

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

**Qualitativer und quantitativer Nachweis  
von Staphylococcus aureus im Nasenvorhof  
Ein Vergleich kultureller Nachweismethoden  
mit einem S. aureus-Schnelldetektor**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**vorgelegt von**

**Spital, Verena**

**aus Münster**

**2013**

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. A. Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2011

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

## ZUSAMMENFASSUNG

**Qualitativer und quantitativer Nachweis  
von *Staphylococcus aureus* im Nasenvorhof.  
Vergleich ~~mit~~ *S. aureus* mit  
mit *S. aureus*/Uej pgnf gvmqt 0**

Spital, Verena

*Staphylococcus aureus* ist einer der häufigsten Erreger von epidemischen und endemischen Infektionen im Krankenhaus und zunehmend auch in der allgemeinen Bevölkerung. Infektionen mit diesem Erreger weisen eine hohe Morbidität und Letalität auf und sind zum überwiegenden Teil endogenen Ursprungs. Da die Rate der nasalen *S. aureus*-Besiedlung in der Bevölkerung sehr hoch ist und immer mehr Stämme teilweise multiple Resistenzen aufweisen, sind Strategien zur raschen Identifizierung von *S. aureus*-Trägern und deren eventueller Dekolonisation für eine effiziente Prävention von nosokomialen Staphylokokken-Infektionen von essentieller Bedeutung. In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Besiedlung sowie deren Risikofaktoren in einem chirurgischen Patientenkollektiv (n=220) ermittelt und ein *S. aureus*-Schnelldetektor mit kulturellen Standardmethoden verglichen. Die Rate der *S. aureus*-Träger lag mit 31,4 Prozent im erwarteten Bereich, die Rate der Träger von multiresistenten *S. aureus*-Stämmen mit 0,5 Prozent war hingegen sehr niedrig. Als signifikanter Risikofaktor für eine nasale *S. aureus*-Kolonisation konnten chronische Hauterkrankungen bestätigt werden. Der *S. aureus*-Schnelldetektor wies eine Sensitivität von 52 bis 70 und eine Spezifität von 75 bis 82 Prozent auf. Der systematische Einsatz eines Schnelldetektors gepaart mit einer präoperativen Dekolonisation könnte die Häufigkeit nosokomiale Infektionen mit *S. aureus* stark reduzieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2011

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

*Qualitativer und quantitativer Nachweis von Staphylococcus aureus im Nasenvorhof.  
Ein Vergleich kultureller Nachweismethoden mit einem S. aureus-Schnelldetektor.*

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

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

---

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten 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.

Ort, Datum

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1.1.1 Historie, Morphologie und Taxonomie	1
1.1.2 Klinische Bedeutung	2
1.1.3 Epidemiologie der nasalen Besiedlung	5
1.1.4 Nasale Besiedlung als Quelle für nachfolgende Infektionen	7
1.1.5 Keimzahl als mögliche Determinante für nachfolgende Infektionen	8
1.2 Fragestellung der Untersuchung	9
<b>2. Material</b>	10
2.1 Laboreinrichtung und Geräte	10
2.2 Verbrauchsmaterialien, Nährmedien, Bakterienstämme	11
2.2.1 CHROMagar- <i>Staphylococcus aureus</i>	11
<b>3. Methoden</b>	12
3.1 Studiendesign	12
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
3.3 Dokumentation und erhobene Daten	13
3.3.1 Persönliche Daten und Einflussfaktoren	13
3.3.2 Gesundheitsbezogene Daten und Risikofaktoren	13
3.4 Materialentnahme	14
3.5 Randomisierung	14
3.6 Mikrobiologische Untersuchung	15
3.6.1 Quantitative Keimzahlbestimmung	15
3.6.2 <i>S. aureus</i> (SA)-Schnelldetektor	16
3.6.3 Semiquantitative Keimzahlbestimmung	16
3.6.4 Plasma-Koagulase-Nachweis	17
3.6.5 Methicillin-Resistenz-Testung	18
3.7 Statistische Methoden	18

<b>4. Ergebnisse</b>	20
4.1 Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs	20
4.2 Häufigkeit der nasalen <i>S. aureus</i> -Kolonisation	21
4.3 Häufigkeit der Risikofaktoren und Einflussgrößen für eine <i>S. aureus</i> -Kolonisation	23
4.4 Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> (MRSA)-Stämme	25
4.5 Vergleich der Risikofaktoren und Einflussgrößen mit der nasalen <i>S. aureus</i> -Besiedlung	26
4.5.1 Diabetes mellitus	26
4.5.2 Dialyse	29
4.5.3 Chronische Hauterkrankungen	30
4.5.4 Chronische Wunden und Ulcera	33
4.5.5 Katheter	34
4.5.6 Apoplex	36
4.5.7 Nasenspray und Nasengel	38
4.5.8 Einweisung aus peripherem Krankenhaus	40
4.5.9 Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate und letzten fünf Jahre	41
4.5.10 Operation innerhalb der letzten fünf Jahre	43
4.5.11 Rhinitis und Sinusitis	44
4.5.12 Übergewicht	46
4.5.13 Rauchen	47
4.5.14 Tierkontakt	49
4.5.15 Antibiotikatherapie	51
4.5.16 Alter und Geschlecht	53
4.6 Evaluation des <i>S. aureus</i> (SA)-Schnelldetektors	55
<b>5. Diskussion</b>	58
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	72
<b>Lebenslauf</b>	86
<b>Danksagung</b>	87
<b>Anhang</b>	I-XII

## 1. Einleitung

### 1.1 *Staphylococcus aureus*

#### 1.1.1 Historie, Morphologie und Taxonomie

Staphylokokken sind im Durchmesser 0,5-1,5 µm große, grampositive, unbewegliche, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende, zumeist katalasepositive Kugelbakterien und stellen sich im mikroskopischen Präparat charakteristischerweise in Tetraden, Trauben oder Haufen, aber auch einzeln oder paarig gelagert dar (8). Beschrieben wurden sie erstmals Anfang der 1870er Jahre durch den deutschen Chirurgen T. Billroth (10). Geprägt wurde der Name „*Staphylococcus*“ (Staphyle, σταφύλη [griech.]: Traube und Kokkos, κοκκοξ [griech.]: Kern, Kugel, Beere) durch den schottischen Arzt A. Ogston 1882, der die Staphylokokken regelmäßig im Eiter von Abszessen nachwies und sie abgrenzte von den schon bekannten, sich kettenförmig zusammenlagernden Kugelbakterien der Gattung *Streptococcus* (90). Der deutsche Chirurg A.J.F. Rosenbach unterteilte die Staphylokokken 1884 schließlich nach der Pigmentierung ihrer Kolonien auf Agarmedien in weiß und goldgelb wachsende Eiterbakterien und prägte die Begriffe *Staphylococcus (pyogenes) albus* und *Staphylococcus (pyogenes) aureus* (104). Die Erkenntnis J. von Darányis Anfang des 20. Jahrhunderts, dass manche Staphylokokken eine Plasmakoagulase bilden und somit Plasma koagulieren können, führte 1925 zur Einteilung in Koagulase-positive (KPS) und Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) mit *Staphylococcus (S.) aureus* als wichtigstem Vertreter der ersten, und *S. epidermidis* als wichtigstem Vertreter der zweiten Gruppe (116). Diese Einteilung ist auch heute noch von großer klinischer Bedeutung und Praktikabilität. Eine weitere Einteilung basiert auf den (Mikro)-Polysaccharidkapseln von *S. aureus*. Von den 13 Typen dieser Serotypisierung werden in klinischem Material zu 70 bis 90 Prozent die Kapseltypen 5 und 8 vorgefunden (83, 125). Lange Zeit wurde die Gattung *Staphylococcus* Rosenbach 1884 zusammen mit den Gattungen *Micrococcus*, *Stomatococcus* und *Planococcus* der Familie der *Micrococcaceae* zugeordnet. Aufgrund moderner chemo- und molekultaxonomische Untersuchungen wurde jedoch neuerdings vorgeschlagen, die Gattung *Staphylococcus* zusammen mit den Gattungen *Macrococcus*, *Salinococcus* und *Gemella* in eine neu begründete Familie der *Staphylococcaceae* einzuordnen (unter anderem der niedrige G+C-Gehalt der



chromosomalen DNA und phylogenetische rRNA-Analysen spielten hier eine Rolle), welche zusammen mit acht weiteren Familien in die Ordnung *Bacillales* eingefügt wurde (17, 75).

### **1.1.2 Klinische Bedeutung**

*S. aureus* ist Teil der normalen Körperflora von Haut und Schleimhaut des Menschen und vieler Tiere. Bei bis zu 80 Prozent der gesunden Bevölkerung ist er - zumindest zeitweise - in der Nase nachweisbar (65). Daneben sind vor allem der Pharynx, das Perineum und die Haut von Händen und Unterarmen der bevorzugte Ort der Kolonisation dieses Keims (129). Ist die natürliche Haut- oder Schleimhautbarriere defekt bzw. aufgehoben, kann *S. aureus* das benachbarte Gewebe infizieren und in die Blutbahn gelangen. Es werden pyogene Infektionen von toxinvermittelten Syndromen unterschieden. Bei beiden Krankheitsgruppen gelangt *S. aureus* durch eine vorgeschädigte Haut (z.B. Neurodermitis, Wunde) oder aber mittels eines Fremdkörpers (z.B. intravasale Katheter, implantierte Fremdkörper) in den Wirt und kann anschließend eine lokal-oberflächliche, eine tief-invasive oder auch eine systemische Infektion hervorrufen. Einschränkungen der Immunabwehr wie Immunsuppression oder Diabetes mellitus begünstigen zusätzlich die Invasion und Ausbreitung des Erregers. So entstehen unter den vielfältigen pyogenen Infektionen Krankheitsbilder wie Wundinfektionen, Furunkel, Pyodermien, tiefe, oft abszedierende Weichteilprozesse und Organprozesse wie Osteomyelitis, Pneumonien, Endokarditis und Sepsis. Besonders gefürchtet ist der septische Schock, der auch heute noch Grund für die relativ hohe Letalität der *S. aureus*-Sepsis von bis zu 15 Prozent ist (8). Seit mehreren Jahren treten auch hochletal verlaufende ambulante hämorrhagisch-nekrotisierende Pneumonien bei immunkompetenten jungen Patienten auf, hervorgerufen durch „Panton-Valentine-Leukozidin“ produzierende *S. aureus*-Stämme. Die durch dieses phagozytenzerstörende Toxin hervorgerufene Leukopenie ist mitverantwortlich für eine Letalität dieser Erkrankung von bis zu 75 Prozent (43, 44). Eine weitere Besonderheit ist eine phänotypische Variante von *S. aureus*, die wegen ihres reduzierten Wachstums auf festen Nährmedien „Small Colony Variants“ genannt wird. Diese Phänotypen können sowohl der körpereigenen Immunabwehr als auch der herkömmlichen Antibiotikatherapie entgehen, indem sie - entgegen den normalen, extrazellulären *S.*

*aureus*-Stämmen - intrazellulär persistieren können und so für viele chronisch persistierende *S. aureus*-Infektionen verantwortlich sind (96, 97, 123). Andere *S. aureus*-Stämme können Exotoxine produzieren und diese konsekutiv extrazellulär abgeben und somit zu toxinvermittelten Syndromen führen. Zu diesen Toxinen zählen vor allem die pyogenen Superantigentoxine (PTSAg), deren wichtigste Vertreter das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) und die Staphylokokken-Enterotoxine (SEA bis SEE und SEG bis SEU) sind. Ersteres löst in Form des Toxic-Shock-Syndromes (TSS) über eine Dysregulation des Immunsystems mit überschwänglicher Freisetzung von Zytokinen hohes Fieber mit vaskulärer, myokardialer und pulmonaler Beteiligung bis hin zum Schock aus. Durch mit Staphylokokken-Enterotoxinen kontaminierte Nahrung kommt es zu Staphylokokken-Lebensmittelintoxikationen, die weltweit eine der häufigsten Ursachen lebensmittelbedingter Erkrankungen darstellen (69). Von den pyogenen Superantigentoxinen abgegrenzt werden die Exfoliativtoxine (ETA bis ETD), die bei den Betroffenen dermatologische Reaktionen hervorrufen. Das durch ein solches Exfoliativtoxin hervorgerufene Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) kann lokalisiert oder - bei Toxinausschwemmung in den gesamten Körper - generalisiert (dann auch Morbus Ritter von Rittershain genannt) auftreten und führt zu einer ausgedehnten, intraepidermalen Blasenbildung durch Zelldesintegration, Spaltbildung und anschließender Ödembildung (8).

Ein großes Problem stellt das kontinuierliche und zunehmende Auftreten von Antibiotika-Resistenzen dar. In den letzten Dekaden verbreiteten sich multiresistente Stämme in erschreckender Schnelligkeit (65, 124) und auf viele anfänglich erfolgreich wirkende Antibiotika entwickelte *S. aureus* innerhalb kurzer Zeit resistente Stämme. Dazu gehören die erstmals Mitte der 1940er Jahre beschriebenen penicillinresistenten Stämme von *S. aureus* bzw. *pyogenes* (6), gefolgt von den ab 1961 beschriebenen methicillin- bzw. oxacillinresistenten Stämmen (MRSA bzw. ORSA) (60), und schließlich die seit Ende der 1990er Jahre veröffentlichten Fälle von Infektionen mit Staphylokokken, die eine verminderte Vancomycinempfindlichkeit bzw. -resistenz aufwiesen (23, 57, 114). Diese neueren Meldungen der Resistenzen gegenüber Vancomycin sind von besonderer Brisanz, da dieses Antibiotikum aus der Glykopeptid-Gruppe (neben Linezolid, Daptomycin und Tigercycin) das aktuell wichtigste wirksame Antibiotikum gegen multiresistente MRSA bzw. ORSA darstellt. Auch ist das Risiko

der Entwicklung einer nosokomialen Infektion für mit MRSA nasal besiedelten Patienten vier Mal höher als das von mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) nasal besiedelten Patienten (105). Resistenzentwicklungen, wenn auch weniger schnell und weniger stark ausgeprägt, sind auch auf Mupirocin beschrieben worden, welches zur Dekolonisation der Nasenschleimhaut seit Ende der 1980er Jahre topisch Verwendung findet (67, 100). Maßnahmen zur Verhinderung der Resistenzentwicklung in Form von sachgerechten und zielgerichteten Antibiotikaregimes und Hygienemaßnahmen sind wichtiger denn je, um eine Zunahme nicht (mehr) behandelbarer *S. aureus*-Infektionen so weit wie möglich zu verhindern (101).

Zusammenfassend sind Infektionen mit dem Erreger *S. aureus* mit einer substantiellen Morbidität und Mortalität verbunden. Von erheblicher Problematik sind dabei die im Krankenhaus erworbenen nosokomialen Infektionen, die vor allem in chirurgischen Fachdisziplinen den Erfolg zunehmend anspruchsvoller und raffinierter Eingriffe immer häufiger durch Wundinfektionen mit nachfolgenden Wundheilungsstörungen und Folgeeingriffen trüben. Etwa 20 Prozent aller chirurgischen Patienten entwickeln in der postoperativen Phase eine nosokomiale Infektion (81). *S. aureus* ist der in Deutschland und anderen Ländern am häufigsten aus infizierten Wunden isolierte Keim (22, 42, 102) und verursacht in den USA 20 Prozent aller postoperativen Wundinfektionen (3). Aber nicht nur Wundinfektionen, sondern auch Pneumonien und andere systemische oder lokale Infektionen spielen - gerade auch auf Intensivstationen - eine wichtige Rolle und führen zu massiv verlängerten Krankenhausliegedauern und tragen bei zu den drastisch steigenden Kosten für das Gesundheitssystem (101). Insgesamt kann *S. aureus* als Hauptverursacher nosokomialer Infektionen (37, 93) betrachtet werden. Auch ist *S. aureus* unter den multiresistenten Keimen, die oft schwer behandelbare Infektionen, aber in jedem Fall aufwändige Isolierungsmaßnahmen mit sich bringen, ein führender Vertreter. Nur die strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Infektionskontrolle, die Entwicklung neuer potenter Antiinfektiva und die Einführung von neuen, „antibakteriellen“ Kathetern und Implantaten werden es ermöglichen, Staphylokokken-Infektionen zukünftig unter Kontrolle zu bringen (65).

### 1.1.3 Epidemiologie der nasalen Besiedlung

Die Nase ist der Ort des menschlichen Körpers, an dem *S. aureus* am häufigsten und damit am zuverlässigsten isoliert werden kann (134). Unter *S. aureus*-Trägern ist der Keim sogar – bis auf wenige Ausnahmen - regelmäßig in der Nase nachweisbar (129). Die meisten bisher durchgeführten Studien zeigten, dass der häufigste Ort der Kolonisation innerhalb der Nase das Vestibulum nasi ist (51, 92, 115). Das Vestibulum nasi, der Nasenvorhof, ist ausgekleidet mit verhornendem Plattenepithel, das Haare, Talg- und Schweißdrüsen beherbergt. Deutlich seltener kamen Studien zu dem Ergebnis, dass das Cavum nasi, die Nasenhaupthöhle, der Hauptbesiedlungsort von *S. aureus* ist (45). Dieser Teil der Nase ist im Gegensatz zum Nasenvorhof von Mukosa ausgekleidet. Warum der Nasenvorhof den bevorzugten Ort einer Kolonisation darstellt und welche Determinanten genau eine Kolonisation begünstigen, ist bisher jedoch noch weitgehend ungeklärt. Die Tatsache, dass bei einer nasalen Dekolonisation durch lokale Antibiotika wie Mupirocin oder Antiseptika *S. aureus* häufig auch an den anderen Körperstellen, wie zum Beispiel an den Händen, verschwindet (13, 56, 91, 99), lässt die Vermutung zu, dass der Nasenvorhof nicht nur der häufigste Ort der Kolonisation, sondern auch die Quelle für die Verbreitung dieses Keimes ist. Die Epidemiologie der nasalen Besiedlung mit *S. aureus* von Patienten und von Gesunden wurde in den letzten 80 Jahren ausführlich erforscht. R. E. O. Williams fasste 1963 (134) die Forschungsergebnisse der ersten Jahrzehnte, J. Kluytmans et al. 1997 (65) und H. F. L. Wertheim et al. 2005 (129) fassten die Erkenntnisse vor allem der letzten Jahrzehnte detailliert zusammen und alle drei Arbeiten kamen zu teilweise sehr ähnlichen Ergebnissen. Auf sie soll, wenn nicht anders zitiert, in den folgenden beiden Abschnitten Bezug genommen werden.

Es wird grundsätzlich unterschieden zwischen sogenannten „persistent carriers“ (Menschen, die dauerhaft mit *S. aureus* nasal kolonisiert sind), „intermittent carriers“ (Menschen, die nur zeitweise mit *S. aureus* nasal kolonisiert sind) und „noncarriers“ (Menschen, die nachweislich nicht nasal mit *S. aureus* kolonisiert sind). Die jeweiligen Träger-Gruppen wurden jedoch leider nicht immer einheitlich definiert und auch die Untersuchungszeiträume zur Feststellung des Träger-Status variierten in den einzelnen Studien, so dass Wertheim et al. und Kluytmans et al. zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Beide bezifferten die Gruppe der „persistent carriers“ mit

durchschnittlich 20 Prozent. Diese kleinere Gruppe ist Träger zumeist ein und desselben *S. aureus*-Stammes, der sich zumeist über Monate oder Jahre hinweg nachweisen lässt. Als größte Gruppe mit durchschnittlich 50 Prozent wurden von Wertheim et al. die der „noncarriers“ eingeordnet, während Kluytmans et al. diese Gruppe als weitaus kleiner mit ungefähr 20 Prozent einordneten. Auch die Schätzungen für die Gruppe der „intermittent carriers“ variieren mit 60 Prozent bei Kluytmans et al. und 30 Prozent bei Wertheim et al.. „Intermittent carriers“ beherbergen im Gegensatz zu den „persistent carriers“ oft über die Zeit wechselnde *S. aureus*-Stämme und weisen zudem oft niedrigere Keimzahlen auf. Diese Träger-Gruppen können nur in Longitudinalstudien ermittelt werden, in denen über Wochen, Monate oder Jahre regelmäßig in bestimmten Intervallen Nasenabstriche der Probanden entnommen und ausgewertet werden. In Querschnittsstudien wird jedoch naturgemäß nur zwischen Trägern und Nichtträgern unterschieden. Wertheim et al. bezifferten die mittlere Träger-Rate Gesunder in solchen Querschnittsstudien ab 2000 mit 27 Prozent, Kluytmans et al. fanden ein Jahrzehnt früher eine durchschnittliche *S. aureus*-Träger-Rate von 37,2 Prozent in der gesunden Bevölkerung. Wie Williams und Wertheim et al. zeigten, fanden Studien vor 1980 noch höhere Träger-Raten von oftmals über 40 bis fast 70 Prozent. Laut Wertheim gibt es eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Jahr der Veröffentlichung und der Träger-Rate. Mögliche Gründe dafür können in einer verbesserten Hygiene und in dem Vorkommen immer kleinerer Familien liegen, aber auch in den unterschiedlichen untersuchten Populationen sowie in den unterschiedlichen Untersuchungs- und Auswertungsmethoden.

Bestimmte Teile der Population zeigen höhere Träger-Raten als die Normalbevölkerung. Schon Williams stellte fest, dass hospitalisierte Patienten, Krankenschwestern, Menschen mit abnormer Anatomie der Nase und Patienten mit *S. aureus*-Infektionen höhere Träger-Raten aufwiesen. Kluytmans et al. und Wertheim et al. zeigten noch zusätzliche Risikogruppen für eine *S. aureus*-Kolonisation auf. Zusammengefasst sind für folgende Bevölkerungsgruppen erhöhte Träger-Raten nachgewiesen worden: Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten mit Hämodialyse und kontinuierlicher Peritonealdialyse, Patienten mit Leberversagen im Endstadium, HIV-Infizierte, intravenös Drogenabhängige, Patienten mit *S. aureus*-Infektionen oder chronischen Hauterkrankungen, Menschen mit Adipositas und Menschen mit der

Anamnese eines Apoplex. Kluytmans et al. sahen bei vielen dieser Risikofaktoren den Zusammenhang mit wiederholten oder regelmäßigen Nadeleinstichen, liegenden intravaskulären Kathetern sowie Hautläsionen und führten auf, dass bei relativ gesunden Patienten mit Allergien, die sich einer Desensibilisierung mit wiederholten Nadelstichen unterzogen, signifikant erhöhte Trägerraten gefunden wurden (63). Ebenso könnten Veränderungen oder Schwächungen des Immunsystems wie bei Lebersversagen oder HIV eine Rolle spielen. Williams identifizierte Neugeborene als eine weitere Gruppe mit stark erhöhter Träger-Rate. Wertheim et al. postulierten eine altersabhängige Träger-Dynamik. Demnach sinkt die hohe Träger-Rate Neugeborener in den ersten Lebensjahren signifikant, steigt auf ein Zwischenhoch zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr um schließlich im Laufe des weiteren Lebens wieder langsam abzufallen. Auch Kluytmans et al. stellten fest, dass Kinder nicht nur höhere Träger-Raten besitzen, sondern auch zu einem erhöhten Prozentsatz der Gruppe der „persistent carriers“ angehören und schließlich oft im Alter zwischen 10 und 20 Jahren ihren Träger-Typ wechseln (4). Neben dieser Altersabhängigkeit fanden Wertheim et al. erhöhte Träger-Raten in der weißen Bevölkerung und bei Männern. Sowohl Wertheim et al. als auch Kluytmans et al. vermuteten - unterstützt von diesen Beobachtungen - dass neben Charakteristika seitens der *S. aureus*-Stämme auch Charakteristika seitens der Träger eine Rolle bei der Besiedlung oder Nicht-Besiedlung mit *S. aureus* spielen könnten.

#### **1.1.4 Nasale Besiedlung als Quelle für nachfolgende Infektionen**

Die nasale Besiedlung mit *S. aureus* ist einer der entscheidenden Faktoren für eine nachfolgende Staphylokokken-Infektion. Dies wurde aufgrund einer Reihe von Studien vermutet, die zeigten, dass Patienten mit nasaler *S. aureus*-Besiedlung ein höheres Risiko für eine nachfolgende Staphylokokken-Infektion hatten als Patienten ohne *S. aureus*-Besiedlung (20, 33, 61, 66, 105, 108, 128, 132). Ebenso wurde oft derselbe Stamm sowohl in der Nase als auch am Ort der Infektion gefunden (19, 30, 135) und das Risiko einer solchen Infektion reduzierte sich signifikant, wenn *S. aureus* aus der Nase eliminiert wurde (27, 94). Jedoch waren diese Studien limitiert auf einzelne Krankenhäuser, auf besondere Risikogruppen oder auf MRSA-Ausbrüche. Auch verwendeten sie moderne Typisierungsmethoden zum Nachweis eines direkten kausalen Zusammenhangs zwischen dem Stamm in der Nase und dem am Ort der Infektion nicht

systematisch. 2001 wiesen C. von Eiff et al. (122) in einer multizentrischen Studie erstmals systematisch und mit modernen molekularen Methoden nach, dass bei 82,2 bis 85,7 Prozent der untersuchten *S. aureus*-Bakteriämien der entsprechende *S. aureus*-Stamm im Blut klonal identisch mit dem *S. aureus*-Stamm in der Nase der Patienten war. Ausgehend von einem 95 Prozent Konfidenzintervall kann davon ausgegangen werden, dass mindestens 50 Prozent aller Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie zuvor mit einem klonal identischen Stamm im Nasenvorhof besiedelt waren. In anderen, nachfolgenden Studien wurde dies bestätigt (132). Diese Erkenntnis lässt die Vermutung zu, dass neben exogenen Infektionswegen (zum Beispiel Arzt, Pflegepersonal oder Bettnachbarn) endogene Infektionswege eine sehr große Rolle spielen. Auch unterstützen die Ergebnisse dieser Studie Ansätze in der Krankenhaushygiene, die darauf abzielen, durch Eliminierung der nasalen Kolonisation mit *S. aureus* das Risiko systemischer Infektionen (aber auch lokaler Infektionen wie Wundinfektionen) zu vermindern. Ein Schnelldetektionsgerät für *S. aureus*, wie in der vorliegenden Arbeit getestet, würde eine erhebliche Erleichterung solcher Hygiene-Ansätze darstellen.

### **1.1.5 Keimzahl als mögliche Determinante für nachfolgende Infektionen**

1961 wies A. White anhand von quantitativen Abstrichen nach, dass sich bei 44 Prozent der Patienten mit einer nasalen Besiedlung von mehr als 100.000 Kolonien pro Abstrich Koagulase-positive Staphylokokken auch von Abstrichen der Haut nachweisen ließen, gegenüber nur fünf Prozent bei Patienten mit weniger als 100.000 Kolonien (133). Die Verbreitung der Keime durch die Luft sowie deren vorgefundene Anzahl in der Umgebung waren ebenfalls bei hohen nasalen Keimzahlen signifikant erhöht. Ehrenkranz (35) fand 1964 in einer Fallstudie, dass seine drei beobachteten Indikatorträger *S. aureus* ab einer nasalen Keimzahl von 1000 Kolonien pro Abstrich vermehrt in die Umgebung einbrachten und auch vermehrt auf Kontaktpersonen übertrugen. Dass ebenfalls eine signifikant erhöhte Wundinfektionsrate bei den Patienten auftritt, die hohe nasale Keimzahlen von *S. aureus* aufweisen, zeigten Untersuchungen von F.M. Calia et al. 1969 (19), die durch eine weitere Studie im Jahr 2000 bestätigt wurde (61). Die unterschiedlichen Studiendesigns, mikrobiologischen Methoden und Einteilungen der Keimzahlen können die stark variierenden

Grenzkeimzahlen zumindest zum Teil erklären und ermöglichen derzeit keine einheitliche Aussage zu einem kritischen nasalen Keimzahlwert. Die Erkenntnis aber, dass vor allem Patienten mit hohen nasalen Trägerraten von *S. aureus* nicht nur ihre eigene Haut und ihre Umgebung mit dem Bakterium kontaminieren, sondern auch die Hauptgruppe der Patienten mit nosokomialen *S. aureus*-Infektionen endogenen Ursprungs darstellen, legt den Schluss nahe, dass gerade diese Patienten früh erkannt und dekolonisiert werden sollten. Ein einfach zu bedienender Schnelldetektor, der *S. aureus* ab einer bestimmten, für die Verbreitung und Autoinfektion relevanten Keimzahl nachweist, wäre dabei von enormer Bedeutung.

## **1.2 Fragestellung der Untersuchung**

In der hier vorliegenden prospektiven Studie wurden die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Besiedlung bei Patienten der Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie (THG-Chirurgie) des Universitätsklinikums Münster, die Einflussfaktoren und Risikofaktoren der nasalen *S. aureus*-Besiedlung sowie deren Einfluss auf die Keimzahl erstmals umfangreich bestimmt. Darüber hinaus wurde die Verlässlichkeit eines (noch) nicht auf dem Markt befindlichen Schnelldetektors für *S. aureus* im Vergleich mit herkömmlichen kulturellen Detektionsmethoden untersucht.



## 2. Material

### 2.1 Laboreinrichtung und Geräte

Folgende Laboreinrichtungen und Geräte wurden in der vorliegenden Studie verwendet.

Microcentrifuge tube rack	VWR
Four-channel alarm timer	VWR
10 µl flexible inoculating loop	VWR
5 ml serological pipet (individually wrapped)	VWR
Pipettor (100-1000 µl)	Gilson
Pipettor (20-200 µl)	Gilson
Disposable pipet tips (100-1000 µl)	VWR
Disposable pipet tips, extended length (20-200 µl)	VWR
Test tubes (12x75 mm, 5ml) with closures, sterile, polypropylene	VWR
Test tube racks	VWR
Nitrile eExam gloves (purple) size small, medium and large	Safeskin
Disopsable spreaders (T-Spatel), sterile	VWR
Cotton tipped applicators	VWR
Inoculating Turntable	VWR
Piped-aid	Intrega
Quebec colony counter	Stuart
Vortex mixer	IKA
Insulated cooler ( Kühltasche)	VWR
Freezer packs (Kühlpads)	VWR
Saline tubes (5 ml)	Oxoid
0,5 MCFarland Standard (1,5 X 10 <sup>8</sup> )	Oxoid
Single Disk Dispenser	Oxoid
Brutschrank, 35 +/- 2°C	Heraeus
Brutschrank, 33-35°C	Heraeus
Kühlschrank	Kirsch
Rapid Detector for S. aureus + supplementary detector-material including nasal swabs	

## 2.2 Verbrauchsmaterialien, Nährmedien, Bakterienstämme

Folgende Verbrauchsmaterialien, Nährmedien und Bakterienstämme wurden in der vorliegenden Studie verwendet.

Phosphate Buffered Saline, pH 7,5 (pre-filled 0,9 ml tubes, sterile)	Hardy Diagnostics
Phosphate Buffered Saline, pH 7,5 (100 ml bottle, sterile)	Hardy Diagnostics
CHROMagar™ <i>Staphylococcus aureus</i> (SA)	Hy Laboratories
Trypticase Soy Agar with 5% Sheep Blood	Oxoid
BBL™ coagulase plasma	BBL
Brain Heart Infusion Broth (10 ml)	Oxoid
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC #25923	Institut für Mikrobiologie, UKM Münster
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC #12228	Institut für Mikrobiologie, UKM Münster
Mueller-Hinton Agar prepared plates	Oxoid
Sterile Water	LiChrosolve, Merck
Cefoxitin discs, 30 mcg	Oxoid

### 2.2.1 CHROMagar-*Staphylococcus aureus*

CHROMagar-*Staphylococcus aureus* (CHROMagar-SA) ist ein selektives chromogenes Kulturmedium für die Detektion von *S. aureus*. *S. aureus*-Kolonien wachsen auf ihm als zwei bis drei Millimeter große, mauve Kolonien mit einem matten Hof nach 18- bis 24-stündiger Inkubationszeit. Kolonien der „Small-colony variants“ messen einen halben bis einen Millimeter (40). Andere Keime werden inhibiert oder wachsen als andersfarbige Kolonien. Nach 48-stündiger Bebrütung weist CHROMagar-SA eine Sensitivität von 95,5 bis 99,5 Prozent und eine Spezifität von 89,4 bis 100 Prozent auf und ist somit allen anderen Kulturmedien überlegen (21, 38, 40, 47, 106). *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* und *Corynebacterium species* können in seltenen Fällen mit einer *S. aureus*-ähnlichen Koloniemorphologie wachsen, jedoch können sie durch eine Koagulasetestung von *S. aureus* differenziert werden.

### **3. Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Studie zur Untersuchung der Prävalenz, der Einfluss- und Risikofaktoren und der Keimzahldichte der nasalen *S. aureus*-Besiedlung sowie zur Evaluierung eines neuen *S. aureus* (SA)-Schnelldetektors. Das Patientenkollektiv entstammte der THG-Chirurgie des Universitätsklinikums Münster. Eine Randomisierung erfolgte bei der Zuweisung der Nasenabstriche auf die angewandten mikrobiologischen Methoden (quantitative Keimzahlbestimmung und Schnelldetektor-Messung versus semi-quantitative Keimzahlbestimmung). Die Studiendauer betrug 3 Monate (06.12.2006 bis 06.03.2007). Alle in diesem Zeitraum elektiv aufgenommenen Patienten der THG-Chirurgie wurden nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung unmittelbar bei stationärer Aufnahme mittels zweier Abstriche bezüglich einer nasalen *S. aureus*-Kolonisation untersucht. Im Labor wurden die Abstriche durch herkömmliche quantitative und semi-quantitative Kulturverfahren sowie durch eine Schnelldetektor-Messung auf das Vorhandensein von *S. aureus* untersucht. Ebenso wurden Daten wie Alter und Geschlecht, Risikofaktoren wie liegende Katheter, Immunsuppression und chronische Erkrankungen sowie Einflussfaktoren wie vorangegangene Antibiotika-Therapie standardisiert mittels Fragebogen dokumentiert.

Die Durchführung dieser Studie wurde im Rahmen der Multicenterstudie „Multi-Center Clinical Performance Evaluation of a Rapid In Vitro Diagnostic Device for Direct Detection of Staphylococcus aureus Nasal Colonisation: Comparative Analysis to Culture Screening Methods“ durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt (Aktenzeichen 2006-314-f-M).

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Nur elektive und stationäre Aufnahmen, nicht aber Notfälle oder ambulante Aufnahmen wurden berücksichtigt. Die Patienten mussten mobil (eigenständiges Laufen oder aber Laufen mit Hilfe eines Gehstockes oder einer anderen Gehhilfe oder

eigenständige Mobilität im Rollstuhl) und durften nicht bettlägerig sein. Nur Patienten, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen und in das Studienprotokoll schriftlich einwilligten sowie relevante persönliche und gesundheitsbezogene Daten und Einfluss- sowie Risikofaktoren dokumentieren lassen wollten, wurden in die Studie aufgenommen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme nasal mit einer Mupirocin enthaltenden Salbe behandelt worden waren. Ebenso wurden Patienten nicht in die Studie aufgenommen, bei denen ein Nasenabstrich aufgrund anatomischer, medizinischer oder anderer Gründe nicht möglich war (Nasentrauma, Nasensonde, Nasenpiercing, CPAP-Beatmung usw.).

### **3.3 Dokumentation und erhobene Daten**

Alle Daten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben. Folgendes wurde erfasst und dokumentiert.

#### **3.3.1 Persönliche Daten und Einflussfaktoren**

Alter

Geschlecht

Größe

Gewicht

Tierkontakt(e)

Rauchgewohnheiten (1-10/11-20/>20 Zigaretten pro Tag)

Aufnahme/Verlegung von zu Hause/Pflege- o. Seniorenheim/Krankenhaus

#### **3.3.2 Gesundheitsbezogene Daten und Risikofaktoren**

Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate/5 Jahre

MRSA-Anamnese

Dialyse

Intravasale Katheter

Diabetes mellitus

Leberversagen

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Apoplex

Chronische Hauterkrankungen

Chronische Wunde/Ulcus

Sonstige chronische Infektionen

Systemische Antibiotikagabe (mit Zeitangabe)

Lokale Antibiotika-/Antiseptikagabe im Nasenbereich (mit Zeitangabe)

### **3.4 Materialentnahme**

Die Materialentnahme mittels zweifachen Nasenabstrichs erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Auf diese Weise sollten Entnahmeunterschiede vermieden und die inter- und intraindividuelle Variabilität der Entnahmeergebnisse minimiert werden. Jeder Nasenabstrichtupfer wurde hintereinander in jeweils beide Nasenlöcher (rechts/links) eingeführt und es wurden anschließend jeweils zwei volle Umdrehungen des Tupfers durchgeführt. Dabei wurde der Tupfer circa einen Zentimeter oberhalb der Nasenöffnung Richtung Apex im Vestibulum an dem Septum nasi angelegt, um so die Entnahme am Ort der häufigsten *S. aureus*-Kolonisation vorzunehmen (65). Beide Abstrichtupfer wurden direkt nach Entnahme und Beschriftung (Datum, Entnahmezeit, Patientenummer und Nummer der Entnahmereihenfolge) gekühlt in einer isolierten Transporttasche bis zur Weiterverarbeitung gelagert. Sie wurden erst 15 Minuten (und nicht länger als 20 (erste Gruppe, s.u.) beziehungsweise 30 Minuten (zweite Gruppe, s.u.)) vor mikrobiologischer Untersuchung der Kühltasche entnommen, um Raumtemperatur annehmen zu können. Die Weiterverarbeitung der einzelnen Abstriche erfolgte ohne zeitliche Unterbrechung bis zum Abschluss aller drei Keimzahlbestimmungsmethoden und war spätestens innerhalb von sechs Stunden nach Entnahme abgeschlossen.

### **3.5 Randomisierung**

Die Datenerhebung und Probenentnahme wurden in dieser Studie nicht verblindet und nicht randomisiert durchgeführt. Die beiden Abstrichtupfer der Studienteilnehmer wurden hingegen vor der Weiterverarbeitung verblindet und randomisiert in zwei Gruppen den verschiedenen Untersuchungsmethoden zugeordnet.

Randomisierung ist definiert als eine strikte Zufallszuteilung zu einer Prüf- oder Kontrollgruppe zur „Ausschaltung von systematischen Fehlern oder Einflüssen für die statistische Auswertung“ (16). Verwendet wurden zuvor erstellte, dem Untersucher nicht bekannte, in Umschlägen mit fortlaufenden Patientennummern verschlossene Kärtchen, die beide Abstrichtupfer (erster und zweiter Abstrich) jedes Patienten auf die Gruppen 1 und 2 zufällig verteilte, so dass von jedem Patienten jeweils ein Abstrich beiden Gruppen zugeordnet war. Mit den Abstrichen der ersten Gruppe wurden die kulturelle quantitative Keimzahlbestimmung und die Keimzahlmessung mittels SA-Schnelldetektors durchgeführt. Die Abstriche der zweiten Gruppe wurden mit der kulturellen semiquantitativen Keimzahlbestimmung weiterverarbeitet.

### **3.6 Mikrobiologische Untersuchungen**

#### **3.6.1 Quantitative Keimzahlbestimmung**

Für diesen Untersuchungsgang wurden die der ersten Gruppe zugeordneten Abstrichtupfer verwendet. Der Tupfer wurde in 650 µl Pufferlösung für 30 Sekunden gevortext. Jeweils 50 µl dieser Suspension wurden mit Hilfe eines T-Spatels und eines „inoculating turntables“ (einer rotierenden Ausstreichhilfe) flächendeckend auf zwei CHROMagar-SA-Platten ausgestrichen. Anschließend wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt, indem weitere 50 µl der Ausgangssuspension in 450 µl Phosphatpufferkochsalzlösung (PBS) suspendiert wurden. Davon wurden wiederum 100 µl in weitere 900 µl PBS gegeben. Auf diese Weise wurden noch zwei weitere Verdünnungen hergestellt, so dass insgesamt fünf verschiedene Verdünnungen vorlagen. Von diesen Verdünnungen wurden jeweils 100 µl in gleicher Weise wie die Ausgangsverdünnung auf jeweils zwei CHROMagar-SA-Platten ausgestrichen. Somit wurden pro Nasenabstrich insgesamt fünf Verdünnungen auf insgesamt 10 CHROMagar-SA-Platten aufgetragen und bei 35 +/- 2°C aerob und in Dunkelheit für 40 bis 48 Stunden inkubiert. Die typischen mauven *S. aureus*-Kolonien wurden anschließend auf jeder einzelnen Platte ausgezählt und ihre genaue Anzahl dokumentiert. Waren die Platten so stark bewachsen, dass durch Verschmelzung der Kolonien kein sicheres Auszählen mehr möglich war, so wurde auch dies dokumentiert und die Kolonien nicht ausgezählt. Auch wurde ab einer Anzahl von 300 Kolonien pro Platte das Auszählen beendet und das Ergebnis als „> 300“ notiert.

### **3.6.2 *S. aureus* (SA)-Schnelldetektor**

Der getestete SA-Schnelldetektor ist ein (noch) nicht auf dem Markt befindlicher immunchromatographisch arbeitender Fluorometer zur schnellen, quantitativen Keimzahlbestimmung von *S. aureus*. Es besteht aus einem Lesegerät und dazugehörigen Testmodulen zum Einmalgebrauch. Die zu untersuchende Substanz wird in das Testmodul gegeben und anschließend in das Lesegerät inseriert. Durch Kapillarkraft wird die Probe entlang einer Membran an einem Teststreifen aufgesogen, interagiert mit den dort befindlichen, mobilen, fluoreszenzmarkierten Antikörpern und wird zu Antigen-Antikörper-Komplexen gebunden. Dies geschieht in einer Detektions- und in einer Eichzone des Teststreifens. Die absoluten Konzentrationen der Antigen-Antikörper-Komplexe beider Zonen werden vom Lesegerät erfasst und in Form einer Ratio als Ergebnis angezeigt. Das Gerät erkennt laut Herstellerangaben nur diejenigen Proben als positiv, die von Abstrichtupfern mit mindestens 5000 Kolonien-bildenden Einheiten (KBE) stammen. Das Vorhandensein von *S. aureus* ab 5000 KBE in der Nase kann mittels dieses Gerätes innerhalb von 15 bis 30 Minuten detektiert werden. Die Materialaufarbeitung ist einfach und schnell. Die im Nasenabstrich enthaltenen Keime werden in einer im Abstrichtupfer enthaltenen wässrigen Lösung suspendiert und anschließend mit drei weiteren Substanzen in einer bestimmten Reihenfolge vermischt. Die Zusammensetzung sämtlicher Substanzen und Materialien ist nur dem Hersteller bekannt. Nicht unterschieden werden Methicillin-sensible und Methicillin-resistente Stämme.

### **3.6.3 Semiquantitative Keimzahlbestimmung**

Für diesen Untersuchungsgang wurden die der zweiten Gruppe zugeordneten Abstrichtupfer verwendet. Eine CHROMagar-SA-Platte wurde (virtuell) in Quadranten eingeteilt. Mit der Abstrichtupferspitze wurde zunächst fünf Mal in der Mitte des ersten Quadranten auf ungefähr der Fläche eines 50 Cent-Stückes auf den Chromagar getippt, um auch die an der Abstrichtupferspitze befindlichen Keime zu kultivieren. Dann wurde der erste Quadrant vollständig mit dem Abstrichtupfer ausgestrichen, indem der Tupfer sechs Mal unter Drehung um die eigene Achse über die Fläche gezogen wurde. Anschließend wurde eine sterile Öse, ausgehend vom zweiten Quadranten, vier Mal in den ersten Quadranten und wieder zurück in die erste Hälfte des zweiten Quadranten

gezogen und dann weitere vier Mal in der zweiten, noch nicht inokulierten Hälfte des zweiten Quadranten ausgestrichen. Wie mit dem zweiten Quadranten, so wurde nachfolgend auch mit dem dritten und vierten Quadranten verfahren. Die Öse wurde dabei beibehalten und jeweils mit der gleichen Seite benutzt. So wurde eine semiquantitative Verdünnung auf dem Kulturmedium hergestellt. Auch diese Platten wurden bei 35 +/- 2°C aerob und in Dunkelheit für 40 bis 48 Stunden inkubiert. Die Bewertung der Platten erfolgte auf einer Skala von 0 (kein Wachstum) bis 4 (Wachstum in allen vier Quadranten). Das Wachstum in einem Quadranten wurde für positiv befunden, wenn in ihm mindestens eine Kolonie wuchs, die die für *S. aureus* typische Morphologie aufwies. Die Quadranten wurden nur bis zum letzten durchgängigen Wachstum gezählt. Wuchs *S. aureus* zum Beispiel im ersten und dritten Quadranten, nicht aber im zweiten, erfolgte die Bewertung „1“.

#### **3.6.4 Plasma-Koagulase-Nachweis**

Mit dem Plasma-Koagulase-Nachweis wurde bestätigt, dass es sich bei den putativen, auf den CHROMagar-SA-Platten mauve wachsenden *S. aureus*-Kolonien tatsächlich um Keime der Spezies *Staphylococcus aureus* handelte. Eine für *S. aureus* typische, gut isolierte Kolonie pro für positiv befundenem Abstrich wurde von einer CHROMagar-Platte der quantitativen Keimzahlbestimmung im Dreiösenausstrich auf Schafblutagar-Platten überimpft und für 18 bis 24 Stunden aerob bei 35 +/- 2°C inkubiert. Von der Schafblutagarplatte wurden weitere ein bis drei typische, gut isolierte Kolonien in 10 ml „Brain Heart Infusion Broth“ subkultiviert und diese mit lose aufsitzenden Kappen ebenfalls aerob bei 35 +/- 2°C für weitere 18 bis 24 Stunden bebrütet. Von dieser Bakteriensuspension wurden schließlich 0,05 ml in 0,5 ml Kaninchenplasma nach Herstelleranleitung überimpft. Das beimpfte Kaninchenplasma wurde im Wasserbad bei 35 bis 37°C für vier bis sechs Stunden inkubiert und nach Ablauf dieser Zeit auf Verklumpungen hin untersucht. Lag eine Verklumpung vor, so zeigte sie eine Produktion von freier Koagulase an und bestätigte somit das Vorliegen von *S. aureus*. War nach sechs Stunden noch keine Verklumpung zu beobachten, so wurde die Inkubation der entsprechenden Proben auf bis zu 24 Stunden ausgeweitet. Bis zu diesem Zeitraum wurde eine Verklumpung als positiv bewertet, alle anderen Proben jedoch als



negativ. Eine Positiv- und Negativkontrolle mit *S. aureus* ATCC#25923 und *S. epidermidis* ATCC#12228 wurden jeweils mitgeführt.

### **3.6.5 Methicillin-Resistenz-Testung**

Für die Methicillin-Resistenz-Testung durch den Blättchendiffusionstest wurden Kolonien der zum Koagulasenachweis beimpften Schafblutagar-Platten verwendet. In 0,9 ml steriler Phosphat-Puffer-Kochsalzlösung wurde eine Bakteriensuspension hergestellt, die einem 0,5 McFarland Standard ( $\sim 1,5 \times 10^8$  kolonieformende Einheiten/ml) entsprach. Ein industriell gefertigter 0,5 McFarland Standard zum optischen Vergleich lag vor. Mit einem Wattetupfer wurde diese Bakteriensuspension flächendeckend auf einer Mueller-Hinton-Agar-Platte ausplattiert. Dazu wurde der Wattetupfer flächig über die gesamte Agaroberfläche geführt und dieser Vorgang zweimal nach Rotation der Platte um jeweils  $60^\circ$  wiederholt. Anschließend wurde ein Cefoxitin-Blättchen mittig auf den Agar aufgetragen und die Platte aerob bei  $33^\circ\text{C}$  bis  $35^\circ\text{C}$  für 24 Stunden bebrütet. Nach diesem Zeitraum wurden die Mueller-Hinton-Agar-Platten auf die Existenz eines Wachstumsinhibitionshofes um das Blättchen herum überprüft und dessen Durchmesser in mm ausgemessen. Der Hemmhof kommt durch Diffusion des Cefoxitin aus dem Blättchen in den Agar zustande und ist durch eine gleichmäßig zirkuläre Form auf einem ansonsten konfluierend wachsenden Bakterienrasen zu erkennen. Der Durchmesser des Hemmhofs korreliert mit dem Ausmaß der Empfindlichkeit des Bakteriums gegenüber Cefoxitin. Hemmhöfe bis einschließlich 19 mm Durchmesser wurden als „Meticillin-Resistenz“ (positiv), Hemmhöfe ab einschließlich 20 mm als „Methicillin-Sensibilität“ (negativ) gewertet. Eine Negativkontrolle mittels *S. aureus* ATCC#25923 wurde mitgeführt.

### **3.7 Statistische Methoden**

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software SPSS 16.0. Ein grenzwertig signifikantes Testergebnis wurde bei einem p-Wert von kleiner als 0,1, ein signifikantes Testergebnis bei einem p-Wert von kleiner als 0,05 und ein hochsignifikantes Testergebnis bei einem p-Wert von kleiner als 0,01 angenommen. Für den Vergleich der Einfluss- und Risikofaktoren mit einer *S. aureus*-Kolonisation und der Keimzahl wurde je nach erwarteten Häufigkeiten der Chi-Quadrat- oder der Fisher Exact-Test

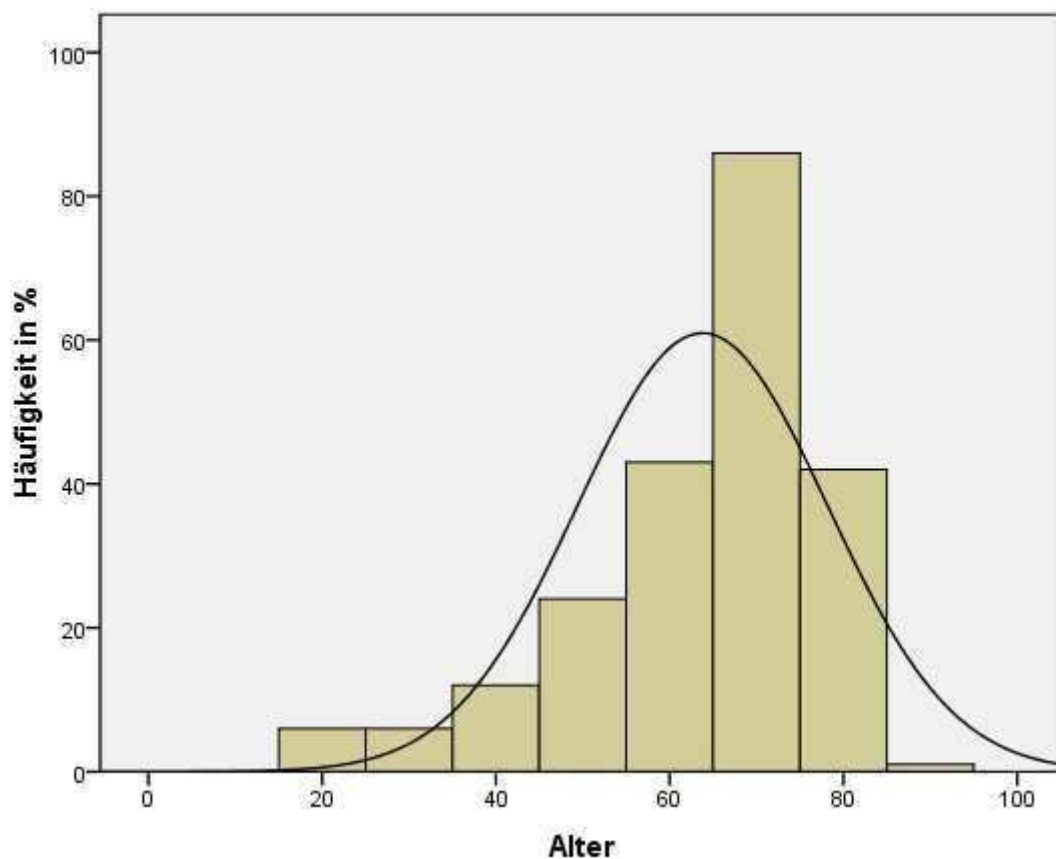
angewandt. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des *S. aureus*-Schnelldetektors wurden mit dem Yates-korrigierten Chi-Quadrat-Test evaluiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs

Während der dreimonatigen Studienlaufzeit wurden 220 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten kardiopulmonale Erkrankungen und wurden für eine Operation aus dem Bereich der Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie stationär aufgenommen. Das Patientenkollektiv bestand zu 70,9 Prozent (156 Patienten) aus männlichen und zu 29,1 Prozent (64 Patienten) aus weiblichen Studienteilnehmern. Das durchschnittliche Alter lag bei 64 Jahren. 81 Prozent (178 Patienten) aller Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste Patient 87 Jahre alt.

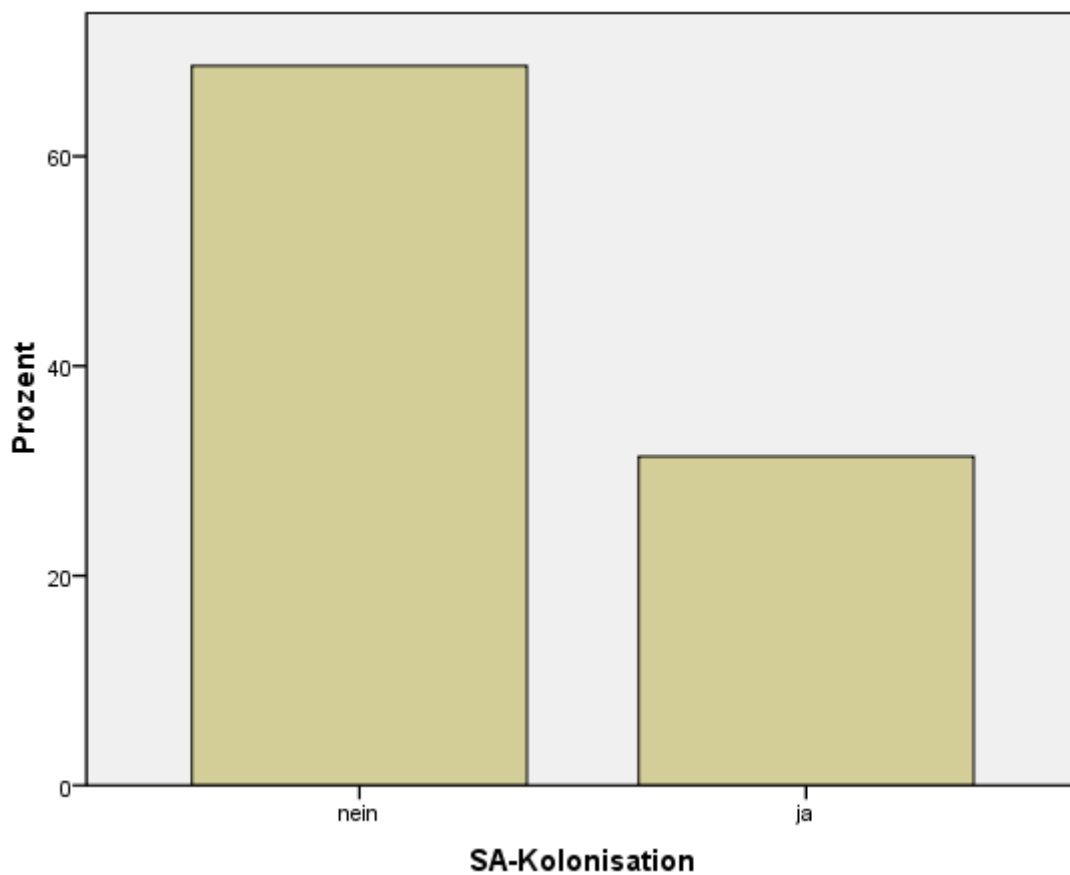
**Diagramm 1:** Prozentuale Häufigkeit der klassierten Altersgruppen mit Normalverteilungskurve



## 4.2 Häufigkeit der nasalen *S. aureus*-Kolonisation

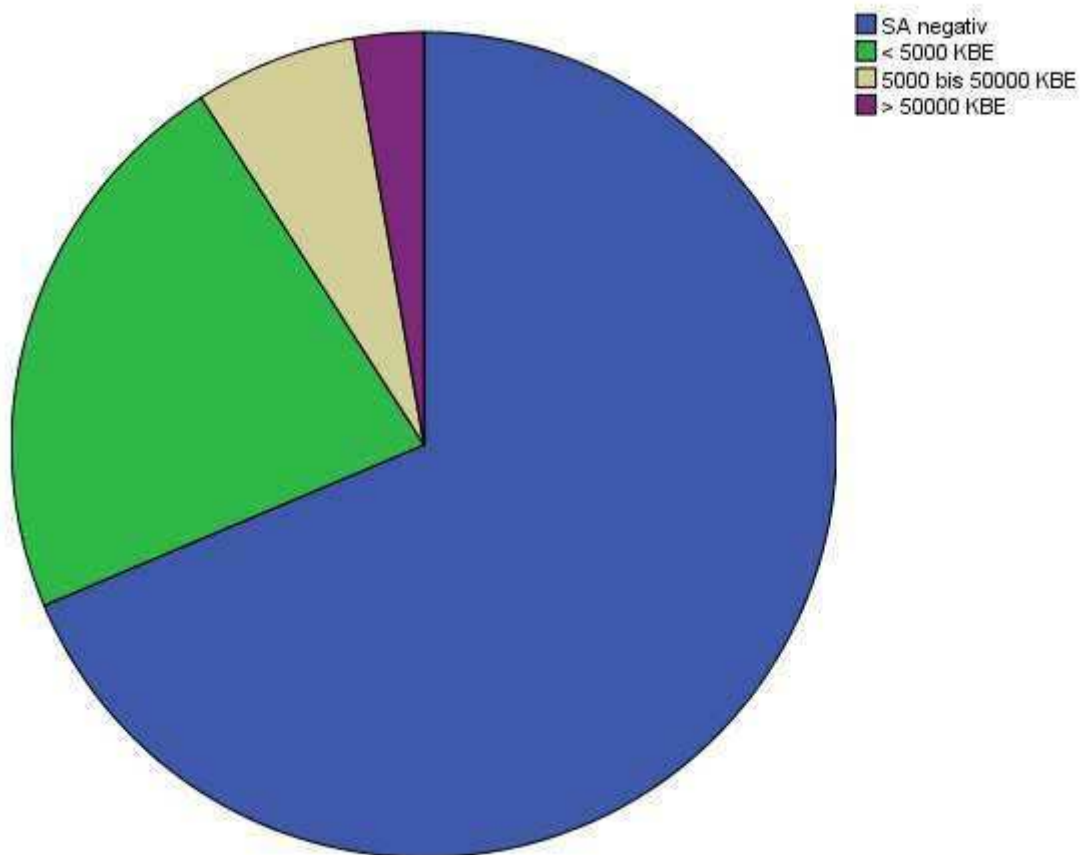
Eine nasale Besiedlung mit *S. aureus* konnte bei 69 von 220 Patienten durch die quantitativen und semiquantitativen Kulturverfahren gefunden werden. Die Trägerrate lag somit bei 31,4 Prozent. 68,6 Prozent (151 Patienten) der Studienteilnehmer waren keine *S. aureus*-Träger.

**Diagramm 1:** Häufigkeit der nasalen *S. aureus*-Kolonisation der 220 Patienten



Die Keimzahlbestimmung ergab, dass 49 (71%) von 69 *S. aureus*-Trägern Keimzahlen von weniger als 5000 Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) pro Abstrich aufwiesen, wohingegen bei nur 20 Trägern (29%) 5000 KBE und mehr nachgewiesen werden konnten. Davon waren 14 Patienten (20,3%) Träger von 5000 bis 50.000 KBE und 6 Patienten (8,7 Prozent) Träger mit hohen Keimzahlen von mehr als 50.000 KBE. Die niedrigste Keimzahl lag bei 7, die höchste bei 172.250 KBE. Im Durchschnitt waren die *S. aureus*-Träger mit 12.312 KBE besiedelt.

**Diagramm 2:** Keimzahlen der 220 Patienten



Die Häufigkeit der *S. aureus*-Besiedlung bei den Patienten mit den jeweils untersuchten Risikofaktoren und Einflussgrößen ist in den folgenden beiden Abschnitten dargestellt.

### **4.3 Häufigkeit der Risikofaktoren und Einflussgrößen für eine *S. aureus*-Kolonisation**

Die mit Abstand häufigste zu einer *S. aureus*-Besiedlung prädisponierende Grunderkrankung war im vorliegenden Patientenkollektiv mit 51 Patienten und 23,2 Prozent der Diabetes mellitus, gefolgt von chronischen Hauterkrankungen und Apoplex (jeweils 20 Patienten, 9,1%). Ein Lebersversagen beziehungsweise das Vorliegen einer HIV/Aids-Infektion wurden in keinem Fragebogen dokumentiert. Bei 154 Patienten (70%) wurde der Risikofaktor HIV/Aids als „unbekannt“ notiert. Häufige mögliche Einflussfaktoren waren regelmäßiger Tierkontakt (96 Patienten, 43,6%), Übergewicht (48 Patienten, 21,8%) und das Liegen eines intravaskulären Katheters (37 Patienten, 16,8%). Der hohe Anteil an Patienten mit vorangegangenen Krankenhausaufenthalten und Operationen kam vor allem durch die aktuellen, zur Einweisung führenden, speziellen Erkrankungen des vorliegenden Patientenkollektivs zustande. Die Herz- und Lungenerkrankungen bedurften zum überwiegenden Teil einer vorangegangenen stationären Abklärung und oft auch eines Eingriffes in Form einer Herzkatheteruntersuchung, die in dieser Studie wegen ihres invasiven Charakters als Operation gewertet wurde. So hatten 189 Patienten (85,9%) innerhalb der letzten fünf Jahre eine Operation erfahren und 203 Patienten (92,3%) waren innerhalb dieses Zeitraumes, 176 Patienten (80%) sogar innerhalb der letzten sechs Monate, in stationärer Behandlung gewesen.

Die Kolonisationsrate mit *S. aureus* war am höchsten in der Gruppe der Patienten mit chronischen Hauterkrankungen (12 Patienten, 60%), regelmäßigem Nasenspray- oder Nasengelgebrauch (7 Patienten, 50%), Apoplex in der Vorgeschichte (8 Patienten, 40%) sowie chronischer Rhinitis (2 Patienten, 40%). Die niedrigsten Kolonisationsraten wurden bei Patienten mit aktueller Antibiotikatherapie (2 Patienten, 12,5%), regelmäßigem Kontakt zu Pferden (1 Patient, 14,3%), Sinusitis (1 Patient, 16,7%) und Rauchern (5 Patienten, 21,7%) gefunden. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse detailliert zusammen.

**Tab. 1:** Dokumentierte Risikofaktoren und mögliche Einflussgrößen, deren Prävalenz im vorliegenden Patientenkollektiv und der jeweilige Prozentsatz der nasalen *S. aureus*-Kolonisation

Risikofaktor/Einflussgröße	Prävalenz: % (absolut)	SA-Kolonisation: % (abs.)
Diabetes mellitus	23,2 (51)	35,3 (18)
Dialyse	1,8 (4)	25,0 (1)
Chronische Hauterkrankungen	9,1 (20)	60,0 (12)
Chronische Wunde/Ulcus	3,6 (8)	37,5 (3)
Katheter	16,8 (37)	27,0 (10)
Apoplex	9,1 (20)	40,0 (8)
Leberversagen	0	0
HIV/Aids	0 <sup>(1)</sup>	0
Nasenspray oder –gel (regelm. Gebrauch)	6,4 (14)	50,0 (7)
Einweisung aus peripherem Krankenhaus	15 <sup>(2)</sup> (33)	33,3 (11)
Krankenhausaufenthalt letzte 6 Monate	80 (176)	32,4 (57)
letzte 5 Jahre	92,3 (203)	30,0 (61)
Operation (letzte 5 Jahre)	85,9 <sup>(3)</sup> (189)	29,6 (56)
Rhinitis	10 (22)	31,8 (7)
Akute Rhinitis	7,7 (17)	29,4 (5)
Chron. Rhinitis	2,3 (5)	40,0 (2)
Sinusitis	2,7 (6)	16,7 (1)
Akute Sinusitis	1,8 (4)	25,0 (1)
Chron. Sinusitis	0,9 (2)	0
Übergewicht (BMI $\geq$ 30)	21,8 (48)	35,4 (17)
Raucher	10,5 (23)	21,7 (5)
1-10 Zig./d	3,6 (8)	0
11-20 Zig./d	4,1 (9)	33,3 (3)
> 20 Zig./d	2,7 (6)	33,3 (2)

Tierkontakt	43,6	(96)	30,2	(29)
Schweine	0,9 <sup>(4)</sup>	(2)	50,0	(1)
Pferde	3,2 <sup>(5)</sup>	(7)	14,3	(1)
Antibiotikatherapie	7,3	(16)	12,5	(2)
Männer	70,9	(156)	34,0	(53)

<sup>1</sup> unbekannt bei 70% (154)

<sup>2</sup> unbekannt bei 2,7% (6)

<sup>3</sup> unbekannt bei 0,5% (1)

<sup>4</sup> unbekannt bei 0,5% (1)

<sup>5</sup> unbekannt bei 0,9% (2)

#### 4.4 Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)-Stämme

In der vorliegenden Studie konnte nur ein Patient mit einem MRSA identifiziert werden (0,5%). Es handelte sich um einen 68jährigen Diabetiker mit einem BMI von 27 kg/m<sup>2</sup>, der in den letzten sechs Monaten mindestens ein Mal hospitalisiert war und in den letzten fünf Jahren operiert worden ist. Er war zum Zeitpunkt des Nasenabstriches seit einer Woche ehemaliger Raucher von bis zu 20 Zigaretten pro Tag und arbeitete auf einem Bauernhof mit Schweinen. Andere potentielle Risikofaktoren und Einflussgrößen für eine *S. aureus*-Besiedlung waren nicht vorhanden. Er wies eine relativ geringe Keimzahl von 133 KBE pro Nasenabstrich auf und wurde von dem SA-Schnelldetektor nicht als *S. aureus*-Träger erkannt.

Ein weiterer Studienteilnehmer gab an, schon einmal mit einem MRSA infiziert oder kolonisiert gewesen zu sein. Bei diesem Patienten konnte in dieser Studie kein *S. aureus* isoliert werden. Weitere zwei Patienten gaben an, schon einmal im Krankenhaus wegen eines multiresistenten Keimes isoliert worden zu sein, konnten jedoch nicht mehr angeben, welcher Keim bei ihnen nachgewiesen worden war. Einer von den beiden hatte eine nasale *S. aureus*-Besiedlung von 20 KBE pro Abstrich, der andere war kein *S. aureus*-Träger.

Angesichts der geringen Fallzahlen von MRSA-Trägern oder ehemaligen MRSA-Trägern wird der Faktor „MRSA“ nur in diesem Abschnitt besprochen und findet in den weiteren Auswertungen keine gesonderte Aufmerksamkeit mehr.



#### 4.5 Vergleich der Risikofaktoren und Einflussgrößen mit der nasalen *S. aureus*-Besiedlung

Das Vorliegen der einzelnen Risikofaktoren und Einflussgrößen und die jeweiligen Raten der nasalen *S. aureus*-Besiedlung wurden mit Hilfe von Kreuztabellen mit den Raten der den entsprechenden Faktor nicht aufweisenden Patienten verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

##### 4.5.1 Diabetes mellitus

In der Kreuztabelle 1 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „Diabetes mellitus“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. 18 Patienten (35,3%) hatten sowohl Diabetes mellitus als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 51 Patienten (30,2%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Diabetes mellitus. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,49 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 1:** Diabetes mellitus und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Diabetes mellitus	nein	Anzahl	118	51	169	0,49
			69,8%	30,2%	100,0%	
	ja	Anzahl	33	18	51	
		64,7%	35,3%	100,0%		
Gesamt	Anzahl	151	69	220		
		68,6%	31,4%	100,0%		

In der folgenden Kreuztabelle 2 wurde die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst die Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst die Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Unter den Diabetikern hatten zwar mehr Patienten eine Keimzahl von weniger als 5000 KBE (14 Patienten, 27,5%) als unter den Nichtdiabetikern (35 Patienten, 20,7%), jedoch verhielt es sich umgekehrt, wurden Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr betrachtet. Hier wiesen nur vier Diabetiker (7,8%) diese höheren Keimzahlen auf, gegenüber 16 Nichtdiabetikern (9,5%). Auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,588 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 2:** Diabetes mellitus und Keimzahl (3 Gruppen)

			Keimzahl				p
			SA negativ	< 5000 KBE	=/>5000 KBE	Gesamt	$\chi^2$
Diabetes mellitus	nein	Anzahl	118	35	16	169	0,588
			69,8%	20,7%	9,5%	100,0%	
	ja	Anzahl	33	14	4	51	
			64,7%	27,5%	7,8%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220	
			68,6%	22,3%	9,1%	100,0%	

Kreuztabelle 3 vergleicht nochmals den Risikofaktor „Diabetes mellitus“ und die Keimzahl der nasalen *S. aureus*-Besiedlung. Diesmal wurde die Keimzahl jedoch um eine vierte Gruppe erweitert, indem von der vormalig dritten Gruppe eine weitere Gruppe mit Keimzahlen über 50.000 KBE abgegrenzt wurde. Nur ein Diabetiker (2%) wies diese hohe Keimzahl von über 50.000 KBE auf gegenüber fünf Nichtdiabetikern (3%). Auch in der Gruppe der mittleren Keimzahlen von 5000 bis 50.000 KBE waren die Nichtdiabetiker mit elf Patienten (6,5%) etwas häufiger vertreten als die Diabetiker mit drei Patienten (5,9%). Jedoch sind diese Unterschiede mit einem p-Wert von 0,797 im Fisher Exakt-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 3:** Diabetes mellitus und Keimzahl (4 Gruppen)

			Keimzahl				Gesamt
			SA negativ	< 5000 KBE	5000 bis 50.000 KBE	> 50.000 KBE	
Diabetes mellitus	nein	Anzahl	118	35	11	5	169
			69,8%	20,7%	6,5%	3,0%	100,0%
	ja	Anzahl	33	14	3	1	51
			64,7%	27,5%	5,9%	2,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	14	6	220
			68,6%	22,3%	6,4%	2,7%	100,0%
p	Fisher Exakt		0,797				

#### 4.5.2 Dialyse

In der Kreuztabelle 4 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „Dialyse“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Nur ein Patient (25%) hatte sowohl eine Dialyse-Behandlung als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 68 Patienten (31,5%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Dialyse-Behandlung. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 1 im Fisher Exakt-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 4:** Dialyse und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			P
			nein	ja	Gesamt	Fisher Exakt
Dialyse	nein	Anzahl	148 68,5%	68 31,5%	216 100,0%	1,0
	ja	Anzahl	3 75,0%	1* 25,0%	4 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%	

\* > 50.000 KBE

### 4.5.3 Chronische Hauterkrankungen

In der Kreuztabelle 5 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „chronische Hauterkrankungen“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. 12 Patienten (60%) hatten sowohl eine chronische Hauterkrankung als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 57 Patienten (28,5%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne chronische Hauterkrankung. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,004 im Chi-Quadrat-Test hoch signifikant. Patienten mit chronischen Hauterkrankungen hatten folglich hoch signifikant häufiger eine nasale Besiedlung mit *S. aureus* als solche ohne chronische Hauterkrankungen.

**Kreuztab. 5:** Chronische Hauterkrankungen und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
chronische Hauterkrankung	nein	Anzahl	143	57	200	0,004
			71,5%	28,5%	100,0%	
	ja	Anzahl	8	12	20	
			40,0%	60,0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	

In der folgenden Kreuztabelle 6 wurde die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Koloniebildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Unter den Patienten mit chronischen Hauterkrankungen hatten acht Patienten (40%) eine Keimzahl von weniger als 5000 KBE gegenüber 41 Patienten (20,5%) ohne chronische Hauterkrankungen. Ebenso wiesen unter den Patienten mit chronischen Hauterkrankungen vier Patienten (20%) Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr auf, gegenüber 16 Patienten ohne chronische Hauterkrankungen (9,5%). Auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,013 im Chi-Quadrat-Test signifikant. Patienten mit chronischen Hauterkrankungen haben folglich auch signifikant höhere nasale Keimzahlen von *S. aureus* als Patienten ohne chronische Hauterkrankungen.

**Kreuztab. 6:** Chronische Hauterkrankungen und Keimzahl (3 Gruppen)

			Keimzahl				p
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt	$\chi^2$
chronische Hauterkrankung	nein	Anzahl	143 71,5%	41 20,5%	16 8,0%	200 100,0%	0,013
	ja	Anzahl	8 40,0%	8 40,0%	4 20,0%	20 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	49 22,3%	20 9,1%	220 100,0%	

Kreuztabelle 7 vergleicht nochmals den Risikofaktor „chronische Hauterkrankungen“ und die Keimzahl der nasalen *S. aureus*-Besiedlung. Diesmal wurde die Keimzahl jedoch um eine vierte Gruppe erweitert, indem von der vormalig dritten Gruppe eine weitere Gruppe mit Keimzahlen über 50.000 KBE abgegrenzt wurde. Sechs Patienten ohne chronische Hauterkrankungen (3%) wiesen diese hohe Keimzahl von über 50.000 KBE auf, jedoch kein Patient mit einer chronischen Hauterkrankung (0%). In der Gruppe der mittleren Keimzahlen von 5000 bis 50.000 KBE und den niedrigen Keimzahlen von weniger als 5000 KBE waren die Patienten mit chronischen Hauterkrankungen mit jeweils vier (20%) und acht (40%) Patienten wieder häufiger vertreten als die Patienten ohne chronische Hauterkrankungen mit jeweils zehn (5%) und 41 (21,5%) Patienten. Diese Unterschiede sind mit einem p-Wert von 0,007 im Fisher Exakt-Test wieder hoch signifikant und bestätigen damit noch einmal das vermehrte Auftreten von hohen nasalen Keimzahlen von *S. aureus* bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen.

**Kreuztab. 7:** Chronische Hauterkrankungen und Keimzahl (4 Gruppen)

			Keimzahl				
			SA negativ	< 5000 KBE	5000 bis 50000 KBE	> 50000 KBE	Gesamt
chronische Hauterkrankung	nein	Anzahl	143	41	10	6	200
			71,5%	20,5%	5,0%	3,0%	100,0%
	ja	Anzahl	8	8	4	0	20
			40,0%	40,0%	20,0%	0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	14	6	220
			68,6%	22,3%	6,4%	2,7%	100,0%
p	Fisher Exakt		0,007				

#### 4.5.4 Chronische Wunden und Ulcera

In der Kreuztabelle 8 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „chronische Wunde/Ulcus“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. 3 Patienten (37,5%) hatten sowohl eine chronische Wunde und/oder ein Ulcus als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 66 Patienten (31,1%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne chronische Wunde und/oder Ulcus. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,703 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 8:** Chronische Wunde und/oder Ulcus und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
chronische Wunde/Ulcus	nein	Anzahl	146	66	212	0,703
			68,9%	31,1%	100,0%	
	ja	Anzahl	5	3	8	
			62,5%	37,5%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	



#### 4.5.5 Katheter

In der Kreuztabelle 9 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „Katheter“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Zehn Patienten (27%) hatten sowohl einen Katheter als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 59 Patienten (32,2%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Katheter. Ein Unterschied ist hier mit einem p-Wert von 0,533 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 9:** Katheter und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Katheter	nein	Anzahl	124 67,8%	59 32,2%	183 100,0%	0,533
	ja	Anzahl	27 73,0%	10 27,0%	37 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%	

In Kreuztabelle 10 wurde die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst die Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Koloniebildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst die Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Unter den Patienten mit Katheter hatten sieben Patienten (18,9%) eine Keimzahl von weniger als 5000 KBE gegenüber 42 Patienten (23%) ohne Katheter. Ebenso wiesen unter den Patienten mit Katheter drei Patienten (8,1%) Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr auf, gegenüber 17 Patienten ohne Katheter (9,3%). Auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,821 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 10:** Katheter und Keimzahl (3 Gruppen)

			Keimzahl				p
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt	$\chi^2$
Katheter	nein	Anzahl	124 67,8%	42 23,0%	17 9,3%	183 100,0%	0,821
	ja	Anzahl	27 73,0%	7 18,9%	3* 8,1%	37 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	49 22,3%	20 9,1%	220 100,0%	

\* davon 1 Patient > 50.000 KBE

#### 4.5.6 Apoplex

In der Kreuztabelle 11 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Risikofaktors „Apoplex“ in der Vorgeschichte und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Mit acht Patienten (40%) gab es prozentual mehr Patienten, die sowohl einen Apoplex als auch eine *S. aureus*-Kolonisation aufwiesen als Patienten mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Apoplex (51 Patienten, 30,2%). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,383 im Chi-Quadrat-Test jedoch nicht signifikant.

**Kreuztab. 11:** Apoplex und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Apoplex	nein	Anzahl	139	61	200	0,383
			69,5%	30,5%	100,0%	
	ja	Anzahl	12	8	20	
			60,0%	40,0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	

In der folgenden Kreuztabelle 12 wurde die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst die Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst die Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Unter den Patienten mit Apoplex hatten sieben Patienten (35%) eine Keimzahl von weniger als 5000 KBE gegenüber 42 Patienten (21%) ohne Apoplex. Dahingegen wies unter den Patienten mit Apoplex nur ein Patient (5%) Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr auf, gegenüber 19 Patienten ohne Apoplex (9,5%). Auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,361 im Fisher Exakt-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 12:** Apoplex und Keimzahl (3 Gruppen)

			Keimzahl			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Apoplex	nein	Anzahl	139	42	19	200
			69,5%	21,0%	9,5%	100,0%
	ja	Anzahl	12	7	1*	20
			60,0%	35,0%	5,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220
			68,6%	22,3%	9,1%	100,0%
p	Fisher Exakt		0,361			

\* < 50.000 KBE

#### 4.5.7 Nasenspray und Nasengel

In der Kreuztabelle 13 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Faktors „Nasenspray und/oder Nasengel“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Mit sieben Patienten (50%) gab es prozentual mehr Patienten, die sowohl Nasenspray oder -gel regelmäßig benutzten als auch eine *S. aureus*-Kolonisation vorwiesen als Patienten mit einer *S. aureus*-Kolonisation, die kein Nasenspray oder -gel applizierten (62 Patienten, 30,1%). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,12 im Chi-Quadrat-Test jedoch nicht signifikant.

**Kreuztab. 13:** Nasenspray und/oder Nasengel und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Nasenspray oder -gel	nein	Anzahl	144	62	206	0,12
			69,9%	30,1%	100,0%	
	ja	Anzahl	7	7	14	
			50,0%	50,0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	

Kreuztabelle 14 zeigt die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst die Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst die Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Unter den Patienten, die Nasenspray oder –gel regelmäßig applizierten, hatten sechs Patienten (42,9%) eine Keimzahl von weniger als 5000 KBE gegenüber 43 Patienten (20,9%), die kein Nasenspray oder –gel benutzten. Hingegen wies unter den Patienten mit Nasenspray- oder Nasengel-Benutzung nur ein Patient (7,1%) Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr auf, gegenüber 19 Patienten ohne Nasenspray oder Nasengel-Benutzung (9,2%). Interessanterweise zeigte der Patient, der Nasenspray oder –gel applizierte und Keimzahlen über 5000 KBE aufwies, eine sehr hohe Keimzahl von über 50.000 KBE. Aber auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,153 im Fisher Exakt-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 14:** Nasenspray und/oder Nasengel und Keimzahl (3 Gruppen)

			Keimzahl			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Nasenspray oder -gel	nein	Anzahl	144	43	19	206
			69,9%	20,9%	9,2%	100,0%
	ja	Anzahl	7	6	1*	14
			50,0%	42,9%	7,1%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220
			68,6%	22,3%	9,1%	100,0%
p	Fisher Exakt		0,153			

\* > 50.000 KBE/Abstrich

#### 4.5.8 Einweisung aus peripherem Krankenhaus

In der Kreuztabelle 15 wurde das Patientenkollektiv in Hinblick auf den Risikofaktor „Einweisung aus peripherem Krankenhaus“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Bei 22 Patienten war unbekannt, von wo sie eingewiesen worden waren. Elf Patienten (33,3%) waren aus einem anderen Krankenhaus eingewiesen worden und hatten eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 52 Patienten (31,5%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation, die von zu Hause kamen. Somit gab es fast keinen prozentualen Unterschied bezüglich der *S. aureus*-Besiedlung von Patienten, die aus einem anderen Krankenhaus oder von zu Hause aus eingewiesen worden waren.

**Kreuztab. 15:** Einweisung aus peripherem Krankenhaus und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Einweisung von	zu Hause	Anzahl	113	52	165	0,89
			68,5%	31,5%	100,0%	
	Krankenhaus	Anzahl	22	11	33	
			66,7%	33,3%	100,0%	
	unbekannt	Anzahl	16	6	22	
			72,7%	27,3%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
		%	68,6%	31,4%	100,0%	

#### 4.5.9 Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate und letzten fünf Jahre

In der Kreuztabelle 16 wurde das Patientenkollektiv in Hinblick auf den Risikofaktor „Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. 57 Patienten (32,4%), die innerhalb der letzten sechs Monate mindestens ein Mal hospitalisiert waren, zeigten zugleich eine *S. aureus*-Kolonisation. Demgegenüber sind 12 Patienten (27,3%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation in den letzten sechs Monaten nicht stationär im Krankenhaus gewesen. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,513 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 16:** Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Krankenhausaufenthalt (letzte 6 Monate)	nein	Anzahl	32 72,7%	12 27,3%	44 100,0%
	ja	Anzahl	119 67,6%	57 32,4%	176 100,0%
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%
p	$\chi^2$	0,513			



Kreuztabelle 17 zeigt das Patientenkollektiv in Hinblick auf den Faktor „Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten fünf Jahre“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl. 61 Patienten (30%) waren innerhalb der letzten fünf Jahre mindestens ein Mal hospitalisiert gewesen und hatten eine *S. aureus*-Kolonisation. Hingegen sind acht Patienten (47,1%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation in den letzten fünf Jahren nicht stationär im Krankenhaus gewesen. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,147 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 17:** Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 5 Jahre und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Krankenhausaufenthalt (letzte 5 Jahre)	nein	Anzahl	9	8	17
			52,9%	47,1%	100,0%
	ja	Anzahl	142	61	203
			70,0%	30,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	69	220
			68,6%	31,4%	100,0%
p	$\chi^2$		0,147		

#### 4.5.10 Operation innerhalb der letzten fünf Jahre

In der Kreuztabelle 18 wurde das Patientenkollektiv in Hinblick auf den Faktor „Operation innerhalb der letzten fünf Jahre“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Bei einem *S. aureus*-negativen Patienten war unbekannt, ob er sich in den letzten fünf Jahren einer Operation unterzogen hatte. 56 Patienten (29,6%) sind sowohl innerhalb der letzten fünf Jahre mindestens ein Mal operiert worden als auch hatten sie eine *S. aureus*-Kolonisation. Demgegenüber gab es 13 Patienten (43,3%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation, die in den letzten fünf Jahren nicht operiert worden sind. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,257 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 18:** Operation innerhalb der letzten fünf Jahre und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
OP (letzte 5 Jahre)	nein	Anzahl	17	13	30	0,257
			56,7%	43,3%	100,0%	
	ja	Anzahl	133	56	189	
			70,4%	29,6%	100,0%	
	unbekannt	Anzahl	1	0	1	
			100,0%	0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
		%	68,6%	31,4%	100,0%	

#### 4.5.11 Rhinitis und Sinusitis

In der Kreuztabelle 19 wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Faktors „Rhinitis“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Sieben Patienten (31,8%) hatten sowohl Rhinitis als auch eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 62 Patienten (31,3%) mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Rhinitis. Somit gab es nahezu keinen Unterschied bezüglich der *S. aureus*-Besiedlung bei Patienten mit oder ohne Rhinitis.

**Kreuztab. 19:** Rhinitis und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			P
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Rhinitis	nein	Anzahl	136	62	198	0,961
			68,7%	31,3%	100,0%	
	ja	Anzahl	15	7	22	
		68,2%	31,8%	100,0%		
Gesamt	Anzahl	151	69	220		
		68,6%	31,4%	100,0%		

Kreuztabelle 20 zeigt das Patientenkollektiv bezüglich des Faktors „Sinusitis“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl. Mit nur einem Patienten (16,7%) gab es prozentual nur halb so viele Patienten mit Sinusitis und einer *S. aureus*-Kolonisation als Patienten mit einer *S. aureus*-Kolonisation ohne Sinusitis (68 Patienten, 31,8%). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,668 im Fisher Exakt-Test jedoch nicht signifikant.

**Kreuztab. 20:** Sinusitis und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	Fisher Exakt
Sinusitis	nein	Anzahl	146	68	214	0,668
			68,2%	31,8%	100,0%	
	ja	Anzahl	5	1	6	
			83,3%	16,7%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	

#### 4.5.12 Übergewicht

Für die vorliegende Kreuztabelle 21 wurde Übergewicht mit Hilfe des Body-Mass-Indexes als  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  definiert und mit der nasalen *S. aureus*-Kolonisation verglichen. 17 Patienten (35,4%) mit Übergewicht hatten eine *S. aureus*-Besiedlung gegenüber 52 Patienten (30,2%) ohne Übergewicht. Mit einem p-Wert von 0,494 im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied nicht signifikant.

**Kreuztab. 21:** Übergewicht und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
BMI	< 30	Anzahl	120 69,8%	52 30,2%	172 100,0%	0,494
	$\geq 30$	Anzahl	31 64,6%	17 35,4%	48 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%	

#### 4.5.13 Rauchen

In der Kreuztabelle 22 wurde das Patientenkollektiv bezüglich der Einflussgröße „Rauchen“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Mit nur fünf Patienten (21,7%) wiesen prozentual weniger Raucher eine *S. aureus*-Kolonisation auf als Nichtraucher. Unter Letzteren hatten 64 Patienten (32,5%) und damit prozentual mehr Patienten eine *S. aureus*-Kolonisation. Jedoch ist dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,293 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 22:** Rauchen und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Rauchen	Nichtraucher	Anzahl	133 67,5%	64 32,5%	197 100,0%	0,293
	Raucher	Anzahl	18 78,3%	5* 21,7%	23 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%	

\* < 50.000 KBE

Kreuztabelle 23 zeigt die *S. aureus*-Kolonisation eingeteilt in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Patienten ohne *S. aureus*-Kolonisation, die zweite Gruppe umfasst die Patienten mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) und die dritte Gruppe umfasst die Patienten mit höheren Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr. Drei Raucher (13%) hatten höhere Keimzahlen von 5000 KBE oder mehr gegenüber 17 Patienten (8,6%) unter den Nichtrauchern. Umgekehrt verhielt es sich bezüglich der Keimzahlen unter 5000 KBE. Diese wiesen nur zwei Raucher (8,7%) gegenüber 47 Nichtrauchern (23,9%) auf. Aber auch dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,233 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 23:** Rauchen und Keimzahl (3 Gruppen)

		Keimzahl			p		
		SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt	$\chi^2$	
Rauchen	Nichtraucher	Anzahl	133	47	17	197	0,233
			67,5%	23,9%	8,6%	100,0%	
	Raucher	Anzahl	18	2	3	23	
			78,3%	8,7%	13,0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220	
			68,6%	22,3%	9,1%	100,0%	

#### 4.5.14 Tierkontakt

Kreuztabelle 24 zeigt das Patientenkollektiv bezüglich des Einflussfaktors „Tierkontakt“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl. 29 Patienten mit regelmäßigem Tierkontakt (30,2%) hatten eine nasale *S. aureus*-Besiedlung gegenüber 40 Patienten ohne regelmäßigen Tierkontakt (32,3%). Ein prozentualer Unterschied in der *S. aureus*-Besiedlung von Tierbesitzern und jenen, die keinen regelmäßigen Tierkontakt haben, konnte hier demnach nicht festgestellt werden.

**Kreuztab. 24:** Tierkontakt und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Tierkontakt	nein	Anzahl	84 67,7%	40 32,3%	124 100,0%	0,745
	ja	Anzahl	67 69,8%	29 30,2%	96 100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%	



In der folgenden Kreuztabelle 25 wurde speziell der Kontakt zu Pferden betrachtet und mit der nasalen *S. aureus*-Besiedlung verglichen. Nur ein Patient mit regelmäßigem Kontakt zu Pferden (14,3%) hatte eine *S. aureus*-Kolonisation gegenüber 23 Patienten mit regelmäßigem Kontakt zu anderen Tieren (32,2%). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,789 im Fisher-Exakt-Test nicht signifikant.

**Kreuztab. 25:** Pferdekontakt und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	keinen Tierkontakt	Anzahl	84 67,7%	40 32,3%	124 100,0%
	andere Tiere	Anzahl	59 67,8%	28 32,2%	87 100,0%
	Pferde	Anzahl	6 85,7%	1 14,3%	7 100,0%
	unbekannt	Anzahl	2 100,0%	0 0%	2 100,0%
	Gesamt	Anzahl	151 68,6%	69 31,4%	220 100,0%
p	Fisher Exakt		0,789		

#### 4.5.15 Antibiotikatherapie

In der Kreuztabelle 26 wurde das Patientenkollektiv bezüglich der Einflussgröße „Antibiotikatherapie“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung unabhängig von der Keimzahl gegenüber gestellt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Nasenabstriches mit Antibiotika behandelt wurden oder kürzlich (maximal vor einer Woche) eine Antibiotikatherapie beendet hatten, wurden in die Gruppe der Patienten unter Einfluss einer Antibiotikatherapie zusammengefasst. Bei fünf Patienten war das administrierte Antibiotikum unbekannt und bei drei Patienten war die Dauer der Therapie unbekannt. Alle Patienten mit bekanntem Präparat nahmen potentiell gegen *S. aureus* wirksame Substanzen, wenn auch zwei Patienten mit Ciprofloxacin und damit mit einem weniger potenten Staphylokokkenantibiotikum behandelt wurden (Tab. 2). Mit nur zwei Patienten (12,5%) wiesen prozentual viel weniger Patienten unter Einfluss einer Antibiotikatherapie eine nasale *S. aureus*-Kolonisation auf als Jene, die kein Antibiotikum nahmen. Unter Letzteren hatten 67 Patienten (32,8%) und damit prozentual eindeutig mehr Patienten eine *S. aureus*-Kolonisation. Interessanterweise waren die Keimzahlen der zwei Patienten mit Antibiotikatherapie und *S. aureus*-Besiedlung mit 130 und 20 KBE pro Abstrich sehr niedrig. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,091 im Chi-Quadrat-Test grenzwertig signifikant.

**Kreuztab. 26:** Antibiotikatherapie und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

			SA-Kolonisation			p
			nein	ja	Gesamt	$\chi^2$
Antibiotikatherapie	ja	Anzahl	14	2*	16	0,091
			87,5%	12,5%	100,0%	
	nein	Anzahl	137	67	204	
			67,2%	32,8%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	151	69	220	
			68,6%	31,4%	100,0%	

\* < 5000 KBE/Abstrich

**Tab. 2:** Administrierte Antibiotika, Dauer der Therapie und nasale *S. aureus*-Keimzahl

Patient Nr.	Antibiotikum	Dauer und Bemerkungen	Keimzahl in KBE/Abstrich
2	Cefuroxim + Clindamycin	seit 7 Tagen	0
12	Cefuroxim	seit < 24h	0
27	Cefotaxim	seit 8 Tagen	0
30	Amoxicillin	Gabe für 7 Tage. Stopp am Vortag	130
39	Ciprofloxacin	seit 2 Tagen	0
45	Clarithromycin + Metronidazol	seit 7 Tagen	0
55	unbekannt	Gabe für unbekannte Dauer. Stopp vor 1 Woche	0
58	unbekannt	Gabe für 7 Tage. Stopp vor 3 Tagen	0
77	unbekannt	seit 11 Tagen	0
80	unbekannt	Beginn unbekannt	0
86	Cefuroxim + Clarithromycin	seit 7 Tagen	0
90	Ciprofloxacin	Beginn unbekannt	0
126	unbekannt	seit 10 Tagen	0
165	Clarithromycin + Metronidazol	seit 2 Tagen	0
180	Clarithromycin	Gabe für 7 Tage. Stopp vor 2 Tagen	0
194	Clarithromycin	seit 4 Tagen	20

#### 4.5.16 Alter und Geschlecht

Kreuztabelle 27 zeigt das Patientenkollektiv bezüglich des Faktors „Geschlecht“ und der nasalen *S. aureus*-Besiedlung. 53 männliche Patienten (34%) hatten eine nasale *S. aureus*-Besiedlung gegenüber 16 weiblichen Patienten (25%). Hohe Keimzahlen von über 50.000 KBE kamen nur bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Studienteilnehmern vor. Mit einem p-Wert von 0,193 ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

**Kreuztab. 27:** Geschlecht und *S. aureus*-(SA-)Kolonisation

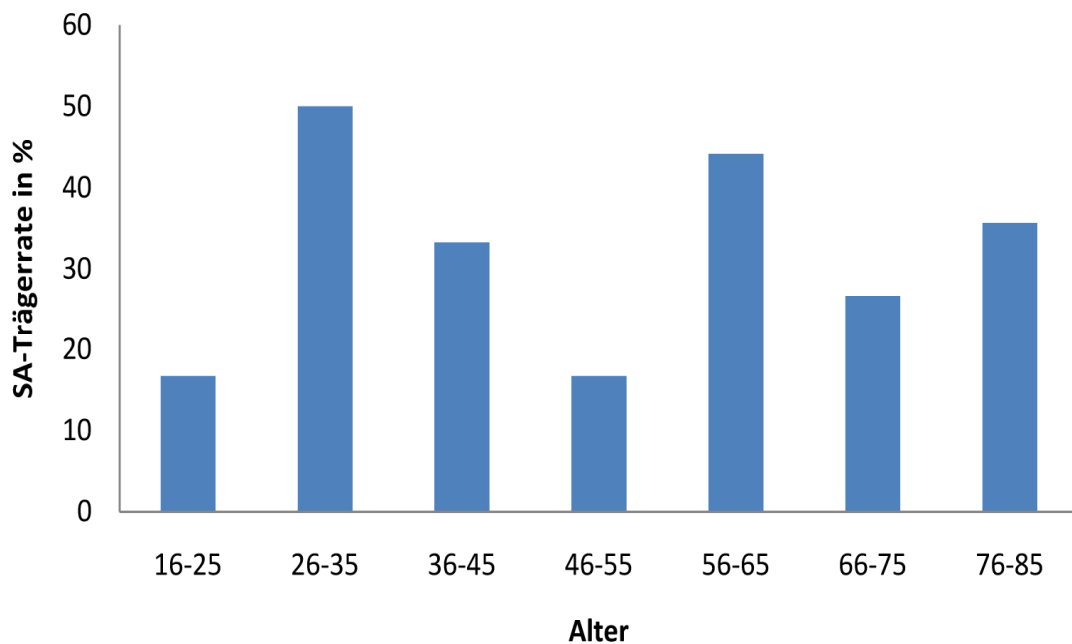
			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Geschlecht	männlich	Anzahl	103	53*	156
			66,0%	34,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	48	16**	64
			75,0%	25,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	69	220
			68,6%	31,4%	100,0%
p	$\chi^2$		0,193		

\* davon 6 > 50.000 KBE

\*\* < 50.000 KBE

Grafik 1 zeigt die Trägerrate von *S. aureus* in den verschiedenen Altersklassen. Die Altersklassen wurden eingeteilt in folgende 7 Gruppen: 16-25 Jahre (6 Patienten), 26-35 Jahre (6 Patienten), 36-45 Jahre (12 Patienten), 46-55 Jahre (24 Patienten), 56-65 Jahre (43 Patienten), 66-75 Jahre (86 Patienten), 76-85 Jahre (42 Patienten). Nur ein Patient war mit 87 Jahren älter als 85 und konnte als Einziger nicht in die Grafik mit aufgenommen werden. Er war kein *S. aureus*-Träger.

**Grafik 1:** *S. aureus*(SA)-Trägerrate in den verschiedenen Altersklassen des vorliegenden Patientenkollektivs.



#### 4.6 Evaluation des *S. aureus*-(SA-)Schnelldetektors

Laut Herstellerhinweisen bewertet der SA-Schnelldetektor jene *S. aureus*-Träger als positiv, die eine nasale Keimzahl von mindestens 5000 KBE aufweisen. Das Detektorergebnis eines Abstriches und damit eines Patienten konnte aufgrund von technischen Schwierigkeiten seitens des Detektors nicht ermittelt werden.

Insgesamt wurden 63 Abstriche von dem Detektor mit einem positiven Ergebnis versehen. Die kulturellen Methoden wiesen jedoch nur 20 Patienten mit Keimzahlen von mindestens 5000 KBE auf. Von denen wiederum wurden nur 14 von dem Detektor richtig erkannt. Es gab somit 49 falsch positive und sechs falsch negative Ergebnisse. Die Sensitivität des Detektors für Nasenabstriche mit mindestens 5000 KBE liegt demnach bei 70%, die Spezifität bei 75,4% (Tab.3).

**Tab 3:** Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des *S. aureus*- Schnelltestgerätes für Keimzahlen  $\geq 5000$  KBE/Abstrich

Testergebnis	<i>S. aureus</i> -Kolonisation $\geq 5000$ KBE/Abstrich		Sensitivität (%)	Spezifität (%)	prädiktiver Wert (%)	
	positiv	negativ			negativer	positiver
positiv	14	49				
negativ	6	150				
Insgesamt	20	199	70,0 <sup>1</sup>	75,4 <sup>2</sup>	96,2 <sup>3</sup>	22,2 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> 95% Konfidenzintervall (KI): 45,7 - 88,1

<sup>2</sup> 95% KI: 68,8 - 81,2

<sup>3</sup> 95% KI: 91,8 - 98,6

<sup>4</sup> 95% KI: 12,7 - 34,5

Wurden die Abstriche aller durch die kulturellen Methoden als *S. aureus*-Träger identifizierten Studienteilnehmer unabhängig von ihrer Keimzahl mit den Detektorergebnissen verglichen, so stieg die Spezifität zwar auf 82%, aber die Sensitivität sank gleichzeitig auf 52,2% (Tab. 3).

**Tab 3:** Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des *S. aureus*- Schnelltestgerätes für *S. aureus* unabhängig von der Keimzahl

Testergebnis	<i>S. aureus</i> -Kolonisation		Sensitivität (%)	Spezifität (%)	prädiktiver Wert (%)	
	positiv	negativ			negativer	positiver
positiv	36	27				
negativ	33	123				
Insgesamt	69	150	52,2 <sup>1</sup>	82,0 <sup>2</sup>	78,8 <sup>3</sup>	57,1 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> 95% Konfidenzintervall (KI): 39,8 - 64,4

<sup>2</sup> 95% KI: 74,9 - 87,8

<sup>3</sup> 95% KI: 71,6 - 85,0

<sup>4</sup> 95% KI: 44,0 - 69,5

Kreuztabelle 28 zeigt einen Vergleich der Detektorergebnisse mit in vier Gruppen aufgeteilten Keimzahlen. Die erste Gruppe umfasst die Abstriche ohne *S. aureus*, die zweite Gruppe umfasst Abstriche mit einer niedrigen Keimzahl von weniger als 5000 KBE, die dritte Gruppe umfasst Abstriche mit mittleren Keimzahlen von 5000 bis 50.000 KBE und die vierte Gruppe umfasst schließlich alle Abstriche mit hohen Keimzahlen von über 50.000 KBE. Unter den Abstrichen mit niedrigen Keimzahlen gab es eine hohe Rate von falsch positiven Ergebnissen mit 44,9 Prozent (22 Proben), während unter den Abstrichen mit mittleren Keimzahlen die Rate falsch positiver Ergebnisse auf 35,7 Prozent (5 Proben) und unter den Abstrichen mit hohen Keimzahlen sogar auf 16,7 Prozent (eine Probe) sank. Je höher die Keimzahl von *S. aureus*, desto zuverlässiger waren die Ergebnisse des SA-Schnelldetektors. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,132 im Fisher-Exakt-Test jedoch nicht signifikant.

**Kreuztab. 28:** Ergebnisse SA-Detektor und Keimzahl (4 Gruppen)

			Keimzahl				Gesamt
			SA negativ	< 5000 KBE	5000 bis 50000 KBE	> 50000 KBE	
SA-Detektor	negativ	Anzahl	123	27	5	1	156
			81,5%	55,1%	35,7%	16,7%	70,9%
	positiv	Anzahl	27	22	9	5	63
			17,9%	44,9%	64,3%	83,3%	28,6%
	nicht auswertbar	Anzahl	1	0	0	0	1
			0,7%	0%	0%	0%	,5%
	Gesamt	Anzahl	151	49	14	6	220
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
p	Fisher Exakt		0,132				



## 5. Diskussion

In den fünfziger und sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts erfuhr *S. aureus* einen immensen Zuwachs an Aufmerksamkeit in der medizinischen Forschung. Mit der zunehmenden Entwicklung und Verfügbarkeit von Antibiotika wuchsen einerseits die Behandlungsmöglichkeiten, andererseits wurde auch zunehmend eine Resistenzbildung beobachtet. Aus dieser Zeit stammen viele Studien, die Aussagen über die Prävalenz der nasalen *S. aureus*-Besiedlung in den verschiedensten Populationen der Bevölkerung machten. Zumeist lag die ermittelte Trägerrate in Studien dieser Zeit bei über 30 bis hin zu 85 Prozent (7, 19, 28, 53, 80, 110, 128).

2005 zeigten Wertheim und Mitarbeiter, dass eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Jahr der Veröffentlichung und der nasalen *S. aureus*-Kolonisationsrate besteht (Korrelationskoeffizient -0,55,  $p < 0,001$ ) (129). Es ist gut möglich, dass die Rate der *S. aureus*-Kolonisation in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat. Tatsächlich wurden in Studien jüngerer Datums zumeist Trägerraten von 20 bis 35 Prozent gefunden (26, 29, 31, 39, 74, 89, 94, 107, 111). Auch in der vorliegenden Studie lag die Trägerrate bei 31,4 Prozent. Ebenso ist es aber auch möglich, dass die Abnahme der Trägerrate nur vermeintlich besteht und ihr Grund in den teils erheblichen Unterschieden der untersuchten Populationen, mikrobiologischen Methoden, Studiendesigns und Studienqualitäten liegt. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Abnahme des Nasenabstrichs, der Gesundheitszustand der untersuchten Population inklusive Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Besiedlung und die ethnische Herkunft der Studienteilnehmer unterschieden sich erheblich. So kumulierten Henderson und Williams die Anzahl der besiedelten Patienten über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und kamen so zu einer hohen Trägerrate von 68 Prozent (53). In dieser hohen Trägerrate sind jedoch auch Patienten enthalten, die *S. aureus* erst später auf der Station erwarben sowie naturgemäß ein erheblich höherer Anteil an den sogenannten „intermittent carriers“ als bei Studien, in denen nur einmal, bei Aufnahme, der Trägerstatus bestimmt wurde. Choi und Mitarbeiter untersuchten größtenteils malayische Besucher einer medizinischen Fakultät (26) während Bassett und Mitarbeiter Patienten einer chirurgischen Station mit größtenteils kaukasischer Abstammung untersuchte (7). Es ist bekannt, dass genetische Faktoren durchaus eine Rolle bei der Besiedlung mit *S. aureus* spielen und unter anderem die weiße

Bevölkerung Amerikas höhere Trägerraten aufweist als die afroamerikanische (46). Auch ist es problematisch, grundsätzlich gesunde Besucher einer medizinischen Einrichtung mit eventuell schwer vorerkrankten Patienten im Krankenhaus zu vergleichen. Eine abschließende Aussage über die Entwicklung der *S. aureus*-Trägerraten lässt sich daher aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien nur schwer treffen. Eine Ausnahme bilden die regelmäßigen, repräsentativen Untersuchungen der allgemeinen US-Bevölkerung, die einen hoch signifikanten Abfall der nasalen *S. aureus*-Kolonisation von 32,4 Prozent 2001/2002 auf 28,6 Prozent 2003/2004 ( $p < 0,01$ ) nachwiesen (46). Gleichzeitig zeigten Bischoff und Mitarbeiter anhand einer mehrjährigen Untersuchung junger US-amerikanischer Medizinstudenten, dass eine gewisse Dynamik in der nasalen Besiedlungsrate besteht. Die Trägerrate von *S. aureus* stieg in dieser Erhebung von 26 Prozent im Jahr 2000 auf 34 Prozent in 2001 an, um im darauffolgenden Jahr (2002) wieder auf 27 Prozent abzusinken (12). Ob eine Dynamik der nasalen *S. aureus*-Besiedlung auch in Deutschland vorliegt, und ob diese schwankend oder linear ist, ist aufgrund des Fehlens großangelegter, repräsentativer Erhebungen nicht bekannt.

Mit dem bekannt werden epidemischer Methicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme (MRSA) in den achtziger Jahren wurde ein zunehmend größerer Teil der Aufmerksamkeit in der medizinischen Forschung auf diesen häufig multiresistenten Keim gelenkt.

In Deutschland ist die Rate der MRSA-Isolate (Anteil der MRSA-Isolate an allen *S. aureus*-Isolaten) in den letzten 10 Jahren von 2 Prozent auf durchschnittlich 25 Prozent stark angestiegen. Im Münsterland liegt diese Rate lokal unterschiedlich zwischen vier und 30 Prozent (32). In anderen Ländern ist die MRSA-Rate mit teilweise über 50 Prozent um einiges höher, wie zum Beispiel in den USA und anderen südeuropäischen Ländern, oder aber viel niedriger, wie in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden ( $< 1\%$ ) (126, 131). Dies liegt unter anderem an dem jeweiligen Umgang mit dem Problemkeim. So setzten die Niederlande schon 1986 landesweit MRSA-Richtlinien durch und reagierten so prompt auf das Auftreten epidemischer MRSA in Mitteleuropa. Deutschland reagierte 1999 mit einer MRSA-Richtlinie erst 14 Jahre später (32). In der vorliegenden Studie konnte eine für das Münsterland sehr niedrige

MRSA-Rate von 1,4 Prozent gefunden werden. Die Prävalenz der MRSA-Kolonisation betrug 0,5 Prozent. Erst kürzlich wurde im Universitätsklinikum Genf auf den zwölf untersuchten Stationen unterschiedlicher chirurgischer Fachdisziplinen (darunter auch kardiovaskuläre und thorakale Stationen) eine sehr viel höhere durchschnittliche MRSA-Prävalenz von 5,1 Prozent gefunden (48). Wie in der vorliegenden Studie wurden in dieser Studie nur stationäre Aufnahmen durch Nasenvorhofabstriche auf das Vorhandensein von MRSA systematisch untersucht. Nur zum Teil ist die deutlich höhere Rate im Genfer Universitätsklinikum dadurch zu erklären, dass, im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, sechs Prozent der Patienten wegen eines sehr niedrigen Risikoprofils für MRSA nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Denn selbst unter der Annahme, dass unter den Patienten mit sehr niedrigem MRSA-Risikoprofil keiner nasal mit MRSA kolonisiert war, läge die MRSA-Prävalenz noch bei 4,7 Prozent. Insgesamt existieren nur wenig publizierte aktuelle und nationale Studien über die Prävalenz der nasalen MRSA-Besiedlung und die Vergleichbarkeit mit Ergebnissen ausländischer Erhebungen ist durch die länderspezifisch differente MRSA-Problematik limitiert. Nur deutsche Alten- und Pflegeheime wurden in den letzten Jahren vermehrt auf die Prävalenz von multiresistenten Keimen hin untersucht, darunter Heime aus Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Sachsen, Saarland und der Rhein-Neckar-Region mit einer Besiedlungsrate von null bis 26 Prozent (31, 41, 55, 58, 87, 121). Zumeist lag die Besiedlungsrate jedoch bei ein bis drei Prozent und war damit wie erwartet niedriger als in US-amerikanischen Pflegeheimen (84, 95). Eine nasale MRSA-Prävalenz von 0,05 Prozent bei gesunden Kindern (5-7 Jahre) wurde kürzlich in Südwestdeutschland im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen gefunden (39). In der Schweiz lag die nasale MRSA-Prävalenz bei hospitalisierten Kindern (durchschnittliches Alter 6,1 Jahre) in neun Krankenhäusern (darunter fünf Universitätskliniken) bei 0,07 Prozent und war damit ähnlich (52). Hohe Besiedlungsraten wurden in Populationen mit bekannten Risikofaktoren für MRSA gefunden, besonders auf Intensivstationen und bei Menschen in Heil- und Pflegeberufen (11, 70, 86, 98, 100, 107). Insgesamt konnte durch regelmäßige, repräsentative Erhebungen in der allgemeinen Bevölkerung in den USA eine signifikante Erhöhung der nasalen MRSA-Kolonisation von 0,8 Prozent 2001/2002 auf 1,5 Prozent 2003/2004 ( $p < 0,05$ ) gezeigt werden (46). Vergleichbare Erhebungen in Deutschland existieren leider nicht und ein Vergleich mit den in

Deutschland regelmäßig nachgewiesenen MRSA-Raten ist höchstens indirekt möglich. Diese MRSA-Raten beziehen sich ausschließlich auf den Anteil der MRSA-Isolate aller - zumeist im Krankenhaus erhobener - *S. aureus*-Isolate, die wiederum fast immer von selektierten Patientengruppen, nicht aber von allen Patienten genommen wurden.

Eine weitere, vor allem für die Prävention von nosokomialen *S. aureus*-Infektionen wichtige Erkenntnis war die, dass es nicht nur „natürliche“ Risikofaktoren für eine *S. aureus*-Kolonisation der Nase gibt (Männer, Weiße, Kinder), sondern auch „medizinische“ wie Diabetes mellitus, chronische Wunden und Hauterkrankungen, Apoplex, Adipositas und vorangegangene Krankenhausaufenthalte (65, 129). Eine solche Tendenz, wenngleich mit einer Ausnahme nicht signifikant, fand sich auch in der vorliegenden Studie bei den oben genannten Determinanten. Statistisch hoch signifikant war die Assoziation von chronischen Hauterkrankungen und einer *S. aureus*-Besiedlung mit einem p-Wert von weniger als 0,01. Ebenfalls gingen höhere Keimzahlen von 5000 und mehr Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) mit chronischen Hauterkrankungen einher. Jedoch war unter den sechs Trägern höchster Keimzahlen ab 50.000 KBE kein Patient mit chronischen Hauterkrankungen mehr zu finden. Die fehlende Signifikanz der anderen oben genannten bekannten Risikofaktoren ist vor allem durch die zu geringe Anzahl an Patienten in den Risikogruppen, wie zum Beispiel acht Patienten mit chronischer Wunde oder Ulcus, zu erklären. Risikofaktoren wie „HIV/Aids“ und „Leberzirrhose“ konnten sogar mangels Patienten mit einer solchen Erkrankung gar nicht ausgewertet werden.

Ein sehr interessantes Ergebnis brachte die Auswertung der möglichen Einflussgröße „Nasenspray/-gel“. Hier handelte es sich ausschließlich um Nasensprays und -gels sowie Cremes zur Rhinitisbekämpfung oder zur Nasenschleimhautpflege und nicht um antibiotikahaltige Substanzen, die ein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme darstellten. Mit 50 Prozent hatten Patienten, die Nasensprays oder -gels regelmäßig applizierten eine höhere Besiedlungsrate als jene ohne eine solche Behandlung. Die geringe Fallzahl von 14 Patienten in dieser Patientengruppe erlaubte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Doch es ist gut vorstellbar, dass durch die schleimhautirritierenden Rhinitissprays Mikroverletzungen entstehen und über die Freisetzung von extrazellulären Matrixmolekülen wie Fibronectin, an die *S. aureus*

leicht binden kann (25, 73), eine erhöhte Rate an erfolgreicher *S. aureus*-Besiedlung zustande kommen könnte. Auch durch das regelmäßige Applizieren von pflegenden Cremes wie Bepanthen in die Nasenhöhle mithilfe der Finger ist eine erhöhte *S. aureus*-Trägerrate vorstellbar. Hände und Finger sind Vektoren, die *S. aureus* von der Umgebung in die Nase übertragen. So wies auch Wertheim 2006 nach, dass Nasenbohren mit einer erhöhten *S. aureus*-Trägerrate assoziiert ist (130). Ob Nasenprays und -gels tatsächlich einen Risikofaktor für eine *S. aureus*-Besiedlung darstellen, müsste jedoch durch eine größer oder gezielter auf diesen Bereich angelegte Studie nachgewiesen werden.

In anderen Bereichen gab es widersprüchliche Ergebnisse: Ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten sechs Monate und die Einweisung aus einem anderen Krankenhaus gingen mit einer (nicht signifikant) nur leicht erhöhten *S. aureus*-Trägerrate (jeweils 32,4% und 33,3%) einher. Ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten fünf Jahre oder eine Operation innerhalb dieses Zeitraumes gingen jedoch mit (nicht signifikant) niedrigeren Trägerraten (jeweils 30% und 29,6%) einher. Ein Ergebnis, das zunächst ob seiner Gegensätzlichkeit zu anderen vorherigen Studienergebnissen erstaunt. Eine mögliche Erklärung dafür ist die extrem hohe Anzahl an vorherigen Krankenhausaufenthalten und Operationen des untersuchten Patientenkollektives. 80 Prozent aller untersuchten Patienten waren innerhalb der letzten sechs Monate mindestens ein Mal (stationär) im Krankenhaus gewesen und sogar 92,3 Prozent sind innerhalb der letzten fünf Jahre mindestens ein Mal stationär aufgenommen worden. 85,9 Prozent aller Patienten wurden zusätzlich innerhalb der letzten fünf Jahre operiert. Die Begründung dessen liegt in den zumeist kardiovaskulären Vorerkrankungen der Patienten, von denen ein Großteil für eine koronaren Bypass-Operation aufgenommen worden war. Diese Patienten waren wegen der Diagnose, dem Verlauf oder der Therapie der koronaren Herzkrankheit fast alle zuvor schon im Krankenhaus gewesen und hatten eine präoperative Herzkatheteruntersuchung erhalten, die in dieser Studie wegen ihrer Invasivität als operativer Eingriff gewertet wurde. Somit gab es nur wenige Patienten ohne vorherige Operationen und Krankenhausaufenthalte und damit nur schlecht auswertbare, nicht signifikante Ergebnisse in diesem Bereich.

Unerwartete Tendenzen zeigten sich auch bei der Auswertung der Risikofaktoren „Dialyse“ und „Katheter“, die beide mit einer (nicht signifikant) niedrigeren *S. aureus*-

Trägerrate einhergingen (jeweils 25% und 27%). Mit nur vier in die Studie aufgenommen Dialyse-Patienten waren jedoch bezüglich des Risikofaktors „Dialyse“ die Patientenzahlen zum Erhalt aussagekräftiger Ergebnisse zu gering. Interessanterweise wies der eine *S. aureus*-positive Dialyse-Patient eine sehr hohe Keimzahl von mehr als 50.000 KBE auf, die nur bei insgesamt sechs Patienten in dieser Studie beobachtet wurde. Die Gruppe der Patienten mit dem Risikofaktor „Katheter“ umfasste immerhin 37 Patienten, von denen der überwiegende Teil einen venösen Zugang hatte.

Tendenziell niedrige Trägerraten zeigten sich bei den (möglichen) Einflussgrößen „Sinusitis“ (16,7%), „Rauchen“ (21,7%) und „Antibiotikagabe“ (12,5%), wobei die Assoziation von niedriger Trägerrate und aktueller oder kürzlicher Einnahme von Antibiotika mit einem p-Wert unter 0,1 als grenzwertig signifikant angesehen werden kann. Bei fünf Patienten waren die applizierten antiinfektiösen Substanzen nicht bekannt. Die anderen, bekannten Antibiotikaregimes sind jedoch potentiell staphylokokkenwirksam (Cefotaxim, Amoxicillin und Ciprofloxacin sind nur eingeschränkt wirksam gegen *S. aureus*) und weisen eine gute oder sehr gute Gewebegängigkeit auf, so dass eine nasale Reduktion der Staphylokokken durch sie sehr gut vorstellbar ist. Zwar ist noch nicht abschließend geklärt, wo genau *S. aureus* sich im Nasenvorhof ansiedelt und vermehrt, doch darf bei guter Anreicherung der betroffenen Antibiotika in der extrazellulären Flüssigkeit auch eine Wirksamkeit an den Nasenvorhofepithelien und eventuell auch in den Nasenabsonderungen angenommen werden. Auffällig waren auch die niedrigen Keimzahlen von 20 und 130 KBE unter den zwei *S. aureus*-Trägern der antibiotisch vorbehandelten Patienten, wobei ersterer seit vier Tagen mit dem grundsätzlich gut *S. aureus*-wirksamen Clarithromycin und zweiterer für eine Woche mit dem weniger *S. aureus*-potenten Amoxicillin behandelt wurde. Es gibt einige Studien, die eine signifikante Reduktion, manchmal sogar eine Eradikation von *S. aureus* im Nasenvorhof bei systemischer Anwendung *S. aureus*-wirksamer Antibiotika bestätigten. Die in diesen Studien verwendete Substanzen waren unter anderem das Makrolid Clarithromycin, das Cephalosporin erster Generation Cephalexin und Rifampicin (2, 9, 72, 78, 79, 136). Allerdings zeigten diese Studien auch, dass einige Wochen nach Therapieende oft eine der vorherigen nasalen Flora sehr ähnliche Mikroflora wiedererlangt wurde. Auch das vermehrte Auftreten von resistenten

Keimen gegen die applizierten Antibiotika wurde dokumentiert (24). Aly und Mitarbeiter zeigten, dass bereits innerhalb von drei Tagen nach Beginn einer oralen Cephalexin-Therapie (4 x 500 mg für 12 Tage) die nasale Mikroflora signifikant reduziert war, eine maximale Reduktion am dritten Tag nach Beendigung der Therapie vorlag und die größte Reduktion bei gram-positiven koagulase-positiven Staphylokokken von durchschnittlich 38 auf 0,6 Prozent zu vermerken war. Bei zwei von sieben *S. aureus*-Trägern konnte *S. aureus* nach Cephalexin-Behandlung gar nicht mehr nachgewiesen werden (2). So kann auch in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass ein Teil der *S. aureus*-negativen Patienten unter oder kurz nach Antibiotikatherapie zuvor noch *S. aureus* im Nasenvorhof aufwies.

Bezüglich des Einflussfaktors „Rauchen“ haben Studien uneinheitliche Ergebnisse gezeigt. Heczko und Mitarbeiter fanden eine signifikant ( $p < 0,05$ ) erniedrigte *S. aureus*-Trägerrate bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern (51). Probanden wurden jedoch erst ab einem Konsum von mehr als zehn Zigaretten pro Tag als Raucher definiert. Diese Tendenz - jedoch ohne statistische Signifikanz - konnte auch in der vorliegenden Erhebung mit einer Trägerrate von 21,7 Prozent bei Rauchern und 32,5 Prozent bei Nichtrauchern festgestellt werden. Ein ähnliches Ergebnis ergab eine Studie an Kindern (1-19 Jahre) mit einem grenzwertig signifikanten ( $p < 0,1$ ) Odds Ratio von 0,75 für eine *S. aureus*-Besiedlung bei Rauchern (14). Passive Raucher hingegen hatten in dieser Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für eine *S. aureus*-Kolonisation. Hier wurden allerdings nasopharyngeale Abstriche genommen und die Odds Ratios bezogen sich ausschließlich auf eine Co-Kolonisation mit Pneumokokken. Auch in einer Untersuchung an HIV-infizierten Patienten konnte unter den Rauchern ein Odds Ratio von 0,58 für eine *S. aureus*-Kolonisation gefunden werden (82). Jedoch bezog sich diese nur auf die Untergruppe der „persistent carriers“. Choi und Mitarbeiter fanden keinen Unterschied zwischen Rauchern (20% *S. aureus*-Trägerrate) und Nichtrauchern (22,2% *S. aureus*-Trägerrate), jedoch eine nicht signifikant erhöhte Trägerrate bei Exrauchern von 40 Prozent (26). Eine weitere Studie fand eine signifikant erhöhte *S. aureus*-Trägerrate bei Rauchern unter Arbeitern einer Zigaretten-Fabrik (34). Interessanterweise hatten diese Arbeiter, ob Raucher oder Nichtraucher, wiederum eine - wenn auch nicht signifikant - erhöhte Trägerrate von 41 Prozent gegenüber den weiteren, nicht in der Zigarettenindustrie beschäftigten Studienteilnehmern, die

lediglich Trägerraten von 30 beziehungsweise 33 Prozent aufwiesen. Diese Studie untersuchte jedoch ausschließlich Männer zwischen 30 und 40 Jahren.

Die Erklärungsversuche der unterschiedlichen Ergebnisse sind hypothetisch und gegensätzlich. Wird einerseits das Binden verschiedener Bakterien an die Schleimhautoberfläche des Respirationstraktes durch das Rauchen erleichtert (36), die körpereigene Abwehr durch das Rauchen geschwächt (54) und die Zilien im Respirationstrakt durch Zigarettenrauch geschädigt (113), so wurden andererseits mehr Bakterien-phagozytierende Makrophagen im Alveolarsekret von Rauchern gefunden (49) und dem Zigarettenrauch ein bakterizider Effekt zugeschrieben (76). Der Einfluss des Rauchens auf die nasale *S. aureus*-Besiedlung bleibt folglich ungeklärt.

Die in der vorliegenden Studie gefundene niedrige *S. aureus*-Trägerrate unter Patienten mit Sinusitis ist schwer zu interpretieren. Die Fallzahl war sehr niedrig (vier Patienten mit akuter Sinusitis (AS), zwei Patienten mit chronischer Sinusitis (CS)), so dass zur statistischen Auswertung beide Sinusitis-Formen zusammengefasst wurden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diesen beiden Erkrankungen im Allgemeinen unterschiedliche Erreger zugrunde liegen. Wird die AS zumeist von Rhinoviren hervorgerufen, so finden sich bei der CS zumeist bakterielle Erreger, unter ihnen auch *S. aureus* (18, 50, 64, 71). In den hier zitierten Erhebungen wurde der Erregernachweis auch nicht aus dem Nasenvorhof, sondern aus dem mittleren Nasengang (*meatus nasi medius*) getätigt. Tatsächlich konnte bei den zwei Patienten mit CS kein *S. aureus* nachgewiesen werden, bei den vier Patienten mit AS hatte ein Patient (25%) einen positiven *S. aureus*-Nachweis, wodurch die Gesamtprävalenz von 16,7 Prozent bei Sinusitis zustande kam. In anderen Erhebungen lagen die Punktprävalenzen eines *S. aureus*-Nachweises im mittleren Nasengang um zehn Prozent bei AS und zwischen 15 und 34 Prozent bei CS und waren bei CS signifikant erhöht gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe. Gleichwohl ist zu bedenken, dass *S. aureus* zwar häufig bei CS nachgewiesen wird, jedoch kein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem Erreger und der Erkrankung nachgewiesen werden konnte (eine Ausnahme ist hier die CS mit Polypen) und deshalb unklar ist, ob es sich bei den Funden um eine Infektion oder - wie auch bei gesunden Menschen - um eine Kolonisation handelt (5, 71).

Ähnliches gilt für die Auswertungen des Einflussfaktors „Rhinitis“. Akute und chronische Rhinitis mussten aufgrund von geringen Fallzahlen (insgesamt 22 Patienten)



zusammengefasst werden. Es konnte insgesamt kein Unterschied in der nasalen *S. aureus*-Besiedlung zwischen an Rhinitis Erkrankten und Nichterkrankten festgestellt werden. Jedoch werden auch die akute und die chronische Rhinitis durch unterschiedliche Erreger hervorgerufen: Die akute Rhinitis im Allgemeinen durch Rhinoviren und die chronische Rhinitis zumeist durch Bakterien. Unter den fünf Patienten mit chronischer Rhinitis konnte bei zwei Patienten und damit bei 40 Prozent *S. aureus* nachgewiesen werden. Jedoch sind auch hier die Fallzahlen zu niedrig für eine verlässliche Interpretation der Ergebnisse.

Seitdem in den Siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts MRSA auch bei Milchkühen nachgewiesen wurde, wurde die Forschung über *S. aureus* vermehrt auch in der Veterinärmedizin durchgeführt. Bei den verschiedensten Tierarten wurde *S. aureus* sowohl als Infektionserreger als auch als besiedelnder Keim in der Nasenschleimhaut und an anderen Körperstellen nachgewiesen (85). Übertragungen von Mensch auf Tier, aber auch von Tier auf Mensch wurden seitdem angenommen, wobei das Ausmaß und der Stellenwert dieser wechselseitigen Übertragung nach wie vor offen blieb (68, 118-120). In den Niederlanden ist das endemische Auftreten von MRSA-Stämmen bei Schweinen und der in ihrer Nähe lebenden Landbevölkerung bekannt. Diese MRSA-Stämme machen mittlerweile 20 Prozent aller niederländischen MRSA-Isolate aus. Es wurde eine Übertragung von den Schweinen auf den Menschen vermutet und die Schweinehaltung als ein Risikofaktor für eine MRSA-Besiedlung angesehen (59, 62, 85, 117). Interessanterweise wurde der einzige MRSA in der vorliegenden Erhebung aus der Nase eines Schweinebauern kultiviert. Bei nur zwei Schweinehaltern in der Studie waren damit 50 Prozent der Schweinehalter MRSA-Träger. Auch für Pferde, Hunde, Katzen und Geflügel liegen Berichte wechselseitiger MRSA-Übertragungen, häufig in Zusammenhang mit größeren oder kleineren MRSA-Ausbrüchen vor (1, 15, 103, 109, 120, 127). In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der *S. aureus*-Kolonisation und dem Kontakt mit Pferden, Hunden, Katzen und Geflügel/Vögeln gefunden werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit regelmäßigem Pferdekontakt war mit sieben Personen gering und nur bei einem dieser Patienten konnte *S. aureus* nachgewiesen werden. Ein Problem in der Auswertung betraf den häufig vorkommenden Kontakt von Patienten zu vielen verschiedenen Tieren gleichzeitig, der grundsätzlich zu einer Verzerrung geführt haben könnte.

Der Vergleich von Personen ohne Tierkontakt und Personen mit Tierkontakt jedweder Art zeigte mit jeweils 32,3 und 30,2 Prozent keinen signifikanten Unterschied in der *S. aureus*-Besiedlungsrate.

Die in verschiedenen Studien erhobenen Keimzahlen der nasalen *S. aureus*-Besiedlung variieren zum Teil sehr. Die von Ehrenkranz untersuchten Personen zeigten - in Zeiten, in denen sie keine Antibiotika erhielten – Keimzahlen von unter zehn bis höchstens 1000 Kolonien pro Abstrich (35). Allerdings handelte es sich nur um drei beobachtete Kinder, von denen nur eines natürlicherweise *S. aureus* in der Nase trug. Die anderen beiden waren zuvor künstlich mit *S. aureus* besiedelt worden. Die von White quantitativ untersuchten Personen zeigten sehr viel höhere nasale Keimzahlen von teilweise über einer Million (133). Über die Hälfte dieser Patienten wiesen Keimzahlen von über 100.000 Kolonien pro Abstrich auf. In einer Studie von Martin und White lag die durchschnittliche nasale Keimzahl von *S. aureus* bei fast einer Million (77). Aly und Mitarbeiter fanden bei den von ihnen untersuchten Patienten noch höherer Keimzahlen von im Durchschnitt zwei Millionen pro Nasenabstrich (2). Solberg fand eine große Bandbreite an Keimzahlen von 1000 bis hin zu 32 Millionen Kolonien und zeigte zudem, dass die Keimzahlen eines Trägers über Tage hinweg Schwankungen im Bereich von vielen Millionen von Kolonien unterliegen (115). In der vorliegenden Studie lagen die Keimzahlen zwischen sieben und 172.250 KBE pro Nasenabstrich mit einem Mittelwert von 12.495 KBE. Die immensen Keimzahlunterschiede zwischen den erwähnten Studien sind vermutlich in den unterschiedlichen Entnahme-, Kultivierungs- und Auszählmethoden begründet. Da keine allgemeingültigen Standards zur nasalen Keimzahlbestimmung existieren, ist es kaum möglich, die Ergebnisse der verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen. Auch die häufig angewandten semiquantitativen Methoden werden nicht einheitlich durchgeführt und ein möglicher Unterschied in der Häufigkeit des Bestreichens der Quadranten würde auch hier zu schwer miteinander vergleichbaren Ergebnissen führen. Ein Vergleich der in der vorliegenden Studie verwandten quantitativen und semiquantitativen Methoden untereinander zeigt, dass 11,8 Prozent der Studienteilnehmer abweichend in die vier Keimzahlgruppen eingeteilt worden wären, wäre die Einteilung von der semiquantitativen Keimzahlbestimmung ausgegangen. Setzt man die quantitative Methode als die genauere Methode mit

zuverlässigeren Ergebnissen als überlegen voraus, so wären auf diese Weise 37,7 Prozent aller *S. aureus*-Träger in eine „falsche“ Keimzahlgruppe eingeordnet worden. Es ist folglich grundsätzlich eine quantitative Methode zur Ermittlung und Einteilung von Keimzahlen zu empfehlen.

In der vorliegenden Studie brachte ein Vergleich der Keimzahlen mit den Risiko- und Einflussfaktoren mit einer Ausnahme - dem Risikofaktor „chronische Hauterkrankung“ - keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings wiesen Raucher eine tendenziell höhere Keimzahl auf als Nichtraucher. Unter ersteren hatten 13 Prozent Keimzahlen über 5000 KBE pro Abstrich, unter zweiteren jedoch nur 8,6 Prozent. Ähnliches zeigte eine Studie an Arbeitern in einer Zigarettenfabrik, in der die höchsten Keimzahlen unter Arbeitern gefunden wurden, die viel und seit langem rauchten (51).

Interessanterweise wiesen Männer höhere Keimzahlen auf als Frauen: 10,3 Prozent der Männer hatten Keimzahlen von 5000 KBE und mehr gegenüber 6,2 Prozent der Frauen. Alle sechs Patienten mit Keimzahlen über 50.000 KBE waren männlich.

Die Sensitivität und Spezifität des getesteten *S. aureus*-Schnelldetektors erwiesen sich mit jeweils 52,2 und 82 Prozent (unabhängig von der Keimzahl) und jeweils 70 und 75,4 Prozent (ab 5000 KBE) als relativ gering verglichen mit herkömmlichen kulturellen und molekularen Methoden. Letztere weisen eine Sensitivität und Spezifität von 97 bis 100% auf und liefern daher sehr viel zuverlässigere Ergebnisse (112). Dennoch zeigten Noskin und Mitarbeiter 2008, dass der präoperative Einsatz eines Schnelldetektors für *S. aureus* ähnlicher Sensitivität und Spezifität wie der hier getestete (jeweils 52 und 85 Prozent) kombiniert mit einer anschließenden Mupirocin-Therapie für *S. aureus*-Träger mit einer 64,5-prozentigen Wahrscheinlichkeit erhebliche Kosteneinsparungen US-amerikanischer Krankenhäuser mit sich brächten (88). Diese Kosteneinsparungen beliefen sich auf 232 Millionen US-Dollar. Hinzu kämen eine Reduzierung der mittleren jährlichen Krankenhausaufenthaltstage um 365.000 Tage und eine Vermeidung von 935 Todesfällen innerhalb der Krankenhäuser. Zwar findet sich in den USA eine höhere MRSA-Rate als in Deutschland und damit von Anfang an ein höherer Kostenaufwand für Infektionen mit diesem Erreger, aber andere Berechnungsgrundlagen wie die *S. aureus*-Trägerrate stimmten gut mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Zahlen überein. Klar ist, dass die Möglichkeit, *S. aureus*

schnell und zuverlässig schon während eines präoperativen Untersuchungstermins detektieren zu können, um noch in der selben Sitzung eine eventuelle Eradikationstherapie zu beginnen, eine erhebliche medizinische und finanzielle Verbesserung mit sich brächte. Die aktuell verwendeten Detektionsmethoden wie kultureller Nachweis oder PCR benötigen mit einer Detektionszeit von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen im Vergleich zu einem Schnelldetektorergebnis innerhalb von 20 Minuten erheblich mehr Zeit und Aufwand und erlauben keine vergleichbar zeitnahe ärztliche Reaktion.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adekeye JD. Studies on possible cross transmission of mercuric chloride resistant staphylococcus aureus between dogs and kennel attendants. *Int J Zoonoses*. 1981 Jun;8(1):72-6.
2. Aly R, Maibach HI, Strauss WG, Shinefield HR. Effects of a systemic antibiotic on nasal bacterial ecology in man. *Appl Microbiol*. 1970 Aug;20(2):240-4.
3. Anonym. National nosocomial infections surveillance (NNIS) report, data summary from october 1986-april 1996, issued may 1996. A report from the national nosocomial infections surveillance (NNIS) system. *Am J Infect Control*. 1996 Oct;24(5):380-8.
4. Armstrong-Esther CA. Carriage patterns of staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann Hum Biol*. 1976 May;3(3):221-7.
5. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;8(1):34-8.
6. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet*. 1948 Oct 23;2(6530):641-4.
7. Bassett HF, Ferguson WG, Hoffman E, Walton M, Blowers R, Conn CA. Sources of staphylococcal infection in surgical wound sepsis. *J Hyg (Lond)*. 1963 Mar;61:83-94.
8. Becker K, Peters G. Staphylokokken In: Mittermayer H, Allerberger F, editors. *Spektrum der Infektionskrankheiten : Diagnostik, Verlauf und zeitgemäße Therapie*. Balingen: Spitta; 2006; p. 439-58.
9. Berg HF, Tjhie JH, Scheffer GJ, Peeters MF, van Keulen PH, Kluytmans JA, Stobberingh EE. Emergence and persistence of macrolide resistance in oropharyngeal flora and elimination of nasal carriage of staphylococcus aureus after therapy with slow-release clarithromycin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Nov;48(11):4183-8.

10. Billroth, T. Untersuchungen über die Vegetationsformen von Coccobacteria septica und Verbreitung der accidentellen Wundkrankheiten. 1. Auflage. Berlin: Reimer,G.; 1874.
11. Bisaga A, Paquette K, Sabatini L, Lovell EO. A prevalence study of methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization in emergency department health care workers. *Ann Emerg Med.* 2008 Nov;52(5):525-8.
12. Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Sherertz RJ. Staphylococcus aureus nasal carriage in a student community: Prevalence, clonal relationships, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Jun;25(6):485-91.
13. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Gordts BZ, De Baere YA, Messer SA, Herwaldt LA. Nasal and cutaneous carriage of staphylococcus aureus in hemodialysis patients: The effect of nasal mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996 Dec;17(12):809-11.
14. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, Verbrugh HA, Hermans PW. Colonisation by streptococcus pneumoniae and staphylococcus aureus in healthy children. *Lancet.* 2004 Jun 5;363(9424):1871-2.
15. Boost MV, O'Donoghue MM, Siu KH. Characterisation of methicillin-resistant staphylococcus aureus isolates from dogs and their owners. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Jul;13(7):731-3.
16. Braun RN, Bremer A, Buck-Gramcko D, Diehm C. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2002
17. Brenner DJ, Krieg NR, Garrity GM, Staley JT, Knovel. *Bergey's manual of systematic bacteriology.* 2nd ed. New York: Springer; 2005.
18. Brook I. Bacterial infection and antibiotic treatment in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol.* 2007;20:147-62.

19. Calia FM, Wolinsky E, Mortimer EA, Jr, Abrams JS, Rammelkamp CH, Jr. Importance of the carrier state as a source of staphylococcus aureus in wound sepsis. *J Hyg (Lond)*. 1969 Mar;67(1):49-57.
20. Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, Fattom A, Edelman R. Head-injured patients who are nasal carriers of staphylococcus aureus are at high risk for staphylococcus aureus pneumonia. *Crit Care Med*. 1999 Apr;27(4):798-801.
21. Carricajo A, Treny A, Fonsale N, Bes M, Reverdy ME, Gille Y, Aubert G, Freydiere AM. 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*. 2001 Jul;39(7):2581-3.
22. Casewell MW. The nose: An underestimated source of staphylococcus aureus causing wound infection. *J Hosp Infect*. 1998 Sep;40 Suppl B:S3-11.
23. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK, Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1342-7.
24. Cheng VC, Li IW, Wu AK, Tang BS, Ng KH, To KK, Tse H, Que TL, Ho PL, Yuen KY. Effect of antibiotics on the bacterial load of meticillin-resistant staphylococcus aureus colonisation in anterior nares. *J Hosp Infect*. 2008 Sep;70(1):27-34.
25. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2):269-74.
26. Choi CS, Yin CS, Bakar AA, Sakewi Z, Naing NN, Jamal F, Othman N. Nasal carriage of staphylococcus aureus among healthy adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006 Dec;39(6):458-64.

27. Cimoichowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1572,8; discussion 1578-9.
28. Colbeck JC, Robertson HR, Sutherland WH, Hartley FC. The importance of endogenous staphylococcal infections in surgical patients. *Med Serv J Can.* 1959 May;15(5):326-30.
29. Cole AM, Tahk S, Oren A, Yoshioka D, Kim YH, Park A, Ganz T. Determinants of staphylococcus aureus nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Nov;8(6):1064-9.
30. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F. Staphylococcus aureus nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 May;16(5):351-7.
31. Daeschlein G, Assadian O, Rangous I, Kramer A. Risk factors for staphylococcus aureus nasal carriage in residents of three nursing homes in germany. *J Hosp Infect [Internet].* 2006 Jun;63(2):216-20.
32. Daniels-Haardt I, Verhoeven F, Mellmann A, Hendrix MG, Gemert-Pijnen JE, Friedrich AW. EUREGIO-projekt MRSA-net Twente/Munsterland. creation of a regional network to combat MRSA. *Gesundheitswesen.* 2006 Nov;68(11):674-8.
33. Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003 Jul;9(7):754-9.
34. Durmaz R, Tekerekoglu MS, Kalcioğlu T, Ozturan O. Nasal carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus among smokers and cigarette factory workers. *New Microbiol.* 2001 Apr;24(2):143-7.



35. Ehrenkranz NJ. Person-to-person transmission of staphylococcus aureus. quantitative characterization of nasal carriers spreading infection. *N Engl J Med*. 1964 Jul 30;271:225-30.
36. El Ahmer OR, Essery SD, Saadi AT, Raza MW, Ogilvie MM, Weir DM, Blackwell CC. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999 Jan;23(1):27-36.
37. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Oct;6(4):428-42.
38. Flayhart D, Lema C, Borek A, Carroll KC. Comparison of the BBL CHROMagar staph aureus agar medium to conventional media for detection of staphylococcus aureus in respiratory samples. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug;42(8):3566-9.
39. Fluegge K, Adams B, Luetke Volksbeck U, Serr A, Henneke P, Berner R. Low prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in a southwestern region of germany. *Eur J Pediatr*. 2006 Oct;165(10):688-90.
40. Gaillot O, Wetsch M, Fortineau N, Berche P. Evaluation of CHROMagar staph. aureus, a new chromogenic medium, for isolation and presumptive identification of staphylococcus aureus from human clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2000 Apr;38(4):1587-91.
41. Geipel U, Kennel F, Migge V, Herrmann M. Prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in nursing homes in saarland. *IJMM*. 2003;293(36):294-5.
42. Giacometti A, Cirioni O, Schimizzi AM, Del Prete MS, Barchiesi F, D'Errico MM, Petrelli E, Scalise G. Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):918-22.
43. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between staphylococcus aureus

strains carrying gene for panton-valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):753-9.

44. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, Floret D. Severe staphylococcal pneumonia in children. *Arch Pediatr*. 2001 Sep;8 Suppl 4:742s-6s.

45. Gluck U, Gebbers JO. The nose as bacterial reservoir: Important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 1):426-8.

46. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ. Changes in the prevalence of nasal colonization with staphylococcus aureus in the united states, 2001-2004. *J Infect Dis*. 2008 May 1;197(9):1226-34.

47. Han Z, Lautenbach E, Fishman N, Nachamkin I. Evaluation of mannitol salt agar, CHROMagar staph aureus and CHROMagar MRSA for detection of meticillin-resistant staphylococcus aureus from nasal swab specimens. *J Med Microbiol*. 2007 Jan;56(Pt 1):43-6.

48. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D. Universal screening for methicillin-resistant staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1149-57.

49. Harris JO, Swenson EW, Johnson JE,3rd. Human alveolar macrophages: Comparison of phagocytic ability, glucose utilization, and ultrastructure in smokers and nonsmokers. *J Clin Invest*. 1970 Nov;49(11):2086-96.

50. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: Systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 2007 Mar;45(1):3-13.

51. Heczko PB, Pryjma J, Kasprovicz A, Krawiec H. Influence of host and parasite factors on the nasal carriage of staphylococci. *Contrib Microbiol Immunol*. 1973;1:581-94.

52. Heininger U, Datta F, Gervaix A, Schaad UB, Berger C, Vaudaux B, Aebi C, Hitzler M, Kind C, Gnehm HE, Frei R, PIGS/MRSA Study Group. Prevalence of nasal colonization with methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in children a multicenter cross-sectional study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Jun;26(6):544-6.
53. Henderson RJ, Williams RE. Nasal carriage of staphylococci and post-operative staphylococcal wound infection. *J Clin Pathol.* 1963 Sep;16:452-6.
54. Herr C, Kandler K, Beisswenger C, Hess C, Suttorp N, Welte T, Schroder JM, Vogelmeier C, Bals R. Suppression of pulmonary innate host defense in smokers. *Thorax.* 2008 Oct 13.
55. Heuck D, Fell G, Hamouda O, Claus H, Witte W. Erste ergebnisse einer überregionalen studie zur MRSA-besiedlung bei bewohnern von alten- und pflegeheimen. *Hyg Med.* 2000;25:191-2.
56. Hill RL, Duckworth GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 1988 Sep;22(3):377-84.
57. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resist Updat.* 1998;1(2):135-50.
58. Höpken M-, Dreesman J, Bräulke C, Heuck D, Witte W. MRSA-besiedlung in einem alten und pflegeheim: Risikofaktoren und prävalenz. *Hyg Med.* 2001;26:225-30.
59. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuvél MG, Heck ME, Pluister GN, Voss A, Wannet WJ, de Neeling AJ. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006 Nov 10;5:26.
60. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet.* 1963 Apr 27;1(7287):904-7.

61. Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 May;21(5):319-23.
62. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin resistant staphylococcus aureus colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 2008 Apr 30;128(3-4):298-303.
63. Kirmani N, Tuazon CU, Alling D. Carriage rate of staphylococcus aureus among patients receiving allergy injections. *Ann Allergy.* 1980 Oct;45(4):235-7.
64. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E, Gehanno P, Naude P, Amsellem J, Dubreuil C, Ferrand PA, Jankowski R, May T, Bebear C, Dubreuil L, Groupe d'Etude des Sinusites Infectieuses II (GESI II). Community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in adults in france: Current management. *Presse Med.* 2005 Dec 17;34(22 Pt 2):1755-63.
65. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jul;10(3):505-20.
66. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, Verbrugh HA. Nasal carriage of staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis.* 1995 Jan;171(1):216-9.
67. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis: Results of the antimicrobial resistance surveillance study of the paul-ehrllich-society for chemotherapy, 2001. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Jun;23(6):577-81.
68. Kuehn BM. Antibiotic-resistant "superbugs" may be transmitted from animals to humans. *JAMA.* 2007 Nov 14;298(18):2125-6.

69. Le Loir Y, Baron F, Gautier M. Staphylococcus aureus and food poisoning. *Genet Mol Res.* 2003 Mar 31;2(1):63-76.
70. Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiff H. Nasal carriage of methicillin resistant staphylococcus aureus: The prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. *Eur J Med Res.* 2007 Jul 26;12(7):284-8.
71. Lin A, Busaba NY. Staphylococcus aureus and endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;14(1):19-22.
72. Liu Y, Cui J, Wang R, Wang X, Drlica K, Zhao X. Selection of rifampicin-resistant staphylococcus aureus during tuberculosis therapy: Concurrent bacterial eradication and acquisition of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Dec;56(6):1172-5.
73. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998 Aug 20;339(8):520-32.
74. Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, Siu LK. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan;43(1):132-9.
75. Ludwig W, Schleifer KH, Whitman WB. *Bergey's Taxonomic Outlines - Revised Road Map to the Phylum Firmicutes.*  
[www.bergeys.org/outlines/Bergeys\\_Vol\\_3\\_Outline.pdf](http://www.bergeys.org/outlines/Bergeys_Vol_3_Outline.pdf)
76. Macgregor ID. Effects of smoking on oral ecology. A review of the literature. *Clin Prev Dent.* 1989 Jan-Feb;11(1):3-7.
77. Martin RR, White A. Quantitative nasal culture: A tool in antibiotic research. *Appl Microbiol.* 1971 Sep;22(3):397-400.
78. Mashhood AA, Shaikh ZI, Qureshi SM, Malik SM. Efficacy of rifampicin in eradication of carrier state of staphylococcus aureus in anterior nares with recurrent furunculosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 Jun;16(6):396-9.

79. McAnally TP, Lewis MR, Brown DR. Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 Apr;25(4):422-6.
80. McNeill IF, Porter IA, Green CA. Staphylococcal infection in a surgical ward: A three-month study. *Br Med J.* 1961 Sep 23;2(5255):798-802.
81. Melles DC. Natural population dynamics and carriage of staphylococcus aureus - The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Erasmus University Rotterdam.
82. Melles DC, Pauw E, van den Boogaard L, Boelens HA, Peters J, Peeters JK, Witsenboer H, van Leeuwen WB, Verbrugh HA, van Belkum A, Nouwen JL. Host-microbe interplay in persistent staphylococcus aureus nasal carriage in HIV patients. *Microbes Infect.* 2008 Feb;10(2):151-8.
83. Melles DC, Taylor KL, Fattom AI, van Belkum A. Serotyping of dutch staphylococcus aureus strains from carriage and infection. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Mar;52(2):287-92.
84. Mody L, Kauffman CA, Donabedian S, Zervos M, Bradley SF. Epidemiology of staphylococcus aureus colonization in nursing home residents. *Clin Infect Dis.* 2008 May 1;46(9):1368-73.
85. Morgan M. Methicillin-resistant staphylococcus aureus and animals: Zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep 26
86. Mulqueen J, Cafferty F, Cormican M, Keane JD, Rossney A. Nasal carriage of meticillin-resistant staphylococcus aureus in GPs in the west of ireland. *Br J Gen Pract.* 2007 Oct;57(543):811-3.
87. Neuhaus B, Bocter N, Braulke Ch, Heuck C, Witte W. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* .Berlin: Springer Vol. 45, No. 11, 2002.

88. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Jacobson C, Smulders M, Gemmen E, Bharmal M. Budget impact analysis of rapid screening for staphylococcus aureus colonization among patients undergoing elective surgery in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Jan;29(1):16-24.
89. Nulens E, Gould I, MacKenzie F, Deplano A, Cookson B, Alp E, Bouza E, Voss A. Staphylococcus aureus carriage among participants at the 13th european congress of clinical microbiology and infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Feb;24(2):145-8.
90. Ogston A. Micrococcus poisoning. *J Anat Physiol*. 1882 Oct;17(Pt 1):24-58.
91. Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blazquez MJ, Moreno S, Menarguez MC, Cercenado E. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jan;39(1):175-9.
92. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of staphylococcus aureus? *Trends Microbiol*. 2001 Dec;9(12):605-10.
93. Perl TM. Prevention of staphylococcus aureus infections among surgical patients: Beyond traditional perioperative prophylaxis. *Surgery*. 2003 Nov;134(5 Suppl):S10-7.
94. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, Twombly J, French PP, Herwaldt LA, Mupirocin And The Risk Of Staphylococcus Aureus Study Team. Intranasal mupirocin to prevent postoperative staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1871-7.
95. Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: Prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1276-80.
96. Proctor RA, Kahl B, von Eiff C, Vaudaux PE, Lew DP, Peters G. Staphylococcal small colony variants have novel mechanisms for antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27 Suppl 1:S68-74.

97. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: A pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Apr;4(4):295-305.
98. Rajan L, Smyth E, Humphreys H. Screening for MRSA in ICU patients. how does PCR compare with culture? *J Infect.* 2007 Oct;55(4):353-7.
99. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med.* 1991 Jan 15;114(2):101-6.
100. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Oct;28(10):1155-61.
101. Robert Koch Institut, Strategie zur Erkennung, Prävention und Kontrolle von Antibiotika Resistenzen in Deutschland, *Epidemiologisches Bulletin Nr. 39.* Berlin; 2008.
102. Robert Koch Institut, Aktuelle Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS, *Epidemiologisches Bulletin Nr. 36.* Berlin; 2003.
103. Rodgers JD, McCullagh JJ, McNamee PT, Smyth JA, Ball HJ. Comparison of staphylococcus aureus recovered from personnel in a poultry hatchery and in broiler parent farms with those isolated from skeletal disease in broilers. *Vet Microbiol.* 1999 Sep 15;69(3):189-98.
104. Rosenbach, FJ. *Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen.* Wiesbaden: Bergmann; 1884.
105. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with staphylococcus aureus. *Am J Med.* 2008 Apr;121(4):310-5.



106. Samra Z, Ofir O, Bahar J. Optimal detection of staphylococcus aureus from clinical specimens using a new chromogenic medium. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Aug;49(4):243-7.
107. Sandri AM, Dalarosa MG, Ruschel de Alcantara L, da Silva Elias L, Zavascki AP. Reduction in incidence of nosocomial methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infection in an intensive care unit: Role of treatment with mupirocin ointment and chlorhexidine baths for nasal carriers of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Feb;27(2):185-7.
108. Saxena AK, Panhotra BR, Venkateshappa CK, Sundaram DS, Naguib M, Uzzaman W, Al Mulhim K. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. *Ren Fail*. 2002 Nov;24(6):763-77.
109. Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J, Ridgway GL. Cross-infection between animals and man: Possible feline transmission of staphylococcus aureus infection in humans? *J Hosp Infect*. 1988 Jul;12(1):29-34.
110. Shooter RA, Girling JA, Matthias JQ, Williams RE. Staphylococcal infection in a medical ward. *Br Med J*. 1960 Jun 25;1(5190):1923-4.
111. Shrestha NK, Banbury MK, Weber M, Cwynar RE, Lober C, Procop GW, Karafa MT, Gordon SM. Safety of targeted perioperative mupirocin treatment for preventing infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun;81(6):2183-8.
112. Shrestha NK, Shermock KM, Gordon SM, Tuohy MJ, Wilson DA, Cwynar RE, Banbury MK, Longworth DL, Isada CM, Mawhorter SD, Procop GW. Predictive value and cost-effectiveness analysis of a rapid polymerase chain reaction for preoperative detection of nasal carriage of staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 May;24(5):327-33.
113. Sisson JH, Papi A, Beckmann JD, Leise KL, Wisecarver J, Brodersen BW, Kelling CL, Spurzem JR, Rennard SI. Smoke and viral infection cause cilia loss detectable by

bronchoalveolar lavage cytology and dynein ELISA. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jan;149(1):205-13.

114. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR. Emergence of vancomycin resistance in staphylococcus aureus. glycopeptide-intermediate staphylococcus aureus working group. *N Engl J Med.* 1999 Feb 18;340(7):493-501.

115. Solberg CO. A study of carriers of staphylococcus aureus with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta Med Scand Suppl.* 1965;436:1-96.

116. Strompen S. Analysen zum molekularen Mechanismus der Entstehung Hämin-auxotropher Small Colony Variants von Staphylococcus aureus .Institut für Medizinische Mikrobiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

117. van Belkum A, Melles DC, Peeters JK, van Leeuwen WB, van Duijkeren E, Huijsdens XW, Spalburg E, de Neeling AJ, Verbrugh HA, Dutch Working Party on Surveillance and Research of M.R.S.A.-S.O.M. Methicillin-resistant and -susceptible staphylococcus aureus sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):479-83.

118. van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, Voss A, Kluytmans J. Emergence of methicillin-resistant staphylococcus aureus of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007 Dec;13(12):1834-9.

119. van Rijen MM, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a dutch hospital of methicillin-resistant staphylococcus aureus related to animal farming. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):261-3.

120. Vitale CB, Gross TL, Weese JS. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in cat and owner. *Emerg Infect Dis.* 2006 Dec;12(12):1998-2000.

121. von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C. Risk factors for methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in residents of german nursing homes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 Sep;23(9):511-5.

122. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of staphylococcus aureus bacteremia. study group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):11-6.
123. von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury*. 2006 May;37 Suppl 2:S26-33.
124. von Eiff C, Reinert RR, Kresken M, Brauers J, Hafner D, Peters G. Nationwide german multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin. *J Clin Microbiol*. 2000 Aug;38(8):2819-23.
125. von Eiff C, Taylor KL, Mellmann A, Fattom AI, Friedrich AW, Peters G, Becker K. Distribution of capsular and surface polysaccharide serotypes of staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Jul;58(3):297-302.
126. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 Jan;13(1):50-5.
127. Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, McGeer A, Likhoshvay Y, Prescott JF, Low DE. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005 Mar;11(3):430-5.
128. Weinstein HJ. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med*. 1959 Jun 25;260(26):1303-8.
129. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 Dec;5(12):751-62.
130. Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Aug;27(8):863-7.

131. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, Kluytmans JA, van Keulen PH, Verbrugh HA. Low prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) at hospital admission in the netherlands: The value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004 Apr;56(4):321-5.
132. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, van Keulen PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, Verbrugh HA. Risk and outcome of nosocomial staphylococcus aureus bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):703-5.
133. White A. Relation between quantitative nasal cultures and dissemination of staphylococci. *J Lab Clin Med.* 1961 Aug;58:273-7.
134. Williams REO. Healthy carriage of staphylococcus aureus: Its prevalence and importance. *Bacteriol Rev.* 1963 Mar;27:56-71.
135. Williams REO, Jevons MP, Shooter RA, Hunter CJ, Girling JA, Griffiths JD, Taylor GW. Nasal staphylococci and sepsis in hospital patients. *Br Med J.* 1959 Oct 10;2(5153):658-62.
136. Wilson SZ, Martin RR, Putman M, Greenberg SB, Wallace RJ,Jr, Jemsek JG. Quantitative nasal cultures from carriers of staphylococcus aureus: Effects of oral therapy with erythromycin, rosamicin, and placebo. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979 Mar;15(3):379-83.



## **Danksagung**

Ganz herzlichen Dank an alle Menschen, die an dieser Arbeit direkt oder indirekt beteiligt und engagiert waren!

An Herrn Prof. Dr. Peters als Institutsdirektor richtet sich mein Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Medizinische Mikrobiologie durchführen zu können. Herrn Prof. Dr. Becker danke ich für das Überlassen des Themas, die Betreuung und die Beratung beim Fertigstellen dieser Arbeit. Auch Herrn Prof. Dr. von Eiff gilt mein Dank für die Hilfe und den konstruktiven Rat.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Angela Eggemann, ohne die ich graue Haare und hunderte von Falten bekommen hätte. Danke für die Hilfe, die Geduld, für die perfekte Organisation und für all die schönen Momente zwischen, vor und nach der getanen Arbeit!

Allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und der Klinik und Poliklinik für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie, allen voran den Mitarbeitern der Aufnahmestation, danke ich herzlichst für die immer sehr freundliche und kooperative Zusammenarbeit!

Herzlich danken möchte ich auch Dr. Cornelia Spital und Daniel Jakowski für Rat und Tat! Auch den Mitarbeitern der medizinischen Bibliothek danke ich für die engagierte Hilfestellung bei der Recherche und Quellenbeschaffung.

Herrn Dr. Dipl.-Stat. J. Gerß danke ich für die statistische Beratung.

Ich danke meinen Eltern für die finanzielle Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit.

Last but not least möchte ich mich ganz besonders bei Henning Brinkmann bedanken: Für die vielen kleinen und großen, sprachlichen, technischen und vor allem emotionalen Hilfestellungen und die aufgebrauchte Zeit, Geduld und Nachsicht.

**Anhang:**

**1. *S. aureus*-Kolonisation**

**Kreuztab. 29: Chronische Rhinitis und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,65$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
chron. Rhinitis	nein	Anzahl	148	67	215
		%	68,8%	31,2%	100,0%
	ja	Anzahl	3	2	5
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	151	69	220	
	%	68,6%	31,4%	100,0%	

**Kreuztab. 30: akute Rhinitis und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,857$ (Chi-Quadrat)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
akute Rhinitis	nein	Anzahl	139	64	203
		%	68,5%	31,5%	100,0%
	ja	Anzahl	12	5	17
		%	70,6%	29,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	151	69	220	
	%	68,6%	31,4%	100,0%	

**Kreuztab. 31: Chronische Sinusitis und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 1,0$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Chron. Sinusitis	nein	Anzahl	149	69	218
		%	68,3%	31,7%	100,0%
	ja	Anzahl	2	0	2
		%	100,0%	0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 32: Akute Sinusitis und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 1,0$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Akute Sinusitis	nein	Anzahl	148	68	216
		%	68,5%	31,5%	100,0%
	ja	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 33: Exraucher und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,59$ (Chi-Quadrat)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Exraucher	Raucher und Nichtraucher	Anzahl	139	62	201
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	Exraucher	Anzahl	12	7	19
		%	63,2%	36,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%



**Kreuztab. 34: Exraucher (Dauer) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

<i>p</i> = 0,135 (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Exraucher	Nichtraucher und Raucher	Anzahl	139	62	201
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	Exraucher seit max. 2 Wochen	Anzahl	3	3	6
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Exraucher seit 2 Wochen bis 2 Monaten	Anzahl	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Exraucher seit 2 Monaten bis 6 Monaten	Anzahl	6	0	6
		%	100,0%	0%	100,0%
	Exraucher seit > 6 Monaten	Anzahl	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 35: Tierkontakt (Begleittiere) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

<i>p</i> = 0,975 (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	keinen Tierkontakt	Anzahl	84	40	124
		%	67,7%	32,3%	100,0%
	andere Tiere	Anzahl	2	1	3
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Begleittier(e)	Anzahl	63	28	91
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	2	0	2
		%	100,0%	0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 36: Tierkontakt (Nutztiere) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,617$ (Chi-Quadrat)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	keinen Tierkontakt	Anzahl	84	40	124
		%	67,7%	32,3%	100,0%
	andere Tiere	Anzahl	55	26	81
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	Nutztier(e)	Anzahl	12	3	15
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 37: Tierkontakt (Katze) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,44$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	keinen Tierkontakt	Anzahl	84	40	124
		%	67,7%	32,3%	100,0%
	andere Tiere	Anzahl	42	23	65
		%	64,6%	35,4%	100,0%
	Katze	Anzahl	22	6	28
		%	78,6%	21,4%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	3	0	3
		%	100,0%	0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 38: Tierkontakt (Hund) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,767$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	keinen Tierkontakt	Anzahl	84	40	124
		%	67,7%	32,3%	100,0%
	andere Tiere	Anzahl	33	12	45
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	Hund	Anzahl	32	17	49
		%	65,3%	34,7%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	2	0	2
		%	100,0%	0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 39: Tierkontakt (Vögel/Geflügel) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 1,0$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Tierkontakt	nein	Anzahl	84	40	124
		%	67,7%	32,3%	100,0%
	andere Tiere	Anzahl	53	24	77
		%	68,8%	31,2%	100,0%
	Vögel/Geflügel	Anzahl	12	5	17
		%	70,6%	29,4%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	2	0	2
		%	100,0%	0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

**Kreuztab. 40: Alter (klassiert 1) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

$p = 0,871$ (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Alter (klassiert) <= 25,00	Anzahl	5	1	6	
	%	83,3%	16,7%	100,0%	
26,00 - 50,00	Anzahl	19	9	28	
	%	67,9%	32,1%	100,0%	
51,00 - 75,00	Anzahl	99	44	143	
	%	69,2%	30,8%	100,0%	
76,00 - 100,00	Anzahl	28	15	43	
	%	65,1%	34,9%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	151	69	220	
	%)	68,6%	31,4%	100,0%	

**Kreuztab. 41: Alter (klassiert 2) und *S. aureus*(SA)-Kolonisation**

<i>p</i> = 0,683 (Fisher Exakt)			SA-Kolonisation		
			nein	ja	Gesamt
Alter(klassiert)	11,00 - 20,00	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	21,00 - 30,00	Anzahl	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	31,00 - 40,00	Anzahl	6	6	12
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	41,00 - 50,00	Anzahl	11	2	13
		%	84,6%	15,4%	100,0%
	51,00 - 60,00	Anzahl	20	9	29
		%	69,0%	31,0%	100,0%
	61,00 - 70,00	Anzahl	44	24	68
		%	64,7%	35,3%	100,0%
	71,00 - 80,00	Anzahl	54	24	78
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	81,00 - 90,00	Anzahl	9	2	11
		%	81,8%	18,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	69	220
		%	68,6%	31,4%	100,0%

## 2. Keimzahlen

**Kreuztab. 42: Geschlecht und Keimzahl**

$p = 0,399$ (Chi-Quadrat)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Geschlecht	männlich	Anzahl	103	37	16	156
		%	66,0%	23,7%	10,3%	100,0%
	weiblich	Anzahl	48	12	4	64
		%	75,0%	18,8%	6,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 43: Tierkontakt und Keimzahl**

$p = 0,926$ (Chi-Quadrat)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Tierkontakt	nein	Anzahl	84	28	12	124
		%	67,7%	22,6%	9,7%	100,0%
	ja	Anzahl	67	21	8	96
		%	69,8%	21,9%	8,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 44: Adipositas und Keimzahl**

$p = 0,79$ (Chi-Quadrat)			Keimzahl (KBE//Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Gewicht	BMI < 30	Anzahl	120	37	15	172
		%	69,8%	21,5%	8,7%	100,0%
	BMI >= 30	Anzahl	31	12	5	48
		%	64,6%	25,0%	10,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 45: Exraucher und Keimzahl**

$p = 0,738$ (Fisher Exakt)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Raucher und Nichtraucher		Anzahl	139	44	18	201
		%	69,2%	21,9%	9,0%	100,0%
Exraucher		Anzahl	12	5	2	19
		%	63,2%	26,3%	10,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 46: Chron. Wunde/Ulcus und Keimzahl**

$p = 0,605$ (Fisher Exakt)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
chron. Wunde/Ulcus	nein	Anzahl	146	47	19	212
		%	68,9%	22,2%	9,0%	100,0%
	ja	Anzahl	5	2	1	8
		%	62,5%	25,0%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 47: Einweisung von peripherem Krankenhaus und Keimzahl**

$p = 0,794$ (Fisher Exakt)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Einweisung von	zu Hause	Anzahl	113	38	14	165
		%	68,5%	23,0%	8,5%	100,0%
	Krankenhaus	Anzahl	22	8	3	33
		%	66,7%	24,2%	9,1%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	16	3	3	22
		%	72,7%	13,6%	13,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 48: Krankenhausaufenthalt (letzte 6 Monate) und Keimzahl**

$p = 0,768$ (Chi-Quadrat)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Krankenhausaufenthalt (letzte 6 Monate)	nein	Anzahl	32	9	3	44
		%	72,7%	20,5%	6,8%	100,0%
	ja	Anzahl	119	40	17	176
		%	67,6%	22,7%	9,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%



**Kreuztab. 49: Krankenhausaufenthalt (letzte 5 Jahre) und Keimzahl**

$p = 0,271$ (Fisher Exakt)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Krankenhausaufenthalt (letzte 5 Jahre)	nein	Anzahl	9	6	2	17
		%	52,9%	35,3%	11,8%	100,0%
	ja	Anzahl	142	43	18	203
		%	70,0%	21,2%	8,9%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 50: Operation (letzte 5 Jahre) und Keimzahl**

$p = 0,468$ (Fisher Exakt)			Keimzahl (KBE/Abstrich)			
			SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
OP (letzte 5 Jahre)		Anzahl	1	0	0	1
		%	100,0%	0%	0%	100,0%
	nein	Anzahl	17	9	4	30
		%	56,7%	30,0%	13,3%	100,0%
	ja	Anzahl	133	40	16	189
		%	70,4%	21,2%	8,5%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	151	49	20	220
		%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%

**Kreuztab. 51: Alter (klassiert) und Keimzahl**

<i>p</i> = 0,993 (Fisher Exakt)		Keimzahl (KBE/Abstrich)			
		SA negativ	< 5000 KBE	=/> 5000 KBE	Gesamt
Alter (klassiert) <= 25,00	Anzahl	5	1	0	6
	%	83,3%	16,7%	0%	100,0%
26,00 - 50,00	Anzahl	19	6	3	28
	%	67,9%	21,4%	10,7%	100,0%
51,00 - 75,00	Anzahl	99	31	13	143
	%	69,2%	21,7%	9,1%	100,0%
76,00 - 100,00	Anzahl	28	11	4	43
	%	65,1%	25,6%	9,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	151	49	20	220
	%	68,6%	22,3%	9,1%	100,0%