkubation in Dunkelheit und aeroben Verhältnissen bei einer Temperatur von $35 \pm 2^\circ\text{C}$ für 40-48 Stunden fand die Überprüfung der CHROMagarSA-Platten auf das Wachstum von *S. aureus* statt. CHROMagarSA dient als selektives Kulturmedium der Detektion von *S. aureus*. Die *S. aureus*-Kolonien stellen sich auf den CHROMagarSA-Platten nach 18-bis 24-stündiger Inkubation mauvefarben, mit einer Koloniegröße von 1-1,5mm, dar (27), (46). Im Falle des Wachstums von *S. aureus* auf den CHROMagarSA-Platten wurde die Anzahl der KBE dokumentiert und pro Verdünnungsstufe der Mittelwert errechnet. Bei einer Zahl von mehr als 250 KBE pro Platte wurde „TNTC“ (to numerous to count) vermerkt.

2.3.3.2. Plasmakoagulasetest (Röhrchenkoagulasetest)

Zur Bestätigung, dass es sich bei den isolierten Kolonien um Koagulase-positive Staphylokokken handelte, wurde ein Plasmakoagulasetest durchgeführt. Eine isolierte *S. aureus*-Kolonie der Schafblutagarplatte wurde in eine Hirn-Herz-Glucose-Bouillon (BHI) überführt und aerob bei $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ für 18-24 Stunden bebrütet. Nach Abschluss der Inkubation und einer Vortexdauer von 30 Sekunden erfolgte die Überimpfung von 0,05 ml der BHI-Kultur in 0,5 ml Koagulaseplasma. Dieser Ansatz wurde für 4-6 Stunden in einem Wasserbad bei $35-37^{\circ}\text{C}$ inkubiert. Ein sichtbares Verklumpen zeigte das Vorliegen von freier Koagulase an und bestätigte, dass es sich um koagulasepositive Staphylokokken handelte. Im Falle eines negativen Ergebnisses nach 4-6 stündiger Inkubation, wurde diese für 24 Stunden fortgesetzt und das Ergebnis erneut abgelesen. Darüber hinaus wurde eine Positivkontrolle mit *Staphylococcus aureus* ATCC # 25923 (Koagulase-positiv) und eine Negativkontrolle mit *Staphylococcus epidermidis* ATCC # 12228 (Koagulase-negativ) durchgeführt.

2.3.3.3. Methicillin-Resistenztestung

Um festzustellen, ob es sich um MSSA-oder MRSA-Stämme handelte, wurde ein Cefoxitin-Blättchendiffusionstest durchgeführt. Die Resistenz gegenüber Cefoxitin, einem Zweitgenerations-Cephalosporin, dient als Surrogatmarker der Methicillinresistenz, da Cefoxitin zu einer stärkeren Induktion des *mecA*-Gens führt als Penicilline (126). Im Blättchendiffusionstest besteht eine Korrelation der Größe des Hemmhofes mit der Sensibilität des Bakteriums gegenüber dem verwendeten Antibiotikum.

Zunächst wurden eine oder mehrere *S. aureus*-Kolonien in 2 ml 0,9%iger NaCl-Lösung suspendiert. Ziel war es, einen 0,5 McFarland-Standard zu erreichen. Dieses wurde mit Hilfe eines optischen Vergleiches mit einem industriell gefertigten 0,5 McFarland-Standard ($1,5 \times 10^8$ KBE/ ml) überprüft. Bei dem McFarland-Standard handelt es sich um eine Bariumsulfat-Trübung, welche in der Einstellung der Keimdichte einer Bakteriensuspension Anwendung findet. Anschließend wurde auf einer Müller-Hinton-Platte ein 8-Ösenausstrich der Bakteriensuspension vorgenommen und nach 3-5 Minuten ein Cefoxitin-Plättchen aufgelegt. Nach 24 stündiger Inkubation unter aeroben Bedingungen bei $33-35^{\circ}\text{C}$ erfolgte die Messung der Größe des Hemmhofes um die

Antibiotikaplatte. Eine Hemmzone ≤ 19 mm bedeutete das Vorliegen eines Methicillin-resistenten *S. aureus*. Eine Hemmzone ≥ 20 mm zeigte das Vorliegen von Methicillin-sensiblen *S. aureus* an. Des Weiteren wurde parallel zu jeder Testung eine Negativkontrolle mit *Staphylococcus aureus* ATCC # 25923 vorgenommen.

2.3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS 17.0. Die univariate Risikofaktorenanalyse wurde mit dem Chi²-Test oder Fisher-Exact-Test (im Falle von Erwartungswerten kleiner 5) durchgeführt. Der Vergleich quantitativer Merkmale zweier unabhängiger Gruppen erfolgte mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests. Die binäre logistische Regressionsanalyse wurde zur multivariaten Risikofaktorenanalyse eingesetzt. Als statistisch signifikant galten p-Werte $\leq 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtes Patientenkollektiv

3.1.1. Charakterisierung der Patienten

Insgesamt wurden 463 Patienten untersucht. Acht Patienten wurden innerhalb des Studienzeitraumes zweimalig in die Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie aufgenommen. Die Aufenthalte wurden in der Auswertung isoliert betrachtet, sodass 471 Patientenaufenthalte der Auswertung zugrunde gelegt wurden. Das Studienkollektiv setzte sich aus 329 männlichen (69,9%) und 142 weiblichen Patienten (30,1%) zusammen. Die männlichen Patienten wiesen bei einer Altersverteilung zwischen 16 und 89 Jahren ein durchschnittliches Alter von $62,76 \pm 14,18$ Jahren auf. In der Gruppe der Patientinnen lag das Alter zwischen 19 und 95 Jahren bei einem mittleren Alter von $64,77 \pm 16,67$ Jahren.

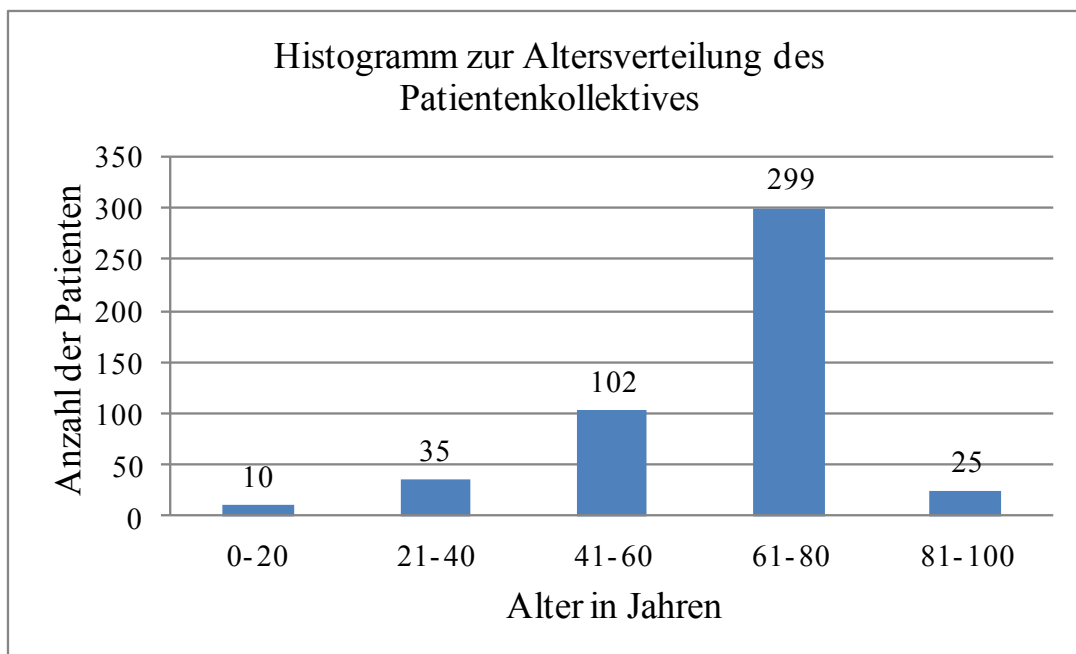


Abb. 1: Histogramm zur absoluten Häufigkeit der einzelnen Altersgruppen innerhalb des Patientenkollektives.

3.1.2. Prävalenz der *S. aureus*-Nasenvorhofkolonisation zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme

Von den 471 Patienten wiesen 118 Patienten (25,1%) bei Aufnahme in das Universitätsklinikum eine Kolonisation der Nasenvorhöfe mit MSSA auf. Bei zwei Patienten (0,4%) wurde eine nasale Besiedlung mit MRSA nachgewiesen. So betrug die *S. aureus*-Trägerrate bei Klinikaufnahme insgesamt 25,5% (n= 120) (Abb. 2).

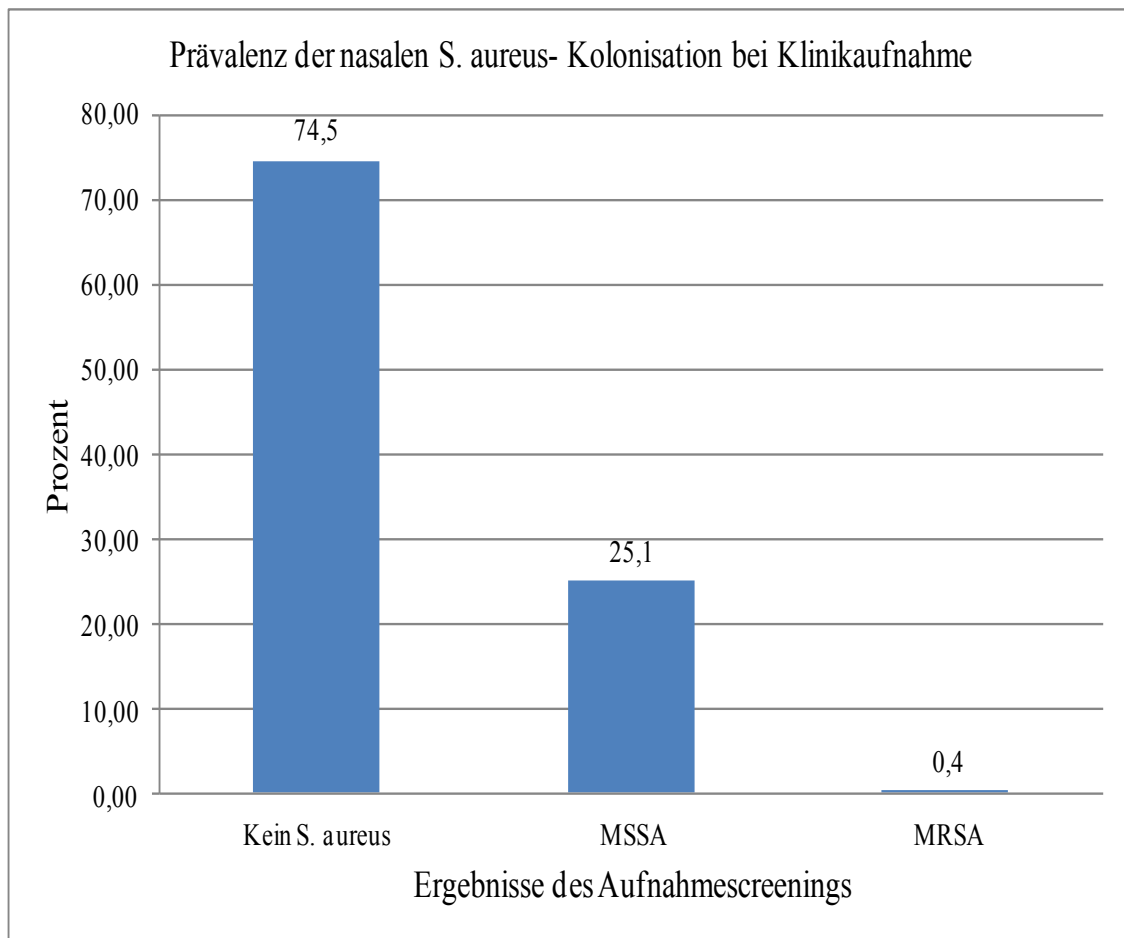


Abb. 2: Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation bei Klinikaufnahme

3.1.3. Patienten mit einer nasalen *S. aureus*-Kolonisation bei

Klinikaufnahme

Im Aufnahmescreening wiesen 86 Männer und 32 Frauen eine nasale MSSA-Kolonisation auf. Beide MRSA-Patienten waren männlich. Insgesamt waren bei Klinikaufnahme 22,5% der Frauen und 26,8% der Männer *S. aureus*-Träger ($p= 0,34$). Die Gegenüberstellung der Patienten mit MSSA-und MRSA-Kolonisation erbrachte, dass im vorliegenden Patientenkollektiv keines der beiden Geschlechter einen prädisponierenden Faktor für eine MRSA-Kolonisation darstellte ($p= 1,0$). Der Median des Alters der *S. aureus*-Träger lag bei 66 Jahren, der der Patienten ohne *S. aureus*-Nachweis bei 68 Jahren ($p= 0,31$).

3.1.4. Quantitative Keimzahlbestimmung der Nasenabstriche bei Klinikaufnahme

Die Keimzahl von *S. aureus* im Nasenvorhof lag zwischen 7 KBE/Abstrichtupfer und 435.500 KBE/Abstrichtupfer bei einem Mittelwert von 13.708 KBE/ Abstrichtupfer (Standardabweichung 46.328,25). Der Median betrug 932 KBE/Abstrichtupfer.

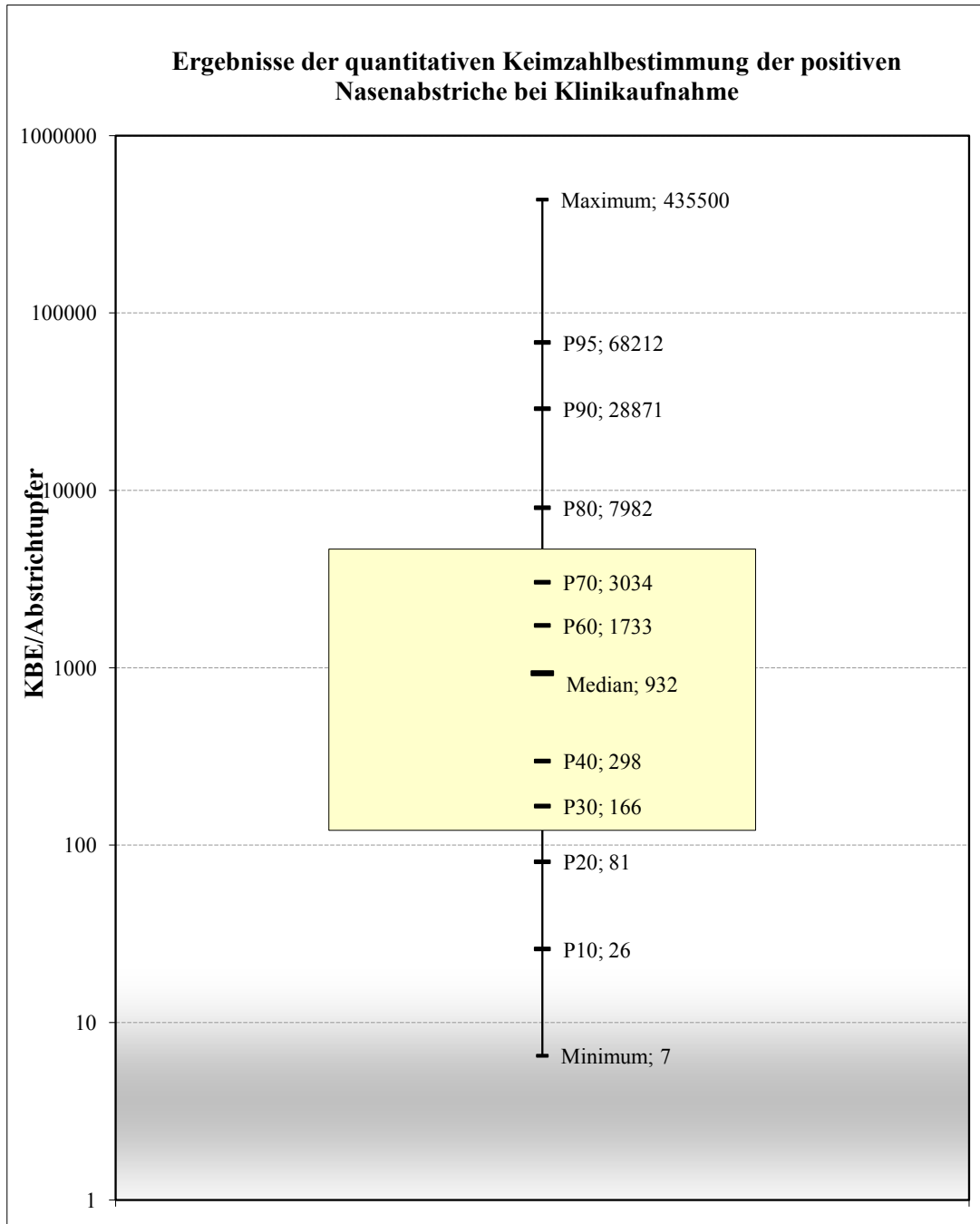


Abb. 3: Boxplot zu den Perzentilen der quantitativen Keimzahlbestimmung der Nasenabstriche bei Klinikaufnahme.

3.1.5. Einflussfaktoren für eine nasale Kolonisation mit *S. aureus*

3.1.5.1. Univariate Risikofaktorenanalyse

Der Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die Nasenvorhofbesiedlung mit *S. aureus* konnten 461 Studienteilnehmer zugrunde gelegt werden. Bei den übrigen zehn Studienteilnehmern war keine vollständige Dokumentation der erhobenen Einflussgrößen erfolgt, sodass diese bei der Risikofaktorenanalyse ausgeschlossen wurden. In der univariaten Risikofaktorenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einer antibiotischen Therapie zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme über eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation verfügten als Patienten, die keine antibiotische Therapie erhielten (Odds Ratio: 0,42, 95% Konfidenzintervall: 0,17-1,02, p= 0,049).

Tab. 1: Vergleich der Einflussfaktoren in der Gruppe der *S. aureus*-Träger und der Patientengruppe ohne *S. aureus*-Nachweis. P-Werte der Chi²-bzw. Fisher-Exact-Tests für den Einfluss auf die nasale *S. aureus*-Kolonisation.

Risikofaktor	<i>S. aureus</i> -Träger		Kein <i>S. aureus</i>		p-Wert
	absolut	in %	absolut	in %	
Geschlecht: männlich	88	73,3%	241	68,7%	0,34
Geschlecht: weiblich	32	26,7%	110	31,3%	0,34
MRSA-Anamnese	1	0,8%	3	0,9%	1,0
Diabetes mellitus	31	26,3%	76	22,2%	0,36
Katheter	16	13,6%	44	12,8%	0,84
Dialyse	3	2,5%	4	1,2%	0,38
Leberversagen	3	2,5%	9	2,6%	1,0
Apoplex	9	7,6%	23	6,7%	0,73
Chronische Hauterkrankung	17	14,4%	30	8,7%	0,08
Chron. Wunde, Ulkus	3	2,5%	9	2,6%	1,0
Akute Rhinitis	5	4,2%	23	6,7%	0,33
Chronische Rhinitis	4	3,4%	12	3,5%	1,0
Akute Sinusitis	1	0,8%	3	0,9%	1,0
Akute Sinusitis	1	0,8%	3	0,9%	1,0

Chronische Sinusitis	3	2,5%	6	1,7%	0,7
Tierkontakt	48	42,48%	115	34,33%	0,12
Rauchen	12	11%	47	15%	0,3
1-10 Zigaretten	5	4,6%	19	6,1%	0,56
11-20 Zigaretten	5	4,6%	24	7,7%	0,27
>20 Zigaretten	2	1,8%	5	1,6%	1,0
Antibiotika bei Aufnahme	6	5%	39	11,1%	0,049
Krankenhausaufenthalt (letzte 6 Monate)	93	80,2%	254	73,6%	0,16
Alter ≤ 20 Jahre	2	1,7%	8	2,3%	1,0
Alter 21-40 Jahre	12	10%	23	6,6%	0,21
Alter 41-60 Jahre	28	23,3%	74	21,1%	0,61
Alter 61-80 Jahre	72	60%	227	64,7%	0,36
Alter ≥ 81	6	5%	19	5,4%	0,86
BMI ≥ 30	79	68,7%	211	62,4%	0,23

3.1.5.2. Bedeutung der Einflussfaktoren für die Quantität der *S. aureus*-Nasenvorhofkolonisation

Eine Korrelation zwischen der nasalen *S. aureus*-Keimzahl und einem der erhobenen potentiellen Einflussfaktoren ergab sich im Mann-Whitney-U-Test nicht (Tab. 2).

Tab. 2: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der der nasalen *S. aureus*-Keimzahl der Patienten mit und ohne die möglichen Einflussfaktoren.

	Median der nasalen <i>S. aureus</i> -Keimzahl		p-Wert
	Patienten ohne den nachfolgend genannten Einflussfaktor	Patienten mit dem nachfolgend genannten Einflussfaktor	
Geschlecht männlich	295,75	1212,25	0,13
Geschlecht weiblich	1212,25	295,75	0,13
MRSA-Anamnese	920,83	1706,25	0,78
Diabetes mellitus	957,67	364	0,39
Katheter	853,67	1035,67	0,89
Dialyse	786,5	6283,33	0,15
Leberversagen	786,5	1706,25	0,54
Apoplex	957,67	104,00	0,14
Chron. Hauterkrankung	920,83	1189,5	0,66
Chron. Wunde, Ulkus	920,83	1189,5	0,78
Akute Rhinitis	942,5	217,75	0,88
Chronische Rhinitis	853,67	10432,5	0,24
Akute Sinusitis	942,5	65	0,29
Chronische Sinusitis	920,83	2376,83	0,49
Tierkontakt	721,5	931,67	0,96
Rauchen	721,5	1223,63	0,79
R1: 1-10 Zigaretten	864,5	731,25	0,63

R2: 11-20 Zigaretten	726,38	4582,5	0,26
R3: >20 Zigaretten	773,5	9265,75	0,72
Antibiotische Therapie bei Aufnahme	853,67	4582,5	0,48
Krankenhausaufenthalt letzte 6 Monate	1159,17	731,25	0,89
Alter <20 Jahre	931,67	9360,00	0,64
21-40 Jahre	931,67	930,04	0,64
41-60 Jahre	713,92	1454,38	0,27
61-80 Jahre	1035,67	713,92	0,28
>81 Jahre	1043,25	258,38	0,52

3.1.5.3. Antibiotische Therapie als Einflussfaktor auf die Nasenvorhofkolonisation

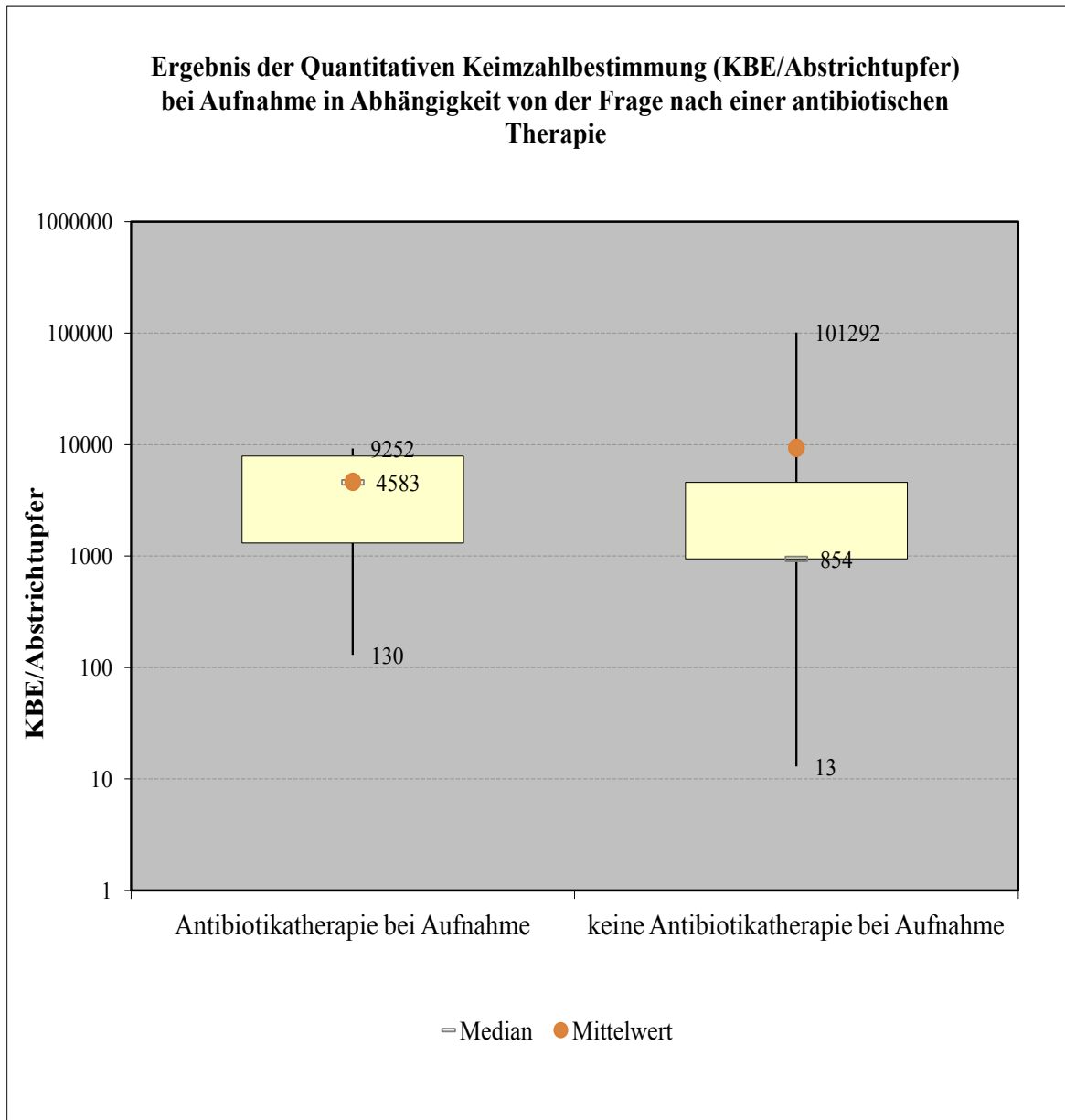
Bei Aufnahme in das Universitätsklinikum erhielten 45 von 471 Patienten (9,6%) eine antibiotische Therapie. In der Gruppe der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis betrug der Anteil der antibiotisch therapierten Patienten 5 % (n= 6) gegenüber 11,1% (n= 39) in der Gruppe der Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation. Von den zwei MRSA-Trägern erhielt ein Patient bei Aufnahme eine antibiotische Therapie.

Tab. 3: Vierfeldertafel: antibiotische Therapie bei Aufnahme und *S. aureus*-Kolonisation. Odds Ratio 0,42, 95% Konfidenzintervall 0,17-1,02, **p= 0,049**.

Antibiotische Therapie bei Aufnahme	Keine <i>S. aureus</i>-Kolonisation	<i>S. aureus</i>-Kolonisation	gesamt
nein	312	114	426
%	73,24%	26,76%	100%
ja	39	6	45
%	86,67%	13,33%	100%
gesamt	351	120	471
%	74,52%	25,48%	100%

In der Vierfeldertafel ergab sich eine Odds Ratio von 0,42 für die Antibiotikatherapie bei Aufnahme. Demzufolge hatten Patienten mit einer antibiotischen Therapie eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Nasenvorhofkolonisation mit *S. aureus* als Patienten ohne eine antibiotische Therapie (Tab. 3). Unter Nichtberücksichtigung der Extremwerte ergab sich folgendes Ergebnis für die Keimzahlbestimmung im Nasenvorhof: Patienten mit einer antibiotischen Therapie zum Zeitpunkt des Nasenabstriches (n= 4) wiesen einen Mittelwert von 4637 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung 4403, Median 4583) auf. Bei Patienten ohne antibiotische Therapie bei Aufnahme (n= 109) fand sich im Mittel eine höhere Keimzahl pro Abstrichtupfer (Mittelwert 9346 KBE/Abstrichtupfer, Standardabweichung 21293 KBE, Median 943) (Abb. 4). Ein Unterschied von statistischer Signifikanz konnte nicht ausgemacht werden (p= 0,46).

Abb. 4: Boxplot zum Vergleich der Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung der Patienten mit und ohne antibiotische Therapie zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme.



3.1.5.4. Multivariate Risikofaktorenanalyse

Mittels der logistischen Regression wurden das Vorliegen einer chronischen Hauterkrankung sowie die Antibiotikaeinnahme bei Aufnahme als unabhängige Einflussfaktoren für eine Kolonisation der Nasenvorhöfe mit *S. aureus* festgestellt (Tab. 4). Die Wahrscheinlichkeit für eine nasale *S. aureus*-Besiedlung unter einer antibiotischen Therapie war geringer als ohne Therapie ($p= 0,035$ Odds Ratio= 0,381). Chronische Hauterkrankungen prädisponierten mit einer Odds Ratio von 1,932 für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation ($p= 0,047$). 14,4% der *S. aureus*-Träger waren an einer chronischen Hauterkrankung erkrankt. Der Anteil der Patienten mit einer chronischen Hauterkrankung unter den Patienten ohne nasale *S. aureus*-Besiedlung betrug 8,7%. Der Vergleich der Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung ergab, dass der Median der *S. aureus*-Keimzahl in den Nasenvorhöfen der Patienten mit einer chronischen Hauterkrankung mit 1189,5 KBE/ Abstrichtupfer höher lag als der Median von 920,83 der Patienten ohne eine chronische Hauterkrankung ($p= 0,87$).

Tab. 4: Logistische Regression für die Einflussfaktoren der nasalen Besiedlung mit *S. aureus*.

Einflussfaktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
Antibiotische Therapie bei Klinikaufnahme	0,381	0,155	0,936	0,035
Chronische Hauterkrankungen	1,932	1,010	3,695	0,047

3.1.6. Einflussfaktoren für eine nasale Kolonisation mit Methicillin-resistentem *S. aureus*

Tab. 5: Vergleich der Prävalenzen der Einflussfaktoren in der Gruppe der MRSA-Träger mit dem übrigen Patientenkollektiv sowie p-Werte des Fisher-Exakt-Tests für die Nasenvorhofbesiedlung mit MRSA.

Risikofaktor	MRSA-Träger		Kein MRSA		p-Wert
	absolut	in %	absolut	in %	
Geschlecht: männlich	2	100%	327	69,72%	1,0
Geschlecht: weiblich	0	0%	142	30,28	1,0
MRSA-Anamnese	0	0%	4	0,87%	1,0
Diabetes mellitus	1	50%	6	1,31%	0,41
Katheter	1	50%	59	12,85%	0,24
Dialyse	0	0%	7	1,53%	1,0
Leberversagen	0	0%	12	2,61%	1,0
Apoplex	0	0%	32	6,97%	1,0
Chronische Hauterkrankung	0	0%	47	10,24%	1,0
Chron. Wunde, Ulkus	0	0%	12	2,61%	1,0
Akute Rhinitis	0	0%	28	6,1%	1,0
Chronische Rhinitis	0	0%	16	3,49%	1,0
Akute Sinusitis	0	0%	4	0,87%	1,0
Chronische Sinusitis	1	50%	8	1,74%	0,039
Tierkontakt	0	0%	163	36,55%	1,0
Rauchen	0	0%	59	14,01%	1,0
Antibiotika bei Aufnahme	1	50%	44	9,38%	0,18
Krankenhausaufenthalt (letzte 6 Monate)	2	100%	345	73,56%	1,0
Alter ≤ 20 Jahre	0	0%	10	2,13%	1,0
Alter 21-40 Jahre	0	0%	35	7,46%	1,0
Alter 41-60 Jahre	0	0%	102	21,75%	1,0

Alter 61-80 Jahre	2	100%	297	63,33%	0,54
Alter ≥ 81	0	0%	25	5,33%	1,0
BMI ≥ 30	2	100%	288	63,86%	0,54

Neun der 461 Studienteilnehmer (2%), darunter einer der beiden MRSA-Träger, waren an einer chronischen Sinusitis erkrankt. Die Wahrscheinlichkeit für eine nasale Besiedlung mit MRSA bei der Erkrankung der chronischen Sinusitis war mit einer Odds Ratio von 56,38 erhöht (p= 0,039) (Tab. 6).

Tab. 6: Vierfeldertafel: Chronische Sinusitis und MRSA-Kolonisation. Odds Ratio: 56,38, 95% Konfidenzintervall 0,64-4431,91, **p= 0,039**.

	Kein MRSA	MRSA	gesamt
Keine chron. Sinusitis	451	1	452
%	99,78%	0,22%	100%
Chronische Sinusitis	8	1	9
%	88,88%	11,11%	100%
gesamt	459	2	461
%	99,56%	0,43%	100%

3.1.7. Vergleich der nasalen *S. aureus*-Keimzahl der MSSA- und MRSA-Träger

Die quantitative Keimzahlbestimmung der MSSA-positiven Nasenabstriche ergab pro Abstrichtupfer im Mittel 13.305,52 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung 46.451,85, Median 853,67). Im Falle der MRSA-positiven Nasenabstriche (n= 2) fand sich eine höhere mittlere Keimzahl von 37.475,21 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung 42.449,68, Median 37457,21). Ein signifikanter Unterschied der mittleren Keimzahl pro Abstrichtupfer der Patienten mit MRSA- und MSSA-Nachweis bestand nicht, es wurde jedoch ein Trend zu einer höheren nasalen Keimzahl bei MRSA-Trägern erkenntlich (p= 0,07) (Abb. 5).

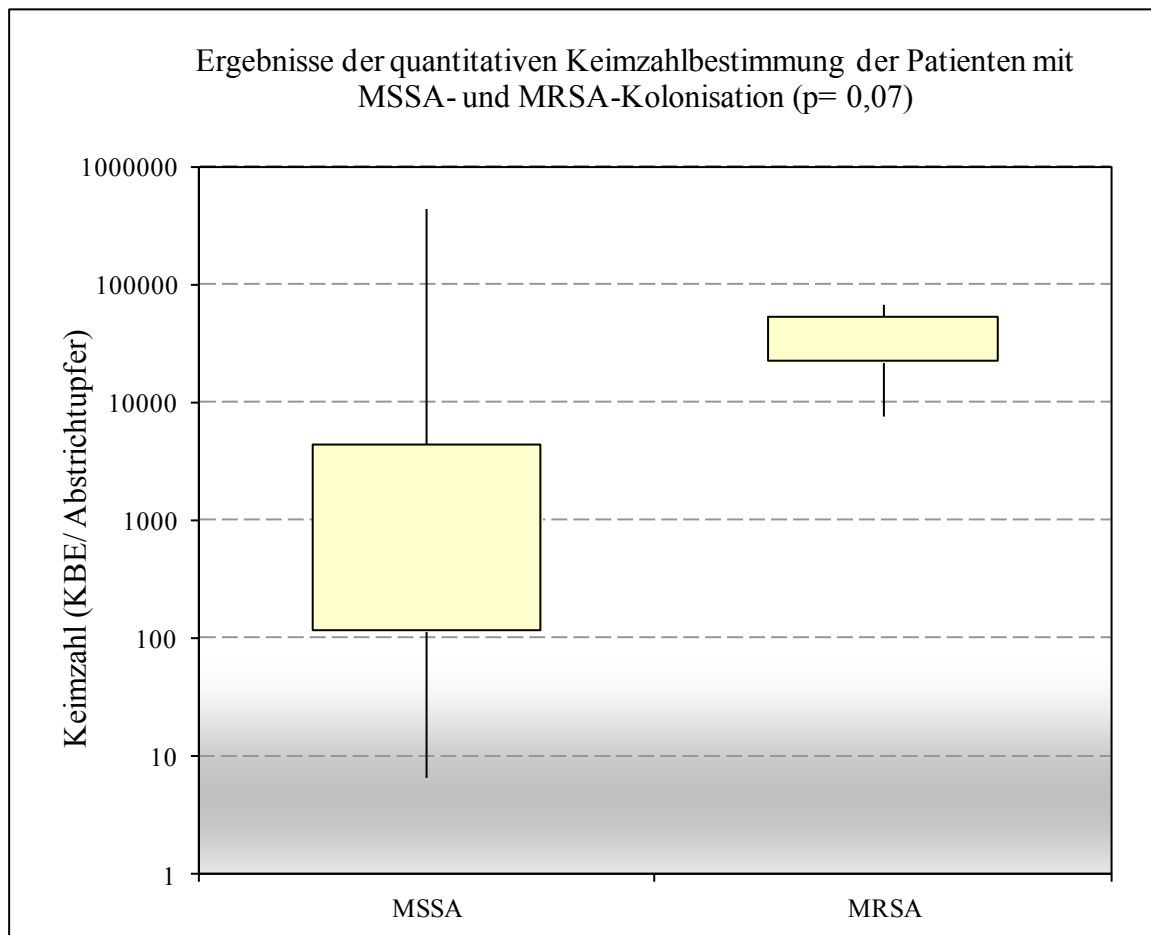


Abb. 5: Boxplot zum Vergleich der Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Keimzahl von MSSA und MRSA in den Nasenvorhöfen.

3.2. Patientenkollektiv mit Aufnahme-und wöchentlichem Screening

3.2.1. Charakterisierung der Patienten

Die Gruppe der Patienten, bei denen wöchentliche Nasenabstrichentnahmen und Datenerhebungen erfolgten, umfasste 82 Patienten. Es handelte sich um 53 Männer (64,6%) und 29 Frauen (35,4%) mit einem durchschnittlichen Alter der männlichen Studienteilnehmer von $58,83 \pm 15,89$ Jahren gegenüber $65,86 \pm 16,26$ Jahren in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen.

3.2.2. Prävalenz der *S. aureus*-Kolonisation während des gesamten Studienzeitraumes

Bei 79 der 82 Patienten lagen Ergebnisse für das Aufnahmescreening sowie die wöchentlichen Nasenabstrichentnahmen vor. Die Prävalenz der *S. aureus*-Kolonisation bei Aufnahme betrug 24,1% (19 von 79). Bei 17 Patienten (21,5%) handelte es sich um MSSA, zwei Patienten (2,5%) waren im Nasenvorhof mit MRSA kolonisiert. Während des Klinikaufenthaltes entwickelten drei Patienten (3,8%) eine MSSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe. Von einer während des Klinikaufenthaltes erworbenen *S. aureus*-Trägerschaft wurde bei negativem Aufnahmescreening und mindestens einem positiven Nasenabstrich später als 48 Stunden nach Klinikaufnahme ausgegangen. Die mittlere Dauer bis zum Nachweis der Kolonisation betrug bei diesen drei Patienten $14 \pm 4,36$ Tage (range 9-17 Tage). Zusammengefasst lag der Anteil *S. aureus*-Träger mit 22 von 79 Patienten bei 27,85% (Abb. 6).

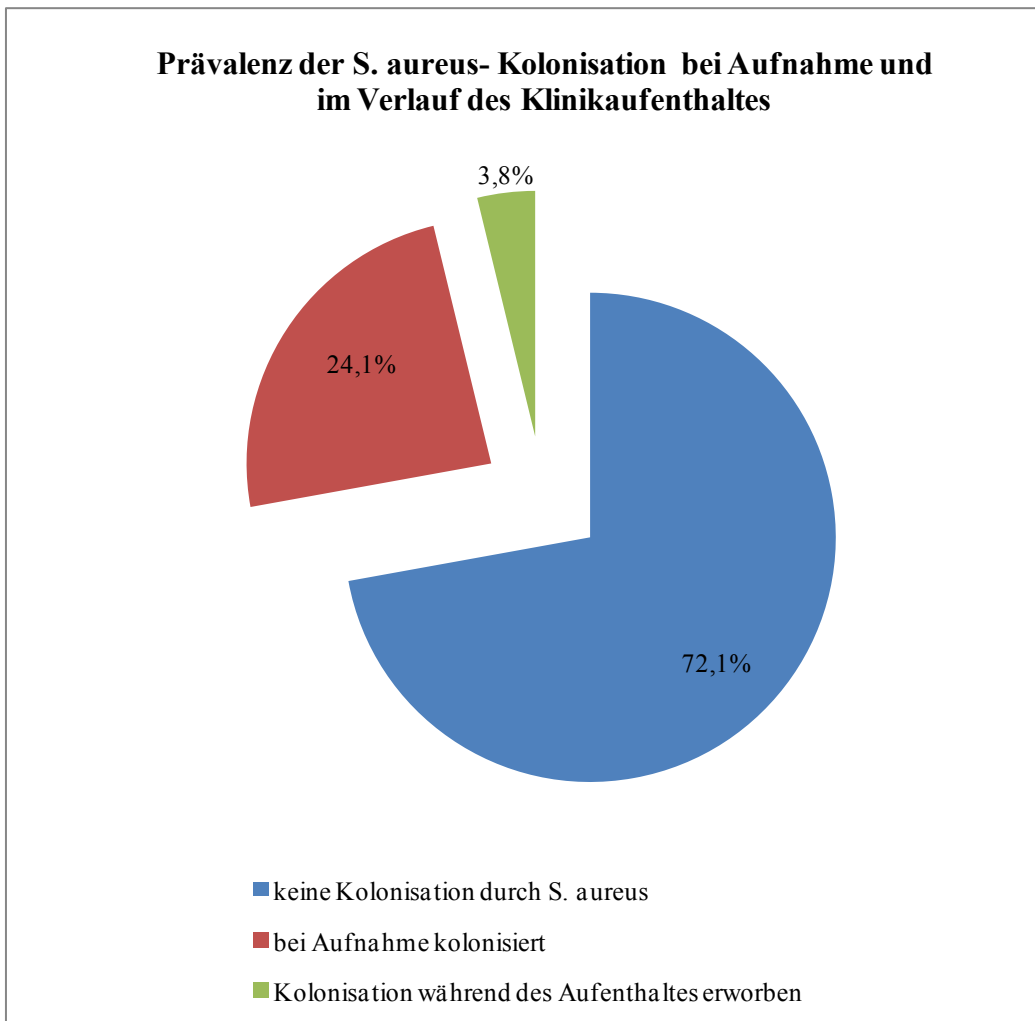


Abb. 6: Kreisdiagramm zur Prävalenz der *S. aureus*-Kolonisation bei Klinikaufnahme und der prozentualen Häufigkeit der neu erworbenen Kolonisation.

Nach positivem Aufnahmeabstrich (n= 19) fiel der erste wöchentliche Abstrich bei 14 Patienten (73,7%), darunter auch beide MRSA-Träger, negativ aus. Fünf Patienten wiesen sowohl im Aufnahmeabstrich als auch bei dem ersten wöchentlichen Abstrich eine Kolonisation der Nasenvorhöfe mit *S. aureus* auf. Bei diesen fünf Patienten kam es in der ersten Woche des Krankenhausaufenthaltes zu einer Reduktion der Keimzahl (Tab. 8). Der weitere Verlauf konnte nicht nachvollzogen werden, da alle fünf Patienten vor einer weiteren Nasenabstrichentnahme aus dem Klinikum entlassen wurden. In einem Fall erfolgte ein MSSA-Nachweis sowohl im Aufnahmeabstrich als auch im dritten wöchentlichen Abstrich, während die vorhergegangenen und nachfolgenden Nasenabstriche ein negatives Ergebnis lieferten.

Tab. 7: Vierfeldertafel: Eradikation der nasalen Kolonisation und Antibiotikaapplikation (staphylokokkenwirksam vs. nicht staphylokokkenwirksam). Odds Ratio 1,5, 95% Konfidenzintervall: 0,1-21,3, p= 1.

	Antibiotische Therapie		gesamt
	Staphylokokken-wirksam	Nicht staphylokokken-wirksam	
Eradikation der nasalen S. aureus-Kolonisation %	12 85,71%	2 14,29%	14 100%
Persistenz der nasalen S.aureus-Kolonisation %	4 80%	1 20%	5 100%
gesamt %	16 84,21%	3 15,79%	19 100%

Tab. 8: Veränderung der nasalen *S. aureus*-Kolonisation, Keimzahl (KBE/Abstrichtupfer) und Antibiotikatherapie der Patienten mit positivem Aufnahmeabstrich. Zeitpunkt a: Aufnahme, b, c: wöchentliche Abstriche. E: Entlassung.

Pat ID	Erreger	KBE/ Abstrichtupfer zum Zeitpunkt a, b, c, d			Antibiose zwischen Aufnahmeabstrich und erstem wöchentlichem Abstrich (Dauer in Tagen, d)
		a	b	c	
244	MSSA	26	0	E	Cephazolin (3d)
249	MSSA	26	0	E	Cephazolin (1d)
257	MSSA	91	0	0	Cefuroxim (Dauer unbekannt)
315	MSSA	4.766,7	0	E	Cephazolin (1d)
331	MSSA	2.376,8	0	0	Cephazolin (1d)
357	MSSA	6,5	0	E	Cephazolin (1d)
403	MSSA	16.282,5	0	0	Cefuroxim (8d), Ciprofloxacin (3d)
405	MSSA	1.673,8	0	E	/
430	MSSA	305,5	0	E	Cephazolin (3d), Amoxicillin (1d)
462	MSSA	26.541,7	0	0	Cefuroxim (9d)
476	MSSA	6.283,3	0	0	Cephazolin (3d), Cefotaxim (4d), Meropenem (1d)
462	MSSA	26.541,7	0	0	Cefuroxim (9d), Piperacillin+ Tazobactam (Dauer unbekannt)
342	MRSA	7.458,8	0	0	Flucloxacillin (9d), Cephazolin (1d), Linezolid (7d), Vancomycin und Mupirocin (Dauer unbekannt)
368	MRSA	67.491,7	0	0	Cephazolin (1d)
246	MSSA	1.706,3	1.226,33	E	Cephazolin (2d), Cefotaxim (3d), Ciprofloxacin (14d)
263	MSSA	435.500	18.362,5	E	Paromomycin (Dauer unbekannt)
291	MSSA	101.292	182	E	Cephazolin (1d)
320	MSSA	32,5	1,3	E	Cephazolin (1d)
325	MSSA	364	332,8	E	/

3.2.3. Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung

Die mittlere Keimzahl der Aufnahmeabstriche lag bei 35.507,76 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung 100.450,38) mit einem Minimum von 6,5 KBE/Abstrichtupfer und einem Maximum von 435.500KBE/Abstrichtupfer. Im Fall der fünf Patienten, die sowohl bei Aufnahme als auch im darauffolgenden ersten wöchentlichen Abstrich positiv auf *S. aureus* getestet wurden, reduzierte sich im Verlauf die Zahl der KBE pro Abstrichtupfer. Die Abnahme der Keimzahl lag zwischen 8,6% und 99,8% bei einer mittleren Abnahme der Keimzahl um 65,6% (Standardabweichung 43,77) ($p= 0,95$). Die Reduktion der Keimzahl beziehungsweise der Verlust der Nasenvorhofkolonisation während der ersten Woche des Klinikaufenthaltes, erfolgte bei 16 der 18 Patienten unter einer antibiotischen Therapie (Tab. 7).

3.2.4. Antibiotikatherapie

Eine Antibiotikatherapie während des Klinikaufenthaltes erhielten 72 (87,8%) Patienten. Der Median wie auch der Mittelwert der Keimzahl lagen bei Patienten mit einer antibiotischen Therapie bei Klinikaufnahme (Median 7458,75, Mittelwert 148.221,67) höher als die der Patienten ohne Antibiotikatherapie (Median 2025,29, Mittelwert 14.373,90). Es handelte sich jedoch um einen statistisch nicht signifikanten Unterschied ($p= 0,18$).

3.2.5. Operationen

Von den 82 Patienten wurden 68 (82,9%) während des Klinikaufenthaltes operiert. Die häufigste Operation war ein aortocoronarer Venenbypass (51,5% der Patienten, $n= 35$), gefolgt von dem Ersatz der Aorten-oder Mitralklappe ($n= 23$, 33,8%) und sonstigen, nicht näher bezeichneten, Operationen mit einer Thorakotomie ($n= 15$, 22,1%). In der Häufigkeitsstatistik der einzelnen operativen Eingriffe waren Mehrfachnennungen pro Patient möglich.

3.2.6. Aufenthaltsdauer der Patienten

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten betrug $15,99 \pm 14,2$ Tage (Median 9,5 Tage). Die Betrachtung der mittleren Aufenthaltsdauer der kolonisierten Patienten von $21,05 \pm 21,54$ Tagen (Median 12,5 Tage) gegenüber der, der nicht kolonisierten Patienten ($14,25 \pm 9,76$ Tage, Median 9 Tage) zeigte, dass die *S. aureus*-Träger eine längere durchschnittliche Aufenthaltsdauer aufwiesen als die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation ($p= 0,27$). Darüber hinaus war die Aufenthaltsdauer der MRSA-Träger mit einem Mittelwert von 28 Tagen (Standardabweichung 9,54, Median 20 Tage) länger als die der MSSA-Träger (Mittelwert 8 Tage, Standardabweichung 14 Tage, Median 10 Tage). Im Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Aufenthaltsdauer zwischen den MRSA-Trägern, MSSA-Trägern und den nicht kolonisierten Patienten ($p= 0,03$).

3.2.7. Infektionen

Im entsprechenden Studienzeitraum konnten fünf Patienten mit einer *S. aureus*-Infektion identifiziert werden. Eine ausführliche Analyse der Bedeutung der Keimzahl sowie des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf die Entstehung einer Infektion, findet sich, unter Einschluss vier weiterer, im vorhergegangenen Zeitraum untersuchter Infektionspatienten, im Kapitel 3.3.

3.3. Patienten mit einer Infektion durch *Staphylococcus aureus*

Eine Infektion durch *S. aureus* wiesen neun Patienten auf (siehe auch Kap. 3.5.5.). Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n= 471) betrug der Anteil der Infektionspatienten 1,9%.

3.3.1. Charakterisierung der Infektionspatienten

Die Geschlechterverteilung in der Gruppe der Infektionspatienten, welche aus fünf Männern (55,6%) und vier Frauen (44,4%) bestand, zeigte gegenüber den Patienten ohne Infektion, keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,27$). Der Altersdurchschnitt der Infektionspatienten lag bei $64,66 \pm 20,46$ Jahren (Median 73 Jahre). Die Patienten ohne Infektion wiesen ein geringeres durchschnittliches Alter von $63,34 \pm 14,89$ Jahren (Median 67 Jahre) auf. Zwar stellte sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Infektionspatienten und den Patienten ohne Infektion dar ($p= 0,38$), auffällig war jedoch, dass 22,2% der Infektionspatienten zu der Altersgruppe ab 81 Jahren zählten, während nur 5% der Patienten ohne Infektion ein Alter von 81 Jahren oder älter aufwiesen ($p= 0,08$, Abb. 7).

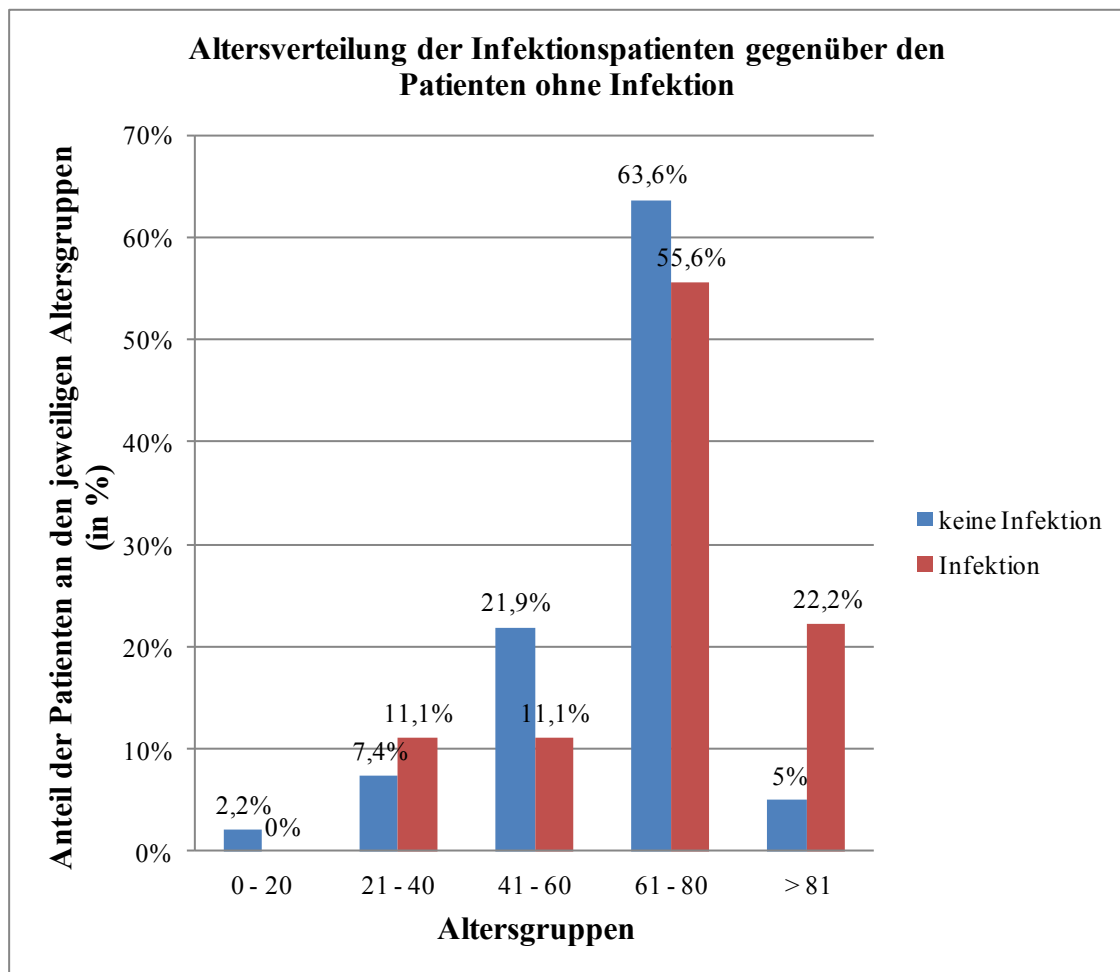


Abb. 7: Altersverteilung der Infektionspatienten im Vergleich zu den Patienten ohne Infektion.

3.3.2. Einteilung der Patienten in Gruppen nach dem Kolonisationsstatus und der Frage nach einer Infektion

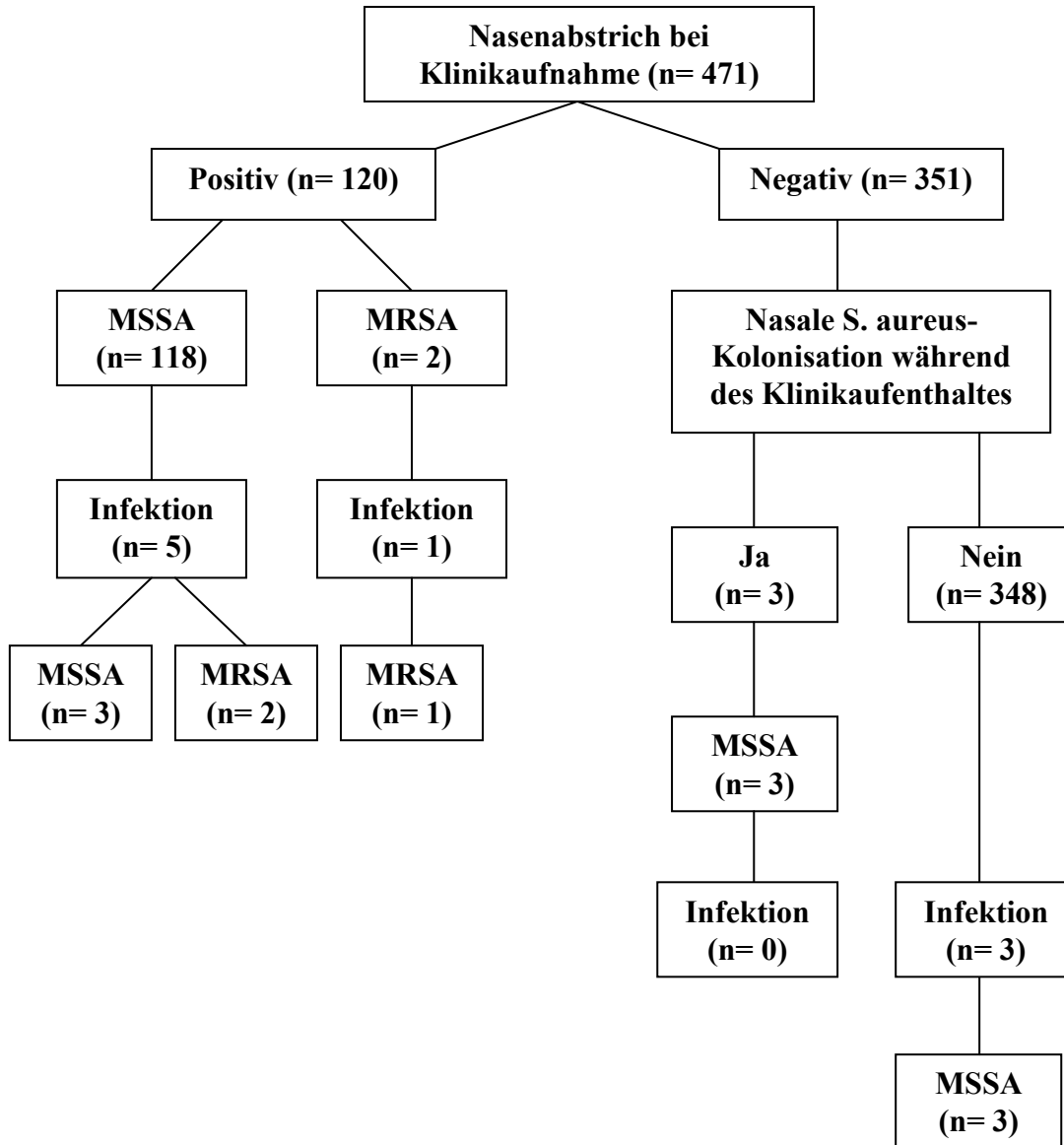


Abb. 8: Flussdiagramm zur *S. aureus*-Nasenvorhofkolonisation und Infektionen durch den Erreger.

Tab. 9: Vierfeldertafel: Risiko der *S. aureus*-Infektion in Abhängigkeit vom Aufnahmeabstrich. Odds Ratio 6,1, 95% Konfidenzintervall: 1,5-24,8, **p= 0,01**.

	Nasenabstrich bei Aufnahme		gesamt
	positiv	negativ	
<i>S. aureus</i>-Infektion	6	3	9
%	66,7%	33,3%	100%
Keine <i>S.aureus</i>-Infektion	114	348	462
%	%	%	100%
gesamt	120	351	471
%	100%	100%	100%

Die Wahrscheinlichkeit einer *S. aureus*-Infektion war für Patienten mit positivem Aufnahmescreening gegenüber den Patienten mit einem negativen Aufnahmescreening mit einer Odds Ratio von 6,1 ($p=0,01$) statistisch signifikant erhöht (Tab. 9).

3.3.3. Überblick über Art und Erreger der Infektion, Nasenabstrichergebnisse, Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung und Resistogramme

Die folgende Tabelle (Tab. 10) gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Nasenabstrichergebnisse und die Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung der Infektionspatienten. Ebenfalls vermerkt sind Erreger und Art der Infektion, Art des untersuchten Materials, anhand dessen die Infektionsdiagnose gestellt wurde, und das Datum der Diagnosestellung.

Tab. 10: Übersicht über die Nasenabstrichergebnisse im zeitlichen Verlauf, die Ergebnisse der quantitativen Keimzahlbestimmung (KBE/Abstrichtupfer) und die Art der Infektion der Patienten mit einer *S. aureus*-Infektion.

PatientenID	122	155	165	218	342	408	492	430	375
Aufnahmedatum	24.1.07	7.2.07	9.2.07	5.3.07	22.5.07	26.6.07	13.8.07	13.8.07	4.6.07
Nasenabstrich bei Klinikaufnahme	MSSA	Kein <i>S.aureus</i>	MSSA	MSSA	MRSA	Kein <i>S.aureus</i>	MSSA	MSSA	Kein <i>S.aureus</i>
KBE/ Abstrichtupfer	10649,17		100,75	1189,5	7458,75		2422,88	305,5	
Erneuter <i>S. aureus</i>- Nachweis im Nasenabstrich	6.3.07 MRSA				25.5.07 MRSA				
Datum der Diagnose- stellung der Infektion	09.03.07	27.02.07	24.03.07	01.03.07	23.05.07	26.06.07	11.10.07	04.09.07	04.06.07
Art der Infektion	Wund- infektion	Pneumonie	Wund- infektion	Wund- infektion	Wund- infektion	FK- Infektion	FK-Infektion	Wund- infektion	Wund- infektion
Art des untersuchten Materials	Wund- abstrich	Tracheal- sekret	Wund- abstrich	Wund- abstrich	Wund- abstrich	Abstrich der Schritt- macher-höhle	ICD	Wund- abstrich	Gewebe- kultur
Infektionserreger	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MSSA	MSSA	MSSA

3.3.4. Art und Erreger der Infektionen

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 191 Patienten mit einer Operation verzeichnet. 4,7% der operierten Patienten entwickelten eine *S. aureus*-Infektion. Die häufigsten Infektionen innerhalb des Patientenkollektives stellten die Operationsgebiet-Infektionen (n= 8) dar. Sechs Patienten erkrankten an einer Wundinfektion und zwei Patienten an einer fremdkörperassoziierten Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet (Schrittmacher/ implantierbarer Kardioverter-Defibrillator). Eine Operationsgebiet-Infektion entwickelten 4,2% der operierten Patienten. Ein Patient erkrankte an einer beatmungsassoziierten Pneumonie. Während die fremdkörperassoziierten Infektionen im Operationsgebiet und die Pneumonie durch MSSA verursacht wurden, konnte bei der Hälfte der Patienten mit einer tiefen Infektion der Thorakotomiewunde MRSA als Infektionserreger isoliert werden. Zusammenfassend wurde bei 62,5% der Patienten mit einer Operationsgebiet-Infektion im Wundabstrich oder der Gewebekultur MSSA isoliert. Bei den übrigen 37,5% fand sich MRSA als Infektionserreger (Abb. 9).

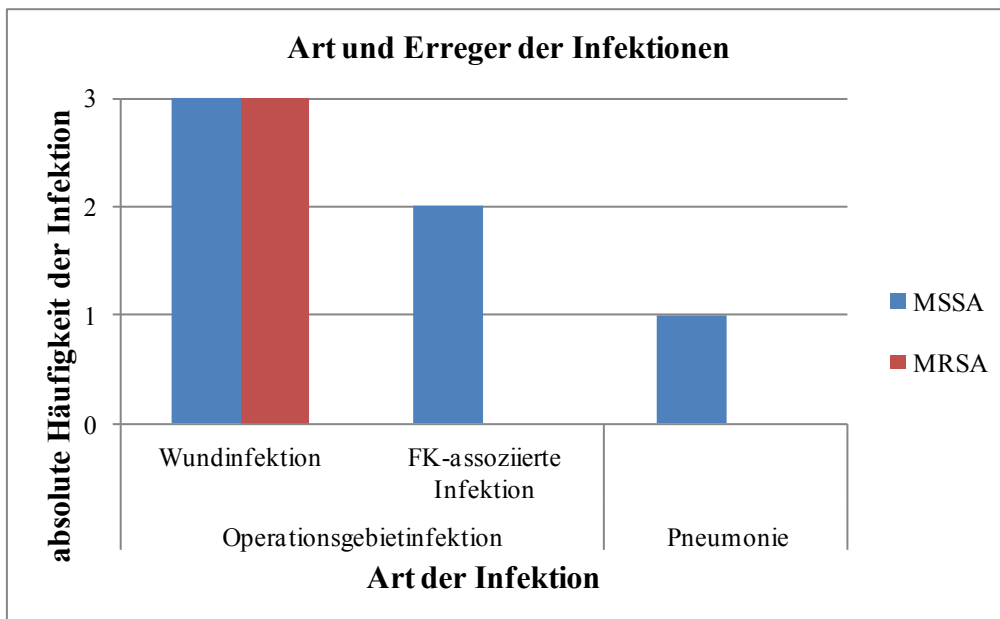


Abb. 9: Häufigkeit, Art und Erreger der Infektionen

Sechs der neun Patienten mit einer *S. aureus*-Infektion wiesen eine nasale Kolonisation mit *S. aureus* auf. Drei Patienten ohne nasale *S. aureus*-Kolonisation entwickelten eine MSSA-Infektion. Bei letzteren handelte es sich um einen Patienten mit einer Pneumonie und zwei Patienten mit einer Operationsgebiet-Infektion (eine fremdkörperassoziierte Infektion und eine Wundinfektion). Von den sechs Patienten mit nasaler *S. aureus*-Kolonisation und *S. aureus*-Infektion wiesen drei Patienten sowohl im Nasenvorhof als auch im Infektionsgebiet MSSA auf. Bei einem Patienten wurde zeitgleich MRSA als Erreger einer postoperativen Wundinfektion und im Nasenabstrich identifiziert. Bei den übrigen zwei Patienten wurde zunächst eine nasale MSSA-Kolonisation und im Verlauf, nach 25 beziehungsweise 43 Tagen, eine MRSA-Infektion diagnostiziert. Einer dieser beiden Patienten wies zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch eine MRSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe auf.

3.3.5. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Infektionen

Die Infektionsdiagnose wurde bei allen acht Patienten mit einer postoperativen Infektion bei Einschluss in die Studie gestellt. Es handelte sich um Patienten, die zuvor in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie operiert worden waren und zur operativen Revision einer postoperativen Wundinfektion wiederaufgenommen wurden. Bei zwei Patienten fand sich eine bekannte *S. aureus*-Infektion der Sternalwunde infolge von Operationen im Jahr 1999 beziehungsweise 2006. Die Dauer zwischen der Operation und der Wiederaufnahme aufgrund der Operationsgebiet-Infektion der übrigen sechs Patienten lag zwischen 14 und 99 Tagen bei einer mittleren Dauer von $41,66 \pm 30,16$ Tagen (Median 34,5 Tage). Ein weiterer Patient entwickelte im Verlauf des Aufenthaltes bei Tracheotomie und künstlicher Beatmung eine Pneumonie durch MSSA. Die Diagnose der Ventilator-assoziierten MSSA-Pneumonie wurde bei dem betroffenen Patienten 11 Tage nach Tracheotomie (20 Tage nach Klinikaufnahme) gestellt.

3.3.6. Aufenthaltsdauer der Patienten

Die Dauer des Klinikaufenthaltes der Infektionspatienten lag zwischen fünf und 68 Tagen bei einem Mittelwert von $21,57 \pm 23,17$ Tagen (Median 8 Tage). Verglichen mit der Aufenthaltsdauer der Patienten ohne Infektion, welche eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von $16,91 \pm 15,22$ Tagen (Median 10 Tage) aufwiesen, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p= 0,49$).

3.3.7. Antibiotikatherapie

Da bei allen acht Infektionspatienten mit einer Operationsgebiet-Infektion die Diagnose der *S. aureus*-Infektion bei Wiederaufnahme in die Klinik gestellt wurde, ließ sich ein Einfluss einer präoperativen antibiotischen Therapie auf das Infektionsrisiko nicht klären. Drei der Patienten erhielten bereits bei Klinikaufnahme eine antibiotische Therapie der bestehenden Wundinfektion. Nach Diagnosestellung wurde jeder Infektionspatient mit einer antibiotischen Mono- oder Kombinationstherapie behandelt. Bei einem Patienten mit nasaler MRSA-Kolonisation und Diagnosestellung einer MRSA-Infektion zum Zeitpunkt der Aufnahme, wurde Mupirocin Nasensalbe zur Dekolonisation eingesetzt. Die nasale Kolonisation mit MRSA war eine Woche nach Beginn der Mupirocintherapie nicht mehr nachweisbar.

3.3.8. Resistenztestung der *S. aureus*-Isolate

In der Resistenztestung, die in der Diagnostik des Institutes für Medizinische Mikrobiologie durchgeführt wurde, zeigten die 25 Isolate der sechs Patienten mit einer MSSA-Infektion und 17 Isolate der drei Patienten mit einer MRSA-Infektion folgende Ergebnisse:

Tab. 11: Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate der Infektionspatienten

Antibiotikum	MSSA-Isolate	MRSA-Isolate
Penicillin	48%	100%
Oxacillin	0%	100%
Ampicillin	48%	100%
Ampicillin+Sulbactam	4%	100%
Amoxicillin+Clavulansäure	4%	100%
Cefuroxim	0%	100%
Cefaclor	0%	100%
Cefotaxim	0%	100%
Ceftriaxon	0%	100%
Imipenem	4%	100%
Erythromycin	4%	100%
Clindamycin	4%	100%
Tetracyclin	4%	0%
Gentamicin	0%	0%
Tobramycin	0%	58,82%
Norfloxacine	4%	100%
Ciprofloxacine	0%	100%
Levofloxacine	0%	100%
Trimethoprim+ Sulfadiazin	0%	0%
Rifampicin	0%	58,82%
Vancomycin	0%	0%
Teicoplanin	0%	0%
Fosfomycin	0%	0%
Fusidinsäure	0%	0%
Nitrofurantoin	0%	0%
Azithromycin	4%	100%
Clarithromycin	4%	100%
Linezolid	0%	0%
Moxifloxacine	0%	100%
Mupirocin	0%	0%
Cefoxitintest	100% negativ	100% positiv

3.3.9. Prädispositionen für eine Infektion durch *S. aureus*

3.3.9.1. Univariate Risikofaktorenanalyse

Tab. 12: Vergleich der Prävalenzen der Einflussfaktoren unter den Infektionspatienten mit den Patienten ohne Infektion und p-Werte der Chi²-bzw. Fisher-Exact-Tests für eine *S. aureus*-Infektion.

Risikofaktor	Infektion		Keine Infektion		p-Wert
	absolut	in %	absolut	in %	
Geschlecht: männlich	5	55,56%	324	71,68%	0,46
Geschlecht: weiblich	4	44,44%	138	30,53%	0,46
MRSA-Anamnese	0	0%	4	0,88%	1,0
Diabetes mellitus	6	66,67%	101	22,35%	0,006
Katheter	2	22,22%	58	12,83%	0,33
Dialyse	0	0%	7	1,55%	1,0
Leberversagen	0	0%	12	2,65%	1,0
Apoplex	0	0%	32	7,08%	1,0
Chron. Hauterkrankung	3	33,33%	44	9,73%	0,05
Chron. Wunde, Ulkus	3	33,33%	9	1,99%	0,001
Akute Rhinitis	0	0%	28	6,19%	1,0
Chron. Rhinitis	1	11,11%	15	3,32%	0,27
Akute Sinusitis	0	0%	4	0,88%	1,0
Chronische Sinusitis	2	22,22%	7	1,55%	0,01
Tierkontakt	5	62,5%	158	35,91%	0,15
Rauchen	2	25%	57	13,77%	0,31
KH-Aufenthalt letzte 6 Monate	5	62,5%	342	75,50%	0,42
Alter ≤ 20 Jahre	0	0%	10	2,16%	1,0
Alter 21-40 Jahre	1	11,11%	34	7,36%	0,5
Alter 41-60 Jahre	1	11,11%	101	21,86%	0,69
Alter 61-80 Jahre	5	55,56%	294	63,64%	0,73
Alter ≥ 81	2	22,22%	23	4,98%	0,08
BMI ≥ 30	6	66,67%	284	63,96%	1,0

Diabetes mellitus, chronische Sinusitiden, chronische Wunden/ Ulcera und chronische Hauterkrankungen stellten sich in den Vierfeldertafeln als für eine *S. aureus*-Infektion begünstigend dar. An Diabetes mellitus waren insgesamt 107 der 461 Patienten (23,2%) erkrankt. Unter den Infektionspatienten betrug der Anteil, der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten 66,7% (n= 6). Demgegenüber waren 22,4% der Patienten ohne Infektion an einem Diabetes mellitus erkrankt (Tab. 13)

Tab. 13: Vierfeldertafel: Diabetes mellitus und Infektion. Odds Ratio: 6,95, 95% Konfidenzintervall: 1,71 -28,28, p= 0,006.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Kein Diabetes mellitus	351	3	354
%	99,15%	0,85%	100%
Diabetes mellitus	101	6	107
%	94,39%	5,61%	100%
gesamt	452	9	461
%	98,05%	1,95%	100%

Der Vergleich der Infektionspatienten mit den Patienten ohne Infektion hinsichtlich einer chronischen Sinusitis ergab eine Odds Ratio von 18,16 für eine *S. aureus*-Infektion bei chronischer Sinusitis (Tab. 14) (p= 0,011).

Tab. 14: Vierfeldertafel: Chronische Sinusitis und Infektion. Odds Ratio: 18,16, 95% Konfidenzintervall 3,19 – 103,46, p= 0,011.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine chronische Sinusitis	445	7	452
%	98,45%	1,55%	100%
Chronische Sinusitis	7	2	9
%	77,78%	22,22%	100%
gesamt	452	9	461
%	98,05%	1,95%	100%

Zwölf Studienteilnehmer waren an einer chronischen Wunde beziehungsweise einem Ulkus erkrankt. 25% der Studienteilnehmer mit einer chronischen Wunde/ Ulkus (n= 3) wiesen eine *S. aureus*-Infektion auf. Im Fisher-Exact-Test stellten sich chronische Wunden/ Ulcera als Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Infektion dar ($p= 0,001$), (Tab. 15).

Tab. 15: Vierfeldertafel: Chronische Wunde, Ulkus und Infektion. Odds Ratio 24,61, 95% Konfidenzintervall 5,30 -114,23, $p= 0,001$.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine chronische Wunde, Ulkus	443	6	459
%	96,51%	1,31%	
Chronische Wunde, Ulkus	9	3	12
%	75%	25%	100%
gesamt	452	9	461
%	98,05%	1,95%	100%

Außerdem konnte festgestellt werden, dass das Bestehen einer chronischen Hauterkrankung für das Auftreten einer *S. aureus*-Infektion prädisponierte ($p= 0,05$) (Tab. 16).

Tab. 16: Vierfeldertafel: Chronische Hauterkrankung und Infektion. Odds Ratio 4,64, 95% Konfidenzintervall 1,12 – 19,19, $p= 0,05$.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine chronische Hauterkrankung	408	6	414
%	98,55%	1,45%	100%
Chronische Hauterkrankung	44	3	47
%	93,62%	6,38%	100%
gesamt	452	9	461
%	98,05%	1,95%	100%

3.3.9.2. Multivariate Risikofaktorenanalyse

Neben einer isolierten Betrachtung der Risikofaktoren für eine Infektion durch *S. aureus*, wurde ein multivariates Modell für das Risiko einer *S. aureus*-Infektion erstellt (Tab. 17). Im logistischen Regressionsmodell fand sich für chronische Hauterkrankungen (p= 0,051), chronische Sinusitiden (p= 0,000), chronische Wunden und Ulcera (p= 0,000) und die Nasenvorhofbesiedlung mit *S. aureus* (p= 0,018) eine Erhöhung des Infektionsrisikos.

Tab. 17: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Infektion durch *S. aureus*

Risikofaktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
Chronische Sinusitis	50,907	6,701	426,887	0,000
Chronische Wunde/ Ulkus	50,982	7,429	349,848	0,000
Chronische Hauterkrankung	5,781	0,990	33,779	0,051
<i>S. aureus</i>-Kolonisation	6,903	1,385	34,398	0,018

Tab. 18: Prävalenz der Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Infektion im gesamten Patientenkollektiv und prozentuale Häufigkeit unter den Infektionspatienten.

Risikofaktor	Gesamtes Patientenkollektiv (n=452)		Infektionspatienten (n=9)	
	in %	absolut	in %	absolut
Chronische Sinusitis	2,0%	9	22,2%	2
Chronische Wunde, Ulkus	2,6%	12	33,33%	3
Chronische Hauterkrankungen	10,2%	47	33,33%	3
<i>S. aureus</i>-Kolonisation	25,5%	120	66,7%	6

Von den 461 Studienteilnehmern mit anamnestischen Angaben zu den erhobenen Einflussfaktoren wiesen 64,9% der Patienten keinen der, in der multivariaten Analyse identifizierten, Risikofaktoren auf. Die Wahrscheinlichkeit an einer *S. aureus*-Infektion zu erkranken, war für die Patienten ohne Risikofaktoren signifikant geringer als die der übrigen Patienten (Odds Ratio= 0,07, 95% Konfidenzintervall: 0,008-0,521, p= 0,001).

Einer der vier Risikofaktoren fand sich unter 33,3% der Infektionspatienten und bei 30,1% der Patienten ohne Infektion ($p= 1,0$). Der Anteil der Patienten mit zwei Risikofaktoren lag bei den Patienten ohne Infektion mit 4% niedriger als bei den Infektionspatienten (44,4%). Das Vorliegen von zwei Risikofaktoren bedeutete ein mit einer Odds Ratio von 19,29 (95% Konfidenzintervall: 4,77-77,97, $p=0,000$) erhöhtes Infektionsrisiko. Drei der vier Risikofaktoren wies einer der Infektionspatienten und kein Patient ohne Infektion auf ($p= 0,02$) auf. Keiner der Patienten verfügte über alle vier Risikofaktoren.

3.3.10. Bedeutung der nasalen *S. aureus*-Kolonisation für das Risiko einer *S. aureus*-Infektion

Mit 123 *S. aureus*-Trägern unter 471 Studienteilnehmern lag die *S. aureus*-Trägerrate bei 26,1%. Unter den Infektionspatienten betrug die Prävalenz der Nasenvorhofkolonisation mit *S. aureus* 66,7% gegenüber 25,3% in der Patientengruppe ohne *S. aureus*-Infektion. 4,9% der *S. aureus*-Träger (sechs von 123) und 0,9 % der nicht kolonisierten Patienten (drei von 348) entwickelten eine Infektion durch *S. aureus*. Die Analyse der *S. aureus*-Prävalenz und der Infektionsrate in der Vierfeldertafel ergab, dass eine Besiedlung der Nasenvorhöfe mit *S. aureus* das Risiko für eine Infektion durch den Erreger erhöhte (Odds Ratio 6,11, 95% Konfidenzintervall: 1,50 – 24,81, $p= 0,01$) (Tab. 19).

Tab. 19: Vierfeldertafel: Nasenvorhofkolonisation und Infektion durch *S. aureus*. Odds Ratio 6,11, 95% Konfidenzintervall: 1,50 – 24,81, $p= 0,01$.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine <i>S. aureus</i>-Kolonisation %	345 99,1%	3 0,9%	348 100%
<i>S. aureus</i>-Kolonisation %	117 95,1%	6 4,9%	123 100%
gesamt %	462 98,1%	9 1,9%	471 100%

Die getrennte Betrachtung des Infektionsrisikos der MSSA-Träger gegenüber den MRSA-Trägern zeigte, dass sowohl die Kolonisation mit Methicillin-sensiblen als auch Methicillin-resistentem *S. aureus* einen signifikanten Risikofaktor für eine Infektion durch den Erreger darstellte (Tab. 20, 21). 4,1% der MSSA-Träger sowie 50% der MRSA-Träger erkrankten an einer *S. aureus*-Infektion. Folglich stellte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion besonders hoch bei einer nasalen Besiedlung mit MRSA dar, die Odds Ratio lag bei 57,63 ($p=0,04$).

Tab. 20: Vierfeldertafel: Besiedlung der Nasenvorhöfe mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* und *S. aureus*-Infektion. Odds ratio= 3,86, 95% Konfidenzintervall 1,02-14,62, $p=0,05$.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine MSSA-Träger	346	4	350
%	98,9%	1,1%	100%
MSSA-Träger	116	5	121
%	95,9%	4,1%	100%
gesamt	462	9	471
%	98,1%	1,9%	100%

Tab. 21: Vierfeldertafel: Besiedlung der Nasenvorhöfe mit Methicillin-resistentem *S. aureus* und *S. aureus*-Infektion. Odds Ratio= 57,63, 95% Konfidenzintervall 3,31-1004,78, $p=0,04$.

	Keine Infektion	Infektion	gesamt
Keine MRSA-Träger	461	8	469
%	98,3%	1,7%	100%
MRSA-Träger	1	1	2
%	50%	50%	100%
gesamt	462	9	471
%	98,1%	1,9%	100%

3.3.11. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der *S. aureus*-Keimzahl in den Nasenvorhöfen und dem Risiko einer Infektion durch den Erreger?

Die quantitative Keimzahlbestimmung der Nasenabstriche bei Klinikaufnahme ergab für die Infektionspatienten eine mittlere Keimzahl von 3687,76 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung: 4354,98, Median: 1806,19 KBE/Abstrichtupfer). Für die Patienten ohne eine Infektion durch *S. aureus* errechnete sich eine mittlere Keimzahl von 14.235,75 KBE/Abstrichtupfer (Standardabweichung: 47.474,39, Median: 853,67 KBE/Abstrichtupfer). So stellte sich zwar der Mittelwert der nasalen *S. aureus*-Keimzahl der Studienteilnehmer ohne Infektion höher als der der Infektionspatienten dar, aber der Median der nasalen *S. aureus*-Keimzahl lag bei den Infektionspatienten höher als der der Studienteilnehmer ohne Infektion (Abb. 10). Der Vergleich der Keimzahl im Aufnahmeabstrich zwischen beiden Patientengruppen erbrachte im Mann-Whitney-Wilcoxon-Test keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Quantität der Nasenvorhofkolonisation ($p= 0,52$). Im vorliegenden Patientenkollektiv bestand somit keine signifikante Korrelation zwischen dem Risiko einer *S. aureus*-Infektion und der Höhe der Keimzahl von *S. aureus* im Nasenvorhof. Abschließend konnte die Feststellung getroffen werden, dass zwar die Kolonisation des Vestibulum nasi ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Infektion durch *S. aureus* barg, die Quantität der Nasenvorhofkolonisation für das Infektionsrisiko jedoch nicht relevant war (Abb. 10).

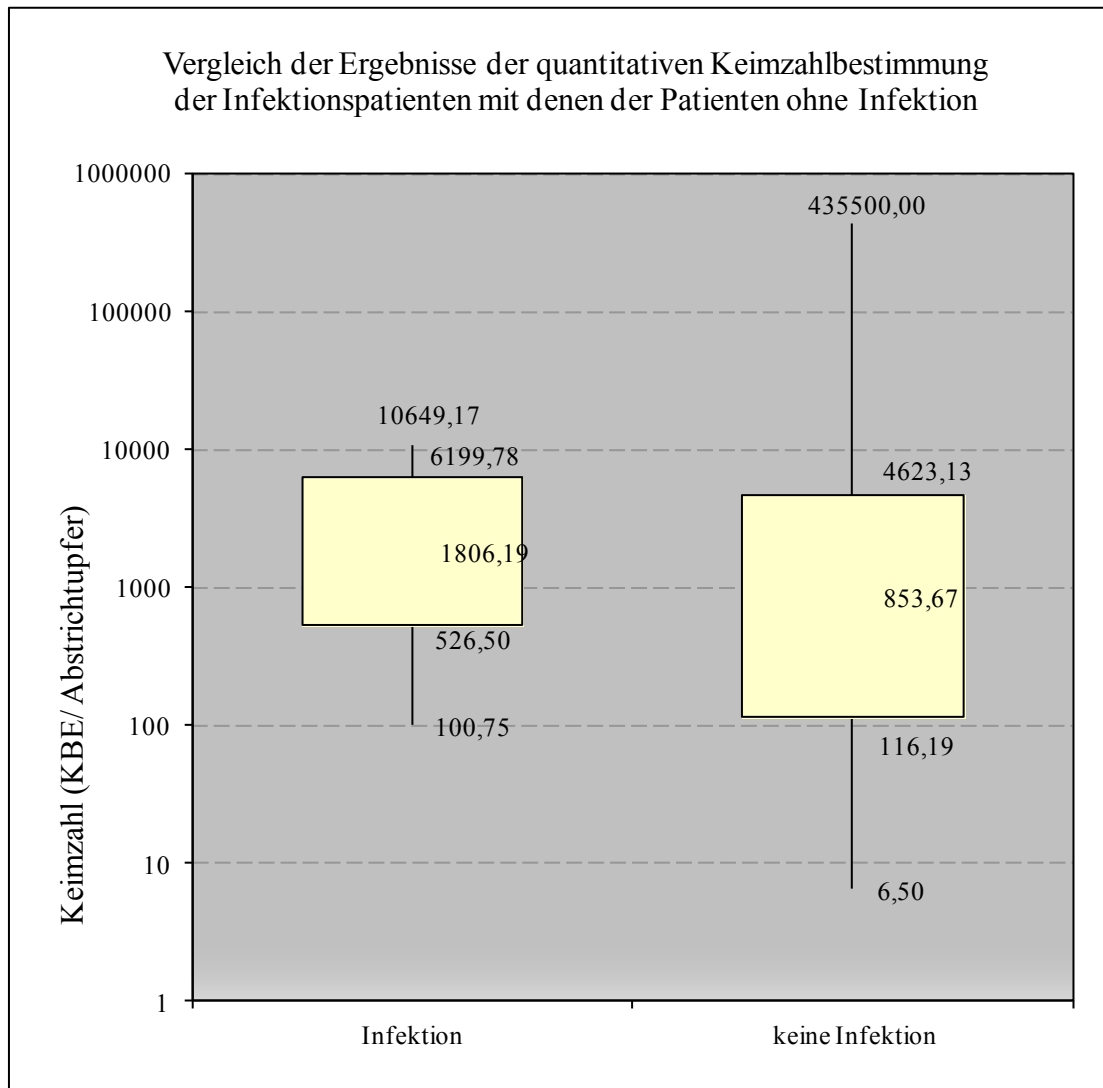


Abb. 10: Vergleich der mittleren Keimzahl (KBE/ Abstrichtupfer) im Aufnahmeabstrich der Patienten mit und ohne *S. aureus*-Infektion.

4. Diskussion

4.1. Epidemiologie

S. aureus ist einer der bedeutendsten Erreger nosokomialer Infektionen. Die in der Literatur beschriebene Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation variiert von Studie zu Studie. In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag die Punktprävalenz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bei 25,5%. Insgesamt waren 26,1% der Patienten *S. aureus*-Träger. Wertheim et al. gaben eine *S. aureus*-Prävalenz von etwa 27% in der gesunden Bevölkerung an (142). Kluytmans et al. erhoben aus einer größeren Zahl von Studien in der allgemeinen Bevölkerung ab dem Jahr 1944 eine mittlere Kolonisationsrate von 37,2% (n= 13.873, range 19.0-55.1%) (74). Der Vergleich der *S. aureus*-Trägerraten älterer und neuerer Studien zeigte eine zur jüngeren Zeit hin signifikant abnehmende Prävalenz (142). Als mögliche Erklärung für eine solche Abnahme der Trägerrate wurden verbesserte Hygienestandards, aber auch kleinere Familien diskutiert(22), (142).

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasste 329 Männer und 142 Frauen. 22,5% der Frauen und 26,8% der Männer waren bei Klinikaufnahme *S. aureus*-Träger (p= 0,34). Verschiedene Studien beschrieben auf der einen Seite, dass Männer gegenüber Frauen ein erhöhtes Risiko für eine *S. aureus*-Besiedlung aufweisen (18) (32), (59). Auf der anderen Seite wurde auch das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die *S. aureus*-Kolonisation genannt (93). Das Alter der Patienten der vorliegenden Studie lag zwischen 16 und 95 Jahren, bei einem mittleren Alter von 63,37 Jahren (Standardabweichung 14,98, Median 67 Jahre). Es bestand kein signifikanter Unterschied des Alters der *S. aureus*-Träger gegenüber den Patienten ohne *S. aureus*-Nachweis. Die Frage nach der Bedeutung des Alters für die *S. aureus*-Kolonisation ergab in verschiedenen Studien, dass Kinder eine höhere *S. aureus*-Trägerrate als Erwachsene aufweisen und es im Jugendalter zu einer Wandlung von dauerhafter zu intermittierender oder keiner Trägerschaft kommt (6), (109). Darüber hinaus wurde ein Anstieg der *S. aureus*-Trägerrate im höheren Alter beschrieben (51). Neben der bereits erwähnten Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wurde auch untersucht, ob die ethnische Abstammung für die *S. aureus*-Trägerschaft von Bedeutung ist. Eine besonders hohe Rate der nasalen *S. aureus*-Kolonisation trägt demnach die weiße Bevölkerung (32), (51).

4.2. Risikofaktoren der nasalen *S. aureus*-Kolonisation

Häufig wiesen Studien auf den Zusammenhang zwischen dem Risiko der nasalen *S. aureus*-Kolonisation und der Erkrankung des Diabetes mellitus, der Durchführung von Dialyse sowie der HIV-Erkrankung hin (88), (15), (72). In der vorliegenden Studie wurde eine Reihe von potentiellen Einflussfaktoren erhoben und ein Zusammenhang zwischen diesen und der Wahrscheinlichkeit einer nasalen *S. aureus*-Besiedlung überprüft. In der multivariaten Analyse der Risikofaktoren ergaben sich zwei Einflussfaktoren für die *S. aureus*-Besiedlung der Nasenvorhöfe. So prädisponierten chronische Hauterkrankungen für eine nasale *S. aureus*-Besiedlung. 14,4% der *S. aureus*-Träger und 8,7% der Studienteilnehmer ohne nasale *S. aureus*-Besiedlung waren an einer chronischen Hauterkrankung erkrankt ($p=0,047$). Bassetti et al. und Williams et al. verliehen mit ihren Studienergebnissen dem Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und der *S. aureus*-Besiedlung Nachdruck (7), (147). In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit dem Risikofaktor der chronischen Hauterkrankung eine höhere nasale *S. aureus*-Keimzahl auf als Patienten ohne diesen Risikofaktor. Von statistischer Signifikanz war dieser Unterschied allerdings nicht ($p=0,87$). Bassetti et al. ermittelten demgegenüber eine signifikant niedrigere Quantität der Nasenvorhofkolonisation der *S. aureus*-Träger mit atopischer Dermatitis gegenüber den *S. aureus*-Trägern ohne eine solche Hauterkrankung. In dieser Studie wendeten 77,8% der *S. aureus*-Träger mit atopischer Dermatitis und 23,5% der *S. aureus*-Träger ohne atopische Dermatitis nasal Steroide an. Es zeigte sich ein Trend, dass *S. aureus*-Träger, die nasal Steroide anwendeten eine geringere Keimzahl im Nasenvorhof aufwiesen als die übrigen *S. aureus*-Träger ($P=0,07$) (7). Aus dieser Feststellung ergibt sich die Frage, ob die lokale Anwendung der Steroide oder die Erkrankung der atopischen Dermatitis in der Studie von Bassetti et al. entscheidend für die erniedrigte nasale *S. aureus*-Keimzahl war.

In der vorliegenden Studie stellte sich neben der chronischen Hauterkrankung die antibiotische Therapie bei Klinikaufnahme als zweiter Einflussfaktor dar. 5% der *S. aureus*-Träger und 11,1% der Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation erhielten bei Klinikaufnahme eine antibiotische Therapie. Die hier getroffene Feststellung, dass Patienten mit einer antibiotischen Therapie eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit für eine

nasale *S. aureus*-Kolonisation aufwiesen, fand in Studien von Bischoff et al. und Herwaldt et al. Bestätigung (18), (59). Während Bischoff et al. ein Screening zur Nasenvorhofkolonisation mit *S. aureus* unter Studenten vornahmen, führten Herwaldt et al. die Studie in einem Kollektiv hospitalisierter Patienten durch.

Eine positive MRSA-Anamnese wird als ein Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe betrachtet (137), (28). Im vorliegenden Patientenkollektiv ging eine positive MRSA-Anamnese nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine *S. aureus*-Kolonisation einher. Vier Patienten gaben an, in der Vergangenheit mit MRSA kolonisiert gewesen zu sein. Keiner dieser vier Patienten war während des Studienzeitraumes MRSA-Träger. Eine Information über vorhergehende Behandlung mit Mupirocin lag nicht vor. Eine Patientin mit einer positiven MRSA-Anamnese wies eine nasale MSSA-Besiedlung auf.

Auch die Erkrankung des Diabetes mellitus, an der 26,3% der *S. aureus*-Träger und 22,2% der Patienten ohne *S. aureus* erkrankt waren, prädisponierte nicht für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation. Die überwiegende Zahl von Studien unterstreicht die Bedeutung von Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine nasale *S. aureus*-Besiedlung (15), (3), (88). Boyko et al. verglichen die *S. aureus*-Prävalenz unter 363 Studienteilnehmern ohne Diabetes mellitus und 188 Patienten mit dieser Erkrankung und kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass Diabetes mellitus nicht mit einer erhöhten *S.aureus*-Trägerrate einherging (23). Dabei ist allerdings zu beachten, dass es sich bei den Studienteilnehmern um Patienten mit einem Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus handelte. Die vorliegende Studie differenzierte nicht zwischen dem Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus und Insulinabhängigen Diabetes mellitus.

Intravaskuläre Katheter prädisponierten im vorliegenden Patientenkollektiv ebenfalls nicht für eine nasale *S. aureus*-Besiedlung. Der Anteil der Patienten mit einem intravaskulären Katheter war unter *S. aureus*-Trägern und Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation von vergleichbarer Höhe (13,6% vs. 12,8%). Verschiedene Autoren wiesen darauf hin, dass wiederholte Punktionen der Haut eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dialyse und Drogenabusus einnehmen könnten (128), (74). Hinsichtlich der Bedeutsamkeit wiederholter Punktionen der Haut als Risikofaktor für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation nicht in Einklang zu bringen, sind auf der einen Seite Studien von Kirmani

et al. sowie Bassetti et al. und auf der anderen Seite Bischoff et al. So bestand laut Kirmani et al. und Bassetti et al. bei Patienten mit wiederholten Injektionen im Rahmen einer Desensibilisierungstherapie bei Allergien eine erhöhte *S. aureus*-Trägerrate (7), (73). Bischoff et al. beschrieb hingegen unter Patienten mit Injektionen eine verminderte *S. aureus*-Trägerrate (18).

Auch der Einflussfaktor der Dialyse stellte sich in der vorliegenden Studie entgegen anderer Studienergebnisse ohne Einfluss auf den Kolonisationsstatus dar (72), (15), (128). Neben einer erhöhten *S. aureus*-Trägerrate unter Dialysepatienten beschrieben Goldblum et al. eine signifikant erhöhte *S. aureus*-Keimzahl in den Nasenvorhöfen und auf der Haut der Patienten mit Hämodialyse gegenüber der Kontrollgruppe (50). In der vorliegenden Studie bestand kein bedeutsamer Unterschied zwischen der Höhe der *S. aureus*-Keimzahlen in den Nasenvorhöfen der Patienten mit dem Einflussfaktor der Dialyse (n=3) und ohne diesen.

Ein Leberversagen gaben 12 Studienteilnehmer (2,6%) anamnestisch an. Chapoutot et al. beschrieben in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie eine signifikant erhöhte *S. aureus*-Trägerrate der Patienten mit einer Leberzirrhose (56%) gegenüber der Kontrollgruppe (13%) (29).

Als ein weiterer unabhängiger Risikofaktor wurde ein stattgehabter Schlaganfall benannt (59). Auch dieser war im vorliegenden Patientenkollektiv ohne Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer nasalen *S. aureus*-Kolonisation. 7,6% der *S. aureus*-Träger sowie 6,7% der Patienten ohne *S. aureus*-Nasenvorhofbesiedlung gaben einen Insult in der Vorgeschichte an (p= 0,73).

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine *S. aureus*-Kolonisation wurde außerdem im Zusammenhang mit der Erkrankung der chronischen Sinusitis beschrieben (18). Die Prävalenz der akuten und chronischen Rhinitis sowie der akuten Sinusitis war in der Gruppe der *S. aureus*-Träger geringer als in der Patientengruppe ohne *S. aureus*-Kolonisation. Der Anteil der Patienten mit einer chronischen Sinusitis war in der Gruppe der *S. aureus*-Träger mit 2,5% höher als in der Gruppe ohne *S. aureus*-Kolonisation (1,7%) (p= 0,7). Damm et al. verglichen in einer Fall-Kontroll-Studie die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Besiedlung von 190 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und 42 Kontrollpatienten. Hier fand sich eine erhöhte Rate der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unter den Patienten ohne chronische Rhinosinusitis (31,4%

gegenüber 25,5%) (36). Eine Risikoerhöhung für eine *S. aureus*-Nasenvorhofbesiedlung ergab sich in der vorliegenden Studie auch nicht aus dem Vorliegen einer chronischen Wunde oder eines Ulkus.

Als weiterer Einflussfaktor auf die Kolonisation der Nasenvorhöfe wurde vielfach der Kontakt zu Tieren benannt. Der Kontakt zu Schweinen gilt als Risikofaktor für eine "livestock associated" (LA-) MRSA-Besiedlung (70), (86), (131), (150). Neben dem Vorkommen bei Schweinen wurde auch über ein Vorkommen von MRSA als Kolonisations- und Infektionserreger bei Hunden, Katzen, Schafen, Hühnern, Pferden, Kaninchen und weiteren Tierarten berichtet (98). Insgesamt gaben im vorliegenden Patientenkollektiv 36,4% der Studienteilnehmer regelmäßigen Tierkontakt an. Der Anteil der *S. aureus*-Träger mit Tierkontakt (42,5%) war höher als der Anteil der Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die Kontakte zu Tieren hatten (34,4%) ($p=0,12$). Keiner der beiden MRSA-Träger gab an, Kontakt zu Tieren zu haben.

Hinsichtlich des Einflusses des Rauchens auf die Besiedlung der Nasenvorhöfe mit *S. aureus* bestehen in der Literatur divergierende Aussagen. Choi et al. führten in der malaysischen Bevölkerung eine Studie zur Prävalenz der *S. aureus*-Nasenvorhofbesiedlung durch und fanden keinen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich der *S. aureus*-Trägerrate. Ehemalige Raucher waren jedoch gegenüber Nichtrauchern durch eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine *S. aureus*-Besiedlung charakterisiert (31). Andere Studien zeigten einerseits eine erniedrigte (59), andererseits eine erhöhte *S. aureus*-Trägerrate unter Rauchern auf (40). Außerdem wurde eine mit der Anzahl der Zigaretten zunehmende Wahrscheinlichkeit für eine *S. aureus*-Kolonisation beschrieben (40). In der vorliegenden Studie waren 15% der Studienteilnehmer mit negativem Aufnahmescreening und 11% der *S. aureus*-Träger Raucher ($p=0,3$). Unter den Rauchern wurden drei Gruppen nach der Anzahl der Zigaretten differenziert (r1: 1-10 Zigaretten, r2: 11-20 Zigaretten, r3 >20 Zigaretten). Eine Korrelation zwischen der Anzahl der Zigaretten und dem Risiko für eine nasale *S. aureus*-Besiedlung wie auch der Höhe der Keimzahl konnte nicht festgestellt werden. In der Zusammenschau dieser Ergebnisse mit denen anderer Studien, ergibt sich die Folgerung, dass der Einfluss des Rauchens auf die nasale *S. aureus*-Kolonisation als nicht abschließend geklärt betrachtet werden muss.

Herwaldt et al. benannten Adipositas als prädisponierenden Faktor für eine *S. aureus*-Besiedlung der Nasenvorhöfe (59). Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen zwar mehr *S. aureus*-Träger einen BMI über 30 auf als Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation (68,7% vs. 62,4%), ein bedeutsamer Unterschied hinsichtlich des Einflussfaktors des Übergewichts bestand zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht ($p=0,23$).

Die *S. aureus*-Träger wiesen im vorliegenden Patientenkollektiv mit 80,2% häufiger einen Krankenhausaufenthalt während der vorangegangenen sechs Monate auf als die Studienteilnehmer ohne *S. aureus*-Kolonisation (73,6%) ($p=0,16$). Dies entspricht der Feststellung, dass vorhergegangene Hospitalisationen das Risiko für eine Nasenvorhofbesiedlung mit *S. aureus* erhöhen (74). Der Vergleich der Aufenthaltsdauer lieferte einen bedeutsamen Unterschied zwischen MRSA- und MSSA-Trägern sowie Nichtträgern ($p=0,03$). Die Aufenthaltsdauer der *S. aureus*-Träger war mit 21,05 Tagen (Median 12,5 Tage) höher als die der Nichtträger (Mittelwert 14,25, Median 9 Tage). Unter den *S. aureus*-Trägern waren die MRSA-Träger (Median 20 Tage) länger hospitalisiert als die MSSA-Träger (Median 10 Tage).

Zusammenfassend hatten Studienteilnehmer, welche an einer chronischen Hauterkrankung erkrankt waren, ein erhöhtes Risiko, Studienteilnehmer mit einer antibiotischen Therapie bei Klinikaufnahme, eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation. In der Auswertung der Risikofaktoren ergaben sich Einschränkungen durch die geringe Prävalenz einer großen Zahl der erhobenen Faktoren. Da es sich um ein Kollektiv von Patienten der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie handelte, sind die Ergebnisse nur bedingt auf andere Patientenkollektive oder die Allgemeinbevölkerung übertragbar.

4.3. Methicillin-resistenter *S. aureus*

In Deutschland liegt der Anteil der Methicillin-resistenten *S. aureus*-Isolate an allen *S. aureus*-Isolaten niedriger (19,5% der *S. aureus*-Isolate im Jahr 2008) als beispielsweise in Großbritannien (30,7% der *S. aureus*-Isolate im Jahr 2008) und auch den Vereinigten Staaten von Amerika. Er ist höher als in den Niederlanden und Schweden (in beiden Ländern 0,7% der *S. aureus*-Isolate im Jahr 2008) (102), (2), (1), (79). Chaberny et al. erhoben eine MRSA-Prävalenz von 5,3 % bei Klinikaufnahme im Universitätsklinikum

Hannover im Jahr 2005 (28). Diese war in der vorliegenden Studie mit 0,4% der Patienten (n= 2) geringer Als Risikofaktoren für eine nasale MRSA-Kolonisation wurden eine vorhergegangene Hospitalisation oder Operation (92), ein höheres Alter (92), (28), eine positive MRSA-Anamnese (92), (137), ein Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung (55), (65), Hämodialyse (28), offene Wunden (92) und Diabetes mellitus (53), (51), (137). beschrieben. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine MRSA-Besiedlung bei Klinikaufnahme fand sich in der vorliegenden Studie für Patienten mit einer chronischen Sinusitis (Odds Ratio: 56,38, p= 0,04). Der Vergleich der Höhe der Keimzahl im Nasenvorhof der MSSA-und MRSA-Träger ergab, dass die der MRSA-Träger höher lag als die der MSSA-Träger (p= 0,07). Da es sich jedoch nur um zwei MRSA-Träger gegenüber 123 MSSA-Trägern handelte, sollte in zukünftigen Studien zum Vergleich der Höhe der Keimzahl im Nasenvorhof zwischen MSSA-Trägern und MRSA-Trägern ein Studienkollektiv mit einer höheren MRSA-Prävalenz gewählt werden.

4.4. Dynamik der nasalen *S. aureus*-Kolonisation während des stationären Aufenthaltes

Von den 79 Patienten, bei denen mindestens ein wöchentlicher Nasenabstrich während des Klinikaufenthaltes durchgeführt worden war, wiesen 19 Patienten ein positives Aufnahmescreening auf. In allen Fällen kam es vom Aufnahmeabstrich zum ersten wöchentlichen Abstrich zu einer Reduktion der *S. aureus*-Keimzahl oder einem Verlust der Nasenvorhofkolonisation. Bei 14 Patienten wurde nach positivem Aufnahmescreening im ersten wöchentlichen Abstrich kein *S. aureus* mehr nachgewiesen. 85,7% (n=12) dieser Patienten hatten eine staphylokokkenwirksame antibiotische Therapie erhalten. Eine statistisch signifikante Korrelation der Eradikation der nasalen *S. aureus*-Besiedlung zur staphylokokkenwirksamen Antibiotikagabe konnte jedoch nicht ausgemacht werden. Im Falle der übrigen fünf Patienten nahm die Keimzahl im Mittel um 65,6% ab (p= 0,95). Vier der fünf Patienten erhielten zwischen beiden Nasenabstrichen eine antibiotische Therapie. Bei dem Patienten ohne antibiotische Therapie nahm die Keimzahl von einem zum anderen Abstrich am geringsten, um 8%, ab. Die Keimzahlreduktion der übrigen vier Patienten mit einer

staphylokokkenwirksamen antibiotischen Therapie lag zwischen 28,1% und 96%. Zwei der 19 Patienten mit positivem Aufnahmescreening waren MRSA-Träger. Beide wiesen eine Woche nach Klinikaufnahme keine MRSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe mehr auf. Als mittlere Dauer bis zum Verlust der MRSA-Besiedlung von 31 MRSA-Trägern ergab sich in einer prospektiven Studie von Scanvic et al., eine Zeitspanne von 8,5 Monaten (119). In einer Studie von Marschall et al., welche 116 MRSA-kolonisierte Patienten untersuchte, kam es bei 58,6% der Patienten zu einem Verlust der MRSA-Kolonisation. Als mittlere Zeitspanne bis zum Verlust der MRSA-Besiedlung fand sich ein mit dem von Scanvic et al. vergleichbares Ergebnis von 7,4 Monaten. 31% der Studienteilnehmer erhielten eine Therapie zur Dekolonisation, welche in 63,8% der Fälle Erfolg hatte (94). Einer der beiden MRSA-Träger des vorliegenden Patientenkollektives wurde zwischen den beiden Nasenabstrichen mit Cephazolin, Flucloxacillin, Linezolid, Vancomycin und topisch mit Mupirocin therapiert. Der andere MRSA-Patient erhielt eine einmalige Gabe von 1g Cephazolin zwischen dem Aufnahmeabstrich und dem ersten wöchentlichen Abstrich. Die Elimination der nasalen MRSA-Kolonisation findet keine Erklärung in der antibiotischen Therapie mit Cephazolin, da dieses nicht MRSA-wirksam ist. Vielmehr wurde eine Zunahme der nasalen MRSA-Keimzahl unter Betalaktamantibiotika beschrieben (30). Cheng et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Zusammenhang zwischen der MRSA-Keimzahl in den Nasenvorhöfen von Patienten mit extranasaler MRSA-Kolonisation oder -Infektion und der Anwendung verschiedener Antibiotika. Die Patienten wurden drei Gruppen zugewiesen und erhielten eine Behandlung mit nicht MRSA-wirksamen Antibiotika (Gruppe 1), eine MRSA-wirksame antibiotische Therapie (Gruppe 2) oder keine antibiotische Therapie (Kontrollgruppe). Unter der dreiwöchigen Anwendung von Betalaktamantibiotika oder Fluorochinolonen kam es zu einer Steigerung der nasalen *S. aureus*-Keimzahl um 3 log₁₀ KBE/ Abstrichtupfer. Nach Absetzen der antibiotischen Medikation in der Gruppe 1 konnte wiederum eine Abnahme der Keimzahl verzeichnet werden. Weiterhin kam es bei den Patienten mit extranasalem MRSA-Nachweis und einer nicht MRSA-wirksamen antibiotischen Therapie, signifikant häufiger zu einer MRSA-Besiedlung der Nasenvorhöfe als bei Patienten mit MRSA-wirksamen Antibiotika. Während die Patienten der Studie von Cheng et al. eine extranasale MRSA-Besiedlung oder -Infektion aufwiesen, wurden die Patienten der vorliegenden Studie

lediglich hinsichtlich der nasalen Kolonisation und möglichen *S. aureus*-Infektionen untersucht. Zum Einfluss von Antibiotika auf die *S. aureus*-Keimzahl im Nasenvorhof zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv, dass *S. aureus*-Träger mit einer antibiotischen Therapie bei Aufnahme eine höhere Keimzahl aufwiesen als die *S. aureus*-Träger ohne antibiotische Therapie. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,48$) und erscheint vor dem Hintergrund der geringen Anzahl an *S. aureus*-Trägern mit einer antibiotischen Therapie ($n=6$) von geringerer Relevanz.

Drei der 79 Patienten, bei denen ein wöchentliches Screening erfolgt war, erwarben während des Klinikaufenthaltes eine Besiedlung der Nasenvorhöfe mit MSSA. Es handelte sich um Patienten, die im Zeitraum zwischen dem Aufnahmescreening und dem positiven *S. aureus*-Nasenabstrich eine intensivmedizinische Behandlung erhalten hatten. Bloemendaal et al. ermittelten in einer multizentrischen Studie auf sechs europäischen Intensivstationen die Rate der dort neu erworbenen MSSA-sowie MRSA-Kolonisation. Die von ihnen erhobene Gesamtrate der erworbenen MSSA-Kolonisation betrug 9,8%. 4,4% der Patienten erwarben eine MRSA-Kolonisation. In 40% der Fälle wurde eine Übertragung von Patient zu Patient als mögliche Quelle erachtet (19). Neben der Übertragung von Patient zu Patient werden die Übertragung durch Mitarbeiter oder die Umwelt als Quelle der im Krankenhaus neu erworbenen *S. aureus*-Besiedlung angesehen (58), (139). Wilson et al. stellten demgegenüber fest, dass MRSA-kolonisierte Patienten zwar regelmäßig zu einer Kontamination der Umgebung führten, aber im Allgemeinen keine weitere Übertragung, auch im Falle von hohen Keimzahlen an den Händen von Ärzten und Pflegenden, erfolgte (149). Als Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko einer im Krankenhaus erworbenen *S. aureus*-bzw. MRSA-Kolonisation einhergehen, nannten Studien die Zahl der Betten pro Pflegekraft(19), den Kolonisationsdruck (97), und die Dauer des Klinikaufenthaltes (95), (96).

4.5. *S. aureus*-Infektionen

Die Angaben zur Prävalenz postoperativer *S. aureus*-Infektionen variieren in Abhängigkeit vom jeweilig untersuchten Patientenkollektiv. Leaper et al. fanden in einer Analyse von 48 Studien zur Rate postoperativer Infektionen variierende Prävalenzen zwischen 1,5 und 20%. Außerdem kamen sie zu dem Schluss, dass die reale Rate postoperativer Infektionen unbekannt und vermutlich zu niedrig eingeschätzt

worden sei (85). Laut Horan et al. erkrankten 20% der Patienten, die sich einer Operation unterziehen, in der postoperativen Phase an einer nosokomialen Infektion (62). In einer retrospektiven Studie von Noskin et al., die unter 14 Millionen Patienten in Krankenhäusern der Vereinigten Staaten in den Jahren 2000 und 2001 die Prävalenz, die Aufenthaltsdauer und Mortalität von Patienten mit *S. aureus*-Infektionen untersuchte, lag die Prävalenz der *S. aureus*-Infektionen mit 0,8% geringer als in dem vorliegenden Patientenkollektiv (1,9%) (104). Noskin et al. beschrieben außerdem eine dreifach verlängerte Aufenthaltsdauer, eine fünffach erhöhte Mortalität sowie signifikant höhere Kosten der Behandlung der Infektionspatienten. Die mittlere Aufenthaltsdauer der Infektionspatienten war im vorliegenden Patientenkollektiv mit einem Mittelwert von $21,57 \pm 23,17$ Tagen höher als die der Patienten ohne Infektion (Mittelwert $16,91 \pm 15,22$). Der Median der Aufenthaltsdauer der Infektionspatienten lag mit acht gegenüber zehn Tagen niedriger als der der Patienten ohne Infektion ($p=0,49$). Bei den Ergebnissen gilt zu beachten, dass es sich um die Aufenthaltsdauer während des Klinikaufenthaltes im Studienzeitraum handelte und einzelne Infektionspatienten eine Reihe weiterer Klinikaufenthalte im Zeitraum vor und nach dem Studienzeitraum aufwiesen.

Eine Operationsgebiet-Infektion entwickelten in der vorliegenden Studie 4,2 % der operierten Patienten. Damit ergab sich eine mit einer Studie von Munoz et al. zur Häufigkeit von Operationsgebiet-Infektionen nach herzchirurgischen Eingriffen, vergleichbare Rate an Operationsgebiet-Infektionen. Munoz et al. ermittelten unter 357 operierten Patienten eine Rate von postoperativen *S. aureus*-Infektionen von 4,5 % (100). Die Gruppe der Infektionspatienten der vorliegenden Studie bestand aus fünf Männern und vier Frauen, deren Altersverteilung bei einem Median von 67 Jahren keinen relevanten Unterschied zu dem der Patienten ohne Infektion zeigte ($p=0,38$). Auffällig war jedoch, dass 22,2% der Infektionspatienten, gegenüber 5% der Patienten ohne Infektion, zu der Altersgruppe ab 81 Jahren zählten ($p=0,08$). Ein höheres Alter ist als Risikofaktor für nosokomiale Infektionen vorbeschrieben (111), (49), (115). Nicht nur ein höheres Alter, sondern auch ein allgemein reduzierter Gesundheitszustand gilt als Risikofaktor für Infektionen. So stellten Anderson et al. in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie fest, dass Patienten, die bei mehr als drei Aktivitäten des täglichen

Lebens Hilfe benötigten, unabhängig vom Alter, ein erhöhtes Risiko für postoperative MRSA-Infektionen aufwiesen (4).

Im multivariaten Modell fanden sich als signifikante Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Infektion die chronische Sinusitis, das Vorliegen einer chronischen Wunde oder Ulkus, chronische Hauterkrankungen sowie die Kolonisation der Nasenvorhöfe mit *S. aureus*. 30,1% der Patienten ohne Infektion und 33,3% der Infektionspatienten verfügten über einen der vier Risikofaktoren ($p= 1$). Im Falle von zwei oder mehr positiven Risikofaktoren bestand ein erhöhtes Risiko für eine *S. aureus*-Infektion. Patienten, die keinen der vier Risikofaktoren aufwiesen, waren gegenüber den übrigen Patienten durch eine statistisch signifikant erniedrigte Wahrscheinlichkeit für eine *S. aureus*-Infektion charakterisiert ($p= 0,001$). Es ist anzunehmen, dass im Zusammenhang mit chronischen Sinusitiden, chronischen Wunden oder Ulcera sowie chronischen Hauterkrankungen, die herabgesetzte Haut-und Schleimhautbarriere nachfolgende Infektionen begünstigt (90). Auch Rauchen behindert die Wundheilung und wird als Risikofaktor für postoperative Infektionen angesehen (146). Eine prospektive Studie stellte in einem großen Kollektiv von Patienten mit herzchirurgischen Operationen einen Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Risiko für sternale sowie mediastinale Wundinfektionen her (101). Mehrfach wurde außerdem Adipositas als Risikofaktor für eine postoperative Infektion nach herzthoraxchirurgischen Operationen beschrieben (87), (101), (121). Im vorliegenden Patientenkollektiv waren weder Raucher noch adipöse Patienten von einem erhöhten Infektionsrisiko betroffen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko wiesen nach dem Fisher-Exact-Test Patienten mit Diabetes mellitus auf (OR: 9,95, 95% Konfidenzintervall: 1,71-28,28, $p= 0,006$). Diabetes mellitus stellt hinsichtlich der postoperativen Infektionen eine besondere Problematik dar (38), (87), (89), (101), (121). Ätiologisch ist in diesem Zusammenhang eine gestörte Wundheilung von Bedeutung (39). Die Kenntnis der Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen ist von großer Relevanz, da diese durch Identifikation von Hochrisikopatienten eine gezieltere Infektionsprävention ermöglicht.

Patienten mit herzthoraxchirurgischen Operationen sind als eine Hochrisikogruppe für nosokomiale Infektionen zu betrachten (100). Neben einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen, existiert bei Patienten mit herzthoraxchirurgischen Operationen ein

erhöhtes Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien. Hortal et al. identifizierten zu 27,1% *S. aureus*, davon 65,8% durch Methicillin-resistente Stämme, als Erreger beatmungsassoziiierter Pneumonien (63). In einer Studie zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen der Vereinigten Staaten, welche einen Zusammenhang zwischen maschineller Beatmung und dem Risiko für eine Pneumonie beschrieb, wurde *S. aureus* als häufigster Erreger der nosokomialen Pneumonien (17%) identifiziert (116). In der vorliegenden Studie entwickelte ein Patient ohne nasale *S. aureus*-Kolonisation eine Pneumonie durch MSSA, elf Tage nach Beginn der maschinellen Beatmung. Bei den übrigen Infektionspatienten handelte es sich um acht Patienten mit einer Operationsgebiet-Infektion, darunter zwei Patienten mit einer fremdkörperassoziierten postoperativen Infektion. Als Erreger der Operationsgebiet-Infektionen fand sich im vorliegenden Patientenkollektiv in 62,5% der Fälle MSSA. Bei den übrigen 37,5% wurde MRSA als Infektionserreger identifiziert. Die Studienteilnehmer ohne Infektion waren zu 25,3% *S. aureus*-Träger, während 66,7% der Infektionspatienten eine nasale Besiedlung mit *S. aureus* aufwiesen. Die Infektionsrate unter den *S. aureus*-Trägern des vorliegenden Patientenkollektives lag mit 4,9% bedeutend höher, als die der nicht kolonisierten Patienten, von denen 0,9% eine *S. aureus*-Infektion entwickelten. Der Vergleich der Kolonisationsrate der Infektionspatienten mit der der Patienten ohne Infektion führte zu dem Ergebnis, dass eine nasale *S. aureus*-Kolonisation als signifikanter Risikofaktor für eine Infektion durch den Erreger zu werten war ($p= 0,01$). Die Odds Ratio für eine Infektion bei nasaler *S. aureus*-Kolonisation betrug im Fisher-Exact-Test 6,11 (95% Konfidenzintervall: 1,50 – 24,81). Es konnte gefolgert werden, dass die nasale Kolonisation mit *S. aureus* in einem erhöhten Risiko für eine Infektion durch den Erreger resultierte. Insbesondere die MRSA-Kolonisation barg verglichen mit der MSSA-Kolonisation ein erhöhtes Infektionsrisiko. Davis et al. beschrieben ebenfalls ein erhöhtes Infektionsrisiko von MRSA-kolonisierten Patienten gegenüber Patienten mit einer MSSA-Kolonisation oder ohne *S. aureus*-Kolonisation (37). Der in verschiedenen Studien beschriebene Zusammenhang zwischen der *S. aureus*-Nasenvorhofkolonisation und nachfolgenden Infektionen, erfährt größten Nachdruck durch das Studienergebnis von von Eiff et al. (69), (67), (76), (99), (100), (113). Sie verglichen mithilfe der Pulsfeldgelelektrophorese Isolate aus dem Nasenvorhof und aus Blutkulturen von

Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie. Eine klonale Identität der Isolate bestand in 82,2%, beziehungsweise in einer zweiten Studie in 86% der Fälle (134). Der von Jakob et al. in einem Patientenkollektiv (n= 376) mit herzthoraxchirurgischen Operationen durchgeführte Vergleich, von aus Wunden isolierten *S. aureus*-Stämmen mit Isolaten aus den Nasenvorhöfen der Patienten, erbrachte ein ähnliches Ergebnis. 25 Patienten entwickelten eine sternale Wundinfektion. Die aus der Wunde isolierten *S. aureus*-Stämme waren bei 24 Patienten mit denen der nasalen Kolonisation identisch (64). Die aus der Hypothese der endogenen Infektion abgeleitete Infektionsprophylaxe durch Eradikation der *S. aureus*-Besiedlung mit Mupirocin, hat bislang in verschiedenen Patientenkollektiven eine infektionsprophylaktische Wirkung gezeigt und sich in einem herzthoraxchirurgischen Kollektiv als kosteneffektiv erwiesen (133).

4.6. Bedeutung der nasalen *S. aureus*-Keimzahl

Die in der Literatur gängige Einteilung des *S. aureus*-Kolonisationsstatus unterscheidet drei Gruppen. Es wird zwischen den dauerhaften *S. aureus*-Trägern, zu denen laut Wertheim et al. etwa 20% der Bevölkerung zählen, den intermittierenden Trägern (etwa 30%) und den Menschen ohne *S. aureus*-Kolonisation (etwa 50%) unterschieden (142). Van Belkum et al. führten eine Studie durch, in der 51 Patienten nach einer Dekolonisation durch Mupirocin artifiziell mit einer Mischung von *S. aureus*-Stämmen kolonisiert wurden. Beobachtet wurde die Dauer der Besiedlung nach künstlicher Kolonisation. Die Zeitspanne der Besiedlung der dauerhaft Kolonisierten war signifikant länger als die der intermittierenden Träger und der Nichtträger. Außerdem kam es unter den dauerhaft Kolonisierten überzufällig häufig zu einer Selektion des *S. aureus*-Stammes, der bei ihnen vor der Dekolonisation nachgewiesen worden war. Als Schlussfolgerung der Studienergebnisse von Van Belkum et al. nahmen diese eine Unterteilung in zwei Gruppen der *S. aureus*-Kolonisation, die dauerhaften Träger und andere, vor (130). Das Infektionsrisiko der dauerhaften *S. aureus*-Träger wird sowohl gegenüber den Menschen ohne *S. aureus*-Kolonisation als auch gegenüber den intermittierenden Trägern, deren Infektionsrisiko mit dem nicht-kolonisierter Menschen vergleichbar ist, als erhöht betrachtet (107), (141). Die Frage, weshalb intermittierende Träger ein geringeres Risiko für eine Infektion als dauerhaft Kolonisierte tragen, ist nicht geklärt. Einen Unterschied zwischen beiden Gruppen findet sich in der Quantität

der Nasenvorhofbesiedlung mit *S. aureus*. So weisen persistierend Kolonisierte eine höhere Keimzahl im Nasenvorhof auf als intermittierende Träger (18), (25), (106), (124), (125), (130), (143), (145), (148).

Verschiedene Studien untersuchten die Relevanz der Höhe der Keimzahl von *S. aureus* im Nasenvorhof für das Risiko einer Infektion. Bruun, Calia et al. und White kamen zu dem Ergebnis, dass eine Korrelation zwischen der Quantität der Nasenvorhofbesiedlung und dem Risiko für eine Infektion besteht (25), (26), (145). Auch eine von Kalmeijer et al. im Jahr 2000 veröffentlichte Studie, bekräftigt den Zusammenhang zwischen einer hohen *S. aureus*-Nasenvorhofkolonisation und einem gesteigerten postoperativen Infektionsrisiko unter orthopädischen Patienten (67). Kalmeijer et al. ermittelten die Keimzahl mittels einer semiquantitativen Methode, sodass lediglich zwischen einer niedrigen und einer hohen nasalen *S. aureus*-Besiedlung unterschieden wurde. Demgegenüber wurde in der vorliegenden Studie eine quantitative Keimzahlbestimmung durchgeführt. Hierbei fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der Quantität der Nasenvorhofkolonisation und dem Infektionsrisiko. Die Keimzahl der Aufnahmeabstriche lag zwischen 6,5 und 435.500 KBE/ Abstrichtupfer. Der Mittelwert betrug 13.708,35 KBE/ Abstrichtupfer (Standardabweichung 46.328,25). Der Median lag bei 931,67 KBE/ Abstrichtupfer. Der Median der nasalen *S. aureus*-Keimzahl der Infektionspatienten war höher als der der Patienten ohne Infektion (1806,19 KBE/ Abstrichtupfer gegenüber 852,67 KBE/Abstrichtupfer) ($p= 0,52$). Bislang wurde keine weitere Studie, die die Relevanz der Quantität der Nasenvorhofkolonisation für das Infektionsrisiko in einem Patientenkollektiv mit herzthoraxchirurgischen Operationen zum Gegenstand hatte, veröffentlicht. Ein bestimmter kritischer Wert für ein erhöhtes Infektionsrisiko konnte in der vorliegenden Studie oder in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien nicht festgelegt werden, da die ermittelten Keimzahlen durch die unterschiedlichen Studiendesigns und Methoden nur bedingt zu verallgemeinern und vergleichen sind. Zuletzt ist auch die Frage nicht zu vernachlässigen, ob Abweichungen der Studienergebnisse hinsichtlich der *S. aureus*-Keimzahl im Nasenvorhof Folge eines variierenden Vorgehens bei der Nasenabstrichentnahme waren. So erwies sich in einer Studie von Cole et al. die Höhe der Keimzahl von *S. aureus* an verschiedenen Stellen des Nasenvorhofes als

unterschiedlich (32). In der vorliegenden Studie war darüber hinaus aus methodischen Gründen keine Aussage über eine mögliche klonale Identität des infektiösauslösenden Stammes und der nasalen Besiedlung zu treffen. Neben der geringen Anzahl an Infektionspatienten, ist trotz statistisch signifikanter Ergebnisse als Einschränkung der Interpretationsmöglichkeiten anzumerken, dass nicht bei allen Infektionspatienten eine Nasenabstrichentnahme mit Keimzahlbestimmung vor Diagnosestellung der Infektion erfolgt war. Die Diagnose der Infektion wurde bei acht Patienten bei Wiederaufnahme in die Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aufgrund einer postoperativen Wundinfektion gestellt. Bei vier Patienten erfolgte die erste Nasenabstrichentnahme im Rahmen der Studie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Infektion. In der vorliegenden Auswertung wurde die Odds Ratio für den prädisponierenden Faktor der *S. aureus*-Kolonisation und die Erkrankung der *S. aureus*-Infektion berechnet. Die Berechnung der Odds Ratio im Chi²-Test oder Fisher-Exact-Test vermag in Studien wie der Vorliegenden, die bei jedem Teilnehmer erfassen, ob ein bestimmter prädisponierender Faktor und die Erkrankung vorliegen, lediglich eine Assoziation nachzuweisen. Es lässt sich jedoch nicht bestimmen, ob die Exposition der Krankheit vorausgegangen ist (138). Zur Untermauerung der vorliegenden Studienergebnisse sollten in zukünftigen Studien Patientenkollektive mit einer höheren Inzidenz und Prävalenz von *S. aureus*-Infektionen sowie MRSA-Trägern gewählt werden.

4.7. Zusammenfassung

Zusammenfassend betrug die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation im vorliegenden Patientenkollektiv (n=471) 26,1%. Studienteilnehmer mit einer chronischen Hauterkrankung wiesen ein erhöhtes Risiko für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation auf. Eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation trugen Studienteilnehmer mit einer antibiotischen Therapie bei Klinikaufnahme. 1,9% der Patienten wiesen eine *S. aureus*-Infektion auf. Die Infektionsrate der *S. aureus*-Träger war mit 4,9% signifikant höher als die der nicht kolonisierten Patienten ($p= 0,01$). Weitere Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Infektion stellten neben der nasalen *S. aureus*-Kolonisation chronische Sinusitiden, chronische Wunden oder Ulcera und chronische Hauterkrankungen dar. Eine Abhängigkeit des Infektionsrisikos von der Quantität der Nasenvorhofkolonisation konnte nicht festgestellt werden. Die Kenntnis von Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion kann durch Identifikation von Hochrisikopatienten eine gezieltere Infektionsprävention ermöglichen. Die, aus der Hypothese des endogenen Infektionsweges abgeleitete, Infektionsprophylaxe durch Eradikation der *S. aureus*-Besiedlung mit Mupirocin, hat bereits in verschiedenen Patientenkollektiven eine infektionsprophylaktische Wirkung gezeigt und erfährt durch das vorliegende Studienergebnis weiteren Nachdruck.

5. Literaturverzeichnis

- (1) . Online im Internet: URL: http://www.rivm.nl/earss/Images/DE_tcm61-25428.pdf
- (2) . Online im Internet: URL: <http://www.rivm.nl/earss/database/>
- (3) Ahluwalia A, Sood A, Sood A, Lakshmy R, Kapil A, Pandey RM (2000) Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in patients with diabetes mellitus. *Diabet.Med.* 17 (6): 487-488
- (4) Anderson DJ, Chen LF, Schmader KE, Sexton DJ, Choi Y, Link K, et al. (2008) Poor functional status as a risk factor for surgical site infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 29 (9): 832-839
- (5) Arias CA, Murray BE (2009) Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N.Engl.J.Med.* 360 (5): 439-443
- (6) Armstrong-Esther CA (1976) Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann.Hum.Biol.* 3 (3): 221-227
- (7) Bassetti S, Dunagan DP, D'Agostino RB,Jr, Sherertz RJ (2001) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients receiving allergen-injection immunotherapy: associated factors and quantitative nasal cultures. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 22 (12): 741-745
- (8) Battan R, Raviglione MC, Wallace J, Cort S, Boyle JF, Taranta A (1991) *S. aureus* nasal carriage among homosexual men with and without HIV infection. *Am.J.Infect.Control* 19 (2): 98-100
- (9) Becker K (2005) *Staphylococcus aureus* - Toxin detection. In: J. Fuchs MP (Hrsg) *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteonomics*. Marcel Dekker Inc., New York City
- (10) Becker K (2008) Virulenzfaktoren und molekulare Epidemiologie von *Staphylococcus aureus* - Renaissance eines alten Erregers? *Kind. Jugendmed.* 8 (2): 73-82
- (11) Becker K, von Eiff C (2008) *Staphylococcus-aureus*-Infektionen. In: R. Marre, T. Mertens, M. Trautmann, W. Zimmerli (Hrsg) *Klinische Infetiologie*. Urban & Fischer Verlag, München, 2. Aufl., S. 751-762-762
- (12) Becker K, von Eiff C (2011) *Staphylococcus*, *Micrococcus* and Other Catalase-Positive Cocci. In: J. Versalovic, K.C. Carroll, G. Funke, J.H. Jorgensen, M.L. Landry,

D.W. Warnock (Hrsg) Manual of Clinical Microbiology. ASM press, Washington, DC, 10. Aufl.

(13) Becker K, Laham NA, Fegeler W, Proctor RA, Peters G, von Eiff C (2006) Fourier-transform infrared spectroscopic analysis is a powerful tool for studying the dynamic changes in *Staphylococcus aureus* small-colony variants. *J.Clin.Microbiol.* 44 (9): 3274-3278

(14) Becker K, Peters G (2006) Staphylokokken. In: Mittermayer H, Allerberger F (Hrsg) Spektrum der Infektionskrankheiten: Diagnostik, Verlauf und zeitgemäße Therapie. Spitta Verlag, Balingen, Bd. 1, S. 439-458

(15) Berman DS, Schaeffler S, Simberkoff MS, Rahal JJ (1987) *Staphylococcus aureus* colonization in intravenous drug abusers, dialysis patients, and diabetics. *J.Infect.Dis.* 155 (4): 829-831

(16) Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, Le Mee J, Durand F, Mentre F, et al. (2000) Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. *Clin.Infect.Dis.* 31 (5): 1295-1299

(17) Bert F, Bellier C, Lassel L, Lefranc V, Durand F, Belghiti J, et al. (2005) Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 11 (9): 1093-1099

(18) Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Sherertz RJ (2004) *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence, clonal relationships, and risk factors. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25 (6): 485-491

(19) Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM, Vriens MR, Ferry T, Argaud L, et al. (2009) Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 30 (2): 117-124

(20) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA (2002) Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch.Intern.Med.* 162 (19): 2229-2235

(21) Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, et al. (1993) Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 8 (3): 235-239

- (22) Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, et al. (2004) Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 363 (9424): 1871-1872
- (23) Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R, Keane EM, Monahan JS, Pecoraro RE, et al. (1989) NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 12 (3): 189-192
- (24) Brenner DJ, Krieg NR, Garrity G [Hrsg] (2005) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Springer, New York
- (25) Bruun JN (1970) Post-operative wound infection. Predisposing factors and the effect of a reduction in the dissemination of staphylococci. *Acta Med.Scand.Suppl.* 514: 3-89
- (26) Calia FM, Wolinsky E, Mortimer EA,Jr, Abrams JS, Rammelkamp CH,Jr (1969) Importance of the carrier state as a source of *Staphylococcus aureus* in wound sepsis. *J.Hyg.(Lond)* 67 (1): 49-57
- (27) Carricajo A, Treny A, Fonsale N, Bes M, Reverdy ME, Gille Y, et al. (2001) Performance of the chromogenic medium CHROMagar Staph Aureus and the Staphychrom coagulase test in the detection and identification of *Staphylococcus aureus* in clinical specimens. *J.Clin.Microbiol.* 39 (7): 2581-2583
- (28) Chaberny IF, Bindseil A, Sohr D, Gastmeier P (2008) A point-prevalence study for MRSA in a German university hospital to identify patients at risk and to evaluate an established admission screening procedure. *Infection* 36 (6): 526-532
- (29) Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, Joomaye Z, Perney P, Jean-Pierre H, et al. (1999) *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. *J.Hepatol.* 30 (2): 249-253
- (30) Cheng VC, Li IW, Wu AK, Tang BS, Ng KH, To KK, et al. (2008) Effect of antibiotics on the bacterial load of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in anterior nares. *J.Hosp.Infect.* 70 (1): 27-34
- (31) Choi CS, Yin CS, Bakar AA, Sakewi Z, Naing NN, Jamal F, et al. (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J.Microbiol.Immunol.Infect.* 39 (6): 458-464

- (32) Cole AM, Tahk S, Oren A, Yoshioka D, Kim YH, Park A, et al. (2001) Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin.Diagn.Lab.Immunol.* 8 (6): 1064-1069
- (33) Cookson BD (1998) The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J.Antimicrob.Chemother.* 41 (1): 11-18
- (34) Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al. (1997) *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 16 (5): 351-357
- (35) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y (2003) Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin.Infect.Dis.* 36 (1): 53-59
- (36) Damm M, Quante G, Jurk T, Sauer JA (2004) Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* is not associated with the severity of symptoms or the extent of the disease in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol.Head.Neck.Surg.* 131 (3): 200-206
- (37) Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin.Infect.Dis.* 39 (6): 776-782
- (38) Di Leo A, Piffer S, Ricci F, Manzi A, Poggi E, Porretto V, et al. (2009) Surgical Site Infections in an Italian Surgical Ward: A Prospective Study. *Surg.Infect.(Larchmt)*
- (39) Diener H, Larena-Avellaneda A, Debus ES (2009) Postoperative complications in vascular surgery. *Chirurg*
- (40) Durmaz R, Tekerekoglu MS, Kalcioglu T, Ozturan O (2001) Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among smokers and cigarette factory workers. *New Microbiol.* 24 (2): 143-147
- (41) EHRENKRANZ NJ (1964) Person-To-Person Transmission of *Staphylococcus Aureus*. Quantitative Characterization of Nasal Carriers Spreading Infection. *N.Engl.J.Med.* 271: 225-230
- (42) Emori TG, Gaynes RP (1993) An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin.Microbiol.Rev.* 6 (4): 428-442

- (43) Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. (2003) Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin.Infect.Dis.* 36 (5): 592-598
- (44) Fainstein V, Musher DM, Cate TR (1980) Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J.Infect.Dis.* 141 (2): 172-176
- (45) Farrell AM (1999) Staphylococcal scalded-skin syndrome. *Lancet* 354 (9182): 880-881
- (46) Gaillot O, Wetsch M, Fortineau N, Berche P (2000) Evaluation of CHROMagar Staph. aureus, a new chromogenic medium, for isolation and presumptive identification of *Staphylococcus aureus* from human clinical specimens. *J.Clin.Microbiol.* 38 (4): 1587-1591
- (47) Garcia AM, Villa MV, Escudero ME, Gomez P, Velez MM, Munera MI, et al. (2003) Use of nasal mupirocin for *Staphylococcus aureus*: effect on nasal carriers and nosocomial infections. *Biomedica* 23 (2): 173-179
- (48) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. (2002) Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359 (9308): 753-759
- (49) Gol MK, Karahan M, Ulus AT, Erdil N, Iscan Z, Karabiber N, et al. (1998) Bloodstream, respiratory, and deep surgical wound infections after open heart surgery. *J.Card.Surg.* 13 (4): 252-259
- (50) Goldblum SE, Ulrich JA, Goldman RS, Reed WP (1982) Nasal and cutaneous flora among hemodialysis patients and personnel: quantitative and qualitative characterization and patterns of Staphylococcal carriage. *Am.J.Kidney Dis.* 2 (2): 281-286
- (51) Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. (2008) Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J.Infect.Dis.* 197 (9): 1226-1234

- (52) Graffunder EM, Venezia RA (2002) Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J.Antimicrob.Chemother.* 49 (6): 999-1005
- (53) Graham PL, 3rd, Lin SX, Larson EL (2006) A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann.Intern.Med.* 144 (5): 318-325
- (54) Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW, et al. (2010) Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 7 (1): e1000215
- (55) Haley CC, Mittal D, Laviolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley RW (2007) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *J.Clin.Microbiol.* 45 (9): 3031-3038
- (56) Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D (1999) Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 43 (6): 1412-1416
- (57) Hardy K, Price C, Szczepura A, Gossain S, Davies R, Stallard N, et al. (2009) 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.*
- (58) Herwaldt LA, Boyken LD, Coffman S, Hochstetler L, Flanigan MJ (2003) Sources of *Staphylococcus aureus* for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit.Dial.Int.* 23 (3): 237-241
- (59) Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, Hu J, Pfaller MA, Wenzel RP, et al. (2004) Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25 (6): 481-484
- (60) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J.Antimicrob.Chemother.* 40 (1): 135-136

- (61) Ho KM, Robinson JO (2009) Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study. *Anaesth.Intensive Care* 37 (3): 457-463
- (62) Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR (1993) Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 14 (2): 73-80
- (63) Hortal J, Giannella M, Perez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. (2009) Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.*
- (64) Jakob HG, Borneff-Lipp M, Bach A, von Puckler S, Windeler J, Sonntag H, et al. (2000) The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 17 (2): 154-160
- (65) Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR (2003) Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 24 (6): 409-414
- (66) Jevons MP (1961) "Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 2: 124-33
- (67) Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA (2000) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 21 (5): 319-323
- (68) Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al. (2002) Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin.Infect.Dis.* 35 (4): 353-358
- (69) Keene A, Vavagiakis P, Lee MH, Finnerty K, Nicolls D, Cespedes C, et al. (2005) *Staphylococcus aureus* colonization and the risk of infection in critically ill patients. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 26 (7): 622-628
- (70) Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS (2008) Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet.Microbiol.* 128 (3-4): 298-303

- (71) Kipp F, Friedrich AW, Becker K, von Eiff C (2004) Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt (28-29)
- (72) Kirmani N, Tuazon CU, Murray HW, Parrish AE, Sheagren JN (1978) Staphylococcus aureus carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. Arch.Intern.Med. 138 (11): 1657-1659
- (73) Kirmani N, Tuazon CU, Alling D (1980) Carriage rate of Staphylococcus aureus among patients receiving allergy injections. Ann.Allergy 45 (4): 235-237
- (74) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin.Microbiol.Rev. 10 (3): 505-520
- (75) Kluytmans J (2007) Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and the value of rapid tests. J.Hosp.Infect. 65 Suppl 2: 100-104
- (76) Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. (1995) Nasal carriage of Staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J.Infect.Dis. 171 (1): 216-219
- (77) Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al. (1996) Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus. Infect.Control Hosp.Epidemiol. 17 (12): 780-785
- (78) Kluytmans JA, Wertheim HF (2005) Nasal carriage of Staphylococcus aureus and prevention of nosocomial infections. Infection 33 (1): 3-8
- (79) Kock R, Brakensiek L, Mellmann A, Kipp F, Henderikx M, Harmsen D, et al. (2009) Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J.Hosp.Infect. 71 (4): 320-326
- (80) Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. (2010) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Euro Surveill. 15 (41): 19688
- (81) Kock R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K (2011) The Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany. Dtsch.Arztbl Int. 108 (45): 761-767

- (82) Konvalinka A, Errett L, Fong IW (2006) Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J.Hosp.Infect.* 64 (2): 162-168
- (83) Kresken M, Hafner D, Schmitz F-, Wichelhaus TA (2009) In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007., Rheinbach
- (84) Le Loir Y, Baron F, Gautier M (2003) *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genet.Mol.Res.* 2 (1): 63-76
- (85) Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, et al. (2004) Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int.Wound.J.* 1 (4): 247-273
- (86) Lewis HC, Molbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sorum M, et al. (2008) Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg.Infect.Dis.* 14 (9): 1383-1389
- (87) Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, McLaughlin JS (1988) Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am.J.Infect.Control* 16 (1): 3-6
- (88) Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD (1987) Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 10 (4): 483-486
- (89) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, et al. (1990) J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann.Thorac.Surg.* 49 (2): 179-86; discussion 186-7
- (90) Lowy FD (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N.Engl.J.Med.* 339 (8): 520-532
- (91) Lowy FD (2003) Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J.Clin.Invest.* 111 (9): 1265-1273
- (92) Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B, Multicenter Study Group (2003) Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch.Intern.Med.* 163 (2): 181-188

(93) Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, et al. (1990) Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N.Engl.J.Med.* 322 (8): 505-509

(94) Marschall J, Muhlemann K (2006) Duration of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, according to risk factors for acquisition. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 27 (11): 1206-1212

(95) Marshall C, Harrington G, Wolfe R, Fairley CK, Wesselingh S, Spelman D (2003) Acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 24 (5): 322-326

(96) Marshall C, Spelman D, Harrington G, McBryde E (2009) Daily hazard of acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in the intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 30 (2): 125-129

(97) Merrer J, Santoli F, Appere de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H (2000) "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a medical intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 21 (11): 718-723

(98) Morgan M (2008) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and animals: zoonosis or humanosis? *J.Antimicrob.Chemother.* 62 (6): 1181-1187

(99) Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, et al. (1991) Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann.Intern.Med.* 114 (2): 107-112

(100) Munoz P, Hortal J, Giannella M, Barrio JM, Rodriguez-Creixems M, Perez MJ, et al. (2008) Nasal carriage of S. aureus increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. *J.Hosp.Infect.* 68 (1): 25-31

(101) Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF (1987) Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J.Infect.Dis.* 156 (6): 967-973

(102) National Nosocomial Infections Surveillance System (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am.J.Infect.Control* 32 (8): 470-485

- (103) NOBLE WC, WILLIAMS RE, JEVONS MP, SHOOTER RA (1964) Some Aspects of Nasal Carriage of Staphylococci. *J.Clin.Pathol.* 17: 79-83
- (104) Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M, et al. (2005) The burden of Staphylococcus aureus infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch.Intern.Med.* 165 (15): 1756-1761
- (105) Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Jacobson C, et al. (2007) National trends in Staphylococcus aureus infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998-2003). *Clin.Infect.Dis.* 45 (9): 1132-1140
- (106) Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, Boelens HA, Hofman A, van Belkum A, et al. (2004) Predicting the Staphylococcus aureus nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin.Infect.Dis.* 39 (6): 806-811
- (107) Nouwen JL, Fieren MW, Snijders S, Verbrugh HA, van Belkum A (2005) Persistent (not intermittent) nasal carriage of Staphylococcus aureus is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int.* 67 (3): 1084-1092
- (108) Ogston A (1882) Micrococcus Poisoning. *J.Anat.Physiol.* 17 (Pt 1): 24-58
- (109) Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, et al. (2003) Determinants of acquisition and carriage of Staphylococcus aureus in infancy. *J.Clin.Microbiol.* 41 (12): 5718-5725
- (110) Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. (2002) Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. *N.Engl.J.Med.* 346 (24): 1871-1877
- (111) Ploeg A, Lange C, Lardenoye JW, Breslau P (2007) Nosocomial infections after peripheral arterial bypass surgery. *World J.Surg.* 31 (8): 1687-1692
- (112) Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. (2006) Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat.Rev.Microbiol.* 4 (4): 295-305
- (113) Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. (1996) Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am.J.Med.* 100 (5): 509-516

- (114) Raviglione MC, Mariuz P, Pablos-Mendez A, Battan R, Ottuso P, Taranta A (1990) High Staphylococcus aureus nasal carriage rate in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Am.J.Infect.Control* 18 (2): 64-69
- (115) Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM, Revuelta JM (1996) Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 112 (4): 908-913
- (116) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (2000) Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 21 (8): 510-515
- (117) Rosenbach FJ (1884) Mikro-Organismen bei Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen.
- (118) Safdar N, Bradley EA (2008) The risk of infection after nasal colonization with Staphylococcus aureus. *Am.J.Med.* 121 (4): 310-315
- (119) Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC (2001) Duration of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin.Infect.Dis.* 32 (10): 1393-1398
- (120) Sendi P, Proctor RA (2009) Staphylococcus aureus as an intracellular pathogen: the role of small colony variants. *Trends Microbiol.* 17 (2): 54-58
- (121) Sharma M, Fakih MG, Berriel-Cass D, Meisner S, Saravolatz L, Khatib R (2009) Harvest surgical site infection following coronary artery bypass grafting: Risk factors, microbiology, and outcomes. *Am.J.Infect.Control*
- (122) Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. (2002) Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N.Engl.J.Med.* 346 (7): 491-496
- (123) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. (1999) Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group. *N.Engl.J.Med.* 340 (7): 493-501
- (124) Solberg CO (1965) A study of carriers of Staphylococcus aureus with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta Med.Scand.Suppl.* 436: 1-96

- (125) Stone ND, Lewis DR, Lowery HK, Darrow LA, Kroll CM, Gaynes RP, et al. (2008) Importance of bacterial burden among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers in a long-term care facility. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 29 (2): 143-148
- (126) Swenson JM, Tenover FC, Cefoxitin Disk Study Group (2005) Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *J.Clin.Microbiol.* 43 (8): 3818-3823
- (127) Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC, et al. (1998) Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 19 (3): 181-185
- (128) Tuazon CU (1984) Skin and skin structure infections in the patient at risk: carrier state of *Staphylococcus aureus*. *Am.J.Med.* 76 (5A): 166-171
- (129) Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C, et al. (2010) *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J.Infect.Dis.* 202 (7): 1031-1040
- (130) van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. (2009) Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *J.Infect.Dis.* 199 (12): 1820-1826
- (131) VAN DEN Broek IV, VAN Cleef BA, Haenen A, Broens EM, VAN DER Wolf PJ, VAN DEN Broek MJ, et al. (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol.Infect.* 137 (5): 700-708
- (132) van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA (2008) Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J.Antimicrob.Chemother.* 61 (2): 254-261
- (133) VandenBergh MF, Kluytmans JA, van Hout BA, Maat AP, Seerden RJ, McDonnell J, et al. (1996) Cost-effectiveness of perioperative mupirocin nasal ointment in cardiothoracic surgery. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 17 (12): 786-792
- (134) von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N.Engl.J.Med.* 344 (1): 11-16
- (135) von Eiff C, Peters G, Becker K (2006) The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury* 37 Suppl 2: S26-33

- (136) von Eiff C (2008) Staphylococcus aureus small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int.J.Antimicrob.Agents* 31 (6): 507-510
- (137) Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ (2006) Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a surgical intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 27 (10): 1032-1040
- (138) Weiß C (2008) Basiswissen Medizinische Statistik. In: *Basiswissen Medizinische Statistik.*, 4. Aufl., S. 266
- (139) Weist K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P (2002) How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 23 (3): 127-132
- (140) Wenzel RP, Perl TM (1995) The significance of nasal carriage of Staphylococcus aureus and the incidence of postoperative wound infection. *J.Hosp.Infect.* 31 (1): 13-24
- (141) Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. (2004) Risk and outcome of nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 364 (9435): 703-705
- (142) Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. (2005) The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect.Dis.* 5 (12): 751-762
- (143) Wertheim HF, Verveer J, Boelens HA, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC (2005) Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of Staphylococcus aureus in healthy adults. *Antimicrob.Agents Chemother.* 49 (4): 1465-1467
- (144) WHITE A (1961) Relation between quantitative nasal cultures and dissemination of staphylococci. *J.Lab.Clin.Med.* 58: 273-277
- (145) WHITE A (1963) Increased Infection Rates in Heavy Nasal Carriers of Coagulase-Positive Staphylococci. *Antimicrob.Agents Chemother.(Bethesda)* 161: 667-670
- (146) Widmer AF, Battagay M (2009) Postoperative wound infections: Essentials for the internal medicine. *Internist (Berl)*
- (147) Williams JV, Vowels BR, Honig PJ, Leyden JJ (1998) S. aureus isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. *Pediatr.Dermatol.* 15 (3): 194-198

- (148) Williams REO [Hrsg] (1966) Hospital Infection. Lloyd-Luke LTD, London, 2. Aufl.
- (149) Wilson AP, Hayman S, Whitehouse T, Cepeda J, Kibbler C, Shaw S, et al. (2007) Importance of the environment for patient acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit: a baseline study. *Crit.Care Med.* 35 (10): 2275-2279
- (150) Wulf MW, Sorum M, van Nes A, Skov R, Melchers WJ, Klaassen CH, et al. (2008) Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clin.Microbiol.Infect.* 14 (1): 29-34
- (151) Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. (1986) *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N.Engl.J.Med.* 315 (2): 91-96

6. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Peters für die Möglichkeit diese Arbeit am Institut für Medizinische Mikrobiologie in Münster durchzuführen. Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. K. Becker für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie die Betreuung dieser Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. von Eiff für seine hilfreiche Unterstützung bedanken.

Mein Dank gilt auch dem Direktor, Herrn Prof. Dr. H. H. Scheld, und den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster für die Unterstützung bei der Gewinnung der Untersuchungsmaterialien und der klinischen Patientendaten.

Den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, insbesondere Frau Angela Eggemann, gilt mein Dank für ihre kompetente Anleitung, Unterstützung und Hilfe im Labor.

Meiner Mutter Maria-Luise Heitmann, meinem Vater Ludwig Heitmann und meiner Schwester Svenia möchte ich für Ihre stetige Unterstützung und Liebe danken. Für die besondere Geduld und Liebe danke ich aus ganzem Herzen meinem Freund Markus Tinkloh.

8. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

°C	-	Grad Celsius
Abb.	-	Abbildung
BHI	-	Brain Heart Infusion
BMI	-	Body Mass Index
CDC	-	Center for Disease Control and Prevention
et al.	-	et alii
FK	-	Fremdkörper
ICD	-	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KBE	-	Koloniebildende Einheiten
MRSA	-	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	-	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
n	-	Anzahl
PBS	-	Phosphate buffered saline
SCV	-	Small Colony Variants
<i>S. aureus</i>	-	<i>Staphylococcus aureus</i>
Tab.	-	Tabelle
UKM	-	Universitätsklinikum Münster