

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Hygiene

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Helge Karch -

# **Prävalenz von MRSA und MSSA bei Patienten mit Antibiotikaanamnese im ambulanten Bereich**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Malte Volker Kühn**

aus Gießen

2015

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Schmitz

**1. Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH F. Kipp

**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. K. Becker

**Tag der mündlichen Prüfung:** 18.08.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Hygiene  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. H. Karch -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH F. Kipp  
Koreferent: Prof. Dr. med. K. Becker

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Prävalenz von MRSA und MSSA bei Patienten mit Antibiotikaanamnese im ambulanten Bereich**

Malte Volker Kühn

Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) zählen weltweit zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen. Während die Prävalenz von MRSA in deutschen Krankenhäusern durch verschiedene Surveillance-Systeme gut erfasst wird, ist über das Vorkommen im ambulanten Sektor weniger bekannt. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten in ambulanter Behandlung, die in einem Zeitraum von drei Monaten vor der Untersuchung ein Antibiotikum eingenommen hatten, mittels Nasenabstrich untersucht und relevante Risikofaktoren durch einen Fragebogen erfasst. Dabei wurden von sechs niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und zwei Fachärztinnen für Urologie insgesamt 463 Abstriche mit den zugehörigen Fragebögen gesammelt und ausgewertet. Bei *S. aureus*-Nachweis wurde eine Resistenztestung durchgeführt und im Falle eines MRSA der jeweilige *spa*-Typ ermittelt. Die MRSA-Prävalenz bei nasaler Kolonisation lag bei 1,5%. Als signifikante Risikofaktoren für eine nasale Besiedlung mit MRSA konnten der Kontakt zu Nutztieren (insbesondere zu Schweinen) und die Mitarbeit im Gesundheitswesen festgestellt werden. Die *spa*-Typisierung identifizierte die vier bei den urologischen Patienten gefundenen MRSA als typische Krankenhaus-assoziierte („haMRSA“) Genotypen. Die drei übrigen MRSA wurden bei allgemeinmedizinischen Patienten gefunden und stellten sich als typische Nutztier-assoziierte („LaMRSA“) Stämme heraus. Community-acquired („caMRSA“) Genotypen wurden nicht nachgewiesen, was auf eine weiterhin niedrige Prävalenz dieses Erregers unter Patienten in ambulanter Behandlung hinweist.

**Tag der mündlichen Prüfung:** 18.08.2015

# Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:  
„Prävalenz von MRSA und MSSA bei Patienten mit Antibiotikaanamnese im  
ambulanten Bereich“

im:

Institut für Hygiene

unter der Anleitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH F. Kipp

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>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	1
1.1.1 Entdeckung und mikrobiologische Eigenschaften .....	1
1.1.2 Pathogenität und Virulenz .....	2
1.1.3 Vorkommen in der menschlichen Bevölkerung .....	3
1.2 MRSA .....	4
1.2.1 Definition und Resistenzmechanismen .....	4
1.2.2 Epidemiologische Entwicklung .....	4
1.3 MSSA und MRSA im medizinischen Alltag .....	8
1.3.1 Bedeutung als Erreger behandlungsassoziierter Infektionen.....	8
1.3.2 Prävention von MRSA .....	8
1.3.3 Antibiotikaresistenz bei MSSA und MRSA .....	10
1.3.4 Korrelation zwischen Antibiotikagebrauch und Resistenzen.....	11
1.4 Zielsetzung dieser Arbeit.....	11
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1 Einschlusskriterien .....	12
2.2 Untersuchungsablauf .....	13
2.3 Der Fragebogen.....	14
2.4 Verarbeitung der Proben im Labor .....	16
2.4.1 Laborausstattung .....	16
2.4.2 Anlage der Kultur und Selektion von <i>S. aureus</i> .....	16
2.4.3 Resistenztestung.....	17

2.4.4	<i>spa</i> -Typisierung.....	18
2.5	Statistische Auswertung.....	18
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1	Das Patientenkollektiv .....	19
3.2	MRSA und MSSA im Patientenkollektiv .....	21
3.3	Risikofaktoren im Patientenkollektiv .....	23
3.4	Resistenzen bei MSSA und MRSA im Patientenkollektiv .....	28
3.5	Verschriebene Antibiotika im Patientenkollektiv .....	30
3.6	Indikationen für die Antibiotikatherapie .....	33
3.7	<i>spa</i> -Typen der MRSA-Isolate .....	34
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
4.1	Prävalenz von MRSA .....	36
4.2	Das Patientenkollektiv .....	37
4.3	Risikofaktoren .....	37
4.4	Die Resistenzprofile der MRSA.....	38
4.5	Antibiotikagebrauch .....	40
4.6	Indikationen für die Antibiotikatherapie .....	41
4.7	<i>spa</i> -Typen.....	41
4.8	Einschränkungen dieser Untersuchung.....	43
4.9	Ausblick .....	43
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
caMRSA	community-acquired MRSA
CC	clonal complex
haMRSA	hospital-acquired MRSA
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LaMRSA	livestock-associated MRSA
MRSA	Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>S. aureus</i>
PBP2a	Penicillinbindendes Protein 2a
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>spa</i>	<i>S. aureus</i> Protein A Gen

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: MRSA-Raten in verschiedenen europäischen Ländern (Stand 2012) [1].....	5
Abb. 2: Geographische Lage der teilnehmenden Praxen in Nordrhein-Westfalen (Google Maps © 2014 Google) .....	13
Abb. 3: Beispiel für <i>S. aureus</i> -verdächtige Kolonien auf einer SAID-Platte.....	16
Abb. 4: Anteil der Altersgruppen am Gesamtkollektiv .....	20
Abb. 5: Prävalenz von MRSA und MSSA unter den Patienten im Studienkollektiv	21
Abb. 6: Altersverteilung in der MRSA-positiven Gruppe (n=7) .....	22
Abb. 7: Altersverteilung der MSSA-positiven Gruppe (n=104) in Prozent .....	23
Abb. 8: Resistenzen der MSSA-positiven Gruppe .....	29
Abb. 9: Resistenzen der MRSA-positiven Gruppe .....	30
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Antibiotika im Kollektiv.....	32
Abb. 11: Indikationen für die Antibiotikatherapie .....	34

# Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Resistenzbestimmung nach den EUCAST-Richtlinien.....	17
Tab. 2: Risikofaktoren <i>S. aureus</i> -positiv vs. <i>S. aureus</i> -negativ .....	24
Tab. 3: Risikofaktoren MRSA-positiv vs. MRSA-negativ .....	25
Tab. 4: Risikofaktoren MRSA-positiv vs. MSSA-positiv .....	26
Tab. 5: Risikofaktoren MSSA-positiv vs. <i>S. aureus</i> -negativ .....	27
Tab. 6: Zusammenhang zwischen eingenommenem Antibiotikum und Kolonisation mit <i>S. aureus</i> .....	33
Tab. 7: <i>spa</i> -Typen mit Resistenzen .....	35

# 1. Einleitung

## 1.1 Staphylococcus aureus

### 1.1.1 Entdeckung und mikrobiologische Eigenschaften

Die Familie der *Staphylococcaceae* wurde 1874 vom deutsch-österreichischen Chirurgen Theodor Billroth erstmals als „Kugelmikrobien“ in einem Eiterpräparat beschrieben. Robert Koch erwähnte die „Haufenkokken“ 1878 ebenfalls. Aufgrund der unterschiedlichen Farbe der Kolonien erfolgte 1884 durch den Göttinger Chirurgen Friedrich J. Rosenbach eine erste grobe Einteilung in *S. pyogenes aureus* und *S. pyogenes albus* [29].

Staphylokokken sind in ihrer Form rund, was auch der Name (kokkos = griechisch Kern) anzeigt, und erscheinen in der Gram-Färbung positiv. Die Kokken sind im Durchmesser zwischen 0,7 und 1,2 µm groß. Sie wachsen sowohl aerob als auch anaerob und besitzen die Fähigkeit sich in mehreren Ebenen teilen zu können, weshalb sie oft in kleinen Haufen gefunden werden. Staphylokokken sind weder beweglich noch bilden sie Sporen. Ihre Kohlenhydratverwertung ist fermentativ [29]. *S. aureus* zeigt nicht ohne Weiteres seine typische namensgebende goldene, durch Carotinoide verursachte Färbung, was die Differenzierung anhand der Pigmentfärbung erschweren kann. Auf Blutagarplatten zeigt sich meist nach einer Inkubationsdauer von 24 bis 36 Stunden eine Hämolyse [48].

*S. aureus* kann durch die Eigenschaft freie Koagulase bilden zu können von allen übrigen humanpathogenen Staphylokokken unterschieden werden, weshalb diese zur Abgrenzung von *S. aureus* auch als Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) zusammengefasst werden können. Klinisch ist diese Gruppeneinteilung interessant, da sich bei KNS und *S. aureus* nicht nur die Klinik, sondern auch die Diagnostik und schließlich die Therapie voneinander unterscheiden [29]. Wichtige Vertreter aus der Gruppe der KNS sind *S. epidermidis* und *S. saprophyticus*. Diese können durch eine Reihe von Tests wie z.B. Koagulase-Bildung, Hämolyseverhalten oder Novobiocin-Resistenz differenziert werden.

### 1.1.2 Pathogenität und Virulenz

*S. aureus* nimmt im heutigen Klinikalltag eine wichtige Rolle ein. Der Erreger ist sehr widerstandsfähig gegenüber externen Einflüssen. So werden z.B. ein hoher Salzgehalt und Temperaturen bis zu 60°C toleriert. *S. aureus* kann sogar eingetrocknet mehrere Monate lang auf Oberflächen überleben und anschließend kultiviert werden. Als Ursache für die Pathogenität von *S. aureus* sind heute zahlreiche Enzyme und Toxine bekannt, wobei von einigen die spezifische Funktion noch nicht vollständig geklärt ist. Der „clumping factor“, ein zellwandständiges Protein, erlaubt dem Bakterium eine Bindung an Fibrinogen. Wunden und mit Fibrinogen benetzte Oberflächen können so besser besiedelt werden. Das ebenfalls in der Zellwand ausgebildete Protein A verhindert eine Phagozytose durch Bindung der körpereigenen Immunglobuline in der F<sub>c</sub>-Region. Die von *S. aureus* gebildete Koagulase bewirkt unter Bindung an Prothrombin eine Umformung von Fibrinogen in Fibrin, wodurch es zur typischen Bildung einer Fibrinkapsel um die infizierte Läsion herum kommt. Der Virulenzfaktor Pantone-Valentine-Leukozidin (PVL) baut vermehrt Kationen-Kanäle in die Membran von Granulozyten und Makrophagen ein, was zu deren Apoptose und Zelllyse führt. Weitere Virulenzfaktoren von *S. aureus* sind beispielsweise die Hyaluronidase, Lipasen, DNasen, verschiedene Hämolsine sowie die Katalase [29, 48].

Die von *S. aureus* gebildeten Enterotoxine sind weitgehend hitzestabil und gehören zu den häufigsten Ursachen für Lebensmittelvergiftungen, in deren Verlauf es zu Erbrechen und Durchfällen kommen kann. Der Mechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin (TSST-1) ist für das schwere Krankheitsbild Toxic-Shock-Syndrom verantwortlich. Es wird nur von einzelnen Stämmen gebildet und bewirkt als Superantigen eine pathologische T-Zell-Aktivierung. Als weitere von *S. aureus* gebildete Toxine seien noch die exfoliativen Toxine genannt, die in der Epidermis das Stratum granulosum vom Stratum corneum ablösen und so zum „Staphylococcal Scalded Skin Syndrome“ (SSSS) mit großflächiger Blasenbildung und nachfolgender Hautablösung führen [29, 48].

Infektionen mit *S. aureus* können sowohl ambulant als auch nosokomial im Rahmen einer Behandlung im Krankenhaus auftreten. Beispiele für ambulante

Infektionen sind die Follikulitis, das Furunkel oder die eitrige Parotitis. Gefürchtet ist *S. aureus* jedoch besonders als Erreger von postoperativen oder posttraumatischen Wundinfektionen, Osteomyelitiden und Katheter-assoziierten septischen Infektionen. *S. aureus* ist auch heute noch der häufigste Erreger, der bei nosokomialen Infektionen gefunden wird. Dabei ergeben sich durch resistente Stämme immer wieder Probleme bei der Behandlung [36].

### **1.1.3 Vorkommen in der menschlichen Bevölkerung**

Der Kontakt eines Menschen mit *S. aureus* kann einerseits zu einer Infektion führen, andererseits ist auch eine symptomlose Besiedlung der Haut und Schleimhäute möglich, was man als Kolonisation bezeichnet. Hiervon können verschiedene Körperregionen wie z.B. der Nasen-Rachen-Raum, die Axillae oder das Perineum betroffen sein. Dabei sind der Nasenvorhof und der Rachen die häufigsten Prädilektionsbereiche einer Besiedlung [3, 55, 80]. Die hier vorhandene Kombination aus Feuchtigkeit und Wärme bietet *S. aureus* besonders gute Bedingungen [31]. Außerdem scheinen verschiedene Oberflächenmerkmale von *S. aureus* wie z.B. die Wandteichonsäure die Adhäsion an die Zellen der menschlichen Nase zu begünstigen [11, 17, 35, 73, 78]. Bei gesunden, kolonisierten Personen kann man dauerhafte und intermittierende Träger unterscheiden. Darüber hinaus gibt es Personen, die sehr selten einen *S. aureus* an sich tragen und als Non-Carrier bezeichnet werden [45]. Verschiedene Studien zeigen, dass sich in der gesunden Bevölkerung 10-35% dauerhafte und 20-75% intermittierende *S. aureus* Träger befinden. Bei 5-50% wird davon ausgegangen, dass sie zu der Gruppe der Non-Carrier gehören [35, 36, 80]. Es wurde gezeigt, dass zu den dauerhaften Trägern vor allem Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 20 Jahren gehören. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der persistenten Träger ab, während die der intermittierenden Träger zunimmt [2, 3, 56]. Darüber hinaus scheinen genetische Faktoren einen Einfluss darauf zu haben, wie wahrscheinlich eine Besiedlung ist [35].

## 1.2 MRSA

### 1.2.1 Definition und Resistenzmechanismen

Seit der Entdeckung des Antibiotikums Penicillin im Jahr 1928 und seiner Einführung als wirksames Therapeutikum bei Infektionen durch gram-positive Erreger haben sich als Folge des dadurch entstandenen Selektionsdrucks Stämme mit gewissen Resistenzmechanismen verbreitet. Auf der einen Seite gibt es Stämme, die das Enzym Penicillinase in ihre Umgebung abgeben. Das Enzym, welches oft auf Plasmiden codiert wird, spaltet den  $\beta$ -Laktam-Ring der meisten Penicilline und macht sie so wirkungslos. Ausgenommen davon sind nur Isoxazolympenicilline wie z.B. Oxacillin, Methicillin oder Flucloxacillin. Um die Wirksamkeit der restlichen Penicilline wieder herzustellen, werden Substanzen wie Clavulansäure oder Tazobactam, die die Penicillinase blockieren, in Kombination mit dem  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum verabreicht [29, 48].

Auf der anderen Seite konnten sich Stämme vermehren, die gegen die meisten  $\beta$ -Laktam-Antibiotika resistent sind. Solche Stämme werden als Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) bezeichnet. Die Resistenz ergibt sich durch ein verändertes penicillinbindendes Protein (PBP2a), das beim Aufbau der bakteriellen Peptidoglykan-Schicht eine wichtige Rolle spielt.  $\beta$ -Laktame binden an PBP2a und stören so die Quervernetzung innerhalb der Murein-Schicht. Bei einer strukturellen Veränderung des PBP2a können  $\beta$ -Laktame schlechter binden und verlieren so ihre Wirksamkeit. Der ca. 3,5 Kilobasen große Bereich, in dem das veränderte Protein codiert ist, liegt chromosomal und wird *mecA* genannt. Im Falle einer Infektion mit einem MRSA werden die vorhandenen Therapieoptionen auf diese Weise erheblich eingeschränkt. Mit Ausnahme neuerer Cephalosporine wie z.B. Ceftarolin und Ceftobiprol sind viele  $\beta$ -Laktam-Antibiotika unwirksam [83, 8]. Daher muss z.B. auf Clindamycin, Tetracycline oder Fosfomycin, in manchen Fällen auch auf Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin zurückgegriffen werden [29, 48].

### 1.2.2 Epidemiologische Entwicklung

Die ersten MRSA wurden bereits kurz nach der Einführung des Methicillins 1960 in einem Krankenhaus in England isoliert. In den folgenden 10 Jahren wurden –

hauptsächlich in europäischen Staaten – immer häufiger MRSA-Isolate gefunden. Nach einem kurzen Rückgang der MRSA-Fälle in den 70er Jahren kam es zu einer zweiten weltweiten Epidemiewelle [7, 24].

Die zunehmende Relevanz dieser Problematik führte auch zu einem steigenden Interesse an Lösungsansätzen. Verschiedene Erhebungen zum MRSA-Vorkommen wurden veranlasst und zeigten eine von Land zu Land teils stark variierende MRSA-Rate innerhalb Europas (Anteil von MRSA an allen *S. aureus* aus definierten Untersuchungsmaterialien). In einer Studie von 2002 werden die höchsten Raten in Großbritannien mit 44,5%, in Portugal mit 38,9% und in Griechenland sogar mit 48,6% angegeben. Die niedrigsten Raten erreichten in dieser Studie die skandinavischen Länder und die Niederlande. Deutschland lag mit 19,2% im Mittelfeld [75]. Einen Überblick über die unterschiedlichen MRSA-Raten in den Staaten Europas gibt die folgende Abbildung (Abb. 1).

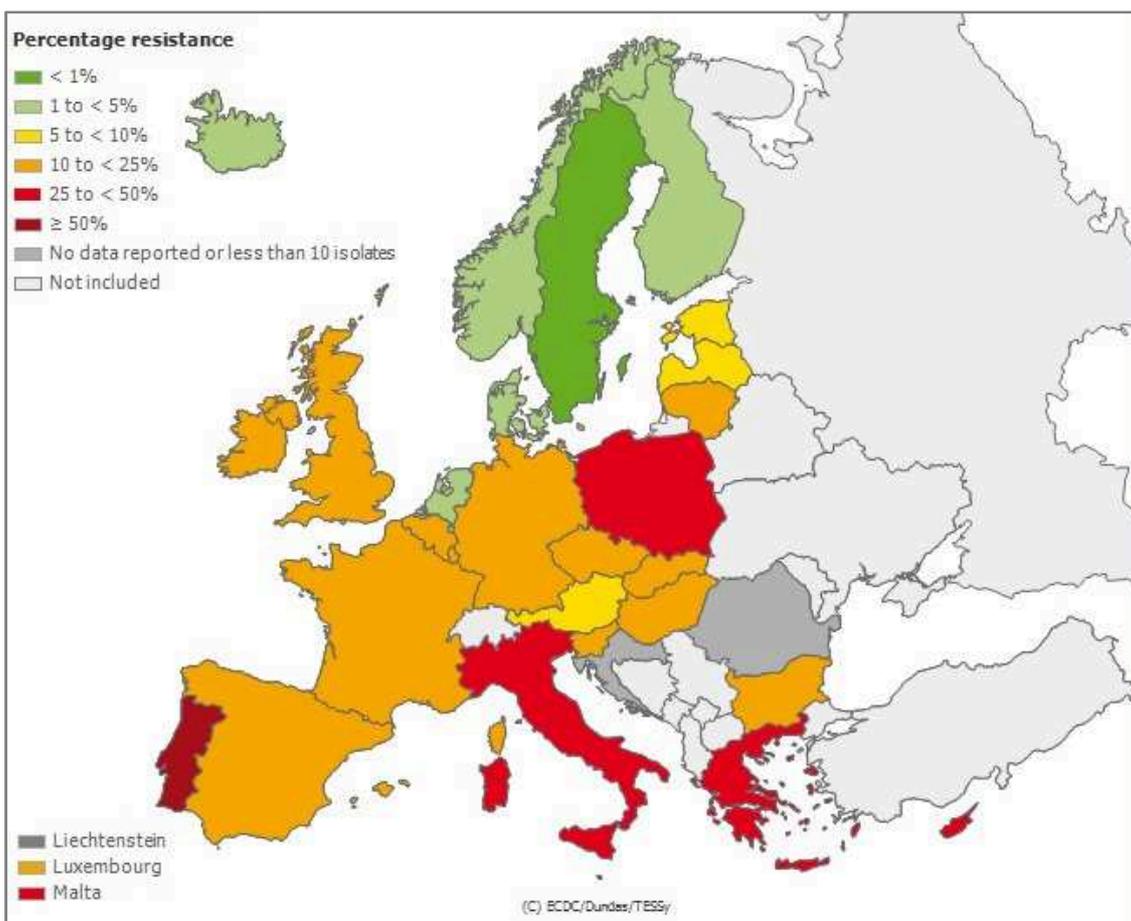


Abb. 1: MRSA-Raten in verschiedenen europäischen Ländern (Stand 2012) [1]

Durch Einführung verschiedener Präventionsmaßnahmen konnte laut Daten des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) 2012 erstmals ein Überwiegen der Länder mit einer fallenden MRSA-Rate festgestellt werden. So scheint das Vorkommen von MRSA insgesamt eine abfallende Tendenz zu zeigen, dennoch weisen immer noch sieben europäische Länder eine MRSA-Rate von über 25% auf. Außerdem fallen die Länder Rumänien (53,9%) und Portugal (53,8%) mit einem MRSA-Anteil von über 50% auf. Jedoch ist der populationsgewichtete Prozentsatz in den Ländern der Europäischen Union von durchschnittlich 23,2% (2009) auf 17,8% (2012) gefallen [1].

Viele Jahre zählte eine Infektion mit MRSA zu den typischen nosokomialen Erkrankungen. In den 1990ern häuften sich allerdings weltweit Fälle von MRSA-Infektionen außerhalb des Krankenhaussektors [25]. So konnten bereits zwei Gruppen von MRSA unterschieden werden: Die mit der stationären Behandlung oder Pflege assoziierten Stämme werden als *hospital-acquired MRSA* (haMRSA) bezeichnet und solche ohne Verbindung zum Gesundheitssektor werden *community-acquired MRSA* (caMRSA) genannt [9]. Später wurden auch MRSA in der Nutztierhaltung gefunden, die schließlich die dritte Gruppe von MRSA bilden und als *livestock-associated MRSA* (LaMRSA) bezeichnet werden [54]. Dennoch bleibt der Mensch das wichtigste Reservoir für MRSA [69].

Um heute die verschiedenen klonalen Linien voneinander unterscheiden und entsprechend einordnen zu können, haben sich, zusätzlich zu den oben genannten epidemiologischen Einteilungen, unterschiedliche Methoden durchgesetzt. Heute sind die **Pulsed-field Gelelectrophoresis** (PFGE), das **Multilocus sequence typing** (MLST) und die Sequenztypisierung des *S. aureus* Protein A Gens (*spa*) üblich, von denen jede Methode unterschiedliche Diskriminationsfähigkeiten und Indikationsbereiche hat [24, 25]. Durch diese Methoden lassen sich Erreger der gleichen Spezies in verschiedene Epidemiestämme unterteilen, was Rückschlüsse auf die Herkunft des ursprünglichen Klons zulässt.

Betrachtet man in deutschen Krankenhäusern die Anzahl der Infektionsfälle pro Patiententag, gelten MRSA auch heute noch als häufigste multiresistente Erreger nosokomialer Infektionen [40]. In Deutschland stieg der Anteil von MRSA an allen *S. aureus*-Isolaten aus Blutkulturen von 1,1% im Jahr 1990 zunächst drastisch auf

17,5% im Jahr 2001 an. Untersuchungsmaterialien von 2007 zeigten dann einen weiteren Anstieg auf 20,3%. Die Daten von 2008 bis 2012 stellten sich dagegen wieder rückläufig dar, sodass der MRSA-Anteil an *S. aureus*-Isolaten heute mit bis zu 15,4% angegeben wird [1, 41]. In Risikobereichen wie Intensivstationen werden aber auch Raten von 24,2% beobachtet [52].

Im Gegensatz zur heute relativ guten Datenlage über MRSA im Krankenhaussektor gibt es nur wenige Erkenntnisse darüber, welche Rolle die resistenten Keime in der gesunden Allgemein- und der nicht-hospitalisierten kranken Bevölkerung spielen. Allerdings ist die Situation, was caMRSA in Deutschland betrifft, noch nicht mit der in den USA vergleichbar, wo der Erreger bereits bei 50% der durch *S. aureus* verursachten Weichgewebsinfektionen gefunden wird [59]. Während in den USA meist eine klonale Linie („USA300“/ST8) für die Infektionen verantwortlich ist, wurden bei den in Deutschland registrierten caMRSA Infektionen von 2011 (n=125) und 2012 (n=192) hauptsächlich die klonalen Linien ST8 („USA300“), ST30 („Ozeanischer Klon“) und ST80 („Europäischer Klon“) gefunden. Die Infektionen betrafen dabei gehäuft immunkompetente, jüngere Patienten ohne chronische Erkrankungen [43].

Die Datenlage zu MRSA-bedingten Infektionen in deutschen Krankenhäusern wurde durch die im Infektionsschutzgesetz festgelegte Meldepflicht von MRSA-Nachweisen in Blutkulturen und Liquor seit 2009 verbessert. Im Meldejahr 2013 wurden 4292 Fälle mit einer Inzidenzrate von 5,24 pro 100.000 Einwohner gemeldet [71]. Den Daten des Moduls „MRSA“ des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) nach lag die MRSA-Inzidenz 2012 an den 367 teilnehmenden Krankenhäusern in Deutschland im Mittel bei 0,98 MRSA-Fällen pro 100 Patienten [53].

Tiere bieten ebenfalls ein Reservoir für MRSA. Obwohl bereits bei verschiedenen Tierarten MRSA gefunden werden konnten, stehen Nutztiere wie Schweine, Rinder und Geflügel im Fokus der Untersuchungen. In einer Studie konnte auf 28 von 40 Schweinehöfen (70%) ein MRSA gefunden werden [38]. Jedoch scheinen die meisten Tiere lediglich Träger des Keims zu sein und Infektionen zeigen sich nur vereinzelt [39]. Trotzdem ist die Übertragung auf den Menschen möglich, denn laut

einer Studie von Cuny et al. tragen 86% der Schweinehalter ebenfalls einen MRSA in ihrem Nasenvorhof [21].

## **1.3 MSSA und MRSA im medizinischen Alltag**

### **1.3.1 Bedeutung als Erreger behandlungsassoziierter Infektionen**

Kommt es im Rahmen einer Behandlung im Krankenhaus zu einer Infektion mit *S. aureus*, ist es von großer Bedeutung, ob es sich um eine MRSA-Infektion handelt, da diese unter anderem mit einer steigenden Morbidität und Mortalität verbunden ist [19,26]. Durch den in unserem Gesundheitswesen zunehmenden Druck einer Kosteneinsparung spielen auch ökonomische Aspekte eine immer größere Rolle. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus wird durch eine MRSA- im Gegensatz zu einer MSSA-Infektion erhöht, wodurch wieder zusätzliche Kosten entstehen [18, 24, 63]. Deshalb kommt einem präventiven Ansatz, um der MRSA-Problematik gerecht zu werden, eine immer größere Bedeutung zu.

### **1.3.2 Prävention von MRSA**

Die alleinige Besiedlung mit einem MRSA hat keinen Krankheitswert, allerdings haben kolonisierte Patienten ein höheres Risiko, eine Infektion mit einem MRSA zu entwickeln [79]. Daher ist die Suche nach asymptomatischen, besiedelten Patienten ein wichtiger Faktor bei der Prävention von MRSA in Krankenhäusern. Hierzu wurden unterschiedliche Screeningmethoden entwickelt, welche vom Risiko-Screening bis zum universellen Screening reichen. Als Risikopatienten gelten solche, die ein als Risikofaktor für eine MRSA-Besiedlung identifiziertes Merkmal aufweisen. Hierzu gehören:

- eine positive MRSA-Anamnese, d.h. in der Vergangenheit MRSA-Träger gewesen zu sein,
- gegenwärtiger oder vergangener Kontakt zu bekannten MRSA-Trägern,
- Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten sechs Monate,
- die Durchführung einer antibiotischen Therapie innerhalb der letzten sechs Monate,
- liegende Katheter (z. B. PEG-Sonde oder Harnblasenkatheter),

- eine bestehende Dialysepflichtigkeit,
- das Vorliegen chronischer Wunden,
- dauerhafte Pflegebedürftigkeit und
- beruflicher Kontakt zu Nutztieren [70].

Sollten ein oder mehrere dieser Faktoren zutreffen, wird aktuell eine Screeningmaßnahme vor oder bei Aufnahme empfohlen. Im Gegensatz dazu untersucht das universelle Screeningmodell unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren jeden Patienten bei seiner Aufnahme. Es wird derzeit noch untersucht, welche Maßnahme das Optimum darstellt, da auch hier die ökonomische Seite eine Rolle spielt. Allerdings sollte das Risikopatientenscreening als Mindeststandard betrachtet werden [34]. Wird ein Patient im Rahmen des Screenings als Träger identifiziert, gehören die Mupirocin-Nasensalbe, desinfizierende Mundspülungen und antiseptische Seifen zu den Standarddekolonisationsmaßnahmen. Auf diese Weise kann das Infektionsrisiko gesenkt und die weitere Verbreitung im Krankenhaus eingegrenzt werden. Neben der Durchführung von Screeningmaßnahmen sind auch Schulungen von Krankenhausangestellten in Hygienemaßnahmen und deren strikte Einhaltung, Schutzisolierung besiedelter bzw. infizierter Patienten und ein kontrollierter Umgang mit Antibiotika wichtige präventive Strategien im klinischen Bereich [69]. Die sehr viel niedrigere MRSA-Prävalenz in den Niederlanden hat dazu geführt, dass 2005 als erstes überregionales Präventionsnetzwerk zwischen der niederländischen Region Twente und dem deutschen Münsterland das Projekt EUREGIO MRSA-net (<http://www.mrsa-net.org>) gegründet wurde. Im Rahmen des Projekts soll die Dynamik der MRSA-Verbreitung durch eine typisierungsbasierte Datenbank erfasst und die MRSA-Rate auf deutscher Seite langfristig gesenkt werden. Da auch die Verbreitung von MRSA bei Nutztieren immer mehr an Bedeutung zunimmt, wurde das Euregio-Projekt SafeGuard MRSA vet-net gegründet ([http://www.eursafety.eu/DE/projekt\\_vetMednet.html](http://www.eursafety.eu/DE/projekt_vetMednet.html)). Hier arbeiten Human- und Veterinärmediziner ebenfalls grenzübergreifend eng im Bereich MRSA-Prävention zusammen.

### 1.3.3 Antibiotikaresistenz bei MSSA und MRSA

Außer der bedeutenden Resistenz von *S. aureus* gegenüber  $\beta$ -Laktam-Antibiotika hat sich auch das Resistenzprofil gegenüber anderen Antibiotika ständig verändert. In einer Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurden unter anderem die in Deutschland auftretenden Resistenzen sowohl von *S. aureus* als auch speziell von MRSA gegenüber verschiedenen Antibiotika zwischen 1990 und 2007 untersucht. Dabei war vor allem ein Anstieg der Resistenzhäufigkeit gegenüber Ciprofloxacin von ca. 8% im Jahr 1990 bis auf ca. 28% im Jahr 2007 festzustellen. Für Gentamicin gab es zwischen 1990 und 1995 zunächst einen starken Anstieg von ca. 15% auf ca. 32%. Bis 2007 folgte anschließend jedoch wieder ein Abfall auf ca. 8%. Die Resistenzhäufigkeit von Erythromycin und Clindamycin dagegen nahm im untersuchten Zeitraum kontinuierlich zu. So lag sie für Erythromycin 1990 noch bei unter 10% und stieg bis 2007 auf ca. 28% an. Für Clindamycin gab es zwischen 1990 und 2007 einen Anstieg um ca. 12% (bei einem Ausgangswert von 5%) [60].

In einer weiteren Studie wurde das Auftreten von Resistenzen gegenüber nicht  $\beta$ -Laktam-Antibiotika bei MRSA für den Zeitraum von 2006 bis 2010 untersucht. Hier zeigte sich besonders die Widerstandsfähigkeit gegenüber Ciprofloxacin und Moxifloxacin aus der Gruppe der Fluorchinolone nahezu konstant hoch bei ca. 90%. Auch aus der recht hohen Rate bei Erythromycin und Clindamycin resultierte ein eingeschränkter therapeutischer Nutzen von Makroliden und Lincosamiden bei Infektionen mit MRSA. Dagegen zeigten z.B. Glykopeptide und Linezolid weiterhin Wirksamkeit und nahmen damit einen wichtigen Platz in der MRSA-Therapie ein [60, 68].

Aktuell ist das Auftreten von MRSA mit multiplen Resistenzen wieder rückläufig. Es zeigt sich unter anderem eine zunehmende Sensibilität gegenüber Makroliden und Aminoglykosiden. Auch Resistenzen gegenüber Reserveantibiotika bleiben weiterhin selten. Derzeit wird lediglich ein leichter Anstieg bei Mupirocin (auf 7%) beobachtet, was mit dem vermehrten MRSA-Screening und dem damit verbundenen Einsatz von Mupirocin als Sanierungsmaßnahme in Verbindung gebracht wird [43].

### 1.3.4 Korrelation zwischen Antibiotikagebrauch und Resistenzen

Ein Zusammenhang zwischen der Menge verschriebener Antibiotika und der Ausbildung von Resistenzen wird seit langem vermutet und wurde bereits mehrfach untersucht. So konnten mit einem Anstieg der Behandlung mit Cephalosporinen der 3. Generation, Makroliden und Fluorchinolonen vermehrt MRSA-Stämme nachgewiesen werden [50]. Eine Studie von Aubert et al. zeigte, dass ein Rückgang der Fluorchinolon-Verschreibungen mit einem Rückgang der  $\beta$ -Laktam-Resistenz bei *S. aureus* einher geht, die Fluorchinolon-Resistenz allerdings nicht beeinträchtigt wird. Jedoch konnte der genaue Mechanismus bisher nicht geklärt werden [4]. Der Einsatz von Fluorchinolonen und Makroliden scheint also die Ausbreitung von MRSA zu begünstigen und könnte somit ein unabhängiger Risikofaktor für MRSA-Infektionen sein [20, 28, 47].

## 1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Erfassung

- der Prävalenz der nasalen Kolonisation sowohl mit Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* als auch mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit Antibiotika-Anamnese in Haus- und Facharztpraxen,
- des jeweiligen Resistenzprofils von MSSA und MRSA bei Patienten mit Antibiotika-Anamnese in Haus- und Facharztpraxen,
- der durch Typisierung ermittelten *S. aureus* Protein A Sequenztypen der nachgewiesenen MRSA-Isolate und deren Interpretation aus epidemiologischer Sicht,
- des Antibiotikagebrauchs bei unterschiedlichen, ambulant behandelten Erkrankungen und schließlich
- der Korrelation zwischen Antibiotikagebrauch und *S. aureus*-Besiedlung bzw. *S. aureus*-Resistenz.

Darüber hinaus werden die gewonnenen Daten mit simultan erhobenen Daten aus den Niederlanden verglichen und weiterführend analysiert. Dies ist allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Einschlusskriterien**

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten aus dem Münsterland und dem angrenzenden Ruhrgebiet mittels Nasenabstrich untersucht und anhand eines Fragebogens zu relevanten Risikofaktoren befragt. Hierzu wurden sechs Hausarztpraxen und zwei Facharztpraxen für Urologie ausgewählt. Die teilnehmenden Praxen lagen alle in Nordrhein-Westfalen und sind in Abbildung 2 dargestellt. Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung sollte der Patient

- in ambulanter Behandlung in einer der teilnehmenden Praxen sein,
- im Zeitraum von drei Monaten vor der Abstrichentnahme ein oder mehrere Antibiotika eingenommen haben und
- mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sein.

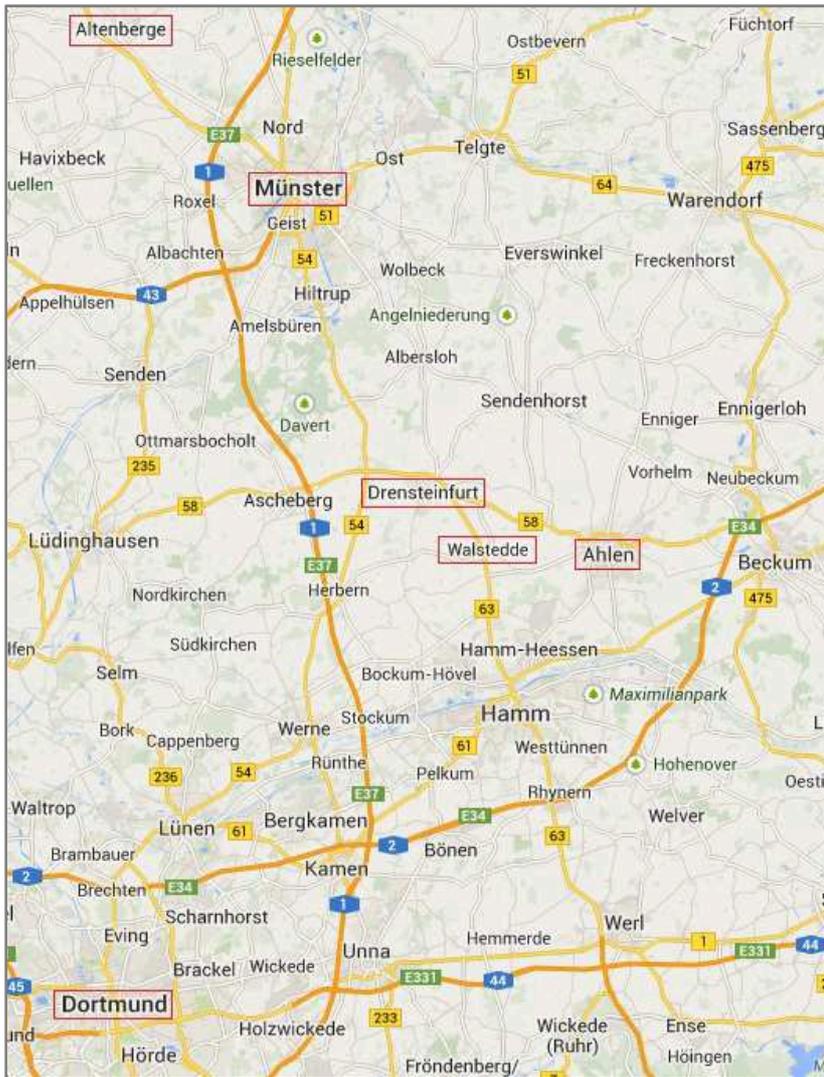


Abb. 2: Geographische Lage der teilnehmenden Praxen in Nordrhein-Westfalen (Google Maps © 2014 Google)

## 2.2 Untersuchungsablauf

Die Abstriche aus dem Nasenvorhof der teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden mittels eines Wattetupfers (mit Gelmedium) durch die Praxis selbst durchgeführt. Im Anschluss daran wurde der entsprechende Abstrichtupfer mit dem zugehörigen und ausgefüllten Fragebogen an das Institut für Hygiene am Universitätsklinikum Münster versandt. In diesem Rahmen wurden im Untersuchungszeitraum vom 09.01.2012 bis zum Ende der Studie am 31.05.2012 463 Abstriche und Fragebögen gesammelt und anschließend ausgewertet.

## 2.3 Der Fragebogen

Der Fragebogen wurde in zwei Abschnitte unterteilt. Der erste Teil sollte vom behandelnden Arzt mit folgenden Daten ausgefüllt werden:

- Datum der Untersuchung (Nasenabstrich)
- Wirkstoff des Antibiotikums
- Dosierung des Antibiotikums
- Dauer der Einnahme des Antibiotikums in Tagen
- Grund der Antibiotikatherapie

Der zweite Abschnitt richtete sich an den untersuchten Patienten und lieferte folgende Informationen:

- Geschlecht des Patienten
- Geburtsjahr des Patienten
- In welchem Abstand lebt der Patient zu einem schweinehaltenden Betrieb?
- In welchem Abstand lebt der Patient zu einem rinderhaltenden Betrieb?
- In welchem Abstand lebt der Patient zu einem geflügelhaltenden Betrieb?
- Ist der Patient in der Nutztierhaltung beschäftigt?
- Ist der Patient Mitarbeiter im Gesundheitswesen?
- Arbeitet der Patient in seinem Arbeitsalltag mit lebenden Schweinen?
- Arbeitet der Patient in seinem Arbeitsalltag mit lebenden Rindern?
- Arbeitet der Patient in seinem Arbeitsalltag mit lebendem Geflügel?
- Hatte der Patient innerhalb des letzten Monats Kontakt zu rohem Schweinefleisch?
- Hatte der Patient innerhalb des letzten Monats Kontakt zu rohem Rindfleisch?
- Hatte der Patient innerhalb des letzten Monats Kontakt zu rohem Geflügelfleisch?
- Hatte der Patient innerhalb des letzten Jahres Kontakt zu einem bekannten MRSA-Träger?
- War der Patient innerhalb des letzten Jahres zur stationären Behandlung in einem Krankenhaus?
- Falls der Patient in stationärer Behandlung war, in welchem Land?

Da Patienten an der Studie anonym teilnahmen, wurde jedem Patienten eine Nummer zugeordnet, die jeweils auf dem Fragebogen, der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und der Probe angebracht wurde, um eine spätere Zuordnung auch ohne Namen möglich zu machen. Die Untersuchung wurde basierend auf einem positiven Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (2006-268-f-S) durchgeführt. Eine Kopie des genutzten Fragebogens befindet sich im Anhang.

## 2.4 Verarbeitung der Proben im Labor

### 2.4.1 Laborausstattung

Zur Verarbeitung der Proben im Labor des Instituts für Hygiene am Universitätsklinikum Münster stand eine Standardlaboreinrichtung mit u.a. Brutschränken, Vortexer, Messgeräten zur Bestimmung des Trübungsstandards, einem MALDI-TOF (**M**atrix-**a**ssisted **L**aser **D**esorption/**I**onization, **t**ime **o**f **f**light) Massenspektrometer und diversen Nährmedien zur Verfügung.

### 2.4.2 Anlage der Kultur und Selektion von *S. aureus*

Nach Eintreffen der Probe im Labor wurde der Abstrichtupfer zunächst in eine Dextroseanreicherungsbouillon mit 6,5% NaCl (Eigenherstellung, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster) gegeben. Anschließend erfolgte bei 36°C über 24 Stunden eine Inkubation im Brutschrank. Nach erfolgter Inkubation wurde eine *S. aureus* ID Agarplatte (SAID der Firma bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) mit 10 µl der Bouillon beimpft und erneut für 24 Stunden bei 36°C im Brutschrank inkubiert. Sollte sich am Folgetag eine Grünfärbung der Kolonien gezeigt haben, waren diese verdächtig für *S. aureus*. Blieb die Grünfärbung aus, wurde die Agarplatte erneut über Nacht bebrütet. Blieben die Kolonien unauffällig, wurde die Platte verworfen.



Abb. 3: Beispiel für *S. aureus*-verdächtige Kolonien auf einer SAID-Platte (bioMérieux©)

Von verdächtigen Kolonien wurde eine Subkultur auf einer Columbia Blutagarplatte (Oxoid Deutschland GmbH, Wesel) angelegt und über Nacht bebrütet. Diese Subkultur wurde anschließend mit dem MALDI-TOF auf ein für *S. aureus* typisches Spektralprofil untersucht.

### 2.4.3 Resistenztestung

Nach positivem Bestätigungstest wurde zur Bestimmung des Resistenzprofils der *S. aureus* Kulturen zunächst eine Kolonie in ein mit sterilem destilliertem Wasser gefülltem Röhrchen eingebracht und durch Vortexen eine gleichmäßige Suspension hergestellt. Daraufhin wurde der Trübungsstandard gemessen, wobei der Zielbereich 0,5 nach McFarland betrug. Bei Abweichen wurde der Kultur destilliertes Wasser bzw. weiteres Material hinzugegeben. Anschließend wurde die Suspension innerhalb von maximal 15 Minuten mit einem Wattetupfer auf zwei Müller-Hinton-Agarplatten (Oxoid Deutschland GmbH, Wesel) ausplattiert. Auf diese Platten wurden Antibiotikatestplättchen mittels Stempel in kreisförmiger Anordnung aufgebracht. Die bei der Agardiffusionstestung verwendeten Antibiotika waren Penicillin, Cefoxitin, Levofloxacin, Gentamicin, Tetracyclin, Mupirocin, Erythromycin, Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Rifampicin, Linezolid und Fusidinsäure. Es erfolgte eine Inkubation der Müller-Hinton-Platten für 16 bis 20 Stunden.

Nach Inkubation wurden die Hemmhöfe auf den Platten nach dem Standard des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST-Standard, nach EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3; Version Januar 2012) abgelesen.

#### Resistenzbestimmung nach den EUCAST-Richtlinien

Antibiotikum	Konzentration im Plättchen	S ≥	I	R <
Penicillin	1 Unit	26 mm	ND	26 mm
Cefoxitin	30 µg	22 mm	ND	22 mm
Levofloxacin	5 µg	22 mm	19-21 mm	19 mm
Gentamicin	10 µg	18 mm	ND	18 mm
Tetracyclin	30 µg	22 mm	19-21 mm	19 mm
Mupirocin	200 µg	30 mm	18-29 mm	18 mm
Erythromycin	15 µg	21 mm	18-20 mm	18 mm
Clindamycin	2 µg	22 mm	19-21 mm	19 mm
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	1.35-23.75 µg	17 mm	14-16 mm	14 mm
Rifampicin	5 µg	26 mm	23-25 mm	23 mm
Linezolid	10 µg	19 mm	ND	19 mm
Fusidinsäure	10 µg	24 mm	ND	24 mm

Tab. 1: Resistenzbestimmung mit definierten Hemmhöfen nach EUCAST v. 1.3, S = sensibel, I = intermediär, R = resistent, ND = nicht definiert

#### **2.4.4 spa-Typisierung**

Bei Isolaten, die resistent gegenüber Cefoxitin waren, wurde nach erneuter Inkubation eine *spa*-Typisierung vorgenommen. Dieses Verfahren beruht auf einer Sequenzanalyse eines hochvariablen Genabschnittes (Region X), der aus sich wiederholenden kurzen Sequenz-abschnitten (sog. Repeats) innerhalb des *S. aureus* Protein A besteht. Nach Analyse der Sequenz wurde diese dann mit dem Programm StaphType (Ridom GmbH, Münster) ausgewertet. Im Abgleich mit einer zentralen Datenbank ([www.spaServer.ridom.de](http://www.spaServer.ridom.de)) konnte so ein entsprechender *spa*-Typ zugeordnet werden. Die Typisierung erfolgte wie es in den Arbeiten von Harmsen et al. und Mellmann et al. beschrieben wurde [30, 49].

### **2.5 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der Fragebögen zunächst in das Programm Microsoft® Excel 2007 übertragen. Für die Berechnung des p-Wertes wurde bei Werten von  $n \geq 5$  der Chi-Quadrat-Test, bei Werten von  $n < 5$  der exakte Fisher-Test verwendet. Für die Ermittlung des p-Wertes wurde das Programm Epi Info™ (CDC, Atlanta, USA) in der Version 7.1.1.14 verwendet. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha \leq 0,05$ .

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden im Untersuchungszeitraum vom 09.01.2012 bis zum Ende der Studie am 31.05.2012 Abstriche aus den Nasenvorhöfen von insgesamt 463 Patienten in ambulanter Behandlung genommen, wovon zwei Abstriche allerdings aufgrund fehlender Fragebögen nicht ausgewertet werden konnten. Wichtige Bedingung für die Teilnahme an der Studie war die Behandlung mit einem Antibiotikum innerhalb des Zeitraums von drei Monaten vor der Untersuchung. Die Indikation zur antibiotischen Therapie wurde zwar mit Hilfe des Fragebogens erfasst, spielte allerdings als Teilnahmebedingung keine Rolle. Zusätzlich zu dem gewonnenen Abstrichmaterial wurden mit einem Fragebogen epidemiologisch relevante Risikofaktoren und Stammdaten der Patienten erhoben und ausgewertet.

Bei der Auswertung der Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass von den verbliebenen 461 Patienten 293 weiblich (63,6%) und 168 männlich (36,4%) waren. Die Altersverteilung der teilnehmenden Patienten zeigte einen Mittelwert von 53,5 Jahren und einen Median von 55 Jahren. Dabei war der jüngste Patient 12 Monate, der älteste Patient 100 Jahre alt. Aus der in Abbildung 4 gezeigten Altersverteilung geht hervor, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Abstiches zwischen 41 und 60 bzw. zwischen 71 und 80 Jahren alt waren.

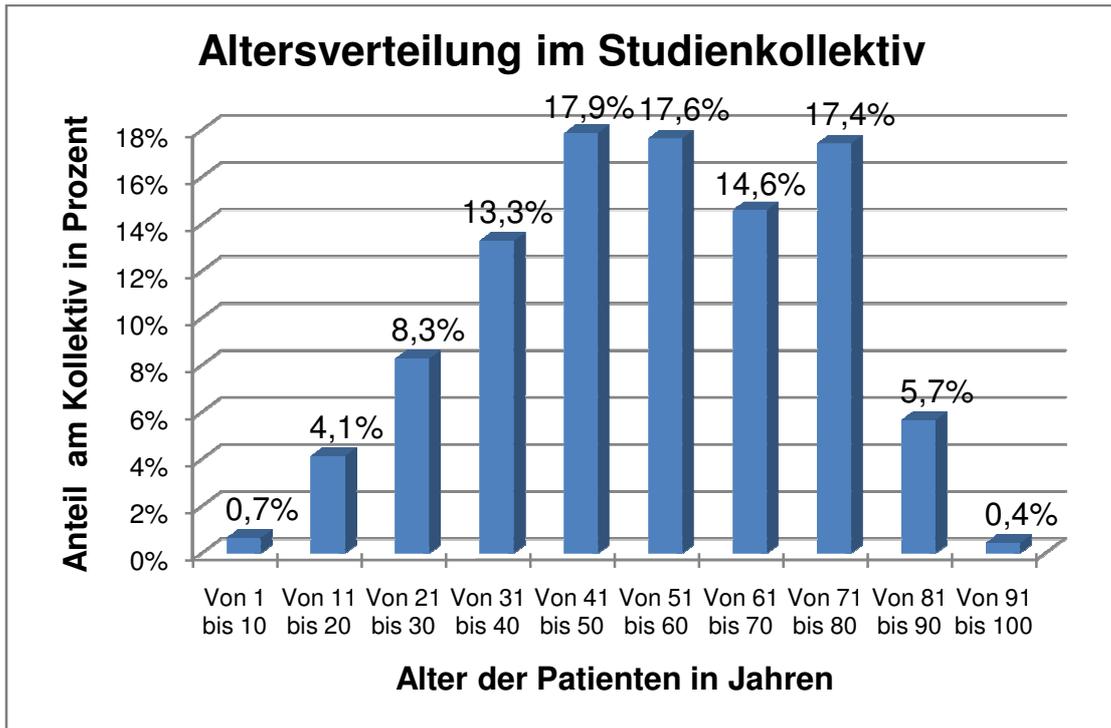


Abb. 4: Anteil der Altersgruppen in % am Gesamtkollektiv

### 3.2 MRSA und MSSA im Patientenkollektiv

Eine epidemiologisch interessante Kenngröße ist die Prävalenz der nasalen Besiedlung mit MRSA und MSSA. In dem vorliegenden Patientenkollektiv betrug die Prävalenz für MRSA 1,5% (7 von 461). Ein MSSA konnte bei 22,6% (104 von 461) der Nasenabstriche nachgewiesen werden. Somit waren 75,9% der Patienten zum Zeitpunkt des Abstriches komplett frei von nasaler Besiedlung mit *S. aureus* (Abb. 5). Der Anteil an MRSA unter den im Untersuchungsmaterial gefundenen *S. aureus* lag also bei 6,3%.

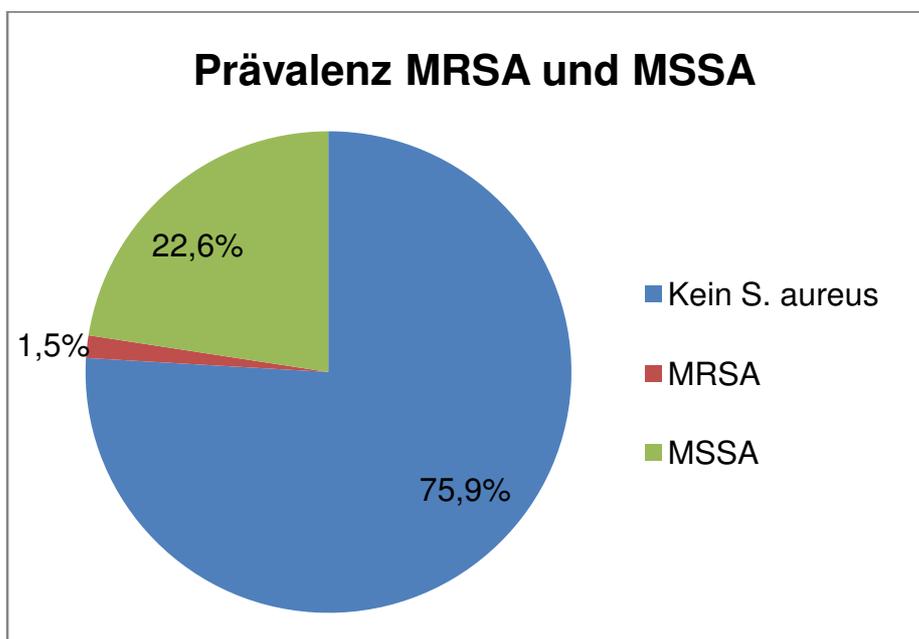


Abb. 5: Prävalenz von MRSA und MSSA unter den Patienten im Studienkollektiv

Der Altersmittelwert der MRSA-positiven Patienten, von denen fünf (71,4%) weiblich und zwei (28,6%) männlich waren, betrug 56,4 Jahre, der Median lag bei 66 Jahren. Unter den MRSA-positiven Patienten fanden sich jeweils zwei in der Gruppe von 61 bis 70 und in der Gruppe von 71 bis 80 Jahren. Somit waren 57,1% (n=4) der MRSA-besiedelten Teilnehmer über 60 Jahre alt (siehe Abb. 6).

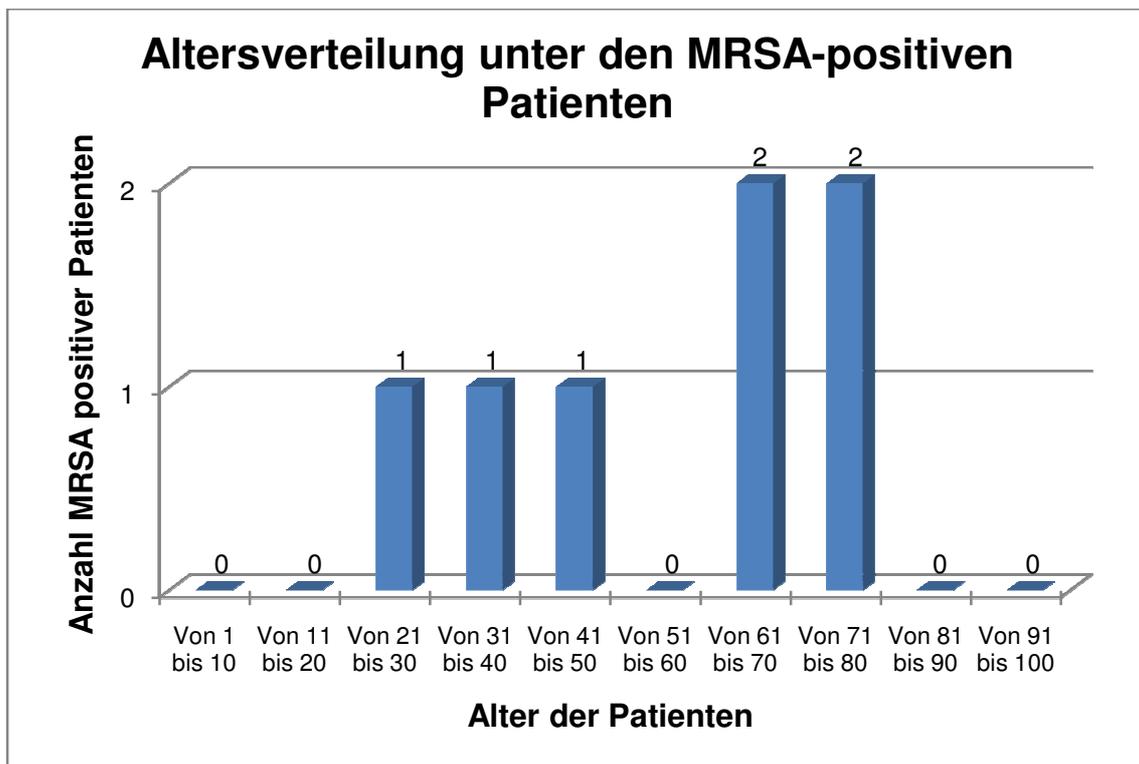


Abb. 6: Altersverteilung in der MRSA-positiven Gruppe (n=7)

Die Altersverteilung bei den MSSA-positiven Patienten zeigte einen Mittelwert von 53,3 und einen Median von 55 Jahren (genaue Altersverteilung siehe Abb. 7). Hier waren 61 Patienten weiblich (58,7%) und 43 männlich (41,3%).

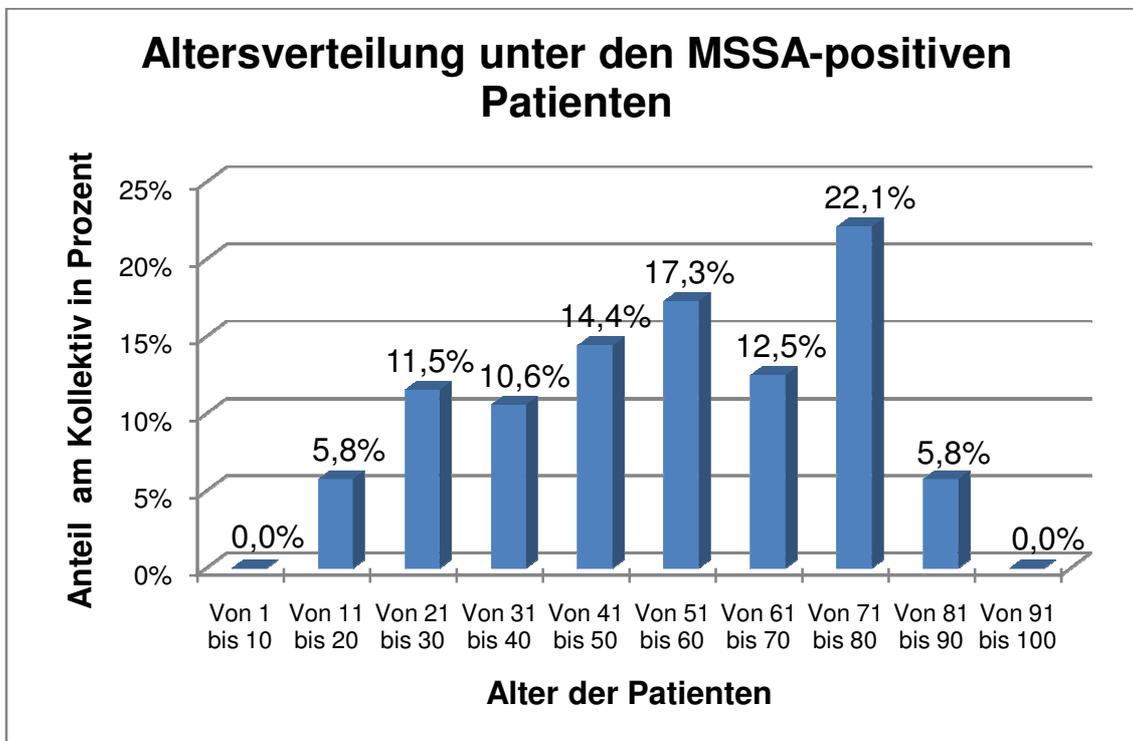


Abb. 7: Altersverteilung in % der MSSA-positiven Gruppe (n=104)

### 3.3 Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Ein großer Teil der unter Punkt 2.3 aufgeführten Fragen diente der Erfassung von möglichen Risikofaktoren für eine Kolonisation mit *S. aureus* generell bzw. MRSA im Speziellen. Im Folgenden wurden hinsichtlich der Risikofaktoren zunächst *S. aureus*-positive und *S. aureus*-negative Patienten gegenübergestellt. Hier konnten für die Faktoren „Leben auf schweinehaltendem Betrieb“, „Beruf: Halter von Nutztieren“ und „Arbeit mit lebenden Schweinen“ signifikante Unterschiede festgestellt werden. Für die restlichen erhobenen Risikofaktoren konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Werte hierzu sind in Tabelle 2 aufgeführt.

## Risikofaktoren *S. aureus*-positiv vs. *S. aureus*-negativ

Risikofaktoren		<i>S. aureus</i>	Kein <i>S. aureus</i>	p-Wert
Leben auf schweinehaltendem Betrieb	Ja	6	5	<b>0,04</b>
	Nein	105	345	
Leben in der Nähe von schweinehaltendem Betrieb	Ja	15	38	0,49
	Nein	96	312	
Leben auf rinderhaltendem Betrieb	Ja	3	5	0,41
	Nein	108	345	
Leben in der Nähe von rinderhaltendem Betrieb	Ja	11	37	0,98
	Nein	100	313	
Leben auf geflügelhaltendem Betrieb	Ja	2	5	0,68
	Nein	109	345	
Leben in der Nähe von geflügelhaltendem Betrieb	Ja	14	34	0,48
	Nein	97	316	
Beruf: Halter von Nutztieren	Ja	6	4	<b>0,02</b>
	Nein	105	346	
Beruf: im Gesundheitswesen	Ja	16	36	0,031
	Nein	95	314	
Arbeit mit lebenden Schweinen	Ja	6	1	<b>&lt;0,001</b>
	Nein	105	349	
Arbeit mit lebenden Rindern	Ja	3	2	0,09
	Nein	108	348	
Arbeit mit lebendem Geflügel	Ja	3	5	0,41
	Nein	108	345	
Kontakt zu rohem Schwein	Ja	63	186	0,58
	Nein	48	164	
Kontakt zu rohem Rind	Ja	48	147	0,90
	Nein	63	203	
Kontakt zu rohem Geflügel	Ja	62	167	0,17
	Nein	49	183	
Krankenhausaufenthalt	Ja	27	76	0,66
	Nein	84	274	
Kontakt zu MRSA-Träger	Ja	8	28	0,95
	Nein	103	322	

Tab. 2: Vergleich der erfassten Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne *S. aureus* Kolonisation

Parallel zu diesen zwei Gruppen wurden auch die Risikofaktoren in der Gruppeneinteilung MRSA-positiv und MRSA-negativ analysiert. Hier waren für die Faktoren „Leben auf schweinehaltendem Betrieb“, „Leben in der Nähe von

geflügelhaltendem Betrieb“, „Beruf: Halter von Nutztieren“, „Beruf: im Gesundheitswesen“ und „Arbeit mit lebenden Schweinen“ signifikante Zusammenhänge zu vermuten. Die Werte hierzu sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

### Risikofaktoren MRSA-positiv vs. MRSA-negativ

Risikofaktoren		MRSA	Kein MRSA	p-Wert
Leben auf schweinehaltendem Betrieb	Ja	2	9	0,01
	Nein	5	445	
Leben in der Nähe von schweinehaltendem Betrieb	Ja	0	53	1,00
	Nein	7	401	
Leben auf rinderhaltendem Betrieb	Ja	1	7	0,12
	Nein	6	447	
Leben in der Nähe von rinderhaltendem Betrieb	Ja	0	48	1,00
	Nein	7	406	
Leben auf geflügelhaltendem Betrieb	Ja	0	7	1,00
	Nein	7	447	
Leben in der Nähe von geflügelhaltendem Betrieb	Ja	3	45	0,03
	Nein	4	409	
Beruf: Halter von Nutztieren	Ja	2	8	0,01
	Nein	5	446	
Beruf: im Gesundheitswesen	Ja	3	49	0,03
	Nein	4	405	
Arbeit mit lebenden Schweinen	Ja	2	5	0,004
	Nein	5	449	
Arbeit mit lebenden Rindern	Ja	0	5	1,00
	Nein	7	449	
Arbeit mit lebendem Geflügel	Ja	0	8	1,00
	Nein	7	446	
Kontakt zu rohem Schwein	Ja	3	246	0,71
	Nein	4	208	
Kontakt zu rohem Rind	Ja	4	191	0,46
	Nein	3	263	
Kontakt zu rohem Geflügel	Ja	2	227	0,45
	Nein	5	227	
Krankenhausaufenthalt	Ja	3	100	0,19
	Nein	4	354	
Kontakt zu MRSA-Träger	Ja	2	34	0,10
	Nein	5	420	

Tab. 3: Vergleich der erfassten Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne MRSA Kolonisation

Bis auf „Beruf: im Gesundheitswesen“ zeigte der Vergleich „MRSA-positiv“ und „MSSA-positiv“ bei den gleichen Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 4 zu finden.

### Risikofaktoren MRSA-positiv vs. MSSA-positiv

Risikofaktoren		MRSA	MSSA	p-Wert
Leben auf schweinehaltendem Betrieb	Ja	2	4	0,05
	Nein	5	100	
Leben in der Nähe von schweinehaltendem Betrieb	Ja	0	15	0,59
	Nein	7	89	
Leben auf rinderhaltendem Betrieb	Ja	1	2	0,18
	Nein	6	102	
Leben in der Nähe von rinderhaltendem Betrieb	Ja	0	11	1,00
	Nein	7	93	
Leben auf geflügelhaltendem Betrieb	Ja	0	2	1,00
	Nein	7	102	
Leben in der Nähe von geflügelhaltendem Betrieb	Ja	3	11	0,04
	Nein	4	93	
Beruf: Halter von Nutztieren	Ja	2	4	0,05
	Nein	5	100	
Beruf: im Gesundheitswesen	Ja	3	13	0,06
	Nein	4	91	
Arbeit mit lebenden Schweinen	Ja	2	4	0,05
	Nein	5	100	
Arbeit mit lebenden Rindern	Ja	0	3	1,00
	Nein	7	101	
Arbeit mit lebendem Geflügel	Ja	0	3	1,00
	Nein	7	101	
Kontakt zu rohem Schwein	Ja	3	60	0,46
	Nein	4	44	
Kontakt zu rohem Rind	Ja	4	44	0,46
	Nein	3	60	
Kontakt zu rohem Geflügel	Ja	2	60	0,23
	Nein	5	44	
Krankenhausaufenthalt	Ja	3	24	0,35
	Nein	4	80	
Kontakt zu MRSA-Träger	Ja	2	6	0,08
	Nein	5	98	

Tab. 4: Vergleich der erfassten Risikofaktoren bei Patienten mit MSSA und MRSA Kolonisation

Im Vergleich hierzu konnte bei der Gegenüberstellung von MSSA-positiven Patienten und solchen ohne *S. aureus*-Nachweis ausschließlich für den Risikofaktor „Arbeit mit lebenden Schweinen“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Werte hierzu sind in Tabelle 5 dargestellt.

### Risikofaktoren MSSA-positiv vs. *S. aureus*-negativ

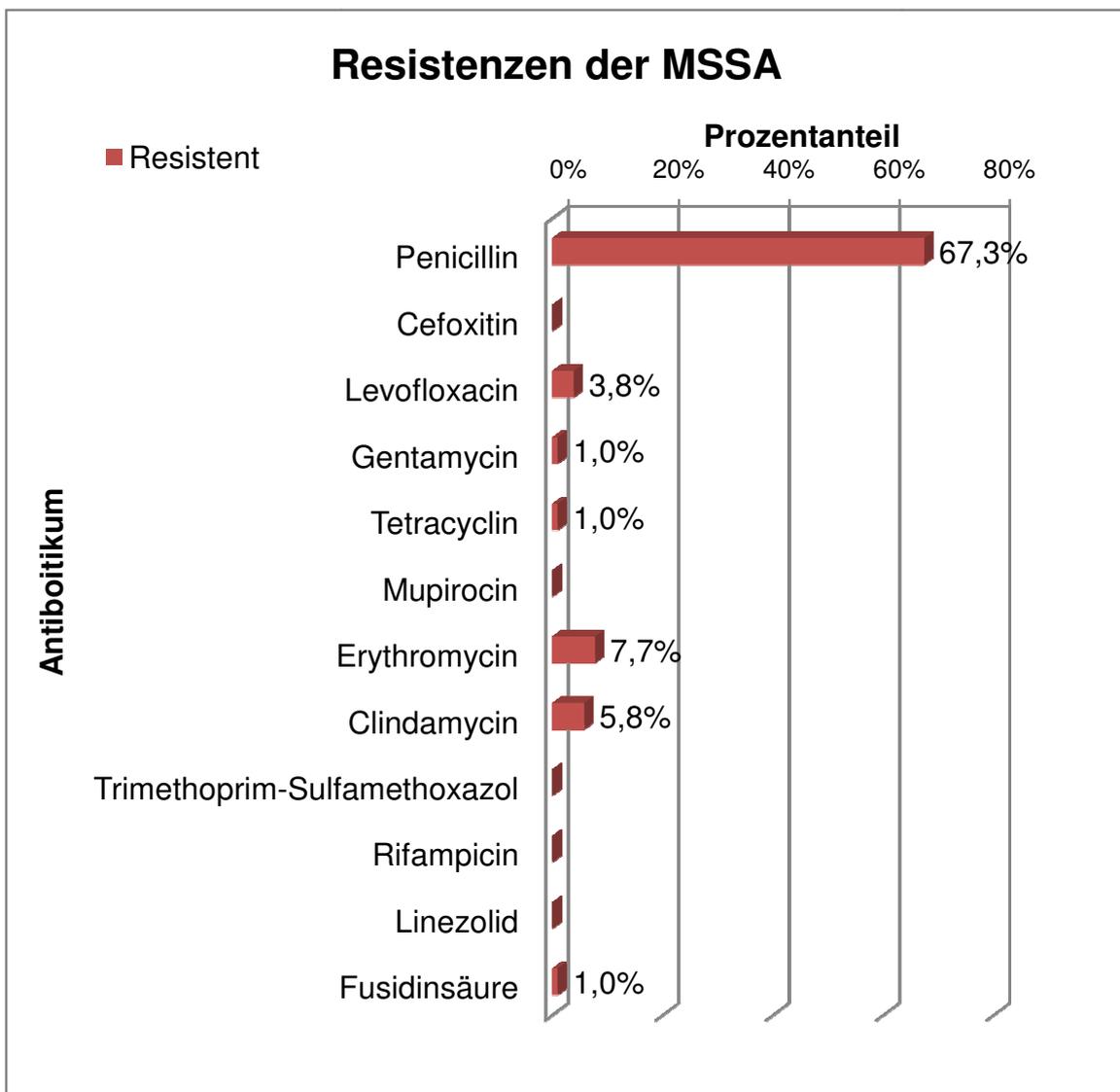
Risikofaktoren		MSSA	Kein <i>S. aureus</i>	p-Wert
Leben auf schweinehaltendem Betrieb	Ja	4	5	0,13
	Nein	100	345	
Leben in der Nähe von schweinehaltendem Betrieb	Ja	15	38	0,42
	Nein	89	312	
Leben auf rinderhaltendem Betrieb	Ja	2	5	0,66
	Nein	102	345	
Leben in der Nähe von rinderhaltendem Betrieb	Ja	11	37	0,86
	Nein	93	313	
Leben auf geflügelhaltendem Betrieb	Ja	2	5	0,66
	Nein	102	345	
Leben in der Nähe von geflügelhaltendem Betrieb	Ja	11	34	0,94
	Nein	93	316	
Beruf: Halter von Nutztieren	Ja	4	4	0,08
	Nein	100	346	
Beruf: im Gesundheitswesen	Ja	13	36	0,65
	Nein	91	314	
Arbeit mit lebenden Schweinen	Ja	4	1	<b>0,01</b>
	Nein	100	349	
Arbeit mit lebenden Rindern	Ja	3	2	0,08
	Nein	101	348	
Arbeit mit lebendem Geflügel	Ja	3	5	0,39
	Nein	101	345	
Kontakt zu rohem Schwein	Ja	60	186	0,48
	Nein	44	164	
Kontakt zu rohem Rind	Ja	44	147	0,95
	Nein	60	203	
Kontakt zu rohem Geflügel	Ja	60	167	0,09
	Nein	44	183	
Krankenhausaufenthalt	Ja	24	76	0,87
	Nein	80	274	
Kontakt zu MRSA-Träger	Ja	6	28	0,58
	Nein	98	322	

Tab. 5: Vergleich der erfassten Risikofaktoren bei Patienten mit MSSA Kolonisation und Patienten ohne nachgewiesenen *S. aureus*

### 3.4 Resistenzen bei MSSA und MRSA im Patientenkollektiv

Das jeweilige Resistenzprofil der einzelnen *S. aureus* Stämme, die während der Studie gefunden wurden, kann für MSSA und MRSA gesondert betrachtet werden. Hierbei wurden die nach Bebrütung entstandenen Hemmhöfe nach dem EUCAST-Standard abgelesen und die Resistenzprofile erstellt.

Bei der MSSA-positiven Gruppe waren 32,7% (n=34) sensibel und 67,3% (n=70) resistent gegenüber Penicillin. Gegen das Antibiotikum Cefoxitin waren alle Stämme in dieser Gruppe sensibel, wobei diese Eigenschaft ein Unterscheidungskriterium der beiden Gruppen MSSA und MRSA darstellt. Neben Penicillin konnten in 3,8% (n=4) der Fälle Resistenzen gegenüber Levofloxacin nachgewiesen werden. Außerdem waren 7,7% (n=8) gegenüber Erythromycin und 5,8% (n=6) der Stämme gegenüber Clindamycin resistent. Bei den übrigen getesteten Antibiotika zeigten sich, wie in Abbildung 8 dargestellt, bei 99% bzw. 100% Hemmhöfe, die gemäß der Interpretationskriterien für eine Empfindlichkeit des Isolats sprachen.



**Abb. 8: Resistenzraten in % der MSSA-positiven Gruppe**

Bei MRSA-Isolaten waren definitionsgemäß 100% (n=7) der isolierten Stämme resistent gegenüber Penicillin und Cefoxitin. Für Levofloxacin zeigten sich zwei (28,6%) Isolate sensibel und vier (57,1%) resistent. In einem Fall (14,3%) lag der Durchmesser des Hemmhofes bei Levofloxacin im intermediären Bereich, was allerdings aus Gründen der Übersicht nicht in der Abbildung dargestellt ist. Jeweils drei Stämme (42,9%) zeigten sich resistent gegenüber Tetracyclin und Erythromycin und vier (57,1%) waren sensibel. Für Clindamycin zeigten zwei Isolate (28,6%), für Trimethoprim-Sulfamethoxazol ein Isolat (14,3%) eine Resistenz. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich wird, waren alle Stämme aus der MRSA-positiven Gruppe gegenüber den restlichen getesteten Antibiotika sensibel.

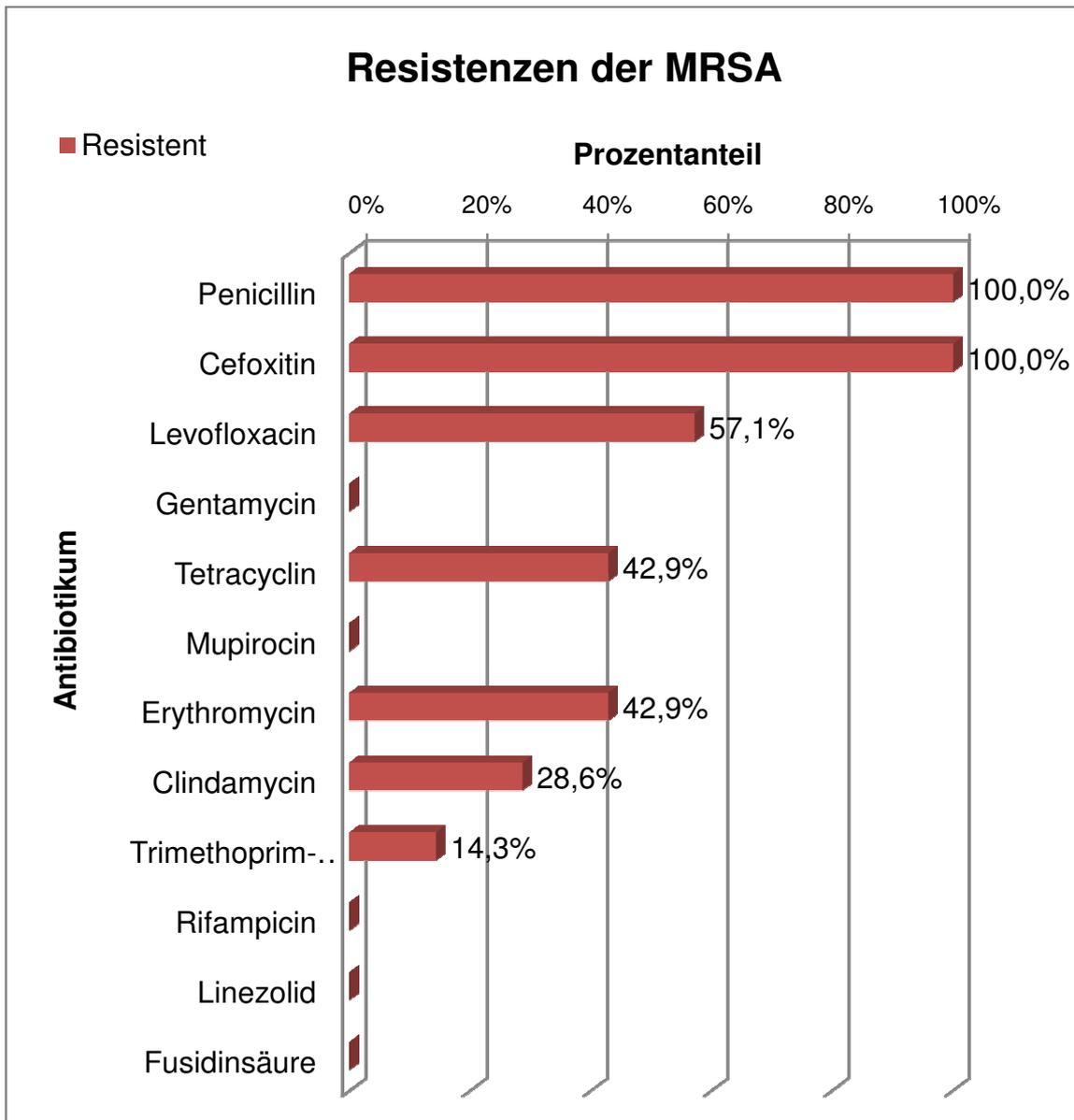
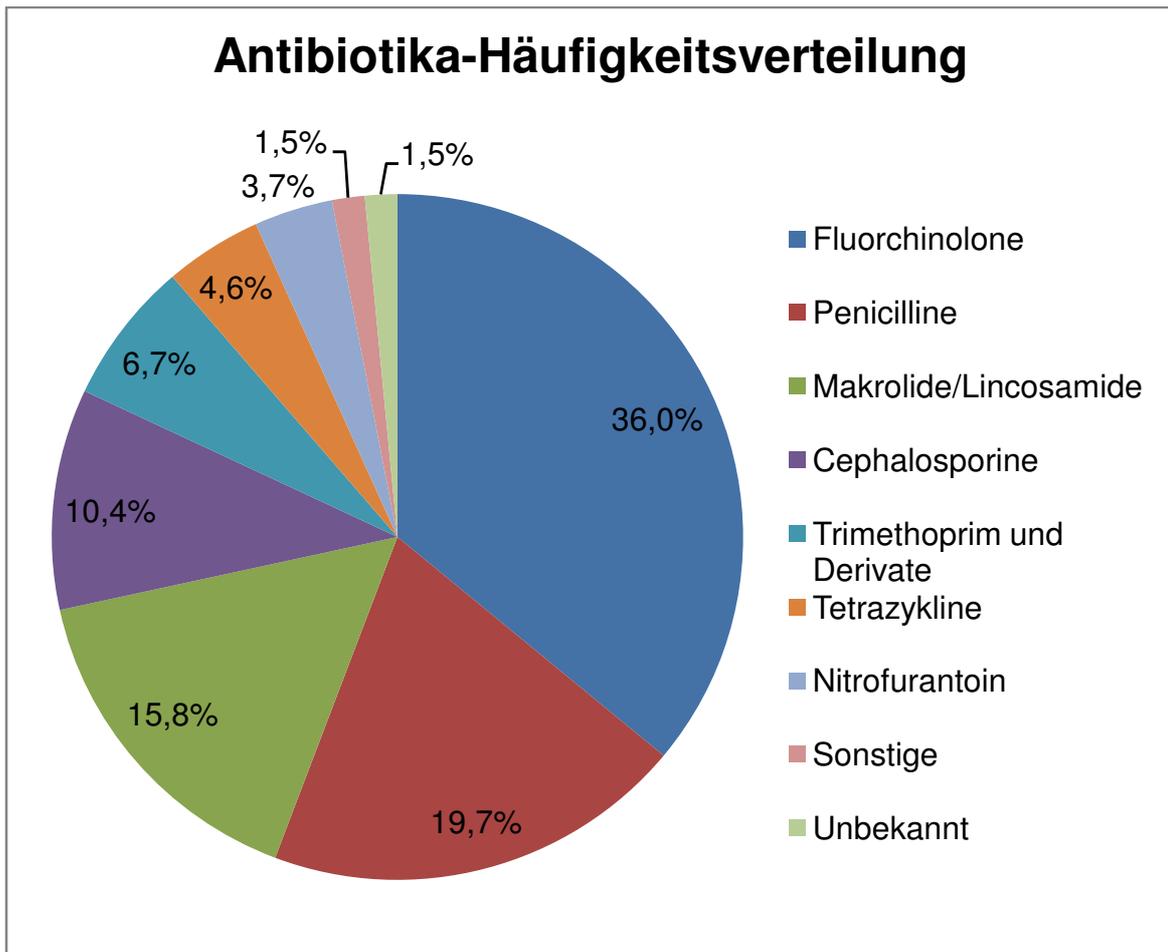


Abb. 9: Resistenzraten in % der MRSA-positiven Gruppe

### 3.5 Verschriebene Antibiotika im Patientenkollektiv

Die Einnahme eines Antibiotikums innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten vor Abnahme des Nasenabstriches war eine Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Die mittels Fragebogen erfassten verschiedenen Antibiotika konnten zunächst nach ihrer Häufigkeit im vorliegenden Patientenkollektiv geordnet werden. Die insgesamt 23 verordneten Antibiotika wurden in sieben Antibiotikaklassen eingeteilt, dabei wurden die Substanzen Fosfomycintrometamol und Nitroxolin wegen der geringen Anzahl an Verschreibungen unter „Sonstige“ zusammen-

gefasst. Da bei sieben Patienten das verabreichte Antibiotikum nicht ermittelt werden konnte, wurden 454 Fragebögen hinsichtlich der Antibiotika ausgewertet und die sieben Fehlenden unter „Unbekannt“ aufgeführt. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Fluorchinolone mit einem Anteil von 36,0% (n=166) am häufigsten eingesetzt wurde, wobei innerhalb der Gruppe in 84,9% der Fälle (n=144) Ciprofloxacin verwendet wurde. Ein Antibiotikum aus der Gruppe der Penicilline erhielten 19,7% (n=91) der Patienten. Hiervon hatte Amoxicillin mit 76,9% (n=70) den größten Anteil. Mit Makroliden bzw. Cephalosporinen wurden 15,8% (n=71) bzw. 10,4% (n=48) der Patienten behandelt. Antibiotika wie Cotrimoxazol, Doxycyclin und Nitrofurantoin sowie die unter „Sonstige“ aufgeführten Antibiotika nahmen nur einen geringen Anteil im Kollektiv ein. Die genaue Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 10 dargestellt. Die Zusammensetzung der Gruppen stellt sich dabei wie folgt dar: Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und Moxifloxacin), Penicilline (Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Benzylpenicillin), Makrolide/Lincosamide (Azithromycin, Roxithromycin, Clarithromycin und Clindamycin), Cephalosporine (Cefuroxim, Cefpodoxim, Cefixim, Ceftibuten und Cefaclor), Trimethoprim und Derivate (Cotrimoxazol und Trimethoprim), Tetrazycline (Doxycyclin), Nitrofurantoin (Nitrofurantoin) und „Sonstige“ (Fosfomycintrometamol und Nitroxolin).



**Abb. 10: Häufigkeitsverteilung in % der Antibiotika im Kollektiv**

In der weiterführenden Auswertung wurde die Antibiotika-Verteilung der *S. aureus*-positiven mit den *S. aureus*-negativen Patienten verglichen, um so einen möglichen Zusammenhang nachzuweisen. Es zeigte sich jedoch, dass bei keinem Patienten eine signifikante Verbindung zwischen eingenommenem Antibiotikum und Kolonisation mit *S. aureus* bestand. Die genauen Werte hierzu zeigt Tabelle 6.

## Zusammenhang zwischen eingenommenem Antibiotikum und Kolonisation mit *S. aureus*

Antibiotikagruppe		<i>S. aureus</i>	Kein <i>S. aureus</i>	p-Wert
Cephalosporine	Ja	11	37	0,98
	Nein	100	313	
Fluorchinolone	Ja	38	128	0,74
	Nein	73	222	
Makrolide/Lincosamide	Ja	17	56	0,98
	Nein	94	294	
Nitrofurantoin	Ja	5	12	0,81
	Nein	106	338	
Penicilline	Ja	26	65	0,33
	Nein	85	285	
Sonstige	Ja	3	4	0,37
	Nein	108	346	
Tetrazykline	Ja	2	19	0,13
	Nein	109	331	
Trimethoprim und Derivate	Ja	5	26	0,39
	Nein	106	324	
Unbekannt	Ja	4	3	0,06
	Nein	107	347	

Tab. 6: Die Antibiotikagruppen setzen sich wie oben im Text beschrieben zusammen.

Auch für Patienten mit vs. ohne MRSA-Nachweis zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Erregernachweis und Art der eingenommenen Antibiotika.

### 3.6 Indikationen für die Antibiotikatherapie

Durch den Fragebogen wurde auch die Diagnose ermittelt, die im Vorfeld zur Therapie mit einem Antibiotikum geführt hat. Diese Daten konnten Aufschluss über die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen geben, die als Indikation für die Therapie angegeben waren. Wegen der Vielzahl unterschiedlicher Diagnosen wurden Krankheitsbilder wie z.B. Zystitis und Pyelonephritis zur Gruppe der Harnwegsinfekte und im Kollektiv selten vorkommende Krankheiten wie Pleuritis oder Scharlach unter „Sonstige“ zusammengefasst. Hinsichtlich der Diagnose

konnten 453 Fragebögen ausgewertet werden. Bei acht Patienten war die therapiebedürftige Erkrankung nicht mehr zu ermitteln.

Ein Harnwegsinfekt war mit 53,0% (n=240) der Fälle die häufigste Indikation für eine antibiotische Therapie, wobei hiervon in 81,7% der Fälle das Antibiotikum von einem Urologen verschrieben wurde. Bei 25,8% (n=117) der Patienten lag eine behandlungsbedürftige Bronchitis vor. Ein weiterer Verschreibungsgrund war mit 9,7% (n=44) die Sinusitis. Krankheitsbilder wie die Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Otitis media und die unter Sonstige zusammengefasst waren eher selten. Eine Übersicht über die Verteilung zeigt Abbildung 11.

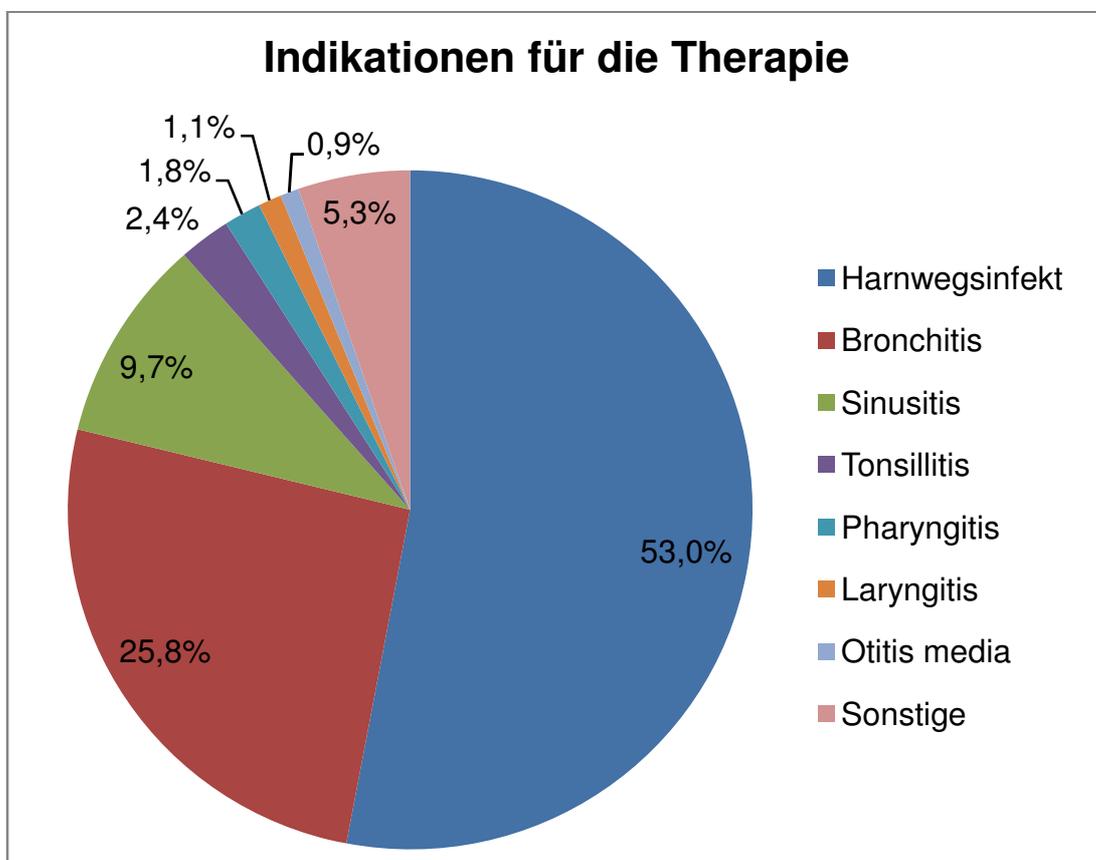


Abb. 11: Indikationen für die Antibiotikatherapie

### 3.7 *spa*-Typen der MRSA-Isolate

Im Rahmen dieser Studie wurden durch Abstriche sieben MRSA gefunden und anschließend die jeweilige klonale Linie mit Hilfe der *spa*-Typisierung ermittelt. Es wurden sechs verschiedene *spa*-Typen ermittelt und mit zugehörigem Resistenzphänotyp in Tabelle 7 aufgelistet.

#### ***spa*-Typen mit Resistenzen**

<b><i>spa</i> Typ</b>	<b>Resistenzphänotyp</b>
t003	PEN, CEF, LEV, ERY
t011	PEN, CEF, LEV, TET
t032	PEN, CEF, LEV
t034	PEN, CEF, TET
t034	PEN, CEF, TET, SXT
t068	PEN, CEF, LEV, ERY, CLI
t10231	PEN, CEF, LEV, ERY, CLI

Tab. 7: MRSA-Isolate mit *spa*-Typen; PEN = Penicillin, CEF = Cefoxitin, LEV = Levofloxacin, TET = Tetracyclin, ERY = Erythromycin, SXT = Trimethoprim/Sulfamethoxazol, CLI = Clindamycin

## 4. Diskussion

### 4.1 Prävalenz von MRSA

Weltweit gehören Methicillin-resistente *S. aureus* immer noch zu den häufigsten Ursachen nosokomialer Infektionen. Durch die Etablierung verschiedener Surveillance-Systeme (ARS, KISS) in Deutschland, kann die Prävalenz von MRSA in Einrichtungen der stationären Versorgung gut beobachtet werden. Da über die Verbreitung von MRSA im ambulanten Bereich weniger bekannt ist, wurden in dieser Arbeit Nasenabstriche bei Patienten von niedergelassenen Haus- und Fachärzten durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 461 Nasenabstriche untersucht, wobei in sieben Fällen ein MRSA nachgewiesen werden konnte. Die Prävalenz in diesem Kollektiv betrug für MRSA also 1,5%. Eine ähnliche MRSA-Prävalenz zeigte eine Studie von Köck et al. 2006, wobei hier mit über 23.000 Abstrichen das Kollektiv deutlich größer war. Allerdings handelte es sich hierbei um ein Aufnahmescreening bei Patienten, die zur stationären Behandlung kamen. Hier waren 1,6 von 100 Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus von nasaler MRSA-Besiedlung betroffen. Der Anteil an MRSA unter allen gefundenen *S. aureus* war in der Studie mit 6,5% identisch mit dem Anteil, der im Rahmen dieser Arbeit gefunden wurde [37]. Eine vergleichbare Prävalenz von MRSA wurde auch in zahlreichen weiteren in Deutschland durchgeführten Erhebungen unter Patienten bei Krankenhausaufnahme nachgewiesen [27, 62, 64, 76].

Insgesamt waren 24,1% der Patienten bei Haus- und Fachärzten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem *S. aureus* kolonisiert. Dieser Wert entspricht der durchschnittlichen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung [35, 36, 80]. Es ist also anzunehmen, dass die MRSA-Prävalenz bei Patienten in ambulanter Behandlung ähnlich der in Krankenhäusern, Altenheimen oder Rehabilitationskliniken ist [81].

## **4.2 Das Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestand nur zu knapp einem Drittel aus Männern und unter den MRSA-positiven Patienten waren zwei von sieben männlichen Geschlechts. Den Ergebnissen anderer Arbeiten zufolge ist das männliche Geschlecht durchaus als unabhängiger Risikofaktor für eine Kolonisation mit MRSA zu betrachten [50, 57]. Es wäre also mit einem umgekehrten Verhältnis zu rechnen gewesen. In Anbetracht der geringen Fallzahl von sieben Patienten, des zahlenmäßigen Überwiegens von Frauen im Gesamtkollektiv und der Tatsache, dass kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Geschlecht nachweisbar war, ist dieses Merkmal in der Studie jedoch nicht unbedingt übertragbar.

Durch den Fragebogen wurde auch das Geburtsjahr des jeweiligen Patienten erfasst. Die Patienten waren im Gesamtkollektiv im Mittel 53,5 Jahre alt. Unter den MRSA-positiven Patienten lag der Mittelwert mit 56,7 Jahren etwas über dem Gesamtmittelwert, wobei vier der sieben Patienten zum Zeitpunkt des Abstriches über 60 Jahre alt waren. Analog hierzu wurde ein fortgeschrittenes Alter bereits in anderen Studien als Risikofaktor für die Kolonisation mit einem MRSA beschrieben [51, 57, 72].

## **4.3 Risikofaktoren**

Das Robert Koch-Institut hat 2008 verschiedene Risikofaktoren für die Besiedlung mit einem MRSA definiert [70]. Hierzu zählt unter anderem die Therapie mit einem Antibiotikum innerhalb der letzten sechs Monate, wodurch die Patienten aus diesem Kollektiv bereits als Risikopatienten für eine Kolonisation mit einem MRSA betrachtet werden müssen. Vor diesem Hintergrund könnte also die MRSA-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung durchaus geringer sein als die Ergebnisse hier zeigen.

Weitere bekannte Risikofaktoren wurden durch den Fragebogen ermittelt. Hier zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen MRSA-Besiedlung und den Risikofaktoren „Leben auf schweinehaltendem Betrieb“, „Leben in der Nähe von geflügelhaltendem Betrieb“, „Beruf: Halter von Nutztieren“, „Beruf: im

Gesundheitswesen“ und „Arbeit mit lebenden Schweinen“. Für die Besiedlung mit einem MSSA war im Vergleich lediglich zu dem Risikofaktor „Arbeit mit lebenden Schweinen“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Dies bestätigt die unter anderem bereits von Köck et al. nachgewiesene Verbindung zwischen dem beruflichen Kontakt mit Schweinen und der Besiedlung mit einem antibiotikaresistenten Bakterium [5, 38]. Das Ergebnis deckt sich auch mit den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts, in denen Patienten mit direktem beruflichem Tierkontakt ein erhöhtes Risiko für die Kolonisation mit einem MRSA zugesprochen wird [70].

Krankenhäuser stellen in Deutschland immer noch ein wichtiges Reservoir für MRSA dar. Auch der enge zwischenmenschliche Kontakt wirkt sich begünstigend auf die Verbreitung aus, wobei die Hände den wichtigsten Übertragungsweg darstellen [33]. Auch ist der Kontakt zu Personen, bei denen eine Besiedlung oder Infektion mit einem MRSA bekannt ist, bereits als Risikofaktor für eine Kolonisation definiert [70]. Deshalb ist es nicht überraschend, dass auch im Rahmen dieser Studie für Mitarbeiter im Gesundheitswesen eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit einem MRSA besiedelt zu sein, nachgewiesen wurde. Bereits durch Ben-David et al. wurde eine Senkung der MRSA-Rate durch Sanierung unbekannter MRSA-Träger innerhalb des Personals nachgewiesen. Mitarbeiter im Gesundheitswesen scheinen also ebenfalls ein wichtiges Reservoir für MRSA darzustellen [10]. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass eine Sensibilisierung für die Thematik sowie Schulungen des Personals die Verbreitung von MRSA verringern kann [16].

#### **4.4 Die Resistenzprofile der MRSA**

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Arbeit näher betrachtet werden soll, sind die verschiedenen Resistenzprofile der gefundenen *S. aureus*. Aus diesem Grund wurden sowohl für MRSA als auch für MSSA Resistogramme angefertigt und ausgewertet. Wüllenweber et al. gingen davon aus, dass im stationären Versorgungsbereich ca. 90% der *S. aureus*-Stämme das Enzym Penicillinase ausbilden und dadurch gegenüber allen Penicillinderivaten mit Ausnahme der Isoxazolympenicilline resistent sind [82]. Unter den 111 *S. aureus*, die im Laufe

dieser Untersuchung gefunden wurden, waren jedoch lediglich 69,4% gegenüber Penicillin resistent. Dies wird durch aktuelle Daten des Robert-Koch-Institutes bestätigt, die im Rahmen des ARS erhoben wurden und zeigen, dass von allen im Jahr 2012 im ambulanten Versorgungsbereich getesteten *S. aureus*-Isolaten 69,6% resistent gegenüber Penicillin waren [66]. Eine ähnliche Resistenzrate von 75,9% ist in der Datenbank der Paul-Ehrlich-Gesellschaft von 2010 für Penicillin G zu finden [61].

Aktuelle Daten von Layer et al. zeigen für MRSA-Isolate einen Rückgang in der Häufigkeit von Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen. Dabei sind die Fluorchinolone jedoch weiterhin am häufigsten als Co-Resistenz bei MRSA zu finden. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in unseren Untersuchungen wider. So waren lediglich zwei der sieben MRSA sensibel gegenüber dem getesteten Fluorchinolon Levofloxacin. Auch gegenüber dem Antibiotikum Erythromycin aus der Gruppe der Makrolide waren drei Isolate resistent. Hierfür schwanken die angegebenen Resistenzraten in der Literatur von 22,4% bis zu 64,3% bei haMRSA [43, 61]. Gegen das Antibiotikum Tetracyclin waren ebenfalls drei Isolate resistent, was einen Anteil von 42,9% entspricht. Allerdings ist dieser hohe Anteil schwer zu interpretieren, da die Menge nachgewiesener MRSA mit sieben Isolaten sehr gering war. Aktuelle Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken und Enterokokken zeigen zwischen 2006 und 2011 eine insgesamt sinkende Prävalenz der zusätzlichen Resistenzen gegenüber Tetracyclinen von 7,4% auf 4,6%. Im Jahr 2012 ist der Wert jedoch wieder auf 7,4% gestiegen, sodass die weitere Entwicklung abzuwarten bleibt [67].

Zusätzlich wiesen zwei von sieben Isolaten eine Resistenz gegenüber Clindamycin und ein Isolat eine Resistenz gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol auf. Resistenzen gegen Clindamycin sind laut aktuellen Studien unter MRSA-Stämmen mit 26,8%, mit 58,8% insbesondere jedoch unter haMRSA noch relativ häufig zu finden. Dagegen ist die Rate der Co-Resistenzen bei haMRSA für Trimethoprim-Sulfamethoxazol von 10,8% im Jahr 2008 auf 0,5% bis 1,2% im Jahr 2012 gesunken [66, 67]. Allgemein werden die Stämme mit breitem Resistenzspektrum seltener. Eine Ausnahme bildet das Antibiotikum Mupirocin, gegen das in dieser Untersuchung zwar keine Resistenz nachgewiesen wurde, aber der allgemeine Trend ein steigender ist. Für 2012 wird die Resistenzrate mit knapp 7% angegeben

[43]. Eine ebenfalls steigende Tendenz wurde bereits parallel in einer koreanischen und einer Schweizer Studie beobachtet. Es wird vermutet, dass die steigende Zahl an Resistenzen mit dem vermehrten Einsatz von Mupirocin im Rahmen von Sanierungsmaßnahmen bei Kolonisation mit MRSA in Verbindung steht [44, 58].

## 4.5 Antibiotikagebrauch

Es wurde bereits in der Vergangenheit gezeigt, dass mit Einführung der antibiotischen Therapie eine Zunahme an Resistenzen einher geht [6]. So konnte eine Arbeit von Bronzwaer et al. in Europa eine Korrelation zwischen dem Gebrauch von Antibiotika und Vorkommen von Resistenzen in bakteriellen Erregern nachweisen [13].  $\beta$ -Laktam-Antibiotika sind dabei auch heute noch die am häufigsten eingesetzten Antibiotika und werden aufgrund des dadurch entstehenden Selektionsdrucks für die Verbreitung von MRSA mit verantwortlich gemacht. Die im ambulanten Bereich verordneten Antibiotika machen ca. 80% des Gesamtverordnungsvolumens in Deutschland aus und sind daher von besonderem Interesse. In 54% der Fälle werden diese von einem Allgemeinmediziner verordnet. Bei den Verordnungen pro Arzt liegen die Fachärzte für HNO und für Urologie allerdings noch vor den Allgemeinmedizinern [23, 60]. Alle Patienten in diesem Kollektiv haben in einem Zeitraum von drei Monaten vor der Untersuchung ein Antibiotikum eingenommen, welches auf dem jeweiligen Fragebogen vom behandelnden Arzt angegeben wurde. So war es möglich, die Verschreibungshäufigkeiten der einzelnen Antibiotika zu erfassen. Dabei wurden Fluorchinolone mit 36% in der Mehrzahl der Fälle verschrieben, gefolgt von Penicillinen. Laut aktuellen Daten ist jedoch Amoxicillin immer noch das am häufigsten eingesetzte Antibiotikum in Deutschland. In dieser Arbeit wurden ca. 80% der Fluorchinolone von Urologen verschrieben, die immerhin 43% der Proben gewonnen haben, wodurch sich diese Häufigkeit erklären lässt. Allerdings konnte in Deutschland im Zeitraum von 2003 bis 2008 bei der Verordnung von Chinolonen eine Zunahme von 34% beobachtet werden [60]. Diese Tatsache ist im Hinblick auf MRSA insgesamt kritisch zu betrachten, da jene Antibiotikaklasse damit in Verbindung gebracht wird, den Selektionsdruck zu erhöhen [22]. In dieser Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit einem *S. aureus* und einer bestimmten Antibiotikaklasse nachgewiesen werden. Gleiches

zeigte sich für die Besiedlung mit einem MRSA. Jedoch haben Hidron et al. in einer Arbeit aus den USA die Einnahme eines Antibiotikums innerhalb der letzten drei Monate bereits als unabhängigen Risikofaktor für die Kolonisation mit einem MRSA beschrieben [32].

## **4.6 Indikationen für die Antibiotikatherapie**

Unter den Indikationen für die Antibiotikatherapie wurde in dieser Arbeit der Harnwegsinfekt mit 53% als häufigste Diagnose angegeben. Dieser Wert wird sicherlich wieder durch die hohe Anzahl urologischer Patienten beeinflusst. Jedoch zeigte sich auch in einer Studie von Velasco et al. aus dem Jahr 2008 der Harnwegsinfekt als häufigste Ursache für die Verordnung eines Antibiotikums. Dabei gaben von 1810 niedergelassenen Ärzten 39,5% der Befragten diese Diagnose als Hauptgrund an. Hier waren unter den teilnehmenden Ärzten hauptsächlich Allgemeinmediziner (65%) und Gynäkologen (21%) zu finden [77].

Eine weitere sehr häufige Therapieindikation war ein Infekt der Atemwege, wobei die Bronchitis am häufigsten genannt wurde. Hier wäre es interessant zu wissen, ob eine Pneumonie vorlag oder nicht. Little et al. haben in einer groß angelegten Studie gezeigt, dass eine Antibiose bei Atemwegsinfekten nicht sinnvoll scheint, solange eine Pneumonie ausgeschlossen ist. Für die Gruppe, die mit Amoxicillin behandelt wurde, zeigte sich kein Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe. Es wurde sogar vermehrt von Nebenwirkungen der Medikamente berichtet [46]. Allerdings ist ein Pneumonie-Ausschluss anhand klinischer Untersuchungen nicht immer leicht, sodass eine Unterscheidung im Rahmen dieser Studie nicht möglich war. Die Bestimmung des Entzündungsparameters Procalcitonin als Entscheidungshilfe für oder gegen eine antibiotische Therapie wurde von Burkhardt et al. vorgeschlagen, um den unnötigen Antibiotikagebrauch bei Atemwegsinfekten zu senken [15].

## **4.7 *spa*-Typen**

Die in dieser Studie gefundenen MRSA-Isolate wurden nach der Resistenzbestimmung auf ihren jeweiligen *spa*-Typ untersucht. Dies ermöglichte eine epidemiologische Einteilung der Stämme und einen Vergleich der

vorliegenden Risikofaktoren. Von den sieben MRSA konnten vier (t003, t032, t068, t10231) als klassische haMRSA Genotypen identifiziert werden. Dabei wird t032 dem Barnimer Epidemiestamm (CC22) zugeordnet und gehört mit einem Anteil von 10,4% zu den am häufigsten nachgewiesenen Stämmen. Am zweithäufigsten tritt der *spa*-Typ t003 auf, der dem Rhein-Hessen-Epidemiestamm (CC5) zugeordnet werden kann. Die anderen beiden *spa*-Typen sind dagegen seltener zu finden [65]. Diese vier Abstriche wurden alle von den niedergelassenen Urologen gewonnen und keiner der Patienten hatte beruflich direkten Kontakt zu Schweinen. Jedoch waren drei der vier Patienten innerhalb der letzten sechs Monate zur stationären Behandlung in einem Krankenhaus, was wiederum einen Risikofaktor für die Kolonisation mit einem MRSA darstellt [70]. Die restlichen drei gefundenen *spa*-Typen konnten dem klonalen Komplex CC398 zugeordnet werden, der als LaMRSA mit der Nutztierhaltung assoziiert ist [38]. Dabei machen laut aktuellen Daten des Ridom SpaServers die *spa*-Typen t011 3,3% und t034 1,6% der nachgewiesenen MRSA aus [65]. Im Jahr 2011 konnte in 11% der MRSA-Infektionen ein LaMRSA isoliert werden [43]. Zwei der drei Patienten in dieser Studie gaben als Risikofaktor an, von Beruf Nutztierhalter zu sein und mit lebenden Schweinen Kontakt zu haben. Für Schweinehalter in Deutschland haben bereits Cuny et al. in einer Arbeit gezeigt, dass diese zu 86% nasal mit MRSA kolonisiert sind [21]. Allerdings war auch ein Patient mit einem LaMRSA besiedelt, der keinerlei Kontakt zur Nutztierhaltung hatte. Es wurde also bestätigt, dass eine Kolonisation mit einem LaMRSA durchaus auch ohne direkten Kontakt zu Nutztieren möglich ist [38]. Trotz vereinzelter Infektionen sind Verbreitungen von LaMRSA-Stämme in Krankenhäusern unter Patienten noch nicht oft beobachtet worden. Als Grund hierfür wird eine geringere Übertragungsrate der LaMRSA im Gegensatz zu haMRSA vermutet [12].

In dieser Studie wurde unter den 463 untersuchten Nasenabstrichen kein caMRSA gefunden, obwohl dessen Prävalenz zu steigen scheint [43]. Das zeigt, dass die Besiedlungsrate in Deutschland im Vergleich zu den USA, wo caMRSA sehr viel häufiger zu finden ist, noch sehr gering ist [42, 59].

## 4.8 Einschränkungen dieser Untersuchung

Die Teilnahme erfolgte immer mit Zustimmung des Patienten auf freiwilliger Basis, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht vollständig ausgeschlossen ist. Außerdem wurde eine Behandlung mit einem Antibiotikum vorausgesetzt, sodass eine Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung schwierig ist. Das Alter der teilnehmenden Patienten lag im Mittel bei ca. 53 Jahren und war damit höher als der Altersdurchschnitt in Deutschland [14]. Auch die Verteilung der Geschlechter entsprach nicht den Verhältnissen in der Allgemeinbevölkerung. In der Berufsanamnese gaben 11,3% der untersuchten Patienten an, im Gesundheitswesen zu arbeiten. Für die Allgemeinbevölkerung wird dieser Anteil in Deutschland allerdings nur mit ca. 6% angegeben [74]. Aufgrund der geringen Fallzahl der MRSA-Isolate wurde lediglich eine univariate statistische Auswertung der Risikofaktordaten durchgeführt. Auf eine weiterführende multivariate Analyse mittels logistischer Regression wurde verzichtet.

## 4.9 Ausblick

Die durch diese Arbeit nachgewiesene Prävalenz für MRSA ist mit 1,5% immer noch als niedrig zu betrachten und mit den Ergebnissen anderer großer Studien vergleichbar [37, 27, 62, 64, 76]. Die Tatsache, dass kein caMRSA nachgewiesen werden konnte, spricht dafür, dass caMRSA immer noch einen sehr geringen Anteil an allen MRSA in Deutschland ausmachen. Durch gut ausgebaute Surveillance-Systeme liegen für haMRSA bereits aussagekräftige Daten vor. Allerdings sollten auch niedergelassene Ärzte dazu angehalten werden, bei Verdacht auf eine Infektion mit einem MRSA eine Abstrichprobe einzusenden, um so die Datenlage für den ambulanten Sektor zu verbessern. Besonders interessant im Hinblick auf caMRSA sind hier Weichgewebsinfektionen bei Patienten ohne definierte Risikofaktoren.

In dieser Arbeit wurden auch hinsichtlich Region und Facharzt unterschiedliche Kolonisationsraten aufgezeigt. So wurden die drei LaMRSA bei allgemeinmedizinischen Patienten aus dem landwirtschaftlich genutzten Münsterland (teils mit beruflichem Kontakt zu Schweinen) nachgewiesen. Die vier mit haMRSA

besiedelten Patienten befanden sich bei Urologen aus dem Ruhrgebiet in Behandlung und waren teilweise in den sechs Monaten zuvor in stationärer Behandlung, wobei es zu der Übertragung gekommen sein kann. Obwohl LaMRSA bisher seltener als haMRSA eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung zeigen, sollte die Entwicklung dennoch weiter beobachtet werden, da eine zoonotische Herkunft neuer Resistenzmuster bei MRSA vermutet wird [43]. Weitere Studien zur Verbreitung von MRSA bei Patienten in ambulanter Behandlung sind durchaus sinnvoll, da so möglicherweise kolonisierte Patienten besser identifiziert und Infektionen vorgebeugt werden können.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012:  
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>, Datenstand: 10.08.2013
2. Anwar MS, Jaffery G, Rehman Bhatti KU, Tayyib M, Bokhari SR. :  
Staphylococcus aureus and MRSA nasal carriage in general population. J Coll Physicians Surg Pak. 2004 Nov;14(11):661-4.
3. Armstrong-Esther CA, Smith JE: Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children. Ann Hum Biol 1976; 3: 221–227.
4. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, Brunel P, Rusch P, Zéni F.: Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. J Hosp Infect. 2005 Feb;59(2):83-9.
5. Aubry-Damon H, Grenet K, Sall-Ndiaye P, Che D, Cordeiro E, Bougnoux ME, Rigaud E, Le Strat Y, Lemanissier V, Armand-Lefèvre L, Delzescaux D, Desenclos JC, Liénard M, Andremont A: Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. Emerg Infect Dis. 2004 May;10(5):873-9.
6. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 February 2; 96(3): 1152–1156
7. Ayliffe GA: The Progressive Intercontinental Spread of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 1997 Jan;24 Suppl 1:S74-9.
8. Barbour A1, Schmidt S, Rand KH, Derendorf H: Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int J Antimicrob Agents. 2009 Jul;34(1):1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.012. Epub 2009 Mar 3.

9. Bartels MD, Boye K, Rhod Larsen A, Skov R, Westh H: Rapid Increase of Genetically Diverse Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2007 Oct;13(10):1533-40.
10. Ben-David D, Mermel LA, Parenteau S.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission: the possible importance of unrecognized health care worker carriage. *Am J Infect Control.* 2008 Mar;36(2):93-7. doi: 10.1016/j.ajic.2007.05.013.
11. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR, Maibach HI, Strauss WG: Importance of the Keratinized Epithelial Cell in Bacterial Adherence. *J Invest Dermatol.* 1982 Oct;79(4):250-3.
12. Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P, Bonten MJ.: The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface.* 2011 Apr 6;8(57):578-84. doi: 10.1098/rsif.2010.0349. Epub 2010 Sep 22.
13. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJ, Degener JE; European Antimicrobial Resistance Surveillance System: A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002 Mar;8(3):278-82
14. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung: <http://www.bib-demografie.de> ; Datenstand: 30.01.2014
15. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T.: Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2010 Sep;36(3):601-7. doi: 10.1183/09031936.00163309. Epub 2010 Feb 25.
16. Cooper D, Farmery K, Johnson M, Harper C, Clarke FL, Holton P, Wilson S, Rayson P, Bence H.: Changing personnel behavior to promote quality care practices in an intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2005 Dec;1(4):321-32.
17. Corrigan RM, Rigby D, Handley P, Foster TJ: The role of *Staphylococcus aureus* surface protein SasG in adherence and biofilm formation. *Microbiology.* 2007 Aug;153(Pt 8):2435-46.

18. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y: The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Feb;26(2):166-74. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Feb;26(2):166-74.
19. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):53-9. Epub 2002 Dec 13.
20. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Jan;20(1):31-6.
21. Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W: Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One* 2009; 4: e6800.
22. Dalhoff A, Schubert S: Dichotomous selection of high-level oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Sep;36(3):216-21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.04.014. Epub 2010 Jul 14.
23. De With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, Hoffmann S, Steib-Bauert M, Kämmerer R, Ruess S, Daschner FD, Kern WV: Antibiotikaaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 Sep 17;129(38):1987-92.
24. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE.: The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Mar;13(3):222-35.
25. Faria NA, Carrico JA, Oliveira DC, Ramirez M, de Lencastre H: Analysis of Typing Methods for Epidemiological Surveillance of both Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Strains. *J Clin Microbiol.* 2008 Jan;46(1):136-44. Epub 2007 Nov 7.

26. Geffers C, Sohr D, Gastmeier P: Mortality attributable to hospital-acquired infections among surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1167–70
27. Grabe C, Buckard R, El-Ansari T, Kaflein R (2012) Flächendeckendes einmonatiges MRSA-Prävalenzscreening in Akut- und Rehakliniken in Siegen-Wittgenstein. *Epidemiologisches Bulletin* 163–166.
28. Graffunder EM, Venezia RA: Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Jun;49(6):999-1005.
29. Hahn H, Kaufmann S H E, Schulz TF, Suerbaum S: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (2009); Springer, Heidelberg; 6. Auflage: 191-202
30. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothgänger J, Claus H, Turnwald D, Vogel U: Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital Setting by Using Novel Software for spa Repeat Determination and Database Management. *J Clin Microbiol.* 2003 Dec;41(12):5442-8.
31. Heczko PB, Höffler U, Kasprovicz A, Pulverer G.: Quantitative studies of the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J.Med.Microbiol.* 14, no. 3(August 1981):233-41
32. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD.: Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 15;41(2):159-66. Epub 2005 Jun 8.
33. Hornberg C, Knoop D, Kipp F: Bedeutung von MRSA in der Patientenversorgung , *Orthopäde.* 2006 Nov;35(11):1159-60, 1162-4, 1166-7.
34. Kipp F, Köck R, Roeder N, Mellmann A: Effizientes MRSA-Management: Präventive Krankenhaushygiene unter ökonomischen Aspekten, *Z Herz- Thorax-Gefäßchir* 2012, 26:63–69

35. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;
36. Kluytmans J, Wertheim H: Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Prevention of Nosocomial Infections. *Infection*. 2005 Feb;33(1):3-8.
37. Köck R, Brakensiek L, Mellmann A, Kipp F, Henderikx M, Harmsen D, Daniels-Haardt I, von Eiff C, Becker K, Hendrix MG, Friedrich AW: Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2009 Apr;71(4):320-6. doi: 10.1016/j.jhin.2008.12.001. Epub 2009 Feb 6.
38. Köck R, Harlizius J, Bressan N, et al.: Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1375–82
39. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K : The Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(45): 761-7; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0761
40. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P: Regional trends in multidrug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect* 2009; 73: 239–45
41. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA für die Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2009.
42. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, McDougal LK, Chaitram J, Jensen B, Fridkin SK, Killgore G, Tenover FC.:

Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis.* 2006 Jan 15;193(2):172-9. Epub 2005 Dec 15.

43. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W: Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA); Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012 Nov;55(11-12):1377-86

44. Lee AS, Macedo-Vinas M, François P, Renzi G, Vernaz N, Schrenzel J, Pittet D, Harbarth S.: Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *J Hosp Infect.* 2011 Apr;77(4):360-2

45. Leedom JM, Kennedy RP, Lepper MH, Jackson GG and Dowling HF (1965): OBSERVATIONS OF THE STAPHYLOCOCCAL NASAL CARRIER STATE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 128: 381–403.

46. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, Mierzecki A, Chlabicz S, Torres A, Almirall J, Davies M, Schaberg T, Mölstad S, Blasi F, De Sutter A, Kersnik J, Hupkova H, Touboul P, Hood K, Mullee M, O'Reilly G, Brugman C, Goossens H, Verheij T; GRACE consortium: Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):123-9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70300-6. Epub 2012 Dec 19.

47. Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K, Monnet DL, Daures JP, Gould IM. : Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Aug;30(2):169-76. Epub 2007 Jun 7.

48. Mandell G. L., Douglas, Bennett J. E.: *Principles and Practise of Infectious Diseases* (1995); Churchill Livingstone; Fourth edition: 1755-1775

49. Mellmann A1, Friedrich AW, Rosenkötter N, Rothgänger J, Karch H, Reintjes R, Harmsen D: Automated DNA sequence-based early warning system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks. *PLoS Med.* 2006 Mar;3(3):e33.

50. Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, Stuart D, Gould IM.: Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis.* 2004 Aug;10(8):1432-41.
51. Morgan M, Evans-Williams D, Salmon R, Hosein I, Looker DN, Howard A: The population impact of MRSA in a country: the national survey of MRSA in Wales, 1997. *J Hosp Infect.* 2000 Mar;44(3):227-39.
52. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen: SARI, [http://sari.eu-burden.info/auswertung/down/RR\\_ALLE.pdf](http://sari.eu-burden.info/auswertung/down/RR_ALLE.pdf) , Datenstand: 12.01.2014
53. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen: MRSA-KISS, <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/mrsa-kiss>, Datenstand: 12.01.2014
54. Nemati M, Hermans K, Lipinska U, Denis O, Deplano A, Struelens M, et al.: Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST398. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3817-9.
55. Nilsson P, Ripa T: *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *Journal of clinical microbiology* 44.9 (2006): 3334-3339.
56. Noble WC, Williams REO, Jevons M P, Shooter RA: Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79–83.
57. O'Sullivan NP, Keane CT: Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among nursing home residents. *J Hosp Infect.* 2000 Jul;45(3):206-10.
58. Park SY, Kim SM, Park SD.: The Prevalence, Genotype and Antimicrobial Susceptibility of High- and Low-Level Mupirocin Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Dermatol.* 2012 Feb;24(1):32-8

59. Patel M, Kumar RA, Stamm AM, Hoesley CJ, Moser SA, Waites KB: USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infections. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3431–3433
60. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: GERMAP 2010 – Antibiotika-Resistenz und –Verbrauch; <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>
61. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: <http://www.p-e-g.org/resistenz/database>, Datenstand: 23.01.2014
62. Petit C, Biechele J, v Müller L et al.: Erstes bundesweites, flächendeckendes Aufnahme-Prävalenz-Screening im Saarland, Deutschland (MRSAar-Netz). Vortrag. 9. Ulmer Symposium Krankenhausinfektionen. Ulm, 12.–15. April 2011
63. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1994; 271: 1598–601.
64. Pohle M, Bar W, Buhling A et al.: Untersuchung der MRSA-Prävalenz in der Bevölkerung im Bereich des lokalen MRE-Netzwerkes Südbrandenburg. *Epid Bull* 2012; 8: 63–67
65. Ridom SpaServer: <http://spa.ridom.de/frequencies.shtml> ; Datenstand: 28.01.2014
66. Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 23.01.2014
67. Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 21, 27. Mai 2013
68. Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 26, 4. Juli 2011
69. Robert Koch-Institut:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Staphylokokken\\_MRSA.html?nn=2386228#doc2373986bodyText3](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html?nn=2386228#doc2373986bodyText3), Datenstand: 10.09.2012
70. Robert Koch-Institut: Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“, 2008,

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Auschnitte/MRSA\\_2008\\_42.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Auschnitte/MRSA_2008_42.pdf?__blob=publicationFile)

71. Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 12.01.2014

72. Safdar N, Maki DG: The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 4;136(11):834-44.

73. Shuter J, Hatcher VB, Lowy FD: *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. *Infect Immun*. 1996 Jan;64(1):310-8.

74. Statistisches Bundesamt (Destatis): <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheitpersonal/Tabellen/Berufe.html>; Datenstand: 02.02.2014

75. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monen J, Witte W, Grundman H; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Participants: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. *Emerg Infect Dis*. 2004 Sep;10(9):1627-34.

76. Ulbrich U: Vorstellung des Dortmunder MRSA-Netzwerkes. Vortrag. [http://www.kvwl.de/arzt/qsqm/coc\\_ps/info\\_az/mrsa\\_praesentationen/netzwerk\\_dortmund\\_ulbrich\\_15\\_02\\_12.pdf](http://www.kvwl.de/arzt/qsqm/coc_ps/info_az/mrsa_praesentationen/netzwerk_dortmund_ulbrich_15_02_12.pdf)

77. Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T: A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(50): 878–84. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0878

78. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, Nicholson G, Neumeister B, Mond JJ, Peschel A: Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*. 2004 Mar;10(3):243-5. Epub 2004 Feb 1.

79. 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.
80. Williams REO: Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56–71
81. Woltering R, Hoffmann G, Daniels-Haardt I et al (2008): MRSA-Prävalenz in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen eines Landkreises. *Dtsch Med Wochenschr* 133(19):999–1003
82. Wüllenweber J, Herrmann M: Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*—Klinik und Therapie. *HNO*. 2003 Jun;51(6):451-5. Epub 2003 May 10.
83. Wilcox M, Corey GR, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, Das AF, Thye D.: Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 15;51(6):641-50. doi: 10.1086/655827.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben und ohne die sie in der Form nicht gelungen wäre.

Zunächst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH Frank Kipp für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas.

Mein größter Dank geht an meinen Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Robin Köck für die schnelle Beantwortung meiner Fragen zu jeder Zeit, die stets konstruktive Kritik und die Geduld, mit der er meine Arbeit voran gebracht hat.

Auch den Mitarbeitern aus dem Labor des Instituts für Hygiene danke ich für die Unterstützung während der Auswertung der Proben.

Den niedergelassenen Ärzten und deren Mitarbeitern danke ich für die Entnahme der Abstriche und den Patienten für die Teilnahme an der Studie.

Ich bedanke mich auch bei meinen Eltern, Sigrid und Wolfgang, und meinen beiden Brüdern, Helge und Eike, für den Rückhalt während meines bisherigen Lebensweges und die Ermutigung diese Arbeit fertigzustellen. Im besonderen Danke ich meinem Bruder Helge für die kompetente Hilfestellung bei der Formatierung und dem Umgang mit der Tabellenkalkulation.

Ein letzter aber wichtiger Dank geht an meine Freundin Dr. med. Juliane Krebs für ihre Liebe, Zuwendung und Kraft, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit sehr geholfen haben.

## 7. Lebenslauf

## 8. Anhang

### Fragebogen PreMA Studie

#### Durch den Hausarzt auszufüllen

Hausarzt Code

Patient Nummer

Datum

Antibiotikagebrauch in den letzten 3 Monaten: *(Mehrfachantworten möglich)*

Name/Wirkstoff	Dosierung	Für x Tage	Grund der Therapie

#### Auszufüllen vom Patienten/von der Patientin (Zutreffendes bitte ankreuzen)

<b>Geschlecht</b>		<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<b>Geburtsjahr</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Leben Sie auf oder in der Nähe von ...</b>	einem Schweine haltenden Betrieb?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Falls ja, geschätzter Abstand zum Betrieb:	<input type="checkbox"/> direkt auf dem Betrieb	<input type="checkbox"/> <5km <input type="checkbox"/> >5km
	einem Rinder/Milchkühe haltenden Betrieb?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Falls ja, geschätzter Abstand zum Betrieb	<input type="checkbox"/> direkt auf dem Betrieb	<input type="checkbox"/> <5km <input type="checkbox"/> >5km
	einem Geflügel haltenden Betrieb ?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Falls ja, geschätzter Abstand zum Betrieb	<input type="checkbox"/> direkt auf dem Betrieb	<input type="checkbox"/> <5km <input type="checkbox"/> >5km
<b>Haben Sie einen der folgenden Berufe?</b>	Halter von Nutztieren (z.B. Schweine, Rinder, Geflügel)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Mitarbeiter im Gesundheitswesen (z.B. Krankenhaus, Altenheim)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
<b>Arbeiten Sie in Ihrem Arbeitsalltag mit ...</b>	lebenden Schweinen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	lebenden Kühen oder Kälbern?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	lebendem Geflügel?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
<b>Hatten Sie Kontakt zu folgenden rohen Fleischarten innerhalb des letzten Monats?</b>	Schweinefleisch	<input type="checkbox"/> Ja, bei der Arbeit	<input type="checkbox"/> Ja, zuhause <input type="checkbox"/> Nein
	Rind- /Kalbfleisch	<input type="checkbox"/> Ja, bei der Arbeit	<input type="checkbox"/> Ja, zuhause <input type="checkbox"/> Nein
	Geflügelfleisch	<input type="checkbox"/> Ja, bei der Arbeit	<input type="checkbox"/> Ja, zuhause <input type="checkbox"/> Nein
<b>Hatten Sie im letzten Jahr Kontakt zu einem bekannten MRSA Träger?</b>		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt
<b>Waren Sie in den letzten 6 Monaten in einem Krankenhaus zur stationären Behandlung?</b>		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Falls ja, in welchem Land (bitte eintragen):		

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens!