

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Wetz -

**Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme
in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation
der Universitätskliniken Münster -
Vorkommen und Hygiene-Management**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des *doctor medicinae*

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Tim Raphael Middelberg

aus Bochum

2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Wetz

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. C. Hornberg

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2004

Meinen Freunden und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Problematik der multiresistenten Krankenhauskeime.....	1
1.2	MRSA in der Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation.....	2
1.3	Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit.....	3
2	Material und Methoden.....	5
3	Ergebnisse	7
3.1	Analyse des Patientenkollektivs	7
3.1.1	Grundgesamtheit.....	7
3.1.2	Grund für die Konsultation der Klinik für Technische Orthopädie.....	8
3.1.3	Liegedauer und Aufnahmehäufigkeiten.....	10
3.1.4	Risikofaktoren für eine gestörte Wundheilung.....	12
3.1.5	Operative und konservative Therapie.....	13
3.1.6	Grunderkrankungen.....	20
3.1.6.1	Diabetes mellitus und seine Spätkomplikationen.....	22
3.2	Analyse der mikrobiologischen Besiedlung des Patientenkollektivs.....	24
3.2.1	Erregerspektrum.....	24
3.2.2	Besiedlungssituation mit MRSA	27
3.2.2.1	Erstnachweis des MRSA	28
3.2.2.2	Kolonisation versus Infektion	31
3.2.2.3	MRSA-Befund nach Beendigung des stationären Aufenthalts ...	32
3.2.3	MRSA-Besiedlung und Isolationszeiträume	33
3.2.4	Mikrobiologische Begleitflora.....	37
3.2.5	MRSA im Resistogramm	38

4	Diskussion	45
4.1	Historisches	45
4.2	Nosokomiale Infektionen	46
4.3	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	47
4.4	Antibiotikaresistenz.....	48
4.5	Epidemiologie der MRSA-Besiedlung und -Verbreitung.....	51
4.6	Nachweis von MRSA	55
4.7	Virulenz von MRSA.....	56
4.8	Patientenprofil in der Klinik für Technische Orthopädie.....	57
4.9	Kolonisation versus Infektion	62
4.10	Übertragungswege von MRSA	64
4.11	Prävention von MRSA-Übertragungen	68
4.12	Therapie von MRSA-Infektionen.....	73
4.13	Ökonomische Gesichtspunkte der Behandlung/ Prävention von MRSA- Infektionen.....	76
4.14	Ausblick	78
5	Schlussbemerkungen	81
5.1	Zusammenfassung	81
5.2	Ausblick	85
6	Tabellenverzeichnis	86
7	Abbildungsverzeichnis	88
8	Abkürzungsverzeichnis	89
9	Literaturverzeichnis	90
10	Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Problematik der multiresistenten Krankenhauskeime

Seit antimikrobielle Therapeutika in die Behandlung bakterieller Infektionen eingeführt wurden, sind immer wieder Bakterien-Stämme beobachtet worden, die zuvor nicht gekannte Resistenzen gegen diese eingesetzten Antibiotika aufweisen [Köhler et al.,57; Kresken et al.,58; Miksits et al.,69].

Solche resistenten Erreger treten typischerweise an Orten auf, an denen die verschiedenen Antibiotika in großen Mengen eingesetzt werden und die Patienten besonders anfällig für bakterielle Krankheitserreger sind. So sind z.B. die Intensivstationen der maximalversorgenden Krankenhäuser oft zuerst von solchen Keimen betroffen, da hier in hohem Maße antibiotische Substanzen Verwendung finden [Witte et al.,107].

Durch den heute üblichen intensiven Patiententransfer zwischen den verschiedenen therapeutischen und pflegerischen Einrichtungen gelangen die resistenten bakteriellen Krankheitserreger schnell auch in periphere Krankenhäuser, in Einrichtungen der Rehabilitation sowie in Alten- und Pflegeheime. Aus den stationären Einrichtungen erfolgt der Transfer weiterhin in die vielfach durch private Pflegedienste geleistete ambulante Versorgung [Martin,65; Mylotte et al.,72; Tentolouris et al.,88; Witte et al.,108].

Zu den multiresistenten Keimen zählt der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Es handelt sich hier um die resistente Variante der üblicherweise gegenüber Methicillin/Oxacillin (z.B.: Staphylex[®]) sensiblen *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MSSA).

Dieser Keim wurde besonders in den 1980er und 1990er Jahren sprunghaft vermehrt nachgewiesen. In den USA stieg die Prävalenz von MRSA unter allen *Staph. aureus*-Isolaten von 2% 1975 auf 29% 1991 [Panlilio et al.,74]. In Deutschland konnte ein ähnlich rasanter Zuwachs

der MRSA-Nachweise beobachtet werden. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie berichtete von einem Anstieg der Prävalenz von MRSA-Befunden von 1,7% 1990 auf 15,7% 1998 [Voss et al.,95; Witte et al.,106; Witte et al.,108].

Diese alarmierenden Zahlen haben zu einer erneuten Diskussion über den Umgang mit Antibiotika und die Umsetzung von Hygieneregeln geführt. Die MRSA-Problematik steht für die Sorge, in naher Zukunft nicht mehr über geeignete therapeutische Mittel für lebensbedrohliche bakterielle Entzündungen zu verfügen.

Neben MRSA sind weitere multiresistente Keime mit Problemresistenzen zu berücksichtigen. Penizillinasefeste Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind vor allem in der Pädiatrie als Verursacher von schwer zu beherrschenden Meningitiden gefürchtet. Eine Mutation der Breitspektrum-Betalaktamasen hat bei *Klebsiella pneumoniae* und anderen Gram-negativen Keimen (u.a. *Pseudomonas aeruginosa*) zu der Ausbildung von Multiresistenzen geführt [Brundtland,19; Siegrist,84; Smyth,85; Witte et al.,107].

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE, v.a. *Enterococcus faecium*) spielen eine besondere Rolle im Zusammenhang mit MRSA, da ein Selektionsfaktor für die Verbreitung dieses Keims der Gebrauch des Reserveantibiotikums Vancomycin bei schweren Infektionen mit MRSA ist [Brundtland,19; Köhler et al.,57; Siegrist,85; Witte et al.,107].

1.2 MRSA in der Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation

In der Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation (TO) am Universitätsklinikum Münster (UKM) sah man sich Anfang der neunziger Jahre mit MRSA als vermehrt auftretendem Krankheitserreger konfrontiert. Die orthopädische Klinik ist in einem integrierten Konzept auf die Versorgung von Patienten mit orthopädisch-technischen Hilfsmitteln für die Extremitäten spezialisiert. Chirurgische Interventionen sind oft mit

einer längeren Rehabilitation verbunden.

Die Patienten haben trotz multipler und ausgedehnter Krankenhausbehandlungen gehäuft chronische Wundheilungsstörungen bedingt durch periphere Gefäßerkrankungen, metabolische Risikopotentiale und die Folgen des Diabetes mellitus. Ein großer Teil der Patienten erleidet aufgrund der Spätfolgen diabetischer Stoffwechsellagen und peripherer Durchblutungsstörungen Amputation der unteren Extremität. Im Rahmen der Behandlung dieser Patienten werden gehäuft chronische Wundheilungsstörungen und infizierte Wunden beobachtet. Insgesamt zeigt sich ein Risikoprofil, das eine Kolonisation bzw. Infektion mit MRSA begünstigen kann [Rao, 79].

Bei mikrobiologischen Untersuchungen dieser Patienten wurde ein vermehrter Nachweis von MRSA beobachtet und es sollten frühzeitig Präventivmaßnahmen zum Umgang mit diesem Krankheitserreger ergriffen werden.

1.3 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Problematik von MRSA in der Klinik für Technische Orthopädie darzustellen und zu erörtern.

Sie basiert auf einem Patientenkollektiv der Technischen Orthopädie, bei dem in einem Zeitraum von 3,5 Jahren (Januar 1997 bis Juni 2000) mindestens ein Erregernachweis von MRSA geführt werden konnte.

Im Ergebnisteil sollen die verschiedenen Gesichtspunkte des Patientenkollektivs in der Behandlung ihrer Erkrankungen herausgearbeitet und ihre mikrobiologischen Befunde dargestellt und analysiert werden. Im Rahmen der Diskussion sollen die Ergebnisse ausführlich erörtert und die Thematik in Bezug zur aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnislage gesetzt werden.

Bisher sind umfassende Versorgungskonzepte zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten Keimen lediglich ansatzweise vorhanden. Insbesondere Konzepte, die die Verbreitung von multiresistenten

Krankheitserregern im Netz der ambulanten und stationären Patientenversorgung verhinder fehlen vollständig.

Es sollen sinnvolle Hygienemaßnahmen und die praxisnahe Umsetzung aus den Erkenntnissen dieser Arbeit abgeleitet werden.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Dissertationsschrift „Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation der Universitätskliniken Münster - Vorkommen und Hygiene-Management" ist eine retrospektive Auswertung von Patientendaten, die während der Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation der Universitätskliniken Münster gesammelt wurden.

Sie entstammen vornehmlich den Patientenakten aus dem Archiv der TO. Es wurden alle Arten von Patientendokumenten, wie Anamnesebögen, Operationsberichte, Anästhesie-Protokolle, Arztbriefe, stationäre Verlaufsberichte, Krankenakten und Überweisungsberichte anderer medizinischer Einrichtungen ausgewertet.

Besondere Berücksichtigung fanden die mikrobiologischen Befundberichte und Resistogramme, die entweder aus auswärtigen mikrobiologischen Instituten und Laboratorien stammten oder während des stationären Aufenthalts am Universitätsklinikum Münster durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters) erstellt wurden.

Es wurden die ambulanten und stationären Patienten berücksichtigt, bei denen im Zeitraum von Januar 1997 bis einschließlich Juni 2000 ein MRSA mikrobiologisch nachgewiesen wurde.

Das untersuchte Kollektiv umfasste 28 Personen, 7 Frauen und 21 Männer. Davon wurden 23 Patienten stationär und 5 ambulant behandelt.

Zur Sammlung und Auswertung der Patientendaten wurden die oben genannten Quellen unter folgenden Gesichtspunkten bearbeitet und tabellarisch erfasst:

- Angaben zur Person:
Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht
- Dauer und Häufigkeit der stationären Aufenthalte
- Risikofaktoren:
Angaben zu Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Errechnung des Body-Mass-Index (BMI)
- Erkrankungen:
Ermittlung der für die Aufnahme in die TO verantwortliche Erkrankung
- Spätkomplikationen des Diabetes mellitus
- Erregerspektrum:
Aufarbeitung der vorhandenen Daten zur Erregerspezifizierung mit Datum, Ort der Probenentnahme und Resistogramm
- Verlauf der Besiedlung mit MRSA:
chronologische Auflistung der MRSA-Nachweise mit Resistogrammen und Ermittlung des Resistenzphänotyps, Auflistung der Kokolonisationskeime von MRSA
- Dauer der Patientenbehandlung unter Isolationsbedingungen

Als Mittel der deskriptiven Statistik wurden Absolutwerte, Prozentwerte und Mittelwerte sowie Standardabweichungen verwendet.

3 Ergebnisse

Die Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation am Universitätsklinikum Münster ist eine orthopädische Klinik, die auf die Versorgung von Patienten mit Orthopädie-technischen Hilfsmitteln spezialisiert ist. Einer interdisziplinären Lösung der Problemstellungen von Extremitätenamputierten wird hier eine besondere Beachtung geschenkt. Wenn bei einem Patienten eine Amputation als eine ausgesprochene Radikalmaßnahme nötig war, wird in der TO nach der bestmöglichen Hilfsmittelversorgung für den jeweiligen Patienten gesucht, um ein Höchstmaß an Beweglichkeit wiederherzustellen und damit Lebensqualität für den Patienten zurückzugewinnen. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten in der TO Ärzte, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopädiemechaniker und Biomechaniker eng zusammen.

Bei den erwähnten Orthopädie-technischen Hilfsmitteln handelt es sich um orthopädische Schuhe, sowie um Prothesen und Orthesen für die obere und untere Extremität.

3.1 Analyse des Patientenkollektivs

3.1.1 Grundgesamtheit

Für diese Untersuchung wurden 28 Patienten der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation nach zwei Kriterien ausgewählt:

1. Mindestens ein mikrobiologischer Befund:
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)
2. Feststellung des MRSA-Befundes im Zeitraum von Januar 1997 bis einschließlich Juni 2000

Von den insgesamt 28 Personen waren 7 Frauen und 21 Männer. 23

Patienten wurden mindestens ein Mal während des Studienzeitraums stationär behandelt. Davon stellten sich die meisten auch vor- bzw. nachstationär ambulant vor. Nur 5 wurden ausschließlich ambulant versorgt.

Das Alter der untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstaufnahme zwischen 28 und 91 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 62,6 Jahre. 24 von 28 Patienten (85,7%), waren zwischen 51 Jahren alt und älter.

Die Einteilung der Patienten in Altersgruppen ist Abbildung 1 zu entnehmen.

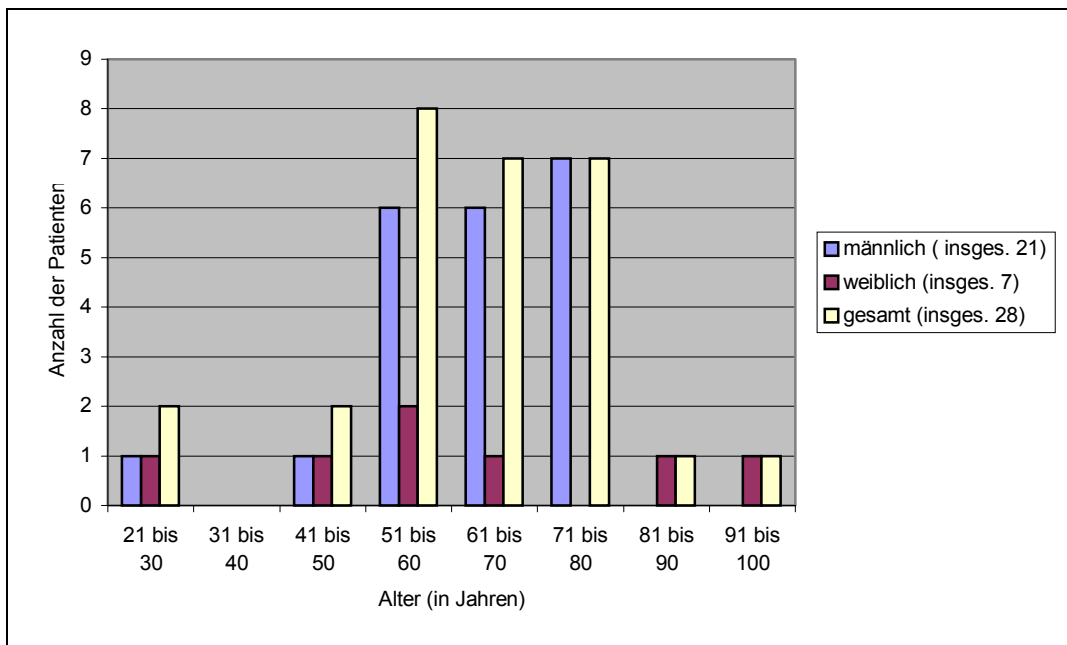


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

3.1.2 Grund für die Konsultation der Klinik für Technische Orthopädie

Alle untersuchten Patienten waren zuvor mindestens ein Mal in stationärer Behandlung in einem anderen Krankenhaus.

8 der 28 Patienten (28,6%) wurden bereits einmal zuvor auf einer chirurgischen oder internistischen Intensivstation behandelt.

Viele Patienten der Technische Orthopädie sind bei der ersten Konsultation bereits Extremitäten-amputiert oder müssen während der Behandlung in der TO mit großer Wahrscheinlichkeit amputiert werden. Denn 18 der 28 MRSA-Patienten dieser Untersuchung (64,3%) waren bei der ersten Vorstellung in der TO bereits in einer anderen Klinik amputiert worden.

Bei 20 der 23 stationären MRSA-Patienten (87%) mussten weitere operative Eingriffe, z.B. Nachamputationen, Revisionen, Amputationen des anderen Beines oder Umstellungsosteotomien, durchgeführt werden, so dass letztlich alle 28 MRSA-Patienten dieser Studie (=100%) mindestens einmal an der unteren Extremität operiert waren.

Tabelle 1 zeigt das Amputationsniveau vor und nach der Behandlung in der TO.

Tabelle 1:

Operative Versorgung vor und nach der Behandlung in der TO

Amputationsniveau	operiert	Umstellungsosteotomie	Vorfuß	Rückfuß	<i>Lisfranc</i>	<i>Chopart</i>	<i>Syme</i>	Unterschenkel	Knieexartikulation	Oberschenkel
vor Behandlungsbeginn	18	0	7	2	1	1	0	6	3	2
nach Behandlungsende	28	1	9	1	1	4	4	12	2	4

Syme-Amputation: Exartikulation im oberen Sprunggelenk mit Resektion der Malleolengabel und der distalen Gelenkfläche

Chopart-Amputation: Exartikulation im Gelenk zwischen Talus/Kalkaneus und *Os naviculare*

Lisfranc-Amputation: Exartikulation im Gelenk zwischen den *Ossa cuneiforme* und den *Ossa metatarsale*

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass 18 von 28 Patienten (=64,2%) vor der Behandlung in der TO bereits an der unteren Extremität voroperiert waren. Nach der Behandlung in der TO waren alle Patienten dieser Untersuchung (=100%) mindestens ein Mal an der unteren Extremität operiert worden. 15 Patienten (=53,6%) hatten ein höheres Amputationsniveau als vor der Behandlung in der TO. 13 Patienten (=46,4%) hingegen mussten nicht in einer proximaleren Amputationsebene abladiert werden.

Infizierte Wunden und Nekrosen bei Diabetikern oder Patienten mit der arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) zählen in der westlichen Welt zu den häufigsten Ursachen für Amputationen der unteren Extremität.

Chronische Wundheilungsstörungen mit offenen Wundverhältnissen fanden sich bei allen Patienten des Patientenkollektivs (n=28) bereits zu Beginn der Behandlung oder traten während ihr auf.

Diese teils infizierten und nekrotischen Wunden der unteren Extremität wurden je nach Untersucher in den Krankenblättern als Malum perforans, Ulcus, Gangrän, Nekrose, chronische Osteomyelitis oder chronische Wundheilungsstörung dokumentiert.

In 5 Fällen wurden neben offenen Wunden Fehlstellungen der Füße bei der Erstvorstellung festgestellt.

Ein weiterer Grund zur Vorstellung war die Frage nach einer orthopädisch-technischen Hilfsmittelversorgung. In 23 von 28 Fällen (=82,1%) wurden orthopädische Schuhe, Orthesen oder Prothesen angepasst.

3.1.3 Liegedauer und Aufnahmehäufigkeiten

23 der 28 Patienten (=82,1%) dieser Untersuchung wurden in der Klinik für Technische Orthopädie zur stationären Behandlung aufgenommen. Tabelle 2 gibt Aufschluss über die Anzahl der stationären Aufenthalte pro Patient.

Tabelle 2:

Anzahl der Aufenthalte in der TO pro Patient

Anzahl der Aufenthalte in der TO	Anzahl der Patienten
ambulant	5
1	12
2	5
3	2
4	3
5	0
6	1

Die Anzahl der Patientenaufenthalte variierte zwischen ein bis sechs Mal im vorgegebenen Zeitraum von Beginn 1997 bis Juni 2000. Insgesamt konnten 46 Aufenthalte von Patienten mit MRSA in den dreieinhalb Jahren Untersuchungszeitraum gezählt werden, also durchschnittlich 13,1 Aufenthalte pro Jahr.

Dabei bewegen sich die Verweildauern der einzelnen Aufenthalte zwischen 10 und 188 Tagen. Pro Patient betrug die Behandlungszeit insgesamt zwischen 10 und 262 Tagen.

Die Zahl aller Aufenthaltstage der Patienten insgesamt beträgt 2235. Die durchschnittliche Verweildauer pro Aufenthalt lag bei 56,7 Tage pro Person.

Die durchschnittlicher Verweildauer aller Patienten der TO pro Jahr ist in Tabelle 3 dargestellt. Somit ist ein Vergleich der Patienten dieser Studie mit einem „durchschnittlichen“ Patienten der TO mit oder ohne MRSA möglich. Die Daten entstammen einer Statistik, die von der Verwaltung der medizinischen Einrichtungen des Universitätsklinikum Münster für die Technische Orthopädie erstellt wurde [Stationäre Patientenstatistik 1997-2000, 205]. Sie betrug 28,7 Krankenhaustage.

Tabelle 3:

Vergleichsdaten zur Aufenthaltsdauer eines durchschnittlichen Patienten in der TO

	1997	1998	1999	01-06/2000
Patienten stationär behandelt	470	492	470	241
durchschnittliche Verweildauer [Tage]	29	29,7	28,4	27,5
	durchschnittliche Verweildauer pro Person [Tage]			28,7

Aus der Patientenstatistik der Verwaltung der Medizinischen Einrichtungen (UKM), 205

3.1.4 Risikofaktoren für eine gestörte Wundheilung

Als klassische Risikofaktoren, im Sinne von negativen Einflußfaktoren auf eine vaskuläre Minderperfusion und den Prozeß der Wundheilung, werden zu hohes Gewicht, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum angesehen.

Aus den Angaben zu Größe und Gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) zur Beurteilung der Ernährungslage errechnet. Dabei fiel auf, dass 8 Patienten (=28,6%) als normalgewichtig [BMI <25], 8 (=28,6%) als übergewichtig [BMI 25-30] und 7 (=25,0%) als adipös [BMI >30] einzustufen waren. In 5 (=17,9%) Fällen wurden keine Angaben zu Größe und Gewicht im Krankenblatt gemacht. Von den 7 Frauen in dieser Untersuchung waren 4 der adipös Gruppe und 2 der Übergewichtigen zuzuordnen. Nur bei einer Frau konnte von Normalgewichtigkeit die Rede sein.

Tabelle 4:

Übergewicht als Risikofaktor für eine gestörte Wundheilung

	normalgewichtig [BMI <25]	übergewichtig [BMI 25-30]	adipös [BMI >30]	BMI nicht bekannt
♀	1	2	4	0
♂	7	6	3	5
♀+♂	8	8	7	5
insgesamt	28			

7 der 28 Patienten (=25%) rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag. 15 Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die TO Nichtraucher. Bei 6 Patienten waren hierzu keine Informationen angegeben.

Bei 5 der 28 Patienten (=17,9%) wurde ein Alkoholkonsum von über 50g Alkohol pro Tag anamnestisch angegeben. 17 (=60,7%) gaben keinen oder seltenen Alkoholkonsum an. In 6 Fällen wurde hierzu kein Vermerk in der Patientenakte gemacht.

3.1.5 Operative und konservative Therapie

Neben konservativen Mitteln sind oft auch operative Eingriffe zur optimalen orthopädisch-technischen Hilfsmittelversorgung angezeigt. So kann es zum Beispiel nötig sein, bei chronischen Wunden geschlossene Wundverhältnisse herzustellen oder Fehlstellungen zu beheben, um damit die Basis für eine adäquate prothetischen Versorgung zu legen.

Zu den am häufigsten durchgeführten Operationen in der TO zählen kleine Teilamputationen an Fuß und Zehen, Minor-Amputationen (Amputationen unterhalb des Niveaus der Unterschenkelamputation) und Nachamputationen, bei nicht optimalen Stumpf- oder Wundverhältnissen. Viel seltener sind Major-Amputationen (Amputationen in Ober- und Unterschenkelniveau). Ein wesentliches Behandlungsziel ist es eben solche Major-Amputationen, im Sinne einer besseren Rehabilitierbarkeit und Lebensqualität wenn möglich zu vermeiden.

Nachfolgend soll ein Überblick über die Diagnose zu Beginn der Behandlung in der TO, die Voroperationen, die Art der Therapie und die Situation zum Abschluss der Behandlung der 28 in dieser Arbeit untersuchten Patienten gegeben werden (Tab. 5).

Die Diagnose zu Beginn der Behandlung in der TO ist der Patientenakte entnommen und wurde vom Erstuntersucher gestellt. Neben der aktuellen Problematik, zum Beispiel einem chronischen Ulcus, sind hier die Voroperationen vermerkt. In der Spalte Therapie sind die in der TO durchgeführten Operationen aufgeführt oder, wenn nicht operiert wurde, die konservativen Maßnahmen. Schließlich ist eine kurze Bemerkung über das Endresultat der Therapie in der TO aufgeführt.

Tabelle 5:
Diagnose, Voroperationen, Therapie und Resultat
der Behandlung in der TO

Patient	Diagnose/ Voroperationen	Therapie	Anzahl der Operationen	Ende der Behandlung
BE	chron. Wundheilungsstörungen, Z.n. Hemicalcanektomie re.	dreimalige ambulante Beratung	0	keine Versorgung
BH	Fersennekrose li., Z.n. US-Amp re.	1. <i>Syme</i> -Amp. li., 2. US-Amp. li., 3. Wundausschneidung, Sekundärnaht	3	Prothese
BA	chron. Ulcus D II li., Z.n. OS-Amp. re.	1. Amp. D III li., 2. <i>Lisfranc</i> -Amp. li., 3. Stumpfrevision li.	3	Patient entlässt sich selbst aus der Behandlung. Kein reguläres Ende der Behandlung.
BC	NOAP bds. C2-Genese, chron. Wundheilungsstörungen	1. Korrekturosteotomie Fuß li., 2. Korrekturosteotomie Fuß re. 3. ME Fuß li., 4. <i>Syme</i> -Amp. re.	4	Prothese re., geschlossene Wundverhältnisse li., orthopädischer Schuh li.
EE	Osteomyelitis Vorfuß li., Z.n. US-Amp. re.	1. Transmetatarsale Vorfuß-Amp. li., 2. <i>Chopart</i> -Amp li	2	US-Prothese re., <i>Chopart</i> - Prothese li.
FU	chron. Wundheilungsstörungen, Z.n. transmetatarsaler Amp. re., Z.n. transmetatarsaler Amp. im 1. und 2. Strahl li.,	1. Revision li., <i>Lisfranc</i> - Amp re., 2. <i>Chopart</i> -Amp. re.	2	Prothese
FK	Vorfußgangrän re.	US-Amp. re.	1	Prothesenversorgung auswärts
GG	Z.n. US-Amp. li.	konservative Wundpflege	0	US-Prothese li.
HC	Z.n. Vorfußamp. bds., mehrfach voroperiert, chron. Ulcus li.	Vorfußstumpfrevision re.	1	orthopädische Maßschuhe bds.
HH	Zn US-Amp. re., Z.n. Knieexartikulation li.	konservative Wundpflege	0	Prothesen bds.

Patient	Diagnose/ Voroperationen	Therapie	Anzahl der Operationen	Ende der Behandlung
HE	Malum perforans re., Z.n. Vorfuß-Amp. re.	1. Stumpfrevision re., 2. <i>Chopart</i> -Amp. re., 3. Stumpfrevision re.	3	<i>Chopart</i> -Prothese re.
HW	DNOAP bds., Malum perforans li.	Ulkusausschneidung	1	zuletzt befand sich das Malum perforans in Abheilung, diabetische Prophylaxeschuhe bds.
KR	chron. Wundheilungsstörungen, Z.n. Vorfuß-Amp. re., Z.n. US-Amp. li.	1. <i>Syme</i> -Amp. re., Stumpfrevision li., 2. Revision <i>Syme</i> re.	2	bei letzter Vorstellung Prothesen in Fertigstellung
KE	Z.n. US-Amp. re., Gangrän re.	Stumpfrevision US re.	1	Patient verlässt gegen ärztlichen Rat die Klinik, keine weitere Vorstellung
KH	Z.n. Rückfußamp. li., Ulceri li.	1. Revision Ferse li., 2. Teilcalcanektomie li., 3. <i>Syme</i> -Amp. li., 4. Stumpfrevision li.	4	<i>Syme</i> -Prothese li.
ME	Z.n. US-Amp. re., chron. Wundheilungsstörungen li	1. US-Amp. li., 2.-5. Stumpfrevision li., 6. Knieexartikulation li.	6	Prothesen bds., Rollstuhl
MU	Malum perforans Mittelfuß re., DNOAP bds.	1. Innere Fußwurzelteilresektion re. 2. Stumpfrevision re., 3. <i>Chopart</i> -Amp. re., 4. <i>Syme</i> -Amp. re.	4	<i>Syme</i> -Prothese re., zuletzt wieder offene Wundverhältnisse
MS	Z.n. OS-Amp. re., langwierige Reha, heterotope Ossifikationen	Stumpfrevision OS re.	1	OS-Prothese re.
PW	Z.n. MFK III-Resektion	einmalige ambulante Beratung	0	keine Versorgung
RB	Z.n. Thrombose -Embolie, Intensivbehandlung, Ulceri Fuß re, Z.n. MFK I-V und Talusresektion re.	Stumpfrevision	1	orthopädische Maßschuhe
RS	Z.n. Knieexartikulation re. nach arteriellem Verschuß, Wundheilungsstörungen	1. Stumpfrevision re., 2. OS-Amp. re.	2	OS-Prothese re.

Patient	Diagnose/ Voroperationen	Therapie	Anzahl der Operationen	Ende der Behandlung
SB	Z.n. Knieexartikulation re., Malum perforans li.	konservative Wundpflege, Abklärung der Prothesenfähigkeit	0	keine entgeltliche Versorgung
SH	Z.n. D V-Amputation re., Malum perforans li. plantar	ambulante konservative Wundversorgung	0	orthopädische Maßschuhe
UH	chron. Ulcera Vorfuß re. + li.	1. Revision <i>Syme-Stumpf</i> li, <i>Chopart</i> -Amp re., 2. Revision li., 3. US-Amp. li., 4. Revision re., 5. Talusresektion re.	5	persistierend offene Wundverhältnisse
WW	Z.n. Vorfußamputation re., Z.n. D II-Amp re., infizierter Stumpf	einmalige Vorstellung	0	keine Versorgung
WL	1. Gangrän D III/IV re., 2. Gangrän Rückfuß li.	US-Amp. li.	1	Verlegung wegen V. a. Sepsis
WG	Z.n. Chopart-Amp re., nicht verheilt	einmalige ambulante Beratung	0	keine Versorgung
WJ	Gangrän Vorfuß li.	US-Amp. li.	1	Prothese
Summe:			48	

In der Tabelle 5 verwendete Abkürzungen:

Amp.:	Amputation
bds.:	beidseits
chron.:	chronisch
D:	Zehe
DNOAP:	Diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie
li.:	links
MFK:	Mittelfußknochen
OS:	Oberschenkel
re.:	rechts
US:	Unterschenkel
V.a.:	Verdacht auf
Z.n.:	Zustand nach

Aus der Tabelle 5 geht hervor, dass 21 der 28 Patienten (=75%) schon vor der Behandlung in der TO operiert wurden. Von den 21 Operierten wurden 18 in Fuß- oder Beinniveau amputiert, das Spektrum reicht von der Zehenamputation bis zur Amputation im Oberschenkel. In den anderen drei Fällen einer Voroperation wurde Knochengewebe vom Fuß teilreseziert, also nicht vollständig amputiert.

Deutlich wird, dass sich ein Großteil der Patienten neben Voramputationen wegen chronischen Wundheilungsstörungen oder infizierten Wunden in die Behandlung der TO begaben. Diese wurden als Malum perforans, chronische Wundheilungsstörung, chronisches Ulcus, Gangrän oder Osteomyelitis beschrieben. Alle Patienten waren entweder ein- bis mehrfach in auswärtigen Krankenhäusern voroperiert oder präsentierten aktuell nicht verheilende Wunden. Als Einzelfälle sind ein Patient mit starken Fußfehlstellungen beidseits und ein Patient mit einer heterotopen Ossifikation am Stumpfende zu nennen.

In 9 Fällen, hierunter auch bei den 5 ambulant beratenen Patienten, kam es zu keiner endgültigen Versorgung im Sinne von geschlossenen Wundverhältnissen und einer adäquaten orthopädischen Hilfsmittelversorgung. Gründe hierfür waren, dass die Patienten die Behandlung in der TO aus eigenem Antrieb abbrachen (n=2) oder die Patienten aus medizinischen Gründen in andere Kliniken verlegt werden mussten (n=2). In 19 Fällen wurde die Behandlung als abgeschlossen bezeichnet.

Um die Häufigkeit der operativen Eingriffe weiter zu verdeutlichen werden die Operationen und ihre absoluten Häufigkeiten in der Abbildung 3.2 dargestellt.

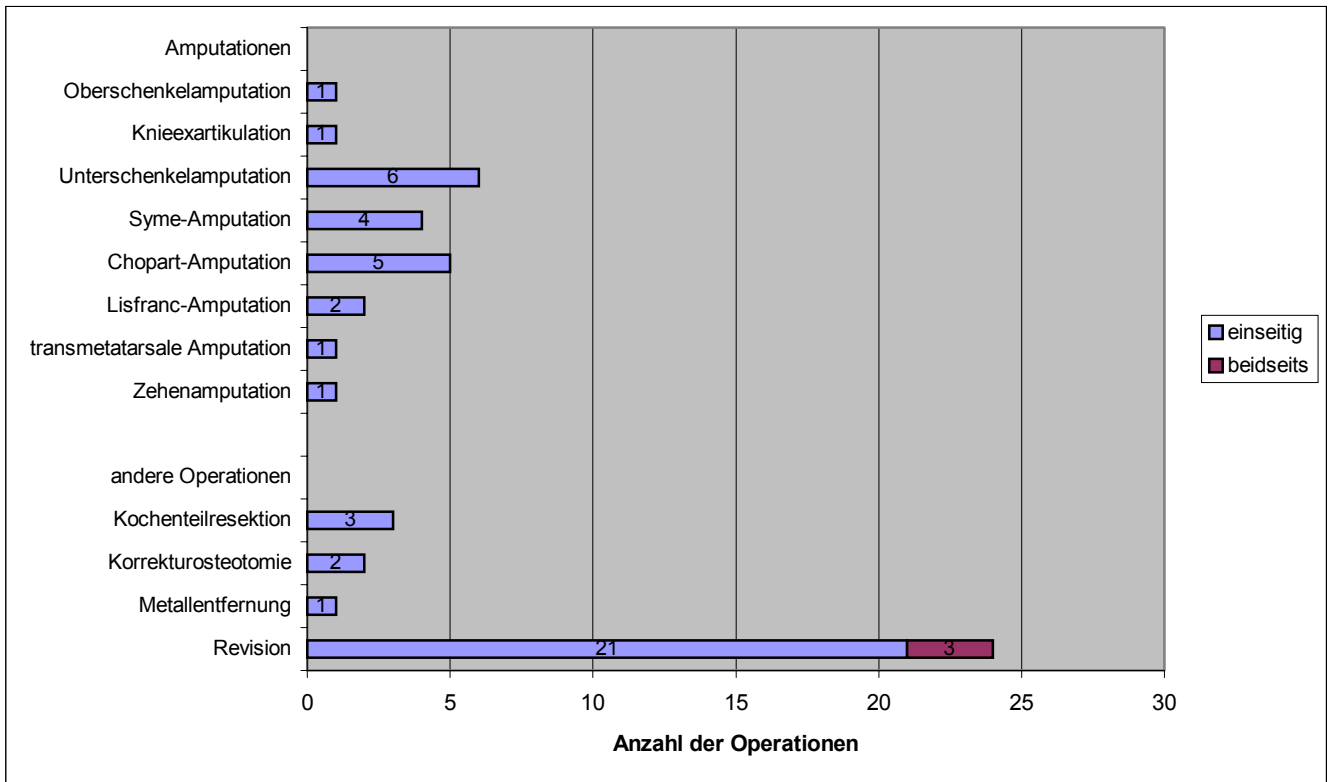


Abbildung 2: Art und Häufigkeit der operativen Eingriffe in der TO

Amputationen wurde in allen Höhen, also von der Zehenexartikulation bis zur Oberschenkelamputation durchgeführt. Zwei Mal erfolgte eine Korrekturosteotomie, einmal eine Metallentfernung.

Insgesamt wurden 48 Eingriffe durchgeführt, 8 Patienten wurden nicht operiert. Unter diesen 8 waren 5 ambulante Patienten, zwei Patienten wurden stationär mit Prothesen versorgt, einer erfuhr eine konservativ-chirurgisch Behandlung.

Die durchschnittliche Anzahl der Operationen pro Patient liegt bei 2,1. Die meisten Operationen in der TO wurden bei einem Patienten durchgeführt, der insgesamt 6 Mal operiert wurde.

Auffällig ist die hohe Zahl der Operationen, die als Revision bezeichnet wurden.

Mit Revision ist hier eine Stumpf-verbessernde Operation gemeint. D.h. im

Gegensatz zur Nachamputation kommt es bei der Stumpf-Revision unter Erhalt der Länge der Extremität zu einer optimierenden Operation:

Eine Revision kann nach einer vormaligen Amputation also z.B. eine Neuromexzision, eine Entfernung von heterotopen Ossifikationen, die Ausschneidung eines Ulcus oder die Sanierung eines Infektionsherdes bedeuten.

In 24 Fällen wurde die Operation als Revision beschrieben. 21 davon waren alleinige Revisionen einer Extremitätenseite. 3 Mal wurde an beiden Extremitätenseiten gleichzeitig eine Revision durchgeführt.

9 der 24 Revisionen (=37,5%) waren Zweitoperationen bei auswärtig voroperierten Patienten. In 15 Fällen (von 24: 62,5%) mussten in der TO durchgeführte Operationen ein weiteres Mal operiert werden und wurden als Revision bezeichnet.

In der Klassifizierung der Minor- und Majoramputation gab es 8 Majoramputation (> *Syme*-Amputation) gegenüber 15 Minoramputationen (< Unterschenkelamputation.).

3.1.6 Grunderkrankungen

Abgesehen von einer traumatischen Ursache oder einer sogenannten angeborenen Amputation (kongenitale Extremitätenfehlbildung), kann die Amputation, als eine therapeutische *ultima ratio*, immer nur Folge einer zu Grunde liegenden Erkrankung sein. Amputierte stellen ein spezielles Patientenkollektiv dar. Die Krankheiten, die eine Amputation von Nöten machen, sind jedoch vielfältig.

Im nachfolgenden Diagramm (Abb. 3) ist jeder der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit nur einer Grunderkrankung vertreten. Obwohl bei vielen noch weitere Nebendiagnosen gestellt wurden, wurde für diese Darstellung die Hauptdiagnose ausgewählt, die wahrscheinlich ursächlich zur Amputation bzw. Wundheilungsstörung und damit zur Behandlung in der TO geführt hat.

Tabelle 6:

Grunderkrankung bzw. Ursache für die Amputation

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
Aortenaneurysma	1
Neuropathie	2
Sepsis	2
Trauma	3
pAVK	2
Diabetes mellitus + pAVK	13
Diabetes mellitus	5

Über zwei Drittel der Grunderkrankungen gehen auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und den Diabetes mellitus zurück, zusammen 20 von 28 (71,4%). In 13 Fällen (46,4%) werden die beiden Krankheiten gemeinsam genannt, um auszudrücken, dass hier eine Unterscheidung der Ursächlichkeit nicht möglich ist und von gemeinsamer Wirkung bezüglich einer notwendigen Amputation ausgegangen werden muss.

Auf den Diabetes mellitus und seine Spätkomplikationen, besonders auf das diabetische Fußsyndrom, wird im Kapitel 3.1.6.1 eingegangen.

Die drei Patienten, die in der Kategorie Trauma genannt werden, wurden bei der Erstversorgung als Polytrauma aufgenommen und unter Intensivstationären Bedingungen in einem akut-versorgenden Krankenhaus behandelt.

Periphere Durchblutungsstörungen im Rahmen einer septischen Situation sind in 2 Fällen als ursächliche Erkrankung zu nennen.

Die Sepsis und das Trauma sind keine Grunderkrankungen im eigentlichen medizinischen Sinn, sondern sind als ursächliche Ereignisse, die zur Amputation führten, anzusehen.

Neben dem Diabetes mellitus als Auslöser einer peripheren Polyneuropathie (PNP) und nachfolgenden Wundheilungsstörungen, kann

die PNP andere Ursachen haben. Die betreffenden 2 Fälle sind in der Tabelle 6 unter dem Begriff Neuropathie aufgeführt. Der Auslöser der Neuropathie war einmal äthyl-toxisch, und ein anderes Mal führte ein zentrales Hirngeschehen nach einer Lungenembolie zu der peripheren Neuropathie.

Im Fall des Aortenaneurysmas kam es im Rahmen der operativen Sanierung zu einem peripheren Gefäßverschluss, der in Folge eine Amputation von Nöten machte.

3.1.6.1 Diabetes mellitus und seine Spät komplikationen

Das diabetische Fuß-Syndrom ist eins der vorherrschenden Krankheitsbilder in der TO.

Die dominierende Grunderkrankung bei den untersuchten Patienten ist die Stoffwechselkrankheit Diabetes mellitus. Eine Spätfolge des Diabetes mellitus ist das diabetische Fuß-Syndrom. Unter dem Begriff des diabetischen Fuß-Syndroms werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst. Ihnen ist gemeinsam, dass Verletzungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu Komplikationen bis hin zur Amputation führen können. Eine Kombination aus einer peripheren Polyneuropathie und einer Makroangiopathie des Fußes kann bei geringsten Verletzungen an exponierten Stellen bereits zu schweren Wundheilungsstörungen führen.

19 von 28 Patienten des Kollektivs (67,9%) waren an Diabetes mellitus erkrankt. Die meisten von ihnen (n=16) gehörten zum Diabetes mellitus vom Typ II, zwei vom Typ I und ein Patient vom Typ III (als Folge einer chronischen Pankreatitis).

Die Erstdiagnose wurde vor 3 bis 40 Jahren bei diesen Patienten gestellt. 16 der 19 Diabetiker (84,2%) waren auf eine Therapie mit Insulin angewiesen, drei waren diätetisch und zusätzlich mit oralen Antidiabetika eingestellt.

Neben der schon angesprochenen peripheren Polyneuropathie (PNP) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) als Teil des

diabetischen Fuß-Syndroms sind weitere Spätfolgen des Diabetes mellitus bekannt. Hierzu zählen die Retinopathie, die Nephropathie, die Osteoarthropathie und das Hirn-organische Psycho-Syndrom (HOPS). In der Abbildung 3 wird die Verteilung der einzelnen Spätkomplikationen bei den 19 Diabetikern dargestellt.

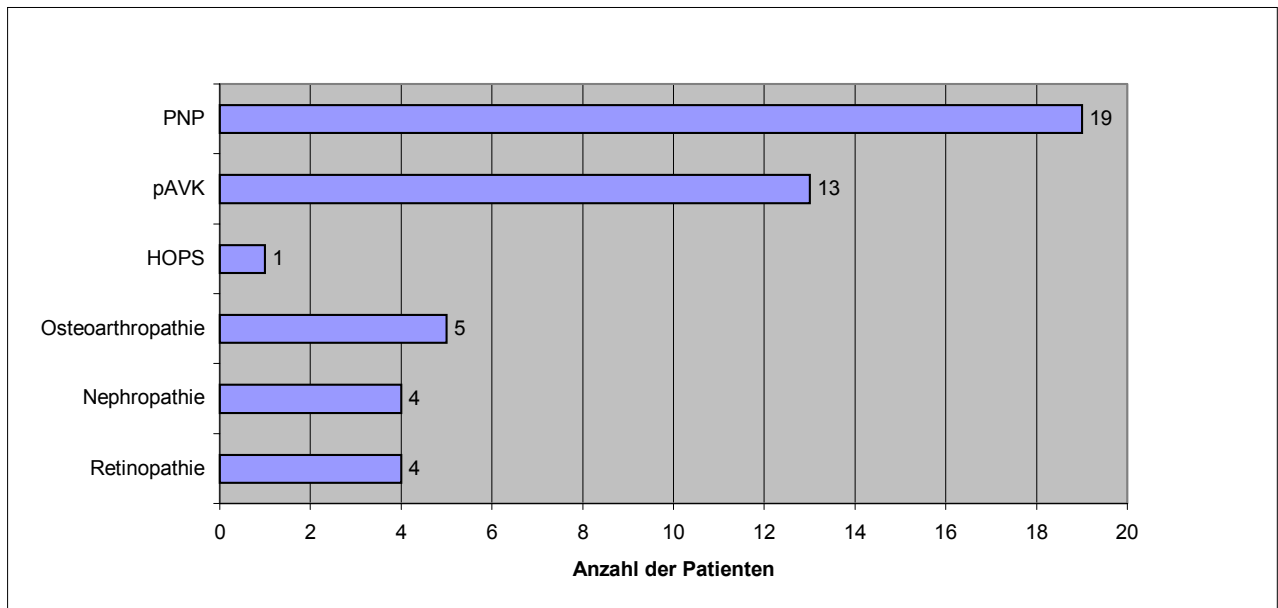


Abbildung 3: Spätkomplikationen des Diabetes mellitus

In Abb. 3 verwendete Abkürzungen:

- PNP: periphere Polyneuropathie
- pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
- HOPS: Hirn-organisches Psychosyndrom

Bei allen Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus (19, 100%), wurde eine Polyneuropathie diagnostiziert. Häufig vertreten war die pAVK, in 13 von 19 Fällen (=68,4%). 5 Mal wurde eine Osteoarthropathie diagnostiziert (=26,3%).

Diese Erkrankungen sind diabetische Spätkomplikationen und können als Teil des diabetischen Fuß-Syndroms angesehen werden. Eine Nephropathie oder Retinopathie traten seltener auf, nämlich jeweils bei 4 Patienten (21,1%). Bei einem Patienten wurde ein Hirn-organische Psycho-Syndrom im Rahmen des Diabetes mellitus diagnostiziert.

3.2 Analyse der mikrobiologischen Besiedlung des Patientenkollektivs

3.2.1 Erregerspektrum

Alle 28 Patienten wiesen mindestens einen mikrobiologischen Befund mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) auf. Im Untersuchungszeitraum von 1997 bis Juni 2000 wurden 247 mal mikrobiologische Untersuchungen vorgenommen. Insgesamt wurde 609 mal Untersuchungsmaterial gewonnen und mikrobiologisch bestimmt.

Zur mikrobiologischen Spezifizierung wurden zumeist Abstriche, aber auch Gewebeproben, Urin oder Punktatflüssigkeit untersucht.

Retrospektiv ist es nicht möglich die genauen Beweggründe der Untersucher, eine mikrobiologische Untersuchung durchzuführen, festzustellen. Die Motivation zur Untersuchung kann beispielsweise eine Erregerspezifizierung bei offenen Wunden oder eine Screeninguntersuchung bei einer bereits bekannten MRSA-Besiedlung oder dem Verdacht auf diese sein.

50 Mal wurden bei Patienten mit einem positiven MRSA-Befund die Kolonisation der Prädilektionsstellen mit diesem Erreger mit Abstrichen untersucht. Als solche Prädilektionsstellen gelten der Haaransatz, die Rachenregion, die Nasenlöcher, die Achseln, die Leistenregion und die Perianalregion.

In 144 Proben konnte bei der mikrobiologischen Diagnostik ein MRSA bestimmt werden.

Einen Überblick über die Art des Untersuchungsmaterials bei einem mikrobiologischen Befund auf MRSA gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Art des Untersuchungsmaterials auf MRSA

Wundabstrich	109
OP-Gewebe	13
Nasenabstrich	13
Rachenabstrich	4
Achselabstrich	1
Haaransatz	1
Perianalabstrich	1
Urinprobe	2
Summe	144

In 109 Fällen war die Art der Probe ein Wundabstrich, 13 mal während einer Operation entnommenes Gewebe, 13 Mal ein Nasenabstrich, vier Mal ein Rachenabstrich, jeweils ein Mal ein Abstrich aus dem Haaransatz, der Achsel und aus der Perianalregion und zwei Mal eine Urinprobe.

Bei 17 Patienten (von 28: 60,7%) wurde der Erreger ausschließlich aus Wundabstrichen bzw. Gewebeproben isoliert. Bei 6 Patienten (von 28: 21,4%) konnte MRSA, sowohl aus Wundabstrichen, als auch aus Nasenabstrichen bzw. Proben anderer Körperregionen, nachgewiesen werden. 5 Mal (17,9%) waren ausschließlich die Nasenabstriche positiv.

In den mikrobiologischen Untersuchungen konnten neben dem MRSA-Nachweis weitere Erreger festgestellt werden (Tab. 8).

Tabelle 8:

Erregerspektrum aus den mikrobiologischen Untersuchungen

	Wunde	Nase	Rachen	Haar	Haut	Perianal	Urin	Gesamt	[%]
MRSA	122	13	4	1	1	1	2	144	48.0%
MSSA	32	4			1			37	12.3%
<i>Staphylococcus capitis</i>	2							2	0.7%
<i>Staphylococcus warneri</i>	2							2	0.7%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13							13	4.3%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4							4	1.3%
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1							1	0.3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	9			1	1			11	3.7%
<i>Streptococcus sp.</i>	10	1						11	3.7%
<i>Corynebacterium sp.</i>	7							7	2.3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15				1		1	17	5.7%
<i>Escherichia coli</i>	3							3	1.0%
<i>Proteus mirabilis</i>	5							5	1.7%
<i>Klebsiella spp.</i>	5							5	1.7%
<i>Acinetobacter spp.</i>	6							6	2.0%
<i>Enterobacter faecalis</i>	1							1	0.3%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1							1	0.3%
<i>Bacillus spp.</i>	1							1	0.3%
<i>Citrobacter freundii</i>	3							3	1.0%
<i>Chrysonomonas luteola</i>	1							1	0.3%
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	2							2	0.7%
<i>Propionibacterium sp.</i>	2							2	0.7%
<i>Bifidobacterium sp.</i>	1							1	0.3%
<i>Peptococcus sp.</i>	15							15	5.0%
<i>Bacteroides sp.</i>	1							1	0.3%
<i>Veillonella sp.</i>	3							3	1.0%
<i>Candida albicans</i>	1							1	0.3%
	268	18	4	2	4	1	3	300	100%

In der Tabelle 8 sind alle Erreger dargestellt, die beim Untersuchungskollektiv mikrobiologisch nachgewiesen werden konnten.

Im Überblick zeigt sich ein breites Spektrum an *Gram*-negativen, *Gram*-positiven und anaeroben Keimen. Zwei Drittel der Keime sind Staphylokokken-Arten. Über drei Viertel der Keime sind *Gram*-positive Kokken. Den größten Teil des Spektrums der Erreger macht MRSA aus (48%). Gleich gefolgt vom Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) (12,3%). Relative Häufungen finden sich bei *Pseudomonas*

aeruginosa (5,6%), *Peptostreptococcus sp.* (5%), *Staphylococcus epidermidis* (4,3%), *Enterococcus faecalis* (3,7%) und *Streptococcus sp.* (3,7%). Die Reihe der Gram-negativen (14%) wird von den Pseudomonaden angeführt (5,6%), die Reihe der Anaerobier (9,7%) von den Peptostreptokokken (5%). Nur ein Mal konnte ein Pilz, *Candida albicans*, nachgewiesen werden.

268 der 300 (=89,3%) nachgewiesenen Mikroorganismen wurden aus Wundabstrichen isoliert. Im Nasenabstrich wurde 18 mal ein Mikroorganismus gefunden (6%). Sporadisch wurden Pseudomonaden (1x Haut/1x Urin) und Enterokokken (1x Haaransatz/1x Haut) isoliert.

Andere multiresistente Keime wie z.B. Glykopeptid-resistente Enterokokken oder multiresistente Enterobacteriaceae konnten bei den mikrobiologischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Bei der Beurteilung der mikrobiologischen Ergebnisse ist die physiologische Besiedlung des Menschen mit Bakterien zu berücksichtigen. Die menschlichen Hautflora besteht typischerweise aus *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.* und *Acinetobacter spp.*. Abgesehen von MRSA, der den größten Teil der mikrobiologischen Isolate ausmacht (48%), lassen sich 35% der Erreger der physiologischen Flora der Haut zu ordnen [Davis et al.,26; Wysocki,109].

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass grundsätzlich jede Wunde mit Bakterien kolonisiert ist und letztlich die Erregerlast für die manifeste Infektion einer Wunde ausschlaggebend ist [Wysocki,109].

3.2.2 Besiedlungssituation mit MRSA

Ziel dieses Kapitels ist, den unterschiedlichen Verlauf der MRSA-Besiedlung bei den einzelnen Patienten dieser Untersuchung darzustellen. Die retrospektive Natur dieser Studie macht Aussagen über die mikrobiologische Besiedlungssituation der einzelnen Patienten schwierig.

Im Gegensatz zu einer Prävalenzstudie wurden die hier vorliegenden bakteriologischen Untersuchungen ausschließlich bei klinischem Verdacht auf die mikrobiologische Besiedlung einer Wunde veranlasst.

Anlass zur mikrobiologischen Diagnostik waren zum Beispiel die klassischen Zeichen einer Entzündung (rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa), Infektionszeichen (Eiter, übler Geruch, Fieber) oder eine chronisch nicht heilende Wunde.

Eine mikrobiologische Diagnostik wurde ebenfalls durchgeführt, wenn eine Kolonisation oder Infektion mit MRSA bekannt war. Als nicht obligat pathogene Keime finden sich Methicillin-resistente Staphylokokken nicht nur in Entzündungen, sondern auch in den klassischen Feuchtregionen der Haut, insbesondere den Nasenvorhöfen (Vestibula nasi), dem Achselbereich (Axillae), im Rachen (Pharynx), dem Haaransatz, in der Perianall- und der Leistenregion. An genau diesen Prädilektionsstellen werden bei Vorliegen eines MRSA-Befundes weitere Abstrichproben zur Bestimmung der weiteren Kolonisation genommen.

3.2.2.1 Erstnachweis des MRSA

Die Frage, wann es zu der Übertragung des multiresistenten Keims bei einzelnen Patienten gekommen ist, kann – wieder mit Hinweis auf den retrospektiven Charakter dieser Untersuchung – nur eingeschränkt beantwortet werden (siehe hierzu Kapitel 4.11 Übertragungswege von MRSA). Im Nachhinein werden nur die Befunde wahrgenommen, deren Nachweis bei einem entsprechenden klinischen Verdacht z.B. bei Vorliegen einer Infektion angestrebt wurden. Da in der TO kein routinemäßiges Eingangsscreening bei jedem Patienten durchgeführt wird, wird eine Kolonisation mit einem multiresistenten Erreger nicht nachgewiesen.

Tabelle 9:

MRSA bei Patientenaufnahme bekannt

	Anzahl der Patienten	davon ambulante Patienten
MRSA bei Aufnahme bekannt	5	2
MRSA bei Aufnahme unbekannt	23	3
Summe	28	5

Vor Aufnahme in die TO war aus den Überweisungsunterlagen (vom überweisenden Hausarzt oder verlegenden Krankenhaus) bei 5 der 28 Patienten (17,9%) ein Nachweis von MRSA bereits bekannt. Bei den übrigen 23 Patienten (82,1%) war folglich eine Besiedlung mit MRSA bei der Aufnahme unbekannt.

Von den 5 als MRSA-Träger bekannten Patienten kamen 2 zu einer ambulanten Vorstellung. Der MRSA-Befund war bei den 3 weiteren ambulanten Patienten unbekannt (Tab. 9). Allen 5 MRSA-Trägern war gemeinsam, dass sie in fremden Krankenhäusern stationär vorbehandelt wurden.

Tabelle 10:

MRSA-Nachweis bei Aufnahme

	Stationäre Patienten	Ambulante Patienten
MRSA bei Aufnahme nachgewiesen	12	5
kein Nachweis von MRSA bei Aufnahme	11	/
Summe	23	5

Bei 12 Patienten konnte die MRSA-Besiedlung durch einen Abstrich zu Beginn der stationären Behandlung nachgewiesen werden. Bei 11

Patienten erfolgte der Nachweis des multiresistenten Keims erst zu einem späteren Zeitpunkt (Tab. 10). Das heißt, es wurde entweder bei der Aufnahme keine mikrobiologische Untersuchung vorgenommen (n=7) oder es konnte kein MRSA nachgewiesen (n=4) werden.

Nur ein Patient mit einer vorher bekannten MRSA-Besiedlung wurde bei der stationären Aufnahme negativ auf MRSA getestet.

Die MRSA-Besiedlung bei den ambulanten Patienten wurde in 2 zuvor bekannten Fällen bestätigt. In den weiteren 3 Fällen wurde MRSA erstmalig durch einen mikrobiologische Erregernachweis bei Besuch in der ambulanten Sprechstunde nachgewiesen.

Tabelle 11:

MRSA-Nachweis während der Krankenhausbehandlung: Lokalisation

MRSA im Wundabstrich nach operativem Eingriff	5
MRSA im Wundabstrich	3
MRSA im Nasenabstrich	2
MRSA bekannt aus einer vorherigern Behandlung in der TO	1
Summe	11

Tabelle 11 gibt Aufschluss über die Lokalisation des MRSA-Nachweises bei 11 Patienten, bei denen dieser frühestens 8 Tage nach der stationären Aufnahme erfolgte. In 5 Fällen erfolgte der positive Wundabstrich auf MRSA erst nach einem operativen Eingriff. Bei 3 Patienten kam es zu einem positiven Wundabstrich, ohne dass es vorher in der stationären Behandlung ein Ereignis gegeben hätte, dass diesen erklären würde. 2 Patienten wurden zeitweilig nasal positiv auf MRSA getestet. Bei einem

Patienten war aus einem früheren Aufenthalt in der TO eine MRSA-Besiedlung bekannt: in den ersten zwei Monaten der stationären Behandlung konnte kein MRSA nachgewiesen werden, bis dann Wundabstriche einen positiven Befund ergaben.

3.2.2.2 Kolonisation versus Infektion

Die Besiedlung durch MRSA lässt sich in „Kolonisation“ oder „Infektion“ der Haut bzw. Wundflächen differenzieren. Als Kolonisation mit einem Keim wird die Besiedlung von Körperregionen oder von offenen Wunden mit Krankheitserreger definiert, ohne dass es zu einer lokalen oder systemischen Entzündungsreaktion kommt. Eine Kolonisation kann zeitweilig (transient) oder andauernd (resident) vorhanden sein (siehe auch Kapitel 4.10 Kolonisation vs. Infektion). Bei einer Infektion hingegen kommt es zu den typischen Entzündungsreaktionen mit den entsprechenden Entzündungszeichen (s. Kapitel 3.3.2).

Tabelle 12:
Kolonisation oder Infektion mit MRSA

	Anzahl der Patienten	MRSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe zusätzlich
MRSA-Wundinfektion	12	5
MRSA-Wundkolonisation	12	1
MRSA-Kolonisation der Nasenvorhöfe	4	/

Die Besiedlung der Nasenvorhöfe mit MRSA wird als eine typische Kolonisation bezeichnet. Bei 4 der Patienten dieser Untersuchung (von 28: 14,3%), konnte ein MRSA-Nachweis nur in den Nasenabstrichen geführt werden. Bei 12 Patienten (von 28: 42,9%) wurden die Wundabstriche

positiv auf MRSA getestet, allerdings wurden die Wunden klinisch durchweg als reizlos beschrieben. Somit können auch diese Patienten der Kategorie „Kolonisation“ zugeordnet werden. Bei einem der 12 Patienten mit MRSA-positiven Wundabstrichen wurde der MRSA gleichzeitig auch in der Nasenregion nachgewiesen.

Bei 12 Patienten (von 28: 42,9%) wurde der MRSA aus Wunden abgestrichen, die klinisch zumindest zeitweilig als infiziert bezeichnet wurden (MRSA-Infektion). In 5 Fällen wurde bei diesen Patienten neben dem Befund in der Wunde auch in der Nasenregion MRSA nachgewiesen (Tab. 12).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 16 Patienten (von 28: 57,1%) mit MRSA kolonisiert waren. Bei 12 Patienten (von 28: 42,9%) kam es neben einer Kolonisation mit MRSA zwischenzeitlich auch zu einer manifesten Infektion mit diesem Erreger.

3.2.2.3 MRSA-Befund nach Beendigung des stationären Aufenthalts

Von den 23 stationär behandelten Patienten wurden 6 Patienten (von 23: 26,1%) mit einem positiven Befund auf MRSA entlassen. Bei 17 (von 23: 73,9%) Patienten konnte vor dem Ende der stationären Behandlung die Isolationsbeschränkungen aufgehoben und die Entlassung mit einem negativen Test auf MRSA erfolgen.

Alle 6 Patienten, die mit einem positiven MRSA-Befund entlassen wurden, hatten zum Zeitpunkt der Entlassung bestehende offene Wunden, aus denen sich MRSA nachweisen ließ.

Die Gruppe der 17 Patienten ohne MRSA-Befund bei Entlassung lässt sich in zwei Gruppen aufteilen:

1. 4 Patienten (von 23: 17,4%), bei denen der MRSA zuvor in einem Nasenabstrich nachgewiesen wurde. In diesen 4 Fällen führte eine Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe (3x täglich, über 5 Tage) zum negativem MRSA-Befund.
2. 13 Patienten (von 23: 56,5%), bei denen der MRSA zuvor in einem

Wundabstrich nachgewiesen wurde. In diesen 13 Fällen kam es vor Entlassung zu einer Abheilung der Wunden, so dass bei Abstrichuntersuchungen MRSA nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Eine systemische Therapie der MRSA-Infektion mit Antibiotika war bei keinem der 28 Fälle erforderlich. Dies ist in einer generellen Zurückhaltung beim Einsatz von systemisch wirksamen antimikrobiellen Substanzen zur Behandlung der Wundkolonisation bzw. -infektion mit MRSA begründet. Von den 5 ambulant behandelten MRSA-Patienten wurde 1 Patient mehrmonatig ambulant behandelt. Bei geschlossenen Wundverhältnissen konnte kein MRSA mehr nachgewiesen werden. Die anderen 4 Patienten waren nur zu einer einmaligen ambulanten Vorstellung in der TO. Bei ihnen kann keine Aussage über die weitere Besiedlungssituation mit MRSA getroffen werden.

3.2.3 MRSA-Besiedlung und Isolationszeiträume

Die Verfahren zur Bekämpfung der MRSA-Besiedlung einzelner Patienten dieser Studie waren unterschiedlich. Wenn eine Besiedlung mit dem multiresistenten Keim entdeckt wurde, wurde der Patient entweder unter Isolationsbedingungen stationär weiterbehandelt oder, wenn dies medizinisch möglich war, nach Hause entlassen.

Die Tabelle 13 zeigt für jeden einzelnen Patienten dieser Studie den Zeitraum der stationären Behandlung sowie die Isolationszeiträume. Ein Teil der Patienten hielt sich während des untersuchten Zeitraums mehrfach stationär in der TO auf. Wurde ein Patient entlassen, ist der Tag des Nachweises des MRSA aufgeführt und mit der Bemerkung „E“ für Entlassung eingetragen. Wenn im Zeitraum des stationären Aufenthalts kein MRSA nachgewiesen wurde ist dies mit „kein MRSA“ bezeichnet. Die Anzahl der Tage in Isolation pro stationärem Aufenthalt und die Summe der Tage in Isolation aller stationärer Aufenthalte werden angegeben.

Tabelle 13:

Stationäre Behandlungen unter Isolationsbedingungen

	Patient	stationär	isoliert	Tage in Isolation pro Aufenthalt	Summe der Tage in Isolation
1	BH	05.03.99 - 13.09.99	10.03.99 - 02.07.99	115	115
2	BA	14.12.99 - 23.12.99	23.12.99: MRSA -> E	0	25
		03.01.00 - 14.01.00	03.01.00 - 14.01.00	12	
		01.02.00 - 13.02.00	01.02.00 - 13.02.00	13	
		11.05.00 - 23.05.00	23.05.00: MRSA -> E	0	
3	BC	15.12.97 - 13.06.98	13.06.98: MRSA -> E	0	0
		08.10.98 - 08.12.98	kein MRSA	0	
4	EE	08.06.00 - 27.08.00	08.06.00 - 04.08.00	58	58
5	FU	02.06.99 - 29.07.99	06.06.99 - 29.07.99	54	54
		28.01.00 - ?	28.01.00 - ?	?	
6	FK	03.12.98 - 23.12.98	03.12.98 - 23.12.98	21	21
7	GG	20.07.99 - 12.9.99	26.07.99 - 12.09.99	49	49
8	HC	29.05.00 - 25.07.00	05.06.00 - 20.06.00	16	16
9	HH	08.10.97 - 29.10.97	kein MRSA	0	0
		31.05.98 - 10.06.98	10.6.99: MRSA -> E	0	
		07.07.98 - 29.07.98	29.7.99: MRSA -> E	0	
10	HE	27.10.98 - 06.02.99	12.11.99 - 31.12.99	50	50
11	HW	31.01.00 - 09.02.00	04.02.00 - 09.02.00;	6	15
		09.05.00 - 17.05.00	09.05.00 - 17.05.00	9	
12	KR	30.04.98 - 06.08.98	19.06.98 - 16.07.98	28	28
13	KE	07.08.98 - 17.08.98	13.08.98 - 17.08.98	5	5
14	KH	02.04.97 - 29.07.97	13.05.97 - 29.07.97	78	78
		18.03.98 - 21.03.98	kein MRSA	0	
15	ME	02.01.97 - 24.01.97	kein MRSA	0	0
		03.02.97 - 25.03.97	kein MRSA	0	
		02.06.97 - 25.07.97	24.07.97: MRSA -> E	0	
		30.09.97 - 22.12.97	kein MRSA	0	
		05.01.98 - 06.02.98	kein MRSA	0	
		24.09.98 - 26.12.98	kein MRSA	0	
16	MU	21.10.99 - 17.12.99	kein MRSA	0	0
		02.03.00 - 24.05.00	kein MRSA	0	
		15.06.00 - 19.06.00	19.06.00: MRSA -> E	0	
17	MS	17.05.99 - 08.06.99	28.5.99 - 8.6.99	11	11
		01.09.99 - 17.11.99	kein MRSA	0	
18	RB	11.05.99 - 05.07.99	10.6.99 - 22.6.99	13	13
		01.09.99 - 09.09.99	kein MRSA	0	

	Patient	stationär	isoliert	Tage in Isolation pro Aufenthalt	Summe der Tage in Isolation
19	RS	16.10.97 - 09.12.97	07.11.97 - 09.12.97	34	59
		15.12.97 - 09.01.98	15.12.97 - 09.01.98	25	
		24.02.98 - 09.04.98	kein MRSA	0	
		13.04.98 - 30.05.98	kein MRSA	0	
20	SB	24.11.99 - 20.12.99	17.12.99 - 20.12.99	4	4
21	UH	15.04.98 - 03.07.98	19.05.98 - 03.07.98	46	60
		09.09.98 - 12.11.98	09.09.98 - 12.11.98	14	
		24.06.99 - 09.09.99	kein MRSA	0	
22	WL	07.10.99 - 07.11.99	15.10.99 - 01.11.99	18	18
23	WJ	20.04.99 - 30.06.99	23.04.99 - 04.05.98,	12	12
				691	691

E: Entlassung

Von den 2235 Tage in stationärer Behandlung in der TO (Kapitel 3.1.3 Liegedauer und Aufnahmehäufigkeit) wurden 691 Tage (30,9%) unter Isolationsbedingungen verbracht. Der längste Aufenthalt in Isolation dauerte 115 Tage, der kürzeste dauerte 4 Tage. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Isolation betrug 30 Tage bei einer Standardabweichung von 26,8 Tagen.

15 Patienten (von 23: 65,2%) wurden während des Untersuchungszeitraums ein Mal in Isolation behandelt, vier (von 23: 8,7%) waren zwei Mal isoliert. Die vier MRSA-positiven, die kein Mal isoliert waren (von 23: 8,7%), wurden bei bekannt werden des Befundes direkt aus der stationären Behandlung entlassen und wurden demnach nicht isoliert.

Insgesamt waren die 23 stationären Patienten 46 Mal zu einer stationären Behandlung in der TO. In 31 stationären Aufenthalten (67,4%) konnte einmal MRSA mikrobiologisch nachgewiesen werden. 24 Mal (52,2%) musste die Behandlung über den ganzen Behandlungszeitraum oder in

Teilen in Isolation durchgeführt werden. In 7 Fällen (15,2%) wurden die Patienten am Tag des MRSA-Befundes entlassen.

In 15 der 46 stationären Behandlungen (32,6%) wurden kein MRSA nachgewiesen. Diese Patienten wurden im Rahmen eines anderen stationären Aufenthalts positiv auf MRSA befundet.

Durch einen Überweisungsbrief einer anderen Klinik war bei 2 Patienten (von 23: 8,7%) der MRSA-Befund schon vor der ersten stationären Aufnahme in der TO bekannt. Dieser Befund konnte vor Aufnahme durch ambulant genommene Abstriche durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie der UKM bestätigt werden, so dass diese Patienten ab dem ersten stationären Tag in Isolation behandelt wurden.

In 6 Fällen waren die Patienten bereits aus einer vorherigen Behandlung in der TO mit einer MRSA-Besiedlung bekannt. Auch in diesen Fällen konnte mit einer Behandlung unter Isolationsbedingungen am Aufnahmetag begonnen werden.

Bei 9 Patienten (von 23: 39,1%) war die Besiedlung mit MRSA bei unbekannt und erst durch Abstrichuntersuchungen am Aufnahmetag nachgewiesen worden. 8 Patienten wurden nach Abschluss der mikrobiologischen Diagnostik bei Vorliegen eines MRSA-Befundes in die Isolationsbehandlung überführt, 1 Patient wurde daraufhin entlassen.

Bei einem weiteren Teil der Patienten wurde erst später während des stationären Aufenthalts der MRSA festgestellt. Bei 11 Patienten (von 23: 47,8%) wurde der Nachweis erst nach einem Zeitraum von über 9 Tagen nach Aufnahme getätigt. Der Zeitpunkt des Nachweises des MRSA lag zwischen 9 und 52 Tagen nach dem Aufnahmedatum.

3.2.4 Mikrobiologische Begleitflora

In 144 mikrobiologischen Untersuchungen wurden bei den 28 Patienten Methicillin-resistente Staphylokokken isoliert. 114 Mal (79,2%) wurde einzig MRSA abgestrichen. Bei 30 Proben (20,8%) konnten neben MRSA bis zu drei andere Bakterienarten isoliert werden. In 19 Fällen konnte eine, in 7 Fällen zwei und in vier Fällen konnten drei weitere Bakterienarten nachgewiesen werden.

Bei der einen Hälfte der Patienten (14) zusätzliche Bakterienarten neben MRSA nachgewiesen werden, bei der anderen Hälfte nicht (14).

Im folgenden Diagramm (Abb. 4) wird die Art und das Verhältnis der einzelnen Bakterienarten dargestellt.

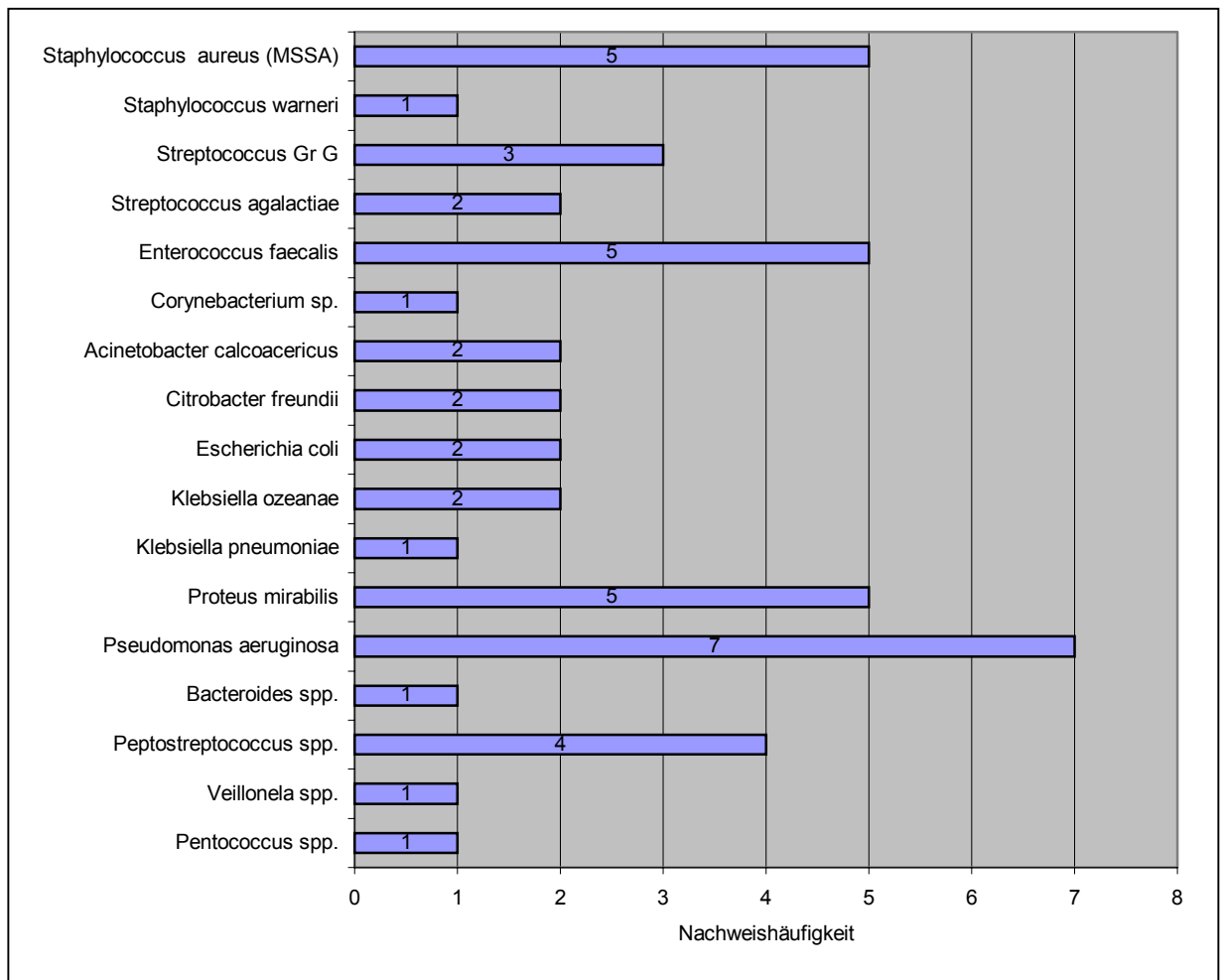


Abbildung 4: Mikrobiologische Begleitflora

Neben MRSA konnte ein breites Spektrum anderer Keime, 19 verschiedene Bakterienarten, aus dem Probenmaterial isoliert werden. Mit 14 Vertretern wurden in den meisten Fällen neben MRSA Streptokokken gefunden. Enterobakterien (*Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*) folgten mit 12-maligem Nachweis. Als wichtiger Gram-negativer Keim mit nosokomialer Bedeutung ist *Pseudomonas aeruginosa* sieben Mal isoliert worden. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. Obligate Anaerobier und Staphylokokken fanden sich in jeweils 6 Fällen.

3.2.5 MRSA im Resistogramm

Zur mikrobiologischen Diagnostik gehört neben der Identifizierung von Erregern auch die Resistenztestung gegenüber antimikrobiellen Chemotherapeutika. Resistogramme sind wichtig bei der weiteren Differenzierung eines Keims und helfen bei der Auswahl geeigneter Antibiotika zur Therapie von Infektionen.

Staphylococcus aureus ist gewöhnlich für penicillinasefeste Penicilline, Methicillin, Oxacillin, empfindlich. Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hingegen ist für diese Antibiotikaklasse nicht sensibel. Von einer Multiresistenz bei MRSA wird gesprochen, weil die Resistenz nicht nur für Methicillin, sondern auch für weitere β -Laktamantibiotika und andere Antibiotikaklassen besteht. Als eingeschränkte Therapie-Optionen bleiben oft nur die Glykosidantibiotika, Vancomycin und Teicoplanin, und wenige andere antimikrobielle Substanzen.

In der Tabelle 14 wird das Resistenzspektrum des MRSA für jeden einzelnen Patienten dargestellt. Die Antibiotogramme wurden durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie der UKM (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters) erstellt.

Tabelle 14:

MRSA im Resistogramm – Resistenzspektren

	Patientenkürzel													
	BE	BH	BA	BC	EE	GG	FK	FU	HC	HE	HH	HW	KR	KE
Antibiotikagruppe	Penicilline	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	Cephalsosporine	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R
	Carbapeneme	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R
	Lincosamide	R	R	R	S	R	S	S	R	S	S	S	R	R
	Makrolide	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	R
	Aminoglykoside	S	R	S	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S
	Tetrazykline	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	R	S	R
	Gyrasehemmer	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	Cotrimoxazol	R	S	R	R	R	S	R	R	S	S	R	S	R
	Nitrofurane	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Glykopeptide	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Chloramphenicol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Rifampicin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Fosfomycin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Fusidinsäure	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

	Patientenkürzel													
	KH	ME	MS	MU	PW	RB	RS	SB	SW	UH	WW	WL	WG	WJ
Antibiotikagruppe	Penicilline	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	Cephalosporine	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	Carbapeneme	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	Lincosamide	R	R	S	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S
	Makrolide	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S
	Aminoglykoside	S	S	R	R	R	S	S	R	S	R	S	R	S
	Tetrazykline	S	R	S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S
	Gyrasehemmer	R	S	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
	Cotrimoxazol	S	S	S	S	R	R	S	S	R	R	S	S	S
	Nitrofurane	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Glykopeptide	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Chloramphenicol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Rifampicin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Fosfomycin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Fusidinsäure	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Die Antibiotogramme jedes Patienten wurden chronologisch geordnet und in einer Reihe nebeneinander gestellt. So ließen sich die einzelnen Resistogramme vergleichen und Wechsel in der Empfindlichkeit für bestimmte Antibiotika wurden erkennbar. Bei der Betrachtung der

Antibiogramme der einzelnen Patienten dieser Studie lassen sich erregerspezifische Resistenzspektren erkennen. In die Tabelle 14 ist jeweils das häufigste Resistenzspektrum eingegangen. Das heißt, wenn bei 10 Resistogrammen eines Patienten MRSA neun Mal resistent für Tetrazykline getestet wurde und ein Mal sensibel, so wurde dies im Resistenzspektrum (Tab. 14) als resistent für Tetrazykline vermerkt. Auf das Phänomen des Resistenzwechsels wird noch weiter eingegangen (s.u.).

Vom Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKM wurden unterschiedliche Reihen antimikrobieller Substanzen zur Resistenzbestimmung verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Antibiogramme werden in der Tabelle 14 die verschiedenen Antibiotika zu Antibiotikaklassen zusammengefasst.

Auffällig ist eine hohe Vielfältigkeit in der Ausprägung des Resistenzphänotyps beim Vergleich der unterschiedlichen Patienten.

Für die Abbildung 5 wurden die unterschiedlichen Resistenzmuster der einzelnen Patienten in absoluten Zahlen zusammengefasst, und als Verhältnis von sensiblen und resistenten Keimen für die entsprechenden Antibiotika dargestellt.

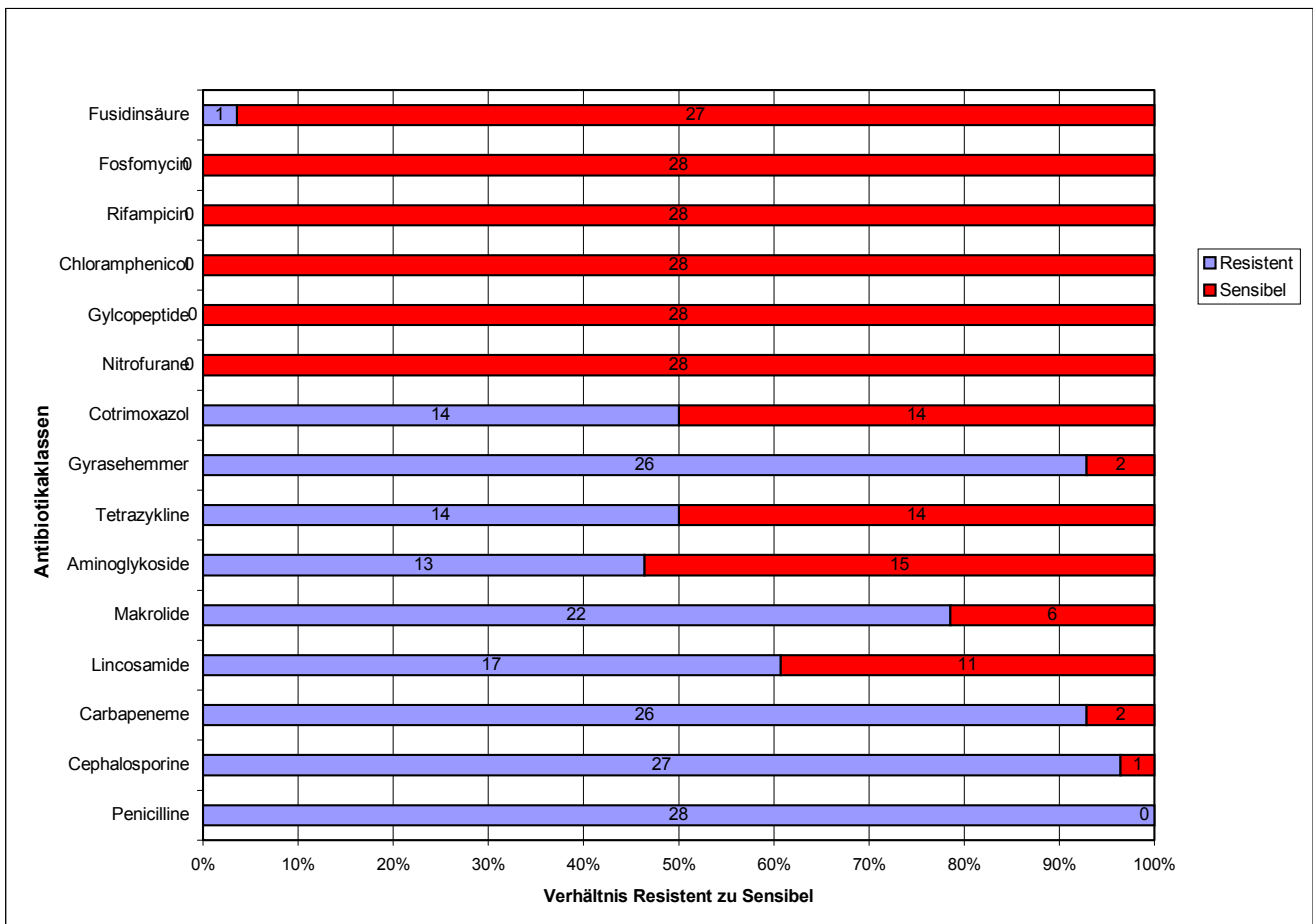


Abbildung 5:
MRSA im Resistogramm –
Verhältnis resistenter und sensibler Antibiotikaklassen

Methicillin-resistente Staphylokokken sind gewöhnlich gegen β -Lactamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) resistent [Shah, 16]. Gegen Penicilline zeigten sich alle MRSA-Stämme als resistent. In einem Fall fand sich ein MRSA (s. Tab. 14: Patientenkürzel

HE), der gegenüber Cephalosporinen und Carbapenemen in vitro sensibel war. Ein weiterer MRSA (s. Tab. 14: Patientenkürzel HC) zeigte sich nur gegenüber der Carbapenem-Klasse sensibel.

Empfindliche Erreger für Makrolide (6 von 28: 21,4%) und Gyrasehemmer (2 von 28: 7,1%) fanden sich selten. Relativ häufig waren MRSA-Stämme sensibel für Lincosamide (11 von 28: 39,3%), für Tetrazykline (13 von 28: 46,4%), für Cotrimoxazol (14 von 28: 50%) und für Aminoglykoside (15 von 28: 53,6%). Für Nitrofurane, Glykopeptide, Chloramphenicol, Rifampicin, Fosfomycin und Fusidinsäure waren alle MRSA mit einer einzigen Ausnahme bei Fusidinsäure (BE) sensibel.

Beim Vergleich der patientenspezifischen Reihen der Resistogramme fallen Wechsel in den Resistenzmustern auf. So kam es vor, dass ein MRSA in der Reihe von Antibigrammen zumeist als sensibel für Aminoglykoside bestimmt wurde. Doch ein Antibigramm in der Reihe zeigt einen für Aminoglykoside resistenten MRSA. Dies wird als Wechsel im Resistenzverhalten bezeichnet.

Immerhin 18 der insgesamt 50 (36%) einzelnen Resistogramme, die in dieser Arbeit Berücksichtigung fanden, zeigten solche Resistenzwechsel. Hierzu zeigt die Tabelle 15, wie oft und in welchen Antibiotikaklassen etwaige Resistenzwechsel aufgetreten sind.

Tabelle 15:

MRSA im Resistogramm –

Resistenzwechsel beim Vergleich der Resistogramme

	Patientenkürzel	Resistenzwechsel	Penicilline	Cephalosporine	Carbapeneme	Lincosamide	Makrolide	Aminoglykoside	Tetrazykline	Gyrasehemmer	Cotrimoxazol	Nitrofurane	Glycopeptide	Chloramphenicol	Rifampicin	Fosfomycin	Fusidinsäure
1	BH	ja				2	2				1						
2	BA	ja						1									
3	BC	ja	1														
4	EE	ja													1		
5	FU	ja				3	3		1			1					
6	FK	ja				1	1	1	1		1						
7	GG	nein															
8	HH	ja					1	1									
9	HE	ja		2													
10	HW	nein															
11	KR	nein															
12	KE	nein															
13	KH	ja				1	1										
14	ME	nein															
15	MU	nein															
16	MS	ja					2										
17	RS	nein															
18	SB	nein															
19	SW	ja	1														
20	UH	ja				3											
21	WL	ja				1		1			1						
	Summe:		2	2	0	11	10	4	2	0	3	1	0	0	1	0	0

In 13 Fällen (von 28: 46,4%) konnte das Phänomen des Resistenzwechsels beobachtet werden. 8 Patienten (von 28: 28,6%) zeigten in den Resistogrammen eine einheitliche Resistenzlage beim Vergleich der Resistogramme. Bei 7 Patienten (von 28: 25%) existiert aus der Zeit der Behandlung in der TO nur ein einziges Resistogramm. Ohne ein Reihe unterschiedlicher MRSA-Befunde kann folglich auch von keinem wirklichen Resistenzwechsel gesprochen werden. Diese Patienten sind in Tabelle 15 nicht aufgeführt.

Auffällig sind die relativ häufigen Resistenzwechsel in der Klasse der Lincosamide und Makrolide mit 11 bzw. 10 Wechseln. Alle anderen

Substanzklassen waren relativ selten betroffen. Vor allem bei den Reserveantibiotika für MRSA, den Glykopeptiden, Fosfomycin und Fusidinsäure, gab es keine Resistenzwechsel.

Eine Erklärung für Resistenzwechsel läge in der Sensibilität der mikrobiologischen Methodik der Resistenztestung. So kann z.B. bei der Agardiffusionsmethode die Bestimmung der Hemmhofgröße fehlerhaft sein, weil diese vor allem im Grenzwertbereich unterschiedlich interpretiert werden kann. Der Einsatz unterschiedlicher Sätze von Antibiotika zur Resistenztestung macht die Interpretation beim Vergleich der Resistogramme ungenau. Eine weitere Erklärung für einen Wechsel der Resistenz wäre ein wechselndes Resistenzverhalten eines MRSA-Stammes. Dies wäre durch eine Chromosomenmutation oder durch die Übertragung von Resistenzfaktoren zu erklären (s. 4.4 Antibiotikaresistenz).

Allerdings kann ein Wechsel im Resistenzmuster auch darauf hindeuten, dass es sich um unterschiedliche MRSA-Klone handelt könnte und würde die Frage nach einer Übertragung eines zweiten MRSA-Klons aufwerfen. Zur näheren Bestimmung und Differenzierung der MRSA-Stämme sei hier auf die Bedeutung der klonalen Bestimmung von multiresistenten Erregern mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE) hingewiesen.

4 Diskussion

4.1 Historisches

In Krankenanstalten erworbene Infektionen sind seit vielen Jahrhunderten eine gefürchtete Komplikation von Krankenhausaufenthalten.

Zwei medizinische Entdeckungen, zum einen die hygienischen Regeln der Antisepsis und zum anderen die Antibiotikatherapie, konnten die Situation und die Bedeutung der nosokomialen Infektionen (NI) entscheidend verändern.

Mitte des 19. Jahrhunderts war die Sterblichkeit durch Infektionen in den Frauenkliniken von Wien hoch. Nach vergleichenden epidemiologischen Beobachtungen in zwei getrennten gynäkologischen Abteilungen konnte *Ignaz Philipp Semmelweis* durch die Einführung der Regeln der Antisepsis – dies bedeutete vor allem die Händedesinfektion zwischen den Kontakten mit den Patientinnen – die Mortalität des Kindbettfiebers drastisch senken [Probst,77].

Weitere sechzig Jahre vergingen, bis die ersten antimikrobiellen Chemotherapeutika und damit eine kausale Therapie gegen die Infektionskrankheiten entdeckt wurden. Nachdem *Paul Ehrlich* (Entdecker der antibiotischen Wirkung von *Salvasan*, 1910), *Alexander Fleming* (Entdecker des *Penicillin*, 1929) und *Gerhard Domagk* (Erforscher der *Sulfonamide*, 1935) antimikrobiell wirksame Substanzen entdeckt und erforscht hatten, wurden diese Mitte des 20. Jahrhunderts breit in die Behandlung von bakteriellen Infektionen eingeführt. Dies war ein weiterer Schritt zur drastischen Senkung der Morbidität und Mortalität bei den Infektionskrankheiten [Ewe,32].

In den letzten Jahren jedoch sind die Infektionsraten trotz aller hygienischer Maßnahmen und dem Einsatz von Antibiotika, vor allem in Krankenhäusern, wieder angestiegen. Durch die immer stärkere Konzentrierung von Problemfällen in Krankenhäusern, die starke

Zunahme ambulanter Therapiemöglichkeiten, die Zunahme invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren, den steigenden Anteil immundefizienter Patienten und die Zunahme von vielfach Antibiotika-resistenten Erregern stellen die nosokomialen Infektionen wieder ein stetig wachsendes Problemfeld dar [Kipp,55].

4.2 Nosokomiale Infektionen

Eine Infektion wird als nosokomial bezeichnet, wenn kein Hinweis auf Bestand oder Inkubation der Infektion vor Aufnahme ins Krankenhaus gegeben ist.

Großer et al. zeigten 1990 in einer retrospektiven Untersuchung von 873 Autopsieberichten mehrerer Krankenhäuser, dass bei 28,0% der Verstorbenen eine NI die direkte Todesursache darstellte [Großer et al.,36].

In einer Prävalenzstudie, bei der 14996 Patienten aus 72 deutschen Krankenhäuser ausgewertet wurden, konnten *Gastmeier et al.* 1998 eine Prävalenz der NI von 3,5% nachweisen. Da in dieser Studie vielfach die mikrobiologischen Befunde fehlten, gingen die Autoren noch von einer weitaus höheren Rate der NI aus [Gastmeier et al.,35].

1988 haben die *Centers for Disease Control* (CDC) genaue Definitionen für nosokomiale Infektionen vorgelegt, auf die sich heute die meisten internationalen Autoren beziehen. Ziel war es, Kriterien zur Beurteilung von NI herzustellen und ein nationales Infektionsüberwachungssystem (national nosocomial infections surveillance system - NNIS) zu implementieren. Nach Auswertung der Daten von ca. 170.000 Patienten durch das NNIS wurde die Rate der Neuinfektionen mit Krankenhauskeimen (NI) in amerikanischen Krankenhäusern mit 5,7% berechnet [Haley et al.,38]. Das heißt, es gibt in den Vereinigten Staaten über 2 Millionen nosokomiale Infektionen pro Jahr.

Als Kriterien zur Diagnose einer NI gelten das klinische Urteil eines Arztes, diagnostische Tests und für bestimmte Infektionsarten (z.B.

Harnwegsinfekt, chirurgische Wundinfektion) die Beachtung spezifischer durch die *CDC* definierter Kriterien [Garner et al.,34].

Malone und Larson konnten zeigen, dass NI zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und einer Erhöhung der Mortalität führen und wiesen ferner darauf hin, dass sich die Neuinfektionsrate durch die Einführung von Hygienenormen und einer restriktiveren Handhabung der Antibiotikatherapie durchaus bis auf die Hälfte verringern lässt [Malone et al.,64].

Die Prävalenzraten von NI in verschiedenen Ländern untersuchten *Mayon-White et al.* im Auftrag der WHO (World Health Organisation). Nach der Auswertung eines einheitlichen Protokolls unter Beteiligung von 47 Krankenhäusern in 14 Ländern konnte die Prävalenz von NI in chirurgischen mit 13,1% und in orthopädischen Abteilungen mit 11,2% berechnet werden [Mayon-White et al,67].

4.3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Staphylokokken gehören der Familie der *Micrococcaceae* an. Sie erscheinen mikrobiologisch als Gram-positive Kokken, die sich zu Clustern zusammenlagern und werden deshalb als Haufenkokken oder Staphylokokken bezeichnet. Dabei unterscheidet sich *Staphylococcus aureus* von anderen Staphylokokken durch eine goldene Pigmentierung seiner Kolonien und positive Koagulase-, Mannitofermentations-, und Desoxyribonuklease-Tests. Als natürlicher Lebensraum ist dieser Erreger Bestandteil der normalen Bakterienflora des Menschen. 30% bis 50% aller gesunden Erwachsenen sind zeitweilig und 20% immer mit *Staph. aureus* besiedelt. Prädilektionsstelle für die Besiedlung ist die Haut, vor allem das Epithel der Nasenvorhöfe, die Achselhöhlen, der Haaransatz und die Perinealregion [Heuck et al.,42].

Bei einer entsprechenden Erregerlast und einer begünstigenden Prädisposition des Organismus kann *Staph. aureus* unterschiedliche

Infektionen verursachen. Die typische Form einer solchen Infektion mit *Staph. aureus* bei einer intakten Immunantwort ist der Abszess. Die eitrige Infektion mit *Staph. aureus* kann aber auch als Phlegmone in Erscheinung treten. Typische Manifestationsorte der Infektion mit *Staph. aureus* sind die Haut, die Schleimhäute, die Lunge, der Knochen, die Gelenke und das Endothel der Gefäße. Lebensbedrohlich und besonders problematisch sind Infektionen mit *Staph. aureus* in Form der Endokarditis, einer metastasierenden Infektionen, der Sepsis und des toxic shock syndrome [Lowy,63].,

Staph. aureus ist ein weit verbreiteter Erreger nosokomialer Infektionen und macht den größten Teil der Erreger nosokomialer Wundinfektionen, Pneumonien und Septikämien aus [Emori et al.,30; Heuck et al.,42; Jarvis et al.,48; Witte et al.,107].

Kurz nach der Einführung der Penicillinase-festen β -Lactam-Antibiotika (Methicillin/Oxacillin) Anfang der sechziger Jahre, wurde 1961 das erste Mal die Methicillin-Resistenz bei *Staph. aureus* von Jevons beschrieben [Jevons,50]. Später ist der Keim als Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, kurz MRSA, benannt worden.

Die Zahl der Resistenzen gegen weitere Antibiotikaklassen neben dem Oxacillin, z.B. Tetrazykline, Makrolide, Linkosamide, Aminoglykoside und Chinolone, nahm vor allem zu Beginn der achtziger Jahre stark zu, so dass heute von einer Multiresistenz bei MRSA die Rede ist [Abbasi,7; Al-Haddad et al.,8; Hart,39; Kresken et al.,58; Mulligan et al.,71; Peters et al.,75; Smyth et al.,85; von Eiff et al.,93; Voss et al.,97; Witte et al,107].

Definierend für den MRSA bleibt aber bis heute die Resistenz gegen Methicillin/Oxacillin und nicht die Resistenz gegen andere Antibiotikagruppen.

4.4 Antibiotikaresistenz

Mikroorganismen werden als resistent bezeichnet, wenn sie bei Erreichen des therapeutischen Wirkspiegels eines Antibiotikums noch

vermehrungsfähig sind [Miksits et al.,69; Witte et al.,107].

Seit die ersten Antibiotika zur Therapie von Infektionen entwickelt wurden, traten immer wieder Resistenzen wie bei MRSA auf. Jedes Mal wenn ein antimikrobiell wirksame Substanz neu entwickelt wurde, ließen sich bis dato unbekannte resistente Erreger nachweisen. Das Auftreten von Antibiotikaresistenzen hängt demnach unmittelbar mit der Existenz von antibiotisch wirksamen Substanzen zusammen [Brundtland,19; Kresken et al.,58; Smyth et al.,85]

Für die Entwicklung einer Resistenz gegenüber antibiotischen Substanzen gibt es drei gängige Erklärungsmodelle [Köhler et al.,57; Miksits et al.,69; Witte et al.,107]:

1. Natürliche Resistenz:

Eine ursprünglich vorhandene chromosomal kodierte Unempfindlichkeit von Bakterien für eine bestimmte Antibiotikaklasse, z.B. *Pseudomonas aeruginosa* gegen Penicillin G.

2. Resistenz durch Mutation:

Mit einer Häufigkeit von 10^{-6} bis 10^{-9} kommt es zu spontanen Mutationen im Genom, die zu Resistenzen gegen ein oder mehrere antimikrobielle Substanzen führen. Die Selektion bei gleichzeitiger Antibiotikatherapie führt in Folge zum Vorteil des mutierten Klons gegenüber seinen sensiblen Artgenossen. Auf diese Weise ist auch MRSA entstanden und lässt sich wahrscheinlich auf einen einzigen mutierten Klon zurückführen [Anonymus,5; Mulligan et al.,71; Peters et al.,75].

3. Übertragene Resistenz:

Bakterien können durch Konjugation, Transformation oder Transduktion Resistenzfaktoren in Form von Plasmiden (selbst-replizierbare DNA-Ringe) aufeinander übertragen. Durch die Übertragung der genetischen Codierung für die β -Lactamase erklärt man die β -Lactam-Resistenz bei den Staphylokokken [Mulligan et al.,71; Peters et al.,75].

Die Unempfindlichkeit gegenüber Penicillinase-festen Penicillinen beim Methicillin-resistenten *Staph. aureus* beruht auf dem veränderten *penicillin-binding protein* (PBP) 2a. Das PBP 2a hat eine sehr geringe Affinität für β -Lactame und ersetzt das normale, empfindliche PBP auf der Zellwand der Staphylokokken. PBP 2a wird von einem zusätzlichen chromosomalen DNA Fragment *mec A* kodiert [de Lencastre et al.,189]. Die Herkunft dieses zusätzlichen Stücks DNA ist allerdings unklar [Beck et al.,13]. Zur Regulation der Expression von PBP 2a durch *mec A* stehen weitere genetisch kodierende Elemente, *mec I*, *mec RI*, *fem A* und *fem D*, in einem komplexen Zusammenhang. Die komplizierte Natur der Regulation der *mec A* - Region führt dazu, dass in einem MRSA-Stamm nur ein geringer Teil der Zellen die Methicillin-Resistenz aufweisen kann, während der andere Teil sensibel für Methicillin ist (heterogene Resistenz), oder sich die Mehrheit der Zellen als unempfindlich für Methicillin zeigt (homogene Resistenz) [Mulligan et al.,71; Peters et al.,75].

Zum Auftreten resistenter Klone eines Keims gehört neben dem genetischen Potential zur Resistenzentwicklung der Selektionsdruck, der dem resistenten Klon, wenn er einer antibakteriellen Substanz ausgesetzt wird, gegenüber seinen sensiblen Artgenossen einen Vorteil verschafft.

Dieser Selektionsdruck entsteht u. a. durch den therapeutischen Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin. Darüber hinaus tragen auch die weit verbreiteten antimikrobiellen Chemotherapeutika in der Tiermast zu dieser Problematik bei [Anonymus,3; Witte et al.,107].

Wichtig zum Verständnis der Resistenzentwicklung bei den verschiedenen Mikroorganismen ist, dass der Selektionsdruck nicht nur den jeweils zu eliminierenden pathogenen Keim trifft, sondern immer auch die physiologische Besiedlungsflora als ständiges Keimreservoir. Dies bedeutet, dass natürliche vorkommende Keime einem Selektionsdruck ausgesetzt werden, denen die antimikrobielle Therapie gar nicht gilt [Witte et al.,107].

Die wachsende Anzahl resistenter Bakterien ist nicht nur in Deutschland

oder der westlichen Welt ein Problem, wo antimikrobiellen Substanzen intensiv eingesetzt werden. Die Problematik der Multiresistenz wird weltweit intensiv diskutiert, ebenso wie auch weltweit an Lösungen geforscht wird [Anonymus,4; Brumfitt et al.,18; Hart,39; Kresken et al.,58; Smyth et al.,85; Voss et al.,97; Witte et al.,106].

Immunsupprimierte, schwerkranke und ältere Patienten sind diejenigen, für die die multiresistenten Erreger eine ernste und direkte Lebensbedrohung darstellen [Anonymus,5].

In Zeiten der beschränkten Mittel im Gesundheitswesen und dem daraus folgendem politischen Ziel stationäre Aufenthalte in Krankenhäusern (z.B. mit Hilfe der DRG's – diagnostic related grouping) so kurz wie möglich zu halten, werden Patienten mit multiresistenten Erregern früh ins Pflegeheim verlegt oder nach Hause entlassen. Die Sanierung dieser Patientenklientel gestaltet sich in diesem Umfeld problematisch, so dass diese Patienten zum ständigen Brunnen erneuter Einführung multiresistenter Keime in medizinische Einrichtungen werden

4.5 Epidemiologie der MRSA-Besiedlung und -Verbreitung

Im Zuge der vermehrten Berichte über MRSA werden in vielen Ländern vor allem seit Anfang der neunziger Jahre MRSA verstärkt nachgewiesen.

In den USA stieg nach Auswertungen des NNIS (national nosocomial infections surveillance system) durch das CDC der Anteil von MRSA unter allen *Staph. aureus*-Isolaten von 2% 1975 auf 29% 1991 [Panlilio et al.,74].

In Deutschland führt seit 1975 die Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) Untersuchungen zum Resistenzverhalten von Krankheitserregern durch. Eine Multi-Center-Studie zur Prävalenz des MRSA unter allen nachgewiesenen *Staph. aureus*-Stämmen ergab einen alarmierenden Anstieg des Anteils von MRSA von 1,7% im Jahre 1990 (PEG) und 3,7% 1992 auf 8,7% im Jahre

1995 [Voss et al.,95; Witte et al.,106]. Die letzte Feststellung der MRSA-Prävalenz in Deutschland (PEG) im Jahre 1998 ergab mit 15,7% einen nochmaligen Anstieg um das Doppelte. *Witte et al.* sprachen von einer epidemischen überregionalen Verbreitung von bestimmten MRSA-Stämmen [Witte et al.,108].

Der proportionale Anteil von MRSA an den jeweils bestimmten *Staph. aureus*-Isolaten unterscheidet sich deutlich, wenn verschiedene Länder miteinander verglichen werden. Vor allem in den USA, Großbritannien Spanien und anderen Mittelmeerländern sind die Anteile sehr hoch und liegen etwa bei 30%.

In Großbritannien wurden bei Infektionen nach chirurgischen Eingriffen (n=13776) in über 80% der Fälle Staphylokokken nachgewiesen, die sich in 67% für Methicillin nicht sensibel zeigten [Smyth et al.,85].

Aus Japan gibt es einen Bericht über eine Behandlungseinrichtung, in der in über 90% der Wundinfektionen MRSA nachgewiesen wurde [Matsukawa et al.,66]. Schon 1992 war der Anteil der MRSA an MSSA in japanischen Universitätskliniken mit 60% bemessen worden [Kimura et al.,54].

In Europa herrscht eine hohe Varianzbreite der prozentualen Anteile von MRSA an der Gesamtzahl der *Staphylococcus aureus*-Isolate. In den Niederlanden und Dänemark liegt der Anteil unter 1%, in Italien 26%, in Frankreich, Belgien und Spanien bei über 30%. In den letztgenannten Ländern mit hohen MRSA-Anteilen konnten ähnliche Zuwachsraten wie in Deutschland beobachtet werden [Voss et al., 97; Witte et al.,106; Witte et al.,107].

Hoch-Risiko-Abteilungen (transplant units, burns units, intensive care units, wound care centers) vor allem in großen Klinikzentren haben eine weitaus höhere Rate an MRSA-Trägern und MRSA-Infektionen. Verschiedene Autoren sprechen hier von einem endemischen, das heißt räumlich begrenzten und zeitlich unbegrenzten, Vorkommen von MRSA

[Anonymus,1; Guillaume et al.,37; Shah,82; Tentolouris et al.,87].

Voss *et al.* wiesen im Rahmen einer prospektiven, europäischen Multi-Center-Studie mit 7333 eingesandten *Staphylococcus aureus*-Stämmen einen dreifach höheren Anteil von MRSA auf Intensivstationen (32,5%) gegenüber dem Gesamtanteil von MRSA (12,8%) nach [Voss et al.,97].

Aus Australien berichteten Haddad *et al.* 2001, dass es auf einer burns unit über 6 Jahre unmöglich war, eine endemische Situation mit MRSA in den Griff zu bekommen und den Keim von der Station zu eradizieren [Al-Haddad et al,8].

In den siebziger und achtziger Jahren wurde MRSA meist in Klinikzentren oder Universitätskliniken mit einem hohen Aufkommen in der Akut- und Intensivversorgung nachgewiesen. Heute sind auch Einrichtungen der Rehabilitation und Altenheime verstärkt betroffen. Hier sei auf die bereits oben vermerkte vermehrte Praxis verwiesen, dass MRSA-Patienten schnell aus dem Krankenhaus entlassen werden, ohne dass eine ambulante Sanierung dieser Patienten gewährleistet wird. So ist auch zu erklären, dass bereits von ambulant erworbenen Infektionen mit MRSA berichtet werden konnte [Martin,65; Mylotte et al.,72; Strausbaugh et al.,88; Witte et al.,108]

Restriktive und endemische MRSA-Stämme

Betrachtet man rückblickend die steigende Prävalenz von MRSA vom ersten Auftreten im Jahre 1961 bis heute, so stellen *Wenzel et al.* fest, dass wir Zeuge einer epidemischen Verbreitung von MRSA waren [Wenzel et al.,100]. Über das Maß der Ausbreitungsfähigkeit entscheidet eine komplexe Kombination aus Widerstandsfähigkeit und die Ausstattung mit Enzymen und Toxinen der bestimmten Erreger-Stämme [Heuck et al.,44]. Vor allem britische Autoren sprachen zuerst vom Auftreten von MRSA-Stämmen mit einer epidemischer Potenz (EMRSA). Sie konnten feststellen, dass sich einige MRSA-Stämme vergleichsweise gehäuft regional nachweisen ließen (epidemische Klone), während andere Stämme nur sporadisch bestimmt werden konnten (restriktive Klone) [Anonymus,2; Casewell,21].

Immer wieder traten einzelne EMRSA-Klone auf, die als Verursacher von MRSA-Endemien in verschiedenen Krankenhäusern Großbritanniens ausgemacht wurden. Ihre regionale Verbreitung konnte durch die klonaler Identifizierung der Stämme gut zurückverfolgt werden [Ayliffe et al.,11].

Bis Anfang der neunziger Jahre wurden in Deutschland eine ganze Reihe unterschiedlicher Stämme bei offensichtlich nicht untereinander in Verbindung stehenden Ausbrüchen von Infektionen mit MRSA beobachtet [Heuck et al.,42+44]. Ähnlich wie in Großbritannien konnte in Deutschland später dann doch die überregionale Verbreitung einzelner epidemischer MRSA-Stämme verfolgt werden. 1992 wurden von *Witte et al.* 2 epidemische Stämme, einer in Nord- und einer in Süddeutschland beschrieben [Witte et al.,105]. Im Jahre 2000 sprachen *Witte et al.* bereits von 7 unterschiedlichen epidemisch verbreiteten Stämmen in Deutschland [Witte et al.,108]. Stämme, die nur vereinzelt nachgewiesen werden, werden auch als restriktiv bezeichnet. Doch leider ist weder bekannt, welches Substrat dem restriktiven oder epidemischen Verhalten eines

Stamms zu Grunde liegt, noch gibt es einen prädiktiven Labortest, um diese Fähigkeit zu bestimmen. Aussagen über die Ausbreitungsfähigkeit bestimmter Klone wurden deshalb immer nur retrospektiv gemacht.

Deshalb muss nach *Ayliffe et al.* jedem nachgewiesenen MRSA die Potenz zur epidemischen Verbreitung unterstellt werden und somit muss jedem neu nachgewiesenen MRSA mit dem gleichen Maß an Vorsichtsmaßnahmen begegnet werden [Ayliffe,10; Casewell,21].

4.6 Nachweis von MRSA

Um MRSA sicher nachweisen zu können, müssen verschiedene Tests zur Identifikation des Erregers erfolgen. Nach einer mikrobiologischen Typisierung des Stammes als *Staph. aureus*, muss die minimale Hemmkonzentration (MHK) über 2mg/l für Oxacillin liegen (Standard des NCCLS - national committee for clinical laboratory standards).

Als Bestätigungstest wird mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) das *mecA*-Gen nachgewiesen. Wenn beide Tests positiv ausfallen, wird der MRSA-Befund als sicher betrachtet.

Danach folgt die Bestimmung der Antibiotikaresistenzen, die in einem Resistogramm dargestellt werden. Das Resistogramm dient in der Klinik zur Entscheidungsfindung bei der Auswahl einer gezielten Antibiotika-Therapie. Im Labor kann der Resistenzphänotyp Aufschluss über die Verschiedenheit unterschiedlicher MRSA-Stämme noch vor einer entgeltigen molekularen Bestimmung geben [Witte et al.,108].

Zur molekularen Typisierung und damit zur Identifizierung und letztendlichen Differenzierung bestimmter MRSA-Stämme wird das *Sma*I-Makrorestriktionsmuster mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) bestimmt [Emori et al.,30;Witte et al.,108].

Die klonale Identifizierung (phage typing) ist bei der Verfolgung der regionalen Ausbreitung bestimmter Klone behilflich (s.u.).

Im Zuge der genau möglichen Bestimmung der verschiedenen MRSA-Stämme kann retrospektiv davon ausgegangen werden, dass sich die

weltweite Ausbreitung von MRSA auf ein MRSA-Klon zurückführen lässt, welches sich mit der Zeit in Subklone aufgeteilt hat [Panlilio et al.,74].

4.7 Virulenz von MRSA

Die Frage, ob die Virulenz von MRSA mit den Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MSSA) zu vergleichen ist, wurde kontrovers diskutiert [Mulligan et al.,71]. In einigen klinischen bzw. *in-vitro* Studien gab es Hinweise auf eine erhöhte Virulenz von MRSA.

Muder et al. zeigten beispielsweise 1991, dass Patienten mit einer nasalen Besiedlung mit MRSA eine signifikant höhere Tendenz zur manifesten MRSA-Infektion haben, gaben jedoch selbst zu bedenken, dass auch patienteneigene Faktoren Ursache für den Unterschied im Outcome der beiden untersuchten Patientengruppen verantwortlich gewesen sein könnten [Muder et al.,70].

Auch *in-vitro* wurden MRSA-Stämme mit MSSA-Stämmen verglichen. Es konnten keine Unterschiede bezüglich des intraleukozytären Überlebens, der Phagozytoseeigenschaften oder der Produktion extrazellulärer Lysine, Enzyme und Toxine festgestellt werden.

Eine erhöhte Tendenz zur epidemischen Verbreitung von MRSA konnte hingegen nachgewiesen werden (s.u.). Die meisten Autoren sprechen nicht von einer nachgewiesenen erhöhten MRSA-Virulenz gegenüber MSSA bzw. halten sie für sehr unwahrscheinlich. MRSA ist allerdings auch nicht weniger virulent als MSSA. [Bradley et al.,17;Hershow et al.,41; Martin,65;Wenzel et al.,100]. Es zeigt sich hingegen, dass die erschwerte Eradikation von MRSA mit antimikrobiellen Substanzen zu einer erhöhten Morbidität führen kann [Witte et al.,106].

4.8 Patientenprofil in der Klinik für Technische Orthopädie

Die Risikofaktoren für die nosokomiale Kolonisation oder Infektion mit MRSA benennen verschiedene Autoren wie folgt [Boyce et al.,15; Boyce,16; Locksley et al.,62; Martin,65; Merle,68; Mulligan et al.,71; Mylotte et al.,72; Thompson et al.,88]:

1. höheres Alter
2. männliches Geschlecht
3. vorangegangene Krankenhausaufenthalte
4. Dauer der stationären Behandlung
5. Aufenthalt auf einer Intensivstation oder Verbrennungsstation
6. chronische Erkrankungen
7. Antibiotikatherapie (Dauer, Mehrfachtherapie)
8. offene Wundverhältnisse (chirurgisch oder chronisch)
9. invasive Diagnostik oder Therapie
10. Exposition zu anderen MRSA-Besiedelten

Bei der Betrachtung des vorliegenden Patientenkollektivs (n=28) lassen sich ein Großteil der oben genannten Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung wiederfinden:

- Der überwiegende Teil der Patienten war höheren Alters (85% \geq 50 Jahre) und männlichen Geschlechts (75% männlich)(s. 3.1.1).
- Es gab keinen Patienten in dieser Studie ohne einen vorangegangenen Krankenhausaufenthalt, sei es in der TO oder in einer anderen Klinik (100% vorangegangene stationäre Behandlungen).
- Bei 8 Patienten (28,6%) wurde von mindestens einem Aufenthalt auf einer chirurgischen oder internistischen Intensivstation berichtet (s. 3.1.2).

- Mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 56,7 Tagen in der TO kann man von einer überdurchschnittlich langen stationären Krankenhausaufenthaltsdauer sprechen, wobei sich die Länge der Verweildauer mit der langwierigen Behandlung schwerer Wundheilungsstörungen und der nachfolgend komplizierten Prothesenversorgung bei den Patienten der vorliegenden Studie erklären lässt (s. 3.1.3).
- Chronische Wundheilungsstörungen und eine hohe operative Behandlungsfrequenz waren ohne Ausnahme bei allen Patienten zu finden (s. 3.1.5).
- 78% der Patienten waren an Diabetes mellitus und/oder einer pAVK erkrankt. Es kann demnach von einem hohen Anteil chronisch Erkrankter im Patientenkollektiv die Rede sein (s. 3.1.6).

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie kann über die zurückliegenden Antibiotikatherapien der Patienten vor Aufnahme kaum eine genaue Aussagen gemacht werden. Diverse Aufenthalte in Krankenhäusern verschiedener Versorgungsansätze und vielfache chirurgische Eingriffe bei den Patienten dieser Untersuchung lassen einen zurückliegenden Gebrauch eines breiten Spektrums antimikrobieller Substanzen vermuten.

Auch die Exposition gegenüber anderen MRSA-Besiedelten kann rückwirkend schwer eruiert werden. Der Aufenthalt der Patienten in Behandlungseinrichtungen mit einem hohen Patientenaufkommen, die häufig an bakteriellen Infektionen erkrankt sind, machen den Kontakt zu anderen Patienten mit multiresistenten Keimen aber hoch wahrscheinlich.

In der Klinik für Technische Orthopädie wird neben einer optimalen chirurgisch-orthopädischen und technisch-orthopädischen Versorgung Wert auf die Rehabilitation der Patienten zur Wiederherstellung größtmöglicher Funktion im Alltag gelegt [Wetz,96]. Verschiedene Autoren wiesen darauf hin, dass Patienten in Einrichtungen der Akutversorgung

intensiv therapiert werden, dort vielen multiresistenten Erregern, unter anderen auch MRSA, ausgesetzt sind und mit diesen besiedelt in Rehabilitationseinrichtungen und peripheren Kliniken ein Reservoir für die Wiedereinführung in primär-versorgende Häuser bilden [Heuck et al.,42; Heuck et al.,43; Martin,65; Strausbaugh et al.,86; Troillet,89].

Die Klinik für Technische Orthopädie, die sowohl eine Einrichtung der operativen Versorgung als auch eine Einrichtung zur Rehabilitation mit einem integrierten Versorgungskonzept ist, ist damit Schnittstelle zweier Versorgungsfunktionen, für die der gehäufte Nachweis von MRSA typisch ist. Die Gefahr einer Übertragung von MRSA an diesem Ort ist also besonders hoch.

Mit den Mitteln der Infektionsüberwachung und Krankenhaushygiene wird versucht dieser besonderen Problemstellung in der TO entgegen zu treten. Speziell bedeutet das die Kommunikation und strikte Durchführung von Maßnahmen betreffend die frühzeitige Erkennung und Verifizierung von MRSA-Stämmen, die konsequente Isolierung von MRSA-Patienten, die Einhaltung allgemeiner Hygieneregeln im Krankenhaus (Händedesinfektion!), Screeninguntersuchungen der Kontaktpatienten auf Risikostationen mit einer hohen Übertragungshäufigkeit [Hornberg et al.,46+47]. Zusätzlich wurde in der Klinik für Technische Orthopädie seit Januar 1997 ein Infektionsüberwachungssystem zur ständigen Dokumentation, Auswertung und Interpretation von Krankenhausinfektionen eingeführt [Hornberg et al.,47; Kipp,55]

Wunden und MRSA

Als natürliche Barriere gegen das Eindringen von Infektionserregern dient der Hautmantel des Menschen. Die Zerstörung dieser Barriere ermöglicht die Invasion von bakteriellen Krankheitserregern. Hautläsionen, im Sinne von OP-Wunden mit einer verlangsamten Wundheilung und diabetischen oder gefäßbedingten Ulzera, konnten bei allen Patienten des untersuchten Kollektivs während der Behandlung in der TO festgestellt werden (s.

3.1.2). Bei 23 Patienten (82,1%) wurde der MRSA aus einer Probe einer Wunde nachgewiesen. Eine Besiedlung mit aeroben *Gram*-positiven Kokken, im besonderen mit *Staph. aureus*, ist sowohl für chronische Wunden, wie z.B. Hautulzera, als auch für chirurgische Wunden typisch [Heuck et al.,43; Lipsky et al.,60; Nichols,73; Sharp et al.83].

Grunderkrankung und MRSA

Eine die Immunabwehr schwächende Grunderkrankung trägt zu einer besonderen Empfindlichkeit für die bakteriellen Infektion von Wundflächen bei [Hornberg et al.,47; Wetz et al.,102].

19 Patienten dieser Studie (67,9%) waren an Diabetes mellitus erkrankt. Neben dem Diabetes mellitus wurde bei 13 Patienten (53,6%) eine pAVK und bei 4 Patienten (14,3%) eine Nephropathie diagnostiziert. Bei 2 Patienten (7,1%) war unabhängig vom Diabetes mellitus eine pAVK bei weiteren 2 (7,1%) eine Neuropathie der unteren Extremität bekannt.

Jede dieser Erkrankungen führt einzeln, insbesondere in Kombination, zu einer geschwächten Immunabwehr, die prädisponierend für eine Wundinfektion sein kann. Weiterhin stören sie direkt die Wundheilung, was wiederum die Prädisposition für eine Wundinfektion nochmals erhöht [Rao,79].

Risikofaktoren und MRSA

15 Patienten dieser Studie (von 28: 53,6%) waren übergewichtig oder adipös (3.1.4). Dies kann als weiterer Risikofaktor betrachtet werden, der zum Risikoprofil der Patienten in der TO beiträgt und für eine nosokomiale Infektion prädisponiert [Hornberg et al.,47].

Immerhin ein Viertel der Patienten gab anamnestisch einen übermäßigen Alkoholkonsum an. Ein Fünftel der Patienten rauchte mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Auch dies sind weitere Risikofaktoren, die auf verschiedenen Ebenen zur Störung der Wundheilung führen [Krupp,59].

Diabetischer Fuß und MRSA

Diabetiker haben eine erhöhte Prävalenz, mit MRSA kolonisiert oder infiziert zu werden [Guillaume et al.,37]. Untersuchungen haben ein ähnlich erhöhtes Risiko für die MRSA-Besiedlung bei chirurgischen Patienten ergeben [Lowy,63]. Bei den Patienten vorliegenden Untersuchung potenzieren sich folglich die Wahrscheinlichkeiten eine Besiedlung mit MRSA zu erlangen [Heuck et al.,42;Wheat et al.,103].

Bei einer Untersuchung diabetischer Ulzera der Füße konnten *Eneroth et al.* bei oberflächlichen Läsionen in 71% *Gram*-positive Kokken und bei tiefen Fußinfekten in über 80% *Gram*-positive Kokken nachweisen [Eneroth et al.,31]. Veröffentlichungen aus der Klinik für Technische Orthopädie der UKM sprechen von einer ähnlich hohen Rate an Wundinfektionen mit *Gram*-positiven Keimen, insbesondere mit *Staph. aureus* [Hornberg et al.,47].

In Ländern, in denen die Prävalenz von MRSA erhöht ist (s.o.), gehört MRSA zu den typischen Mikroorganismen bei mikrobiologischen Untersuchungen von diabetischen Füßen. In einer Untersuchung der Briten *Tentolouris et al.* wurden bei 50,8% der Abstriche diabetischer Füße von ambulant betreuten Patienten *Staph. aureus*-Stämme nachgewiesen, von denen 40% Methicillin-resistent waren. Sie konnten weiterhin nachweisen, dass die MRSA-Infektion mit einer vorherigen Einnahme von Antibiotika assoziiert war und in der Gruppe der MRSA-Patienten die Wundheilung gegenüber den MSSA-Patienten signifikant verlängert war [Tentolouris et al.,87]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Klinik für Technische Orthopädie eine Klinik ist, in der chirurgische Interventionen mit einer längeren Rehabilitation verbunden sind. Die in diesem Rahmen behandelten Patienten dieser Studie vereinigen weiterhin multiple und ausgedehnte Krankenhausbehandlungen und chronische Wundheilungsstörungen durch periphere Gefäßkrankheiten, den Folgen

des Diabetes mellitus und metabolischen Risikopotentialen [Chesham et al.,23]. Insgesamt zeigt sich ein Risikoprofil, welches einer Kolonisation bzw. Infektion mit dem Methicillin-resistenten *Staph. aureus* förderlich ist [Martin,65; Rao,79; Roghman et al.,81; Wetz et al.,102].

4.9 Kolonisation versus Infektion

Staphylococcus aureus, wie auch seine multiresistente Form MRSA, sind fakultativ pathogene Krankheitserreger. Das bedeutet, dass diese Erreger nicht bei jedem Kontakt mit dem Menschen zu einer Infektion führen, sondern auch lediglich eine Besiedlung des Menschen, eine Kolonisation, möglich ist [Doebbeling,29; Lowy,63].

Wendt et al. geben eine genaue Definition zu den Begriffen Kolonisation und Infektion [Wendt et al.,99]:

Kolonisation:

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

Infektion:

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

Für die Kolonisation mit MRSA sind besonders die Nase, aber auch der Rachen und der Perinealbereich als Prädilektionsstellen zu nennen. In einer Wunde, einer Sinusitis oder Dermatitis hält sich der MRSA besonders hartnäckig, obwohl er oft nicht Auslöser dieser Infektionen ist [Kluytmans et al.,56].

Patienten können an einzelnen oder mehreren unterschiedlichen Stellen des Körpers kolonisiert sein. Ein typisches Beispiel ist die gleichzeitige

Besiedlung der Nasenvorhöfe und einer offenen Wundfläche.

Aber auch eine gleichzeitige Infektion (z.B. einer Wunde) und Kolonisation (z.B. der Nasenvorhöfe) ist möglich [Jarvis,49].

Es besteht die Möglichkeit, dass verschiedene *Staph. aureus*-Stämme eine Person gleichzeitig kolonisieren [Mulligan et al.,25].

Der Kolonisation mit MRSA kommen zwei wichtige Bedeutungen zu:

1. Es konnte wissenschaftlich bewiesen werden, dass Staphylokokken-Träger eine signifikant erhöhte Infektionsrate mit diesem Keim erleben. Typische Selbst-Infektionen mit MRSA bei kolonisierten Patienten geschehen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen, der Hämodialyse, einer Beatmung, einer i.v.-Katheter-Sepsis oder einer Sepsis bei HIV/AIDS oder anderen Formen der Immunsuppression [Kluytmans et al.,56; Muder et al.,70; Roghman et al.,81].

2. Neben einer Selbstinfektion mit MRSA sorgen kolonisierte Patienten als sog. Index-Patienten oft unbemerkt für eine Einführung von MRSA in eine Institution und führen dort zu einer endemischen Verbreitung dieses Keims. Das mit MRSA besiedelte Individuum bleibt wegen fehlender klinischer Symptome unerkannt und dient so als ständige Quelle zur weiteren Verbreitung dieses Erregers. Der MRSA-Träger wirkt somit als Erreger-Reservoir und es kommt entweder zu einer direkten Übertragung auf andere Patienten oder zu einer indirekten Übertragungen über die kurzzeitig kontaminierten Hände des medizinischen Personals. Über den Weg der Hände kann auch das med. Personal z.B. bei Besiedlung des Antrums nasi zum Erregerreservoirs werden [Bonten et al.,14; Coello et al.,24; Doebbeling,29; Jarvis,49; Kluytmans et al.,56; Roghman et al.,81].

Es lassen sich endogene von exogenen Infektionen mit *Staph. aureus* unterscheiden. Gerade die endogene Infektion mit einer hautständigen, teils transienten, teils residenten Besiedlungsflora macht einen großen

Anteil der Wundinfektionen aus [Witte et al.,104].

Staph. aureus ist selbst bei einem optimal funktionierenden Hygieneregime bei aseptischen Operationen Verursacher von immerhin 2% endogener Infektionen [Heuck et al.,42].

Bei den Patienten dieser Studie wurde in 23 Fällen (82,9%) der MRSA aus einem Wundabstrich nachgewiesen. Bei 11 von ihnen (39,3%) wurde unter klinischen Aspekten eine Infektion mit MRSA diagnostiziert. 5 Patienten (17,9%) hatten keine Wundbesiedlung, hier wurde der MRSA ausschließlich im Nasenabstrich isoliert. (s. 3.2.2.2)

In der Klinik für Technische Orthopädie konnten sowohl Kolonisationen als auch Infektionen mit MRSA nachgewiesen werden. Die größte Bedeutung hat in der TO die Besiedlung von Wunden mit MRSA eingenommen.

Eine Übertragung eines MRSA-Stamms von einen auf den anderen Patienten gab es nachweislich nicht.

4.10 Übertragungswege von MRSA

Es gibt drei Wege, über die MRSA-Stämme in eine Klinik eingebracht werden können:

1. **häufig**: stationäre Aufnahme eines mit MRSA kolonisierten oder infizierten Patienten (Index-Patient), der ein Erreger-Reservoir für die weitere Verbreitung des Keims bildet
2. **selten**: Weiterverbreitung durch kolonisiertes oder infiziertes Krankenhauspersonal
3. **denkbar**: eine spontane Entstehung eines resistenten Stammes ist theoretisch möglich, doch wurde über einen solchen Fall noch nie berichtet.

[Martin,65; Mulligan et al.,71]

Einmal in eine medizinische Einrichtung eingebracht, verbreitet sich der multiresistente Keim zumeist über die vorübergehend kontaminierten

Hände des Krankenhauspersonals. Aber auch die Übertragung durch Besucher im Krankenhaus ist möglich. Diese Infektionskette entsteht entweder durch den Kontakt mit besiedelten Patienten oder durch den Kontakt mit kontaminierten Gegenständen. Die Transmission von MRSA in einem Krankenhaus kann zusätzlich über die zwischenzeitlich kolonisierten Nasenvorhöfe aller Mitarbeitergruppen auf die Patienten erfolgen [Mulligan et al.,71].

Es konnte nachgewiesen werden, dass MRSA bei fehlender hygienischer Händedesinfektion für Stunden auf den Händen des medizinischen Personals überleben kann [Martin,65]. Die Möglichkeiten der Verbreitung von MRSA in einer Behandlungseinheit sind so gut nachvollziehbar und konnten in klinischen Untersuchungen wiederholt beobachtet werden.

Thompson et al. berichten von einer Abteilung, in der ein neu eingeführter MRSA in wenigen Wochen 5 bis 10% aller stationären Patienten kolonisierte bzw. infizierte [Thompson et al.,88].

Die endemische Ausbreitung von MRSA konnte von verschiedenen Autoren dokumentiert werden. *Locksley et al.* berichten detailliert von einer 15 Monate währenden Endemie in einem amerikanischen Lehrkrankenhaus. Retrospektiv konnte der Weg von der Verbrennungsabteilung über die Intensivstation in die verschiedenen anderen Abteilungen dieses Hauses nachvollzogen werden. Schließlich wurden in diesem Fall 34 Patienten mit MRSA kolonisiert und 27 infiziert, von denen 17 starben [Locksley et al.,62].

Die oben genannten Untersuchungen verdeutlichen, auf welcher einfachen Art und Weise MRSA-Stämme in eine Behandlungseinrichtung Einzug halten und dabei durch ihre klinische Inapparenz unentdeckt bleiben können.

Bei 23 der untersuchten Patienten (82,1%) der vorliegenden Studie wurde der MRSA aus einem Wundabstrich isoliert. Davon waren 9 Patienten bei der Aufnahme mit einem auf MRSA negativen Abstrich befundet worden. Bei 5 der 9 Patienten, die zu Anfang der stationären Behandlung MRSA-negativ getestet waren, wurde der MRSA direkt aus dem operativen

Probenmaterial oder kurz nach einer Operation das erste Mal isoliert. Neben einem möglichen späteren Transfer innerhalb der Klinik für Technische Orthopädie gibt es andere Erklärungen für den späten Nachweis von MRSA im Rahmen einer stationären Behandlung.

Es ist durchaus anzunehmen, dass sich die multiresistenten *Staph. aureus*-Stämme in den oberflächlichen Bereichen einer Wunde nicht nachweisen lassen, während der Keim im tiefen Wundgewebe oder einer Osteomyelitis überlebt und damit für oberflächliche Abstriche nicht erreichbar ist [Johnson et al.,52]. Bei Wiederaufflammen der Infektion oder einer Probenentnahme aus tiefliegendem Wundgewebe wäre der MRSA dann wieder nachweisbar.

Unterstützt wird diese Überlegung zu persistierenden, wiederkehrenden, Antibiotika-resistenten Knochen- und Weichteilinfektionen durch die Arbeiten von *Proctor & von Eiff* über die small colony variants (SCV) beim *Staphylococcus aureus*. Sie entdeckten Subpopulation von *Staph. aureus*, die sich durch ein extrem langsames Wachstum und eine besondere Antibiotikaresistenz vor allem in Anwesenheit eines antibiotischen Wirkspiegels bilden. Manche *Staph. aureus*-Stämme haben so scheinbar die Fähigkeit, sich in eine extrem resistente Zwischenform umzuwandeln, um nach einer unbestimmten Zeitspanne wieder in ihre virulente Form überzugehen [Proctor et al,78; von Eiff et al.,92].

Diese Überlegung könnte auch als Erklärung für die 4 Patienten mit einem späteren Nachweis von MRSA ohne eine von außen erkennbare Ursache wie einer operativen Intervention in Betracht gezogen werden.

Bei einem Patienten wurde der MRSA bereits in einem vorherigen Aufenthalt in der TO nachgewiesen. Nach einem zweimonatigen stationären Aufenthalt ohne einen einzigen MRSA-Befund wurde der klonal identische MRSA-Stamm wieder isoliert.

Daraus lässt sich folgern, dass *Staphylococcus aureus* die Fähigkeit besitzt selbst in geschlossenen Wunden zu überleben und unerwartet zu einer erneuten Infektion führen kann [von Eiff et al.,94]. Dies macht deutlich wie wichtig der Stellenwert konsequent durchgeführter Hygiene-

maßnahmen ist, da sich der Erreger möglicherweise einer Screening-Untersuchung entziehen kann.

Die Übertragungswege von MRSA innerhalb von medizinischen Institutionen, lassen sich auch auf die globale Situation der MRSA-Verbreitung übertragen. Der Transfer von Kolonisierten und Infizierten zwischen den primär versorgenden Krankenhäusern, den Nachsorgeeinrichtungen und den Pflege- und Altenwohnheimen führt zu einer ansteigenden Verbreitung des Erregers und ist zu einer ökologischen Nische für den MRSA geworden [Voss et al.,97].

Über die Mechanismen der ständigen Weiterverbreitung ist MRSA zu einem international gefürchteten fakultativ pathogenen Keim geworden [Smyth,85].

Neben MRSA gibt es noch einige andere Erreger, bei denen in den letzten 40 Jahren vermehrt multiresistente Erscheinungsbilder nachgewiesen wurden.

Außerhalb der Krankenhäuser sei auf die Problemresistenzen bei Mykobakterien und Salmonellen verwiesen. Diese stellt insbesondere in Entwicklungsländern mit hohen Inzidenzen bei Tuberkulose und Typhus ein großes Problemfeld dar [Smyth,85; Witte et al.,107].

Penicillinasefeste Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind vor allem in der Pädiatrie bei der Behandlung von Meningitiden gefürchtet [Siegrist,84]. Es sind Fälle bekannt, bei denen es bei Kindern zu einer Meningitis mit penicillinasefesten Pneumokokken kam, nachdem sie zuvor mit Cephalosporinen wegen einer Mittelohrentzündung behandelt wurden [Lister,61].

Die Aminoglykosidresistenz und induzierbare Cephalosporinasen sind seit einiger Zeit bei den *Gram*-negativen Bakterien bekannt. Eine Mutation in weitverbreiteten Betalaktamasen haben zur Entwicklung von Enzymen geführt, die eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und sogar Carbapenemen vermitteln (Breitspektrum-Betalaktamasen). Vor allem Erreger der *Klebsiella spp.* können diese Multiresistenz aufweisen

[Siegrist,84]. *Pseudomonas aeruginosa* kann zusätzlich durch eine zellwandbestimmte selektive Resistenz gegen Imipenem resistent werden. Die Gram-negativen Keime, insbesondere *Pseudomonas*, ist speziell in den Beatmungseinheiten von Intensivstationen ein gefürchteter Erreger nosokomialer Pneumonien. Weiterhin sind Harnwegsinfekte oder postoperative Wundinfektionen mit diesen Keimen häufig [Brundtland,19; Köhler et al.,57; Siegrist,84].

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE – v.a. *Enterococcus faecium*) sind darmständige multiresistente Erreger, die eine besondere Rolle im Zusammenhang mit MRSA spielen. Denn gerade der Gebrauch von Vancomycin bei Infektionen mit MRSA ist Selektionsfaktor für die Kolonisation bzw. Infektion mit VRE. Die Darmständigkeit des Erregers stellt ein zusätzliches Problem bei der Eradikation des Keims dar [Brundtland,19; Köhler et al.,57; Miksits,69; Mylotte et al., 72; Siegrist,84; Witte et al.,107].

4.11 Prävention von MRSA-Übertragungen

Infektionen mit MRSA haben eine große klinische Bedeutung und sind vermeidbar [Casewell et al.,21; Heuck et al.,42; Martin,65; Peters et al.,75; Thompson et al.,88].

Heuck & Witte (1994) und *Wenzel et al.* (1991) geben einen Überblick über die präventiven Maßnahmen, um eine MRSA-Übertragung zu verhindern [Heuck et al.,42, Wenzel et al.,100]:

Maßnahmen zum Nachweis von MRSA

1. Monitoring und Überwachung (z.B. mit einem Infektionsüberwachungssystem), um MRSA-Infizierte und -Kolonisierte sofort zu identifizieren (Patienten und Krankenhauspersonal).
2. Bekannte MRSA-Träger oder Patienten aus MRSA-positiven Einrichtungen müssen isoliert und mikrobiologisch untersucht werden.

Hygienische Maßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von MRSA

1. Hygienische Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt
2. Bei Auftreten eines neuen Falles mit MRSA:
Entlassung des Patienten oder direkte Isolation; mikrobiologisches Screening aller Kontaktpersonen (Krankenhauspersonal, Angehörige)
3. Isolationsbehandlung in speziellen Einzelzimmer mit eigenen sanitären Anlagen und mit einer Schleuse
4. Kontaktisolation zu MRSA-positiven Patienten: d.h. vor jedem Betreten des Isolationszimmers Kittelwechsel, Einmalhandschuhe, Mund-Nasen-Schutz
5. Bezugspflege bzw. Bezugsversorgung mit möglichst wenigen verschiedenen Kontaktpersonen zum MRSA-Patienten
6. Dekontamination bzw. Sanierung aller MRSA-Träger (s.u.)

Ziel der o.g. Maßnahmen ist zu verhindern, dass MRSA in eine medizinische Einrichtung eingebracht wird bzw. dass MRSA in einer medizinischen Einrichtung weiter verbreitet wird.

Das erst genannte Ziel, die MRSA-Prävention bei Aufnahme, kann nur mit einem gezielt eingesetztem Überwachungsprogrammen erreicht werden. In Versorgungseinrichtungen mit einer hohen MRSA-Prävalenz helfen systematisch genommene Nasen- und Wundabstriche als Screening, um MRSA-Träger bereits zu Beginn einer stationären Behandlung zu identifizieren. Nur dann können entsprechende Maßnahmen frühzeitig ergriffen werden [Troillet et al.,89]

In der Klinik für Technische Orthopädie werden, da bei vielen Patienten offene Wunden vorliegen, routinemäßig Wundabstriche genommen.

Zur Prävention einer Übertragung von MRSA bei hospitalisierten Patienten werden in der TO zahlreiche Maßnahmen getroffen. Tabelle 18 gibt einen Überblick über das Behandlungskonzept bei einem Nachweis von MRSA in der Klinik für Technische Orthopädie der UKM.

Maßnahmen bei einem MRSA-Nachweis in der TO

1. Bei Neuauftreten von MRSA oder bei einer bereits bekannten Besiedlung mit MRSA wird das Institut für Medizinische Mikrobiologie (UKM), das Institut für Hygiene (UKM), der jeweilige Hygienebeauftragte der Klinik sowie das betroffene Personal benachrichtigt.
2. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie bestimmt aus dem Patientenmaterial den Erreger, erstellt ein Resistogramm und berät in Fragen der adäquaten antibiotischen Therapie.
3. Das Institut für Hygiene führt Umgebungsuntersuchungen und überwacht die krankenhaushygienischen Maßnahmen, insbesondere die Isolation.
4. Bei einem Befund auf MRSA wird ein Ganzkörperscreening durchgeführt:
d. h.: es werden Abstrichen von den Nasenvorhöfen, vom Haaransatz, pharyngeal, perianal, axillär, inguinal und ggfs. von Wunden genommen.
5. Bei den Patienten, die eventuell in Kontakt mit dem MRSA-Patienten waren (z.B.: Patienten der selben Station) wird ebenfalls ein Ganzkörperscreening durchgeführt.
6. Beim Klinik-Personal mit direktem Kontakt zum Patienten werden Nasenabstriche genommen.
7. Der Patient und die Angehörigen werden über die Situation aufgeklärt und, wenn der stationäre Aufenthalt medizinisch notwendig ist, in einem Zimmer isoliert.
8. Kontakt mit dem Patienten erfolgt nur mit einem im Zimmer verbleibenden Schutzkittel, Einmalmundnasenschutz, Einmalhandschuhen.
9. Die hygienische Händedesinfektion nach jedem Kontakt mit einem Patienten ist obligat (dies gilt natürlich auch für den MRSA-Patienten).
10. Alle in das Zimmer verbrachten Gegenstände bleiben beim Patienten

- oder werden gesondert entsorgt, gereinigt, desinfiziert oder sterilisiert.
11. Bei alleiniger Kontamination des Patienten mit MRSA wird ggfs. eine Dekontamination mit Mupirocin-Nasensalbe und Ganzkörperwaschung mit antiseptischen Lösungen versucht.
 12. Bei Verlegung oder Transport werden die jeweiligen Zieleinrichtungen benachrichtigt.
 13. Wenn der Patient entlassen werden kann, ist es möglich die Dekontamination nach entsprechender Instruktion zu Hause durchführen zu lassen.
- [Dienstanweisung der UKM,4]

Beim Auftreten von MRSA wird der Patient, wenn eine Entlassung aus medizinischen Gründen nicht möglich ist, strikt in einem Einzelzimmer isoliert. In Anlehnung an die medizinische Literatur ist das Betreten des Isolationszimmers nur mit einem zu wechselnden Kittel, Einmalhandschuhen und einem Mund-Nasen-Schutz erlaubt [Beaujean et al.,12; Boyce,16; Martin,65; Peters,75].

Es soll hier betont werden, dass die Pflege und Behandlung von Patienten in Isolation auch einige Nachteile mit sich bringt. Isolationsregeln machen häufige Besuche dieser Patienten durch das Personal oder Angehörige unbequem und stellen für den Isolierten eine hohe psychische Belastung dar [Beaujean et al.,12].

Die durchschnittliche Isolationsdauer von 30 Tagen pro Patient verdeutlichen schon allein die Belastung, die eine solche Behandlung ausmacht. Man bedenke, dass die längste Behandlung in Isolation der vorliegenden Studie 115 Tage betrug.

Als weitere zentrale hygienische Maßnahme zur Verhinderung des Transfers von nosokomialen Erregern wird die Aufklärung über und die Anwendung von regelmäßigen Händewaschungen und -desinfektionen zwischen den Patientenkontakten sowie das Tragen von Einmalhandschuhen beim Umgang mit infektiösem Material betont (barrier

nursing). Es konnte mehrfach bewiesen werden, dass eine strikte Anwendung dieser Regel zu einer deutlichen Reduktion von nosokomialen Infektionen führt. Voss stellte fest, dass ca. 3% aller nosokomialen Staphylokokken-Infektionen über die Hände zeitweilig kontaminierter Personen übertragen werden [Voss,96]. Grundlegend für eine Verringerung der Übertragungen ist die wiederholte Aufklärung des medizinischen Personals über die Bedeutung von nosokomialen Infektionen, insbesondere mit MRSA, und die hygienischen Maßnahmen zur Verhinderung der Übertragung der nosokomialen Erregern. Wiederholt deshalb, weil festgestellt wurde, dass die konsequente Anwendung solcher Regeln typischerweise einige Zeit nach einer hygienischen Fortbildung wieder nachlässt [Devine et al.,28; Guillaume et al.,37; Heuck et al.,42; Heuck et al.,44; Martin,65].

Eine zentrale Infektionsüberwachung durch hygienisch geschultes Personal wird als weiteres Mittel angesehen, endemische Situationen mit MRSA oder anderen Krankenhauskeimen zu erkennen und zu beseitigen [Mulligan et al.,71]. Zu unterscheiden ist eine aktive Überwachung mit prospektivem Screening auf MRSA (z.B. Nasen- und Wundabstriche bei jeder stationären Aufnahme) und passive Infektionserfassungssysteme bei der rückwirkend die mikrobiologischen Befunde untersucht werden [Martin,65]. Aktive Überwachungssysteme sind sehr personal- und kostenintensiv und daher eher in endemischen Gebieten oder bei einer allgemein sehr hohen Prävalenz von MRSA anzuwenden [Kipp,55].

Wichtig bei der Erfassung von MRSA-Fällen ist die Registrierung dieser Patienten, um einem Wiedereinbringen des Keims bei einer erneuten Aufnahme zuvorkommen zu können [Martin,65].

Heuck et al. wiesen auf die besondere Bedeutung der klonalen Bestimmung von MRSA hin. Sie ist nötig, um durch eine spezifischen Bestimmung der MRSA-Stämme die Übertragungswege von MRSA innerhalb eines Krankenhauses oder auch zwischen verschiedenen behandelnden Einrichtungen erfassen zu können. So kann eine

Infektionsüberwachung erreicht werden [Heuck et al.,44].

Verschiedene Autoren weisen darauf hin, dass trotz der Einhaltung aller Verhaltensregeln für den Umgang mit MRSA-Infektionen/-Kolonisationen retrospektiv Fälle beschrieben wurden, in denen es unmöglich war, einen MRSA-Stamm über viele Jahre aus einer Behandlungseinheit zu entfernen. Auf den betroffenen Intensivstationen und orthopädisch-septischen Stationen liegt dies vor allem in einer übermäßigen Exposition mit Umgebungskeimen, einem besonders engen Patienten-Personal-Kontakt und einer hohen Disposition der Patienten begründet [Boyce,16; Casewell,21; Heuck et al.,44; Martin,65; Thompson et al.,88].

4.12 Therapie von MRSA-Infektionen

Zur Therapie von Infektionen mit MRSA hat eine britische Arbeitsgruppe zur Antibiotika-Resistenz des NHS (national health service) 1999 folgende Empfehlung herausgegeben [Anonymus,5]:

Infizierte Hautwunden:

- Antiseptische Wundverbände auf die infizierte/ kolonisierte Wunden
- Wenn wundbedingt möglich:
oberflächlichen Applikation von Mupirocin-haltigen Salben
- Zusätzliche Maßnahmen zur Eradikation von MRSA an den Prädilektionsstellen durch gezielte Dekontamination mit antiseptischen Spülungen

Systemische Infektionen

- Sicherstellung von Material zur Kultur und Resistenztestung
- Bei systemischen Infektionen mit MRSA sollte immer Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen gehalten werden, um einem unsachgemäßen Gebrauch von Reserveantibiotika zu verhindern

- Bei schweren Infektionen: zügiger Einsatz eines Glykopeptid-Antibiotikums (Vancomycin/Teicoplanin) i.v.
- Bei leichteren Infektionen: mögliche orale Applikation von Rifampicin in Kombination mit Fusidinsäure p.o.

Zur Behandlung der Träger von MRSA (Kolonisation) gibt die bereits erwähnte britische Arbeitsgruppe zur Antibiotika-Resistenz folgende Empfehlung [Anonymus,5]:

Nasale Kolonisation:

- Mupirocin-Salbe nasal 3 Mal täglich für 5 Tage.
- Wenn nach 2 Tagen nach dieser Behandlung der Nasenabstrich immer noch positiv ist, wird die Mupirocin-Therapie wiederholt.
- Wenn der Nasenabstrich immer noch positiv ist, wird ein Therapieversuch mit der lokalen Anwendung von Antiseptika gemacht.
- Es sollen für die äußerliche Anwendung Antibiotika vermieden werden, die für die systemische Therapie von MRSA-Infektionen vorbehalten sind.

Hautkolonisation:

- Täglich antiseptische Bäder und Haarwäschen für 5 Tage.

Glykopeptide sind das Mittel der Wahl zur systemischen Therapie von Infektionen mit MRSA. Glykopeptide – neben Vancomycin wird auch Teicoplanin eingesetzt – sind große, starre Proteine, die einen späten Schritt in der Zellwandbiosynthese der Bakterien inhibieren und so antimikrobiell wirksam sind [Reynolds,80]. Leider haben Glykopeptid-Antibiotika auch einige Nachteile. Sie haben einen ausgesprochenen toxischen Wirkungsbereich (nephro-, ototoxisch), die Applikation ist nur parenteral möglich und ist zudem relativ kostspielig [Martin,65].

1997 wurde das erste Mal in Japan und in den USA von einer Intermediärresistenz von MRSA gegen Glykopeptide (Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* – VISA) berichtet [Anonymus,6; Hiramatsu,45; Johnson,51]. Kurze Zeit später wurden auch in zwei deutschen Krankenhäusern VISA-Stämme isoliert [Anonymus,3].

Seitdem wird befürchtet, dass bald auch Vancomycin-resistente *Staph. aureus*-Stämme nachgewiesen werden. Da Ersatzantibiotika für Vancomycin wie Fusidinsäure, Fosfomycin und Rifampicin weniger wirksam sind, würden die Behandlungsmöglichkeiten für die Infektion mit MRSA um ein vielfaches eingeschränkt werden [Martin,65].

Eine weitere Gefahr des breiten Einsatz von Vancomycin ist seine Wirkung als Selektionsfaktor für das Auftreten Glykopeptid-resistenter Enterokokken (GRE). Diese darmständigen Keime weisen wie MRSA eine ausgeprägte Multiresistenz gegen antimikrobielle Substanzen auf [Fraise,33]. Manche Autoren denken bereits über einen Zusammenhang bei der Glykopeptid-Resistenz von bestimmten Enterokokken-Stämmen und der intermediären Sensibilität für Glykopeptide bei *Staph. aureus* nach. Da die Resistenz bei GRE Plasmid-kodiert ist, wäre ein horizontaler Transfer auf MRSA durchaus denkbar. Dies konnte bei anderen Bakterienarten bereits nachgewiesen werden. Allerdings beruht der Resistenzmechanismus bei den bis jetzt isolierten VISA auf einer verstärkten Zellwandsynthese und nicht auf einer intrinsischen Glykopeptidresistenz wie bei GRE, so dass wahrscheinlich kein Zusammenhang besteht [Casewell et al.,21; von Eiff et al.,93].

Im Rahmen der vorliegenden Studie waren alle isolierten MRSA-Stämme sensibel für Vancomycin in der Resistenzanalyse getestet worden.

Bei den nasal kolonisierten Patienten dieser Studie wurde jeweils eine Mupirocinsalben-Therapie durchgeführt. In allen Fällen konnte der Erreger nach 5 Tagen in wiederholten Abstrichen nicht mehr nachgewiesen

werden. Eine in der Literatur beobachtete Resistenz gegenüber Mupirocin konnte bei diesen 5 Patienten nicht beobachtet werden [Boyce,16; Mulligan et al.,71; Kluytmans et al.,56]

4.13 Ökonomische Gesichtspunkte der Behandlung/ Prävention von MRSA-Infektionen

In Zeiten der Verknappung der finanziellen Mittel für die öffentliche Gesundheit muss neben der Frage nach einer erhöhten Morbidität und Mortalität durch MRSA als Nosokomialerreger auch nach den Kosten für die Prävention und Behandlung von MRSA-Infektionen und der effizienten Bestreitung dieser Problematik gefragt werden.

Die Patienten dieser Studie waren durchschnittlich 28 Tage länger in stationärer Behandlung als ein „durchschnittlicher“ Patient der TO (siehe auch 3.1.3). Dies allein zeigt schon, dass MRSA-Patienten eines finanziellen Mehraufwandes bedürfen. Man bedenke, dass neben der Verweildauer Isolationsmaßnahmen, mikrobiologische Untersuchungen und ggfs. kostspielige Therapeutika einen personellen und finanziellen Mehraufwand bedeuten. Dabei verursachen Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen Amputationen der unteren Extremität erfahren, grundsätzlich bereits ohne Infektionskomplikationen einen hohen Kostenfaktor [van Houtum et al.,90].

Kostenanalysen von nosokomialen Infektionen, insbesondere verursacht durch MRSA, wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt [Carbon,20; Chaix et al.,22; Cohen et al.,25; Emori et al.,30; Kim et al.,53; Wakefield et al.,98; Wenzel et al.,100].

Berechnungen des NNIS (amerikanische Infektionsüberwachung) zu Folge entsprechen den 2 Millionen NI pro Jahr wirtschaftlich gesehen einer Belastung für das amerikanische Gesundheitssystem von etwa \$4,5 Milliarden pro Jahr [Emori et al.,30].

1988 führten *Wakefield et al.* eine Kostenrechnung zu nosokomialen

Staph. aureus-Infektionen durch (n=58) und legten dabei besonderen Wert auf den Vergleich von Infektionen mit Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten *Staph. aureus*-Stämmen. Sie konnten feststellen, dass Patienten durch eine nosokomiale Infektion durchschnittlich 18 Tage länger in der Klinik verblieben. Die zusätzlichen Kosten entfielen zu 2% auf Laborkosten, zu 21% auf Kosten für Antibiotika und zu 77% auf Kosten für die verlängerte Verweildauer im Krankenhaus. Für MRSA-Patienten konnte mit 68% ein signifikant höherer Verbrauch von wirtschaftlichen Ressourcen als für MSSA-Patienten errechnet werden [Wakefield,98].

Die wirtschaftliche Bedeutung der Prävention und Überwachung von MRSA-Infektionen beschrieben *Cohen et al.* als zusätzliche Belastung der Budgets. Weiterhin wurde auf die Belastung durch den Ausfall von MRSA-kolonisiertem Krankenhauspersonal verwiesen [Cohen et al.,25].

Voss et al. konnten 1992 von einer endemischen Situation mit 95 MRSA-Fällen in einem Münchener Krankenhaus berichten, bei der für den therapeutischen und präventiven Mehraufwand Kosten von 600.000 Euro entstanden waren [Voss et al.,95].

Kanadische Autoren schätzten die zusätzlichen Kosten durch MRSA – bei einer relativ niedrigen Prävalenz von 6% im Jahre 1999 – für die Behandlung kolonisierter und infizierter Patienten zusammen mit den Kosten für Erreger-Screenings beim Personal und Mitpatienten in kanadischen Krankenhäusern auf 42 bis 59 Millionen kanadische Dollar jährlich [Kim et al., 53]

Die Kosten für den aufwändigen Umgang mit MRSA sind folglich immens. Mit der Frage, ob sich mit einem Programm zur Infektionskontrolle die ökonomische Belastung von MRSA auf einer Intensiveinheit senken lässt, beschäftigten sich *Chaix et al.*. Neben dem Ziel, Infektionsraten zu verringern, mögliche MRSA-Träger zu identifizieren und eine unbemerkte Übertragung zu verhindern, erreichten sie in ihrer Studie immerhin eine Kostenreduktion von 14%. Überwachungsprogramme zur Infektionskontrolle verringern also nicht nur die Zahl von nosokomialen Infektionen,

sondern führen gleichzeitig auch zu einer Kostenreduktion. Die Investitionen für diese Infektionsüberwachungs- und Präventionsprogramme sind also auch aus betriebswirtschaftlicher Sicht als sinnvoll zu bewerten [Chaix et al.,22].

4.14 Ausblick

Neben MRSA sind in den letzten Jahren auch gegen einige andere im Krankenhaus, aber auch ambulant erworbene Erreger neue Resistenzen aufgetreten. Wichtige Beispiele als multiresistente Erreger nosokomialer Infektionen sind die Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE) und multiresistente *Gram*-negative Stämme bei den Klebsiellen, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*.

Auch außerhalb des Krankenhauses lassen sich multiresistente Keime finden. Hier sind resistente Mykobakterien, Penicillin-resistente Streptokokken, Makrolid-resistenter *Streptococcus pyogenes*, multiresistente Meningokokken und mehrfachresistente Salmonellen als Beispiele zu nennen [Witte et al.,107]. Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi* und *Yersinia pestis* betreffen vor allem Entwicklungsländer und führen dort heutzutage zu Epidemien, die eigentlich schon zur Vergangenheit gehörig geglaubt wurden [Hart et al.,39].

Der Missbrauch bzw. inadäquate Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen scheint der große Selektionsfaktor zu sein, der resistenten Krankheitserregern beim Überlebenskampf im antimikrobiellen Milieu den Vorzug gegenüber den Antibiotika-sensiblen Artgenossen gibt [Ayliffe,10; Brundtland,19; Hart et al.,39; Witte et al.,107].

Immer wieder haben sich besiegt geglaubte pathogene Keime gegen neu entwickelte antimikrobielle Substanzen mit der Bildung neuer Resistenz-Mechanismen zur Wehr gesetzt. Darwin und Wallace (1859) prägten mit der zentralen Aussage ihrer Evolutionstheorie den Ausdruck „Survival of

the fittest“. Die natürliche Selektion scheint bei den Mikroorganismen unter dem Selektionsdruck der Breitspektrumantibiotika direkt vor unseren Augen abzulaufen [Rao,79].

Während in anderen Bereichen der Medizin, den Herzerkrankungen und chronischen Erkrankungen oder den antiretroviralen Medikamenten in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse gesammelt werden konnten, war das Forschungsaufkommen im Bereich der bakteriellen Infektionserkrankungen vergleichsweise niedrig [Brundtland,19].

Im ständigen Wettlauf der Entwicklung neuer Antibiotika gegen die Resistenzentwicklung der Bakterien hatten die Mikroorganismen genug Zeit neue Resistenzen auszubilden und so bereiten multiresistente Keime mehr und mehr Probleme. Heute begreift man, dass die Entstehung von Resistenzen gegen antibiotische Medikamente und der Gebrauch dieser Antibiotika in einem direkten Gleichgewicht stehen und dies ein Wettlauf ist, der letztlich nie gewonnen werden kann [Brundtland,19].

Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) hat neben anderen Organisationen und Fachgesellschaften diese Problematik als eine weltweite erkannt und einen Maßnahmenkatalog zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz entwickelt [Ayliffe,10; Brundtland,19].

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

1. Verhinderung der Ausbreitung resistenter Keime:

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

2. Verminderung des Selektionsdrucks:

Eine selektive und restriktive Gabe von Antibiotika kann das Auftreten multiresistenter Stämme signifikant vermindern. Vor allem in den Kliniken muss der unkritische Gebrauch von Breitbandantibiotika und Reserveantibiotika vermindert werden.

[Witte et al.,107]

Konsequente Beispiele für die Umsetzung dieser Verhaltensregeln gibt es bereits in Dänemark und den Niederlanden [Vandenbroucke-Grauls,91]. In Zeiten des weltweiten Transfers und der Globalisierung dürfen die Erfolge in solchen relativ kleinen Nationen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass wir es mit einem Problem zu tun haben, von dessen Lösung wir noch sehr weit entfernt sind.

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

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

[Appleyard,9]

5 Schlussbemerkungen

5.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Phänomen der Besiedlung von Patienten mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation (TO) der Universitätskliniken Münster (UKM) anhand eines ausgewählten Patientenkollektivs umfassend beschrieben. Die Ergebnisse wurden im Anschluss ausführlich diskutiert und in die aktuelle wissenschaftliche Erkenntnislage eingeordnet.

Das Untersuchungskollektiv setzte sich aus den Patienten der TO zusammen, bei denen im Untersuchungszeitraum (Januar 1997 bis Juni 2000) ein MRSA nachgewiesen wurde. Es bestand aus 28 Patienten, 21 Männern und 7 Frauen, von denen 5 ambulant und 23 stationär behandelt wurden.

Im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv zunächst eine umfassende Beschreibung und Analyse des Patientenkollektivs (Kapitel 3.1), anschließend der mikrobiologischen Besiedlung (Kapitel 3.2).

Bei der Analyse des Patientenkollektivs wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Verweildauer der Patienten mit MRSA mit 56,7 Tagen nahezu doppelt so hoch lag wie die durchschnittliche Verweildauer in der TO (28,7 Tage) bezogen auf alle Patienten.

Alle Patienten imponierten mit chronischen Wundheilungsstörungen, die zeitweilig sogar infiziert waren. Die komplizierte Wundheilung war bei diesen Patienten vor allem durch Diabetes mellitus und seine Spätfolgen (19 Patienten), eine schlechte Gefäßsituation (pAVK bei 15 Patienten) und periphere Neuropathien (21 Patienten) bedingt.

Alle Patienten wurden mindestens ein- oder mehrmals in anderen

Krankenhäusern vorbehandelt, teilweise unter intensiv-medizinischen Bedingungen.

Es zeigte sich weiterhin, dass die Patienten dieser Studie auffallend häufig an der unteren Extremität operativ therapiert wurden, entweder in der TO (durchschnittlich 2,1 Operationen pro Patient) oder in vorangegangenen Krankenhausaufenthalten.

Bei der Analyse der bakteriellen Besiedlungssituation der Patienten dieser Studie wurde ein breites Erregerspektrum festgestellt. Insgesamt 27 verschiedene Arten verschiedenster Erregerklassen konnten bestimmt werden. Gehäuft waren dies Staphylokokken (*Staph. aureus* und *Staph. epidermidis*), Streptokokken, Enterokokken, Pseudomonaden und die anaeroben Peptostreptokokken. Ein großer Teil der Erreger zählten zur physiologischen Hautbesiedlung des Menschen. Insgesamt wurden 609 einzelne mikrobiologische Proben berücksichtigt, 300 führten zu einem Keimnachweis, bei dem es sich in 144 Fällen um MRSA handelte.

Weiterhin fiel auf, dass ein großer Teil der Patienten (17) bereits bei der Aufnahme in die TO mit MRSA besiedelt war. Bei 11 Patienten wurde die Besiedlung mit MRSA erst mehr als 8 Tage nach stationärer Aufnahme in die TO festgestellt. Die Untersuchung dieser 11 Patienten legt in 9 Fällen eine Persistenz des MRSA in tieferen Gewebeschichten nahe, die durch einen oberflächlichen Wundabstrich nicht nachzuweisen waren. 2 Patienten waren zeitweilig nasal mit MRSA kontaminiert.

Bei der Differenzierung der Art der Besiedlung mit MRSA lag 12 mal eine zumindest zeitweilige Wundinfektion mit MRSA, 12 mal eine reine Wundkolonisation und 4 mal eine alleinige Kolonisation der Nasenvorhöfe vor.

Die Untersuchung der Resistenzspektren der verschiedenen nachgewiesenen MRSA-Stämme ergab eine breite Varianz der Resistenzphänotypen. Ein Drittel der MRSA-Funde war neben den typischen Reserveantibiotika noch gegenüber Antibiotikaklassen wie z.B.

Aminoglykoside und Tetrazykline sensibel. Die Resistenzphänotypen ließen auf unterschiedliche MRSA-Stämme und nicht auf einen einzelnen, womöglich endemischen, Keim schließen.

Im Diskussionsteil dieser Arbeit wurde anhand entsprechender wissenschaftlicher Veröffentlichungen die MRSA- und Antibiotikaresistenz-Problematik besprochen und in Bezug zur MRSA-Situation in der TO gesetzt.

Hierzu wurde zunächst die Entstehung und Verbreitung von MRSA nachvollzogen.

Resistenzen gegen Antibiotika entwickeln sich immer dann, wenn Mikroorganismen antibiotisch wirksamen Substanzen ausgesetzt werden. So wurden kurz nach Einführung von Methicillin in den 1950er Jahren als Antibiotikum gegen Staphylokokken bereits die ersten Methicillin-resistenten Stämme (MRSA) nachgewiesen.

Seit den achtziger Jahren häufen sich die Berichte aus verschiedenen Kliniken der Welt über endemische Situationen mit MRSA. Der multiresistente Keim verbreitete sich mit hoher Geschwindigkeit, zunächst vor allem in den USA, Großbritannien und Japan, insbesondere auf den Intensivstationen großer Klinikzentren. Problematisch an dieser Verbreitung ist vor allem eine erhöhte Morbidität und Mortalität von MRSA gegenüber Methicillin-sensiblen *Staph. aureus*-Stämmen.

Ein weiterer Aspekt der Diskussion ist die Existenz von MRSA-Stämmen mit einer endemischen Potenz. Diese haben die Fähigkeit, in bestimmten Behandlungseinheiten dauerhaft zu persistieren, und sie verbreiten sich schneller als restriktive Stämme.

Weiterhin konnte als zentrales Ergebnis dieser Arbeit festgestellt werden, dass die Patienten des Untersuchungskollektivs ein besonderes Risikoprofil für die Akquisition von MRSA bieten. Sie waren zumeist chronisch erkrankt und höheren Alters. Sie waren bereits häufig zu stationären Behandlungen in Krankenhäusern, teilweise auf Intensivstationen. Zum erhöhten Risikoprofil trugen darüber hinaus

vielfach offene Wundverhältnisse und eine schlechte Wundheilung sowie eine hohe Anzahl von operativen Eingriffen bei. Besonders Diabetiker mit einer gestörten Immunabwehr und einer schlechten peripheren Durchblutung gehören zu den typischen in der TO behandelten Patienten.

Wichtig ist die Untersuchung der Übertragungswege von MRSA. Hier wurde besonders auf die Rolle der transient mit MRSA kontaminierten Hände des Krankenhauspersonals verwiesen. Die mit MRSA kolonisierten Patienten, die ohne Anzeichen einer Infektion mit pathogenen Keimen sind, bilden ein unauffälliges Reservoir für die Weitergabe von MRSA-Stämmen.

Die hygienische Händedesinfektion und die Isolationsbehandlung bei Nachweis eines MRSA sind wirksame Mittel, um die Übertragung von diesen resistenten Erregern zu bekämpfen.

Als ein weiterer wichtiger Aspekt der hier untersuchten MRSA-Situation wurde die Tatsache herausgestellt, dass die Technische Orthopädie sowohl eine Rehabilitationseinrichtung als auch eine Einrichtung der chirurgischen Versorgung ist. Hier treffen Patienten zusammen, die zum einen einer gewissen Wundinfektionsrate mit Krankenhauskeimen nach chirurgischen Eingriffen ausgesetzt sind und zum anderen aus Behandlungseinheiten in die TO verlegt wurden, in denen MRSA endemisch sein kann. Dies sind insbesondere Einrichtungen, in denen hohe Mengen von antibiotischen Substanzen eingesetzt werden, z.B. chirurgische Stationen der Akutversorgung und operative Intensivstationen.

Abschließend wurden als effektive Mittel zur Kontrolle von MRSA Infektionsüberwachungsprogramme beschrieben, die Situationen mit nosokomialen Erregern frühzeitig aufdecken können, um rechtzeitig entsprechende hygienische Maßnahmen einzuleiten. Die Implementierung von Präventionsmaßnahmen gegen nosokomiale Keime wie MRSA senkt nicht nur Morbidität und Mortalität der Patienten, sondern auch die ökonomische Belastung durch deren Behandlung.

5.2 Ausblick

Zur Untermauerung der hier dargestellten Ergebnisse wäre eine systematische und prospektive Studie wünschenswert. Diese könnte als Longitudinal- oder Querschnittsstudie angelegt sein. So könnten z.B. mittels eines mikrobiologischen Screenings noch differenziertere Aussagen über die Besiedlungssituation von Patienten getroffen werden. Dies würde helfen Präventionsmaßnahmen in entsprechenden Situationen zu optimieren und so den Patienten einen erhöhten Schutz vor MRSA zu bieten.

Gegenstand weiterer Forschungen müsste auch die besondere Bedeutung von MRSA für Diabetiker sein. Hier könnten vergleichende Studien Aufschluss über Infektionsraten, Resistenzen und eine Risikobewertung geben.

Um die Behandlung von MRSA zu optimieren, wären schließlich Studien über die verschiedenen Ansätze zur Dekontamination von MRSA-Patienten mit offenen Wundverhältnissen wünschenswert. So könnten wichtige Erkenntnisse über systemische Antibiotika und unterschiedliche Oberflächenantiseptika bei peripheren Wunden gewonnen werden.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:		
Operative Versorgung vor und nach der Behandlung in der TO		Seite 8
Tabelle 2:		
Anzahl der Aufenthalte in der TO pro Patient		Seite 10
Tabelle 3:		
Vergleichsdaten zur Aufenthaltsdauer aus der stationären Patientenstatistik der Verwaltung der UKM		Seite 11
Tabelle 4:		
Übergewicht als Risikofaktor für eine gestörte Wundheilung		Seite 12
Tabelle 5:		
Diagnose, Voroperationen, Therapie und Resultat der Behandlung in der TO		Seite 14
Tabelle 6:		
Grunderkrankung bzw. Ursache für die Amputation		Seite 20
Tabelle 7:		
Art des Untersuchungsmaterials auf MRSA		Seite 24
Tabelle 8:		
Erregerspektrum aus den mikrobiologischen Untersuchungen		Seite 25
Tabelle 9:		
MRSA bei Patientenaufnahme bekannt		Seite 28

Tabelle 10: MRSA-Nachweis bei Aufnahme	Seite 28
Tabelle 11: MRSA-Nachweis während der Krankenhausbehandlung: Lokalisation	Seite 29
Tabelle 12: Kolonisation oder Infektion mit MRSA	Seite 30
Tabelle 13: Stationäre Behandlung unter Isolationsbedingungen	Seite 33
Tabelle 14: MRSA im Resistogramm – Resistenzspektren	Seite 38
Tabelle 15: MRSA im Resistogramm – Resistenzwechsel beim Vergleich der Resistogramme	Seite 42

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten	Seite 7
Abbildung 2: Art und Häufigkeit der operativen Eingriffe in der TO	Seite 18
Abbildung 3: Spätkomplikationen des Diabetes mellitus	Seite 22
Abbildung 4: Mikrobiologische Begleitflora	Seite 36
Abbildung 5: MRSA im Resistogramm – Verhältnis resistenter und sensibler Antibiotikaklasse	Seite 40

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
Amp.	-	Amputation
bds.	-	beiderseits
BMI	-	Body-Mass-Index
bzw.	-	beziehungsweise
CDC	-	Centers for Disease Control
chron.	-	chronisch
D	-	Zehe
DNOAP	-	diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie
dPNP	-	diabetische Polyneuropathie
E	-	Entlassung
et al.	-	et altera
ggfs.	-	gegebenenfalls
HOPS	-	Hirn-organisches Psychosyndrom
li.	-	links
MFK	-	Mittelfußknochen
MSSA	-	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	-	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NI	-	nosokomiale Infektion
NNIS	-	National Nosocomial Infections Surveillance System
o.g.	-	oben genannt
OS	-	Oberschenkel
pAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	-	Polyneuropathie
re.	-	rechts
s.	-	siehe
spp.	-	Spezies
Tab.	-	Tabelle
TO	-	Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation in Münster
UKM	-	Universitätsklinikum Münster
US	-	Unterschenkel
V.a.	-	Verdacht auf
v.a.	-	vor allem
VISA	-	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	-	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	-	World Health Organisation
Z.n.	-	Zustand nach

9 Literaturverzeichnis

1. Anonymus.
The impact of methicillin- and aminoglycoside-resistant *Staphylococcus aureus* on the pattern of hospital-acquired infection in an acute hospital.
Journal of Hospital Infection 1990;**16**:231-239.
2. Anonymus.
Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Clinical Diseases Review 1995;**5**:35
3. Anonymus.
RKI - Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten: Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz.
Epidemiologisches Bulletin 1998;123
4. Anonymus.
Scheuerdesinfektion nach § 10c BSeuchG und Maßnahmen beim Auftreten von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA)
Dienstanweisung der Unikliniken Münster (UKM) 1999;1-12
5. Anonymus.
Tackling antimicrobial resistance.
Drug and Therapeutics Bulletin 1999;**37**:9-16.
6. Anonymus.
VISA-fact sheet. www.cdc.gov/ncidod/hip/aresist/visa.htm . 2000.
Letzter Zugriff 27.11.2002
7. Abbasi K.
Report calls for action on antibiotic resistance.
British Medical Journal 2000;**316**:1261-1261.
8. Al-Haddad A, et al.
Persistence of a clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burns unit. *Journal of Medical Microbiology* 2001;**50**:558-564.
9. Appleyard B.
Cover Story.
Sunday Times Magazine 2000;**20**:46-53.
10. Ayliffe G.
Recommendations for the control of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Geneva, Switzerland. www.who.int/emc 1996;
Letzter Zugriff 27.11.2002
11. Ayliffe G, et al.
Working Party Report: Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. Report of a combined working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association.
Journal of Hospital Infection 1998;**39**:253-290.

12. Beaujean D, Blok H, Gegengack-Baars A, et al.
Five-year surveillance of patients with communicable diseases nursed in isolation.
Journal of Hospital Infection 2001;**47**:210-217.
13. Beck W, Berger-Bächi, Kayser F.
Additional DNA in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* und molecular cloning of mec-specific DNA.
Journal of Chemotherapy 1986;**165**:373-378.
14. Bonten M, Weinstein RA.
The role of colonisation in the pathogenesis of nosocomial infections.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1996;**17**:193-200.
15. Boyce J, Landry M, Deetz T, DuPont H.
Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection Control* 1981;**2**:110-116.
16. Boyce J.
Strategies for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals.
Journal of Chemotherapy 1995;**7**:81-85.
17. Bradley S, Terpenning M, Ramsey M.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility.
Annals of Internal Medicine 1991;**115**:417-422.
18. Brumfitt W, Hamilton-Miller J.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
New England Journal of Medicine 1989;**320**:1188-1196.
19. Brundtland G.
Overcoming antimicrobial resistance.
World Health Report on Infectious Disease 2000;1-20.
20. Carbon C.
Costs of treating infections caused by methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999;**44** :31-36.
21. Casewell M.
New threats to the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Journal of Hospital Infection 1995;**30**:465-471.
22. Chaix C, Durand-Zalesky, Alberti, Brun-Buisson C.
Control of endemic Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Cost-Benefit Analysis in an Intensive Care Unit.
Journal of the American Medical Association 1999;**282**:1745-1751.
23. Chesham JS, Platt DJ.
Patterns in wound colonisation in patients with peripheral vascular disease
Journal of Infectious Disease 2001;**15**:21-26

24. Coello R, Glynn J, Gaspar, Picazo J, Fereres J.
Risk factors for developing clinical infection with Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA.
Journal of Hospital Infection 1997;**37**:39-46.
25. Cohen S, Morita M, Bradford M.
A Seven Year Experience with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.
American Journal of Medicine 1991;**91**:233S-237S.
26. Davis C, Aly R, Meibach H. Normal Flora.
In: Baron S: *Medical Microbiology*. Menlo Park/California: Addison-Wesley Publishing Company, 1986;227-285.
27. De Lencastre H, de Jonge B, Matthews P.
Molecular aspects of methicillin resistance in Staphylococcus aureus.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1994;**33**:7-24.
28. Devine J, Cooke R, Wright E.
Is Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) contamination of ward-based computer terminals a surrogate marker for nosocomial MRSA transmission and handwashing compliance?
Journal of Hospital Infection 2001;**48**:72-75.
29. Doebbeling B.
The epidemiology of methicillin-resistant colonisation.
Journal of Chemotherapy 1995; **7**:99-103.
30. Emori T, Gaynes RP.
An overview of nosocomial infections, including the role of microbiology laboratory.
Clinical Microbiology Records 1993;**6**:428-442.
31. Eneroth M; Larsson J; Apelqvist J.
Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcers: an entity with different characteristics, treatments and prognosis
Journal of Diabetes and Its Complications 1999;**14**:254-263
32. Ewe T. Fleming - Waksman - Domagk.
In: *Die großen Ärzte*. Knaur, München: Peter Wiench, 1982;461-477.
33. Fraise A.
Guidelines for the control of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998;**42**:287-289.
34. Garner J, Jarvis W, Emori T, Horan T, Hughes J.
CDC definitions for nosocomial infections.
American Journal of Infection Control 1988;**16**:128-140.
35. Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, et al.
Prevalence of nosocomial infections in representively selected German hospitals. *Journal of Hospital Infection* 1998;**38**:37-49.
36. Großer J, Meyer R, Wilbrandt B, Grosse K, Uhlmann F.
Untersuchungen über Bedeutung und Vermeidbarkeit nosokomialer Infektionen bei Sterbefällen in Krankenhäusern.
Hygiene + Medizin 1994;**19**:132-136.

37. Guillaume K, Buu-Hoi A, Erisson E, Giancardini P, Debure C.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Nosocomial acquisition and carrier state in a wound care center.
Archives of Dermatology 2000;**136**:735-739.
38. Haley R, Culver D, White J, Morgan W, Emori T, Munn V.
The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics.
American Journal of Epidemiology 1985;**121**:159-167.
39. Hart C.
Antibiotic resistance: an increasing problem.
British Medical Journal 1998;**316**:1255-1256.
40. Hart C, Kariuki.
Antimicrobial resistance in developing countries.
British Medical Journal 1998;**317**:647-650.
41. Hershov R, Khayr W, Smith N.
A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired Methicillin-resistant and Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1992;**13**:587-593.
42. Heuck D, Witte W.
Maßnahmen zur Verhütung von MRSA-Übertragungen - eine Empfehlung aus epidemiologischer Sicht.
Chemotherapie Journal 1994;**3**:61-65.
43. Heuck D, Dinger E, Voigt M, Witte W.
Nosokomiale Infektionen mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* in einem mittleren Krankenhaus - eine 11 Jahres Analyse.
Zentralblatt Hygiene und Umweltmedizin 1994;**196**:52-69.
44. Heuck D, Bräulke C, Lauf H, Witte W.
Analysen und Schlußfolgerungen zur epidemischen Verbreitung von Methicillin-resistenten *S. aureus*.
Zentralblatt Hygiene und Umweltmedizin 1995;**198**:57-71.
45. Hiramatsu K.
Vancomycin resistance in staphylococci.
Drug Resistance Updates 1998;**1**:135-150.
46. Hornberg C, Koller A, Kipp F, Bühring W, Wetz H.
Häufigkeit und Erfassung nosokomialer Infektionen in der Technischen Orthopädie. *Orthopäde* 2001;**30**:176-181.
47. Hornberg C, Koller A, Bühring W, Bösenberg H, Wetz H.
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Orthopäde 2001;**30**:231-235.
48. Jarvis W, Martone W.
Predominant pathogens in hospital infections.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1992;**29**:19-24.
49. Jarvis W.
The epidemiology of colonisation.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1996;**17**:47-52.

50. Jevons M.
Celbenin-resistant Staphylococci.
British Medical Journal 1961;**1**:124-129.
51. Johnson A.
Intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a major threat or a minor inconvenience.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998;**42**:289-291.
52. Johnson D, Johnston D.
Orthopaedic experience with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a hospital epidemic.
Clinical Orthopaedics and Related Research 1986;**212**:281-288.
53. Kim T, Oh P, Simor A.
The economic impact of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian Hospitals.
Infection Control and Hospital Epidemiology 2001;**22**:99-104.
54. Kimura A, Igarashi H, Ushioda H, Okuzuki K, Kobayashi H, Otsuka T.
Epidemiological study of *Staphylococcus aureus* isolated from Japanese national university and medical college hospitals.
Kansenshogaku-Zasshi 1992;**66**:1543-1549.
55. Kipp, F.
Erfassung nosokomialer Infektionen als Mittel der Qualitätssicherung in operativen Fachdisziplinen. 1-114. 1998. Institut für Hygiene.
Dissertation Westfälische Wilhelms-Universität Münster
56. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H.
Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.
Clinical Microbiology Reviews 1997;**10**:505-520.
57. Köhler W, Eggers H, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G.
Medizinische Mikrobiologie. München, Jena: Urban & Fischer, 2001;
58. Kresken M, Hafner D.
Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahr 1995.
Chemotherapie Journal 1995;**5**:225-230.
59. Krupp S.
Die pathologische Wundheilung.
In: *Plastische Chirurgie - Klinik und Praxis*.
Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft, 1994;1-8.
60. Lipsky B, Berendt A.
Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infection.
Diabetes/ Metabolism Research and Reviews 2000;**16**:S42-S46

61. Lister P.
Multiply-resistant pneumococcus: therapeutic problems in the management of serious infections.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1995;**Suppl. 1**:18-25.

62. Locksley R, Cohen M, Quinn T.
Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection.
Annals of Internal Medicine 1982;**97**:317-324.

63. Lowy F.
Staphylococcus aureus infections.
New England Journal of Medicine 1998;**339**:520-532.

64. Malone N, Larson E.
Factors associated with a significant reduction in hospital-wide infection rates.
American Journal of Infection Control 1996;**24**:180-185.

65. Martin M.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the persistent resistant nosocomial pathogen.
Current clinical topics in infectious diseases 1993;

66. Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S, Takeyama K, Tsukamoto T.
Staphylococcus aureus bacteriuria und surgical site infection by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
International Journal of Antimicrobial Agents 2001;**17**:327-330.

67. Mayon-White R, Duce G, Kereselidze T, Tikomirov E.
An international survey of prevalence of hospital-acquired infection.
Journal of Hospital Infection 1988;**11**:42-48.

68. Merle et al.
Assessment of prolonged hospital stay attributable to surgical site infections using appropriateness evaluation protocol.
American Journal of Infection Control 2000;**28**:109-115.

69. Miksits K.
Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.
Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1999;

70. Muder R, Vickers R, Rihs J, et al.
Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility.
Annals of Internal Medicine 1991;**114**:107-112.

71. Mulligan M, Murray-Leisure K, Ribner B, Standiford H, John J, Korvick JA et al.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management.
American Journal of Medicine 1993;**94**:313-328.

72. Mylotte J, Graham R, Kahler L, Young L, Goodnough S.
Epidemiology of nosocomial infection and resistant organisms in patients admitted for the first time to an acute rehabilitation unit.
Clinical Infectious Diseases 2000;**30**:425-432.
73. Nichols R.
Surgical wound infection.
American Journal of Medicine 1991;**91**:54S-64S.
74. Panlilio A, Culver D, Gaynes R.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1992;**13**:582-586.
75. Peters G, Becker K.
Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Drugs 1996;**52**:50-54.
76. Pressestelle des RKI.
Vom Masttier zum Menschen - RKI begrüßt Initiative für ein EU-weites Antibiotikaverbot in der Tiermast.
Pressemitteilung des Robert-Koch-Instituts 2001;
77. Probst C.
Ignaz Philipp Semmelweis.
In: *Die großen Ärzte*. Knauer, München: Peter Wiench, 1982;230-261.
78. Proctor R, van Langevelde P, Kristjansson, Maslow J, Arbeit R.
Persistent and relapsing infections associated with small colony variants of *Staphylococcus aureus*.
Clinical Infectious Disease 1995;**20**:95-102.
79. Rao GG;
Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria
Drugs 1998;**55**:323-330
80. Reynolds PE.
Structure, chemistry and mechanisms of action of glycopeptide antibiotics.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1989;**8**:943-950.
81. Roghmann M, et al.
MRSA colonisation and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers.
Journal of Hospital Infection 2001;**47**:98-103.
82. Shah P.
Infektionen durch multiresistente Staphylokokken: Therapeutische Möglichkeiten. *Chemotherapie Journal* 1998;**7**:60-62.
83. Sharp C, Bessman A, Wagner F, Garland D.
Microbiology of deep tissue in diabetic gangrene.
Diabetes Care 2001;**1**:289-292.

84. Siegrist H.
Multiresistente Keime: ein neues epidemiologisches Problem.
Swiss-NOSO - Nosokomiale Infektionen und Spitalhygiene: Aktuelle Aspekte 1996;**3**:1-5.
85. Smyth E, Emmerson A.
Geography is destiny: global nosocomial infection control. *Current Opinions in Infectious Disease* 2000;**13**:371-375.
86. Strausbaugh L, Crossley K, Nurse BA, Thrupp L,
SHEA Long-Term-Care Comite. Antimicrobial resistance in Long-Term-Care Facilities.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1996; **17**:129-140.
87. Tentolouris N, Jude E, Smirnof I, Knowles E, Boulton A.
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic.
Diabetic Medicine 2000;**16**:767-771.
88. Thompson R, Cabezudo I, Wenzel R.
Epidemiology of nosocomial infections caused by Methicillin-resistant Staphylococcus aureus.
Annals of Internal Medicine 1982;**97**:309-317.
89. Troillet, Neal.
Carriage of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission.
Infection Control and Hospital Epidemiology 2001;**19**:181-185.
90. van Houtum W, Lavery L, Harkless L.
The costs of diabetes-related lower extremity amputation in the netherlands.
Diabetic Medicine 1995;**12**:777-781.
91. Vandenbroucke-Grauls C.
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the dutch experience.
Infection Control and Hospital Epidemiology 1996;**17**:512-513.
92. von Eiff C, Lindner N, Proctor R, Winkelmann W, Peters.
Aufreten von Gentamicin-resistenten small colony variants von S. aureus nach Einsetzen von Gentamicin-Ketten bei Osteomyelitis als mögliche Ursache für Rezidive. *Zentralblatt Orthopädie* 1998;**136**:268-271.
93. von Eiff C, Becker K, Peters G.
Verhalten beim Auftreten von methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus- und glykopeptidresistenten Enterokokken-Stämmen.
Hygiene + Medizin 1998;**23**:354-359.
94. von Eiff C, Proctor R, Peters G.
Staphylococcus aureus small colony variants: formation and clinical impact.
IJCP 2000;**115** suppl:44-49.
95. Voss A, Machka K, Lenz W, Milatovic D.
Vorkommen, Häufigkeit und Resistenzverhalten von Methicillin-Oxacillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen in Deutschland.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1992;**117**:1907-1912.

96. Voss A.
Staphylokokken-Infektionen - Prophylaxe steht an erster Stelle.
Physis Spezial 1993;**66**:
97. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl V, Braveny I.
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease 1994;**13**:50-55.
98. Wakefield D, Helms C, Massanari R, Mori M, Pfaller M.
Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infection.
American Journal of Infection Control 1988;**16**:313-328.
99. Wendt C, Martiny H.
Die Sanierung von MRSA-Patienten - Stand des Wissens.
Hygiene + Medizin 2000;**25**:355-360.
100. Wenzel R, Nettleman M, Jones R, Pfaller M.
Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for the 1990s and Effective Control Measures.
American Journal of Medicine 1991;**91**:221S-227S.
101. Wetz H.
Die Einheit des Fachgebiets erhalten.
Orthopädieschuhtechnik 1997;**5**:
102. Wetz H, Böni T, Fiedler R, Kipp F.
Die orthopädisch-chirurgische Behandlung des infizierten diabetischen Fußes.
Med Orthopädie Tech 1999;**119**:10
103. Wheat L, Allen S, Henry M, Kernek C, Siders J, Kuebler Teal.
Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis.
Archives of Internal Medicine 1986;**146**:1935-1940.
104. Witte W, Bräulke C, Heuck D, Klare I.
Aktuelle Aspekte der Epidemiologie von Krankenhausinfektionen mit *Staphylococcus aureus*.
Bundesgesundheitsblatt 1993;**8**:321-324.
105. Witte W, Cuny C, Bräulke C, Heuck D.
Überregionale klonale Ausbreitung von Methicillin-resistenten *S. aureus* in Deutschland.
Bundesgesundheitsblatt 1994;**1**:12-16.
106. Witte W, Kresken M, Bräulke C, Cuny C.
Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals.
Clinical Microbiology and Infection 1997;**3**:414-422.
107. Witte W, Klare I.
Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern.
Bundesgesundheitsblatt 1999;**42**:8-16.

108. Witte W, Braulke C, Heuck D.
MRSA-Situation in Deutschland.
Hygiene + Medizin 2000;**25**:354
109. Wysocki A.
Evaluating and Managing Open Skin Wounds: Colonisation Versus Infection.
AACN Clinical Issues 2002;**13**:328-397.

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. H. Wetz möchte ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der Materialien danken. Die Möglichkeit mit den Mitarbeitern der Klinik für Technischen Orthopädie und Rehabilitation zusammenarbeiten zu dürfen, war grundlegend für den Erfolg dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Dipl.-Ökol. C. Hornberg und Herrn Dr. med. A. Koller, die mich mit vielen fruchtbaren Diskussionen, wertvollen Tipps und einem stets offenen Ohr auf meinem Weg begleiteten.

Meine Frau Jutta Middelberg hat mich während der gesamten Zeit der Entstehung dieser Arbeit liebevoll unterstützt und ermutigt. Nicht zu vergessen ist ihr scharfes Auge bei den Korrekturen dieser Arbeit.

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Wetz -

Referent: Univ.-Prof. Dr. H. H. Wetz
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. C. Hornberg

Zusammenfassung

Tim Raphael Middelberg

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation der Universitätskliniken Münster - Vorkommen und Hygiene-Management

Anhand eines ausgewählten Patientenkollektivs wurde das Phänomen der Kolonisation/ Infektion von Patienten der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation (TO) mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA) retrospektiv erfasst, ausgewertet und in Bezug zur aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnislage gesetzt.

Das Untersuchungskollektiv setzt sich aus 28 Patienten zusammen, bei denen im Untersuchungszeitraum (Januar 1997 bis Juni 2000) MRSA mikrobiologisch nachgewiesen wurde.

MRSA-besiedelte Patienten wurden im Vergleich zu anderen Patienten der TO auffällig lange stationär behandelt. Alle untersuchten Patienten litten an chronischen Wundheilungsstörungen der unteren Extremität, die in peripheren Neuropathien (21 Pat.), dem Diabetes mellitus (19 Pat.) bzw. der arteriellen Verschlusskrankheit (15 Pat.) begründet waren.

Die untersuchten Patienten bieten ein besonderes Risikoprofil für die Besiedlung mit MRSA. Die TO als Einrichtung der operativen Versorgung und der Rehabilitation ist Schnittstelle zweier Versorgungsfunktionen, für die der gehäufte Nachweis von MRSA typisch ist. Somit besteht hier eine erhöhte Gefahr der Übertragung.

Die Analyse der mikrobiellen Besiedlung ergab ein breites, insbesondere der physiologischen Hautflora zugehöriges Erregerspektrum. Eine Kolonisation (16 Pat.) oder Infektion (12 Pat.) mit MRSA konnte unterschieden werden. Eine Übertragung von MRSA konnte nicht festgestellt werden. Die Varianz der Resistenzphänotypen wies auf verschiedene MRSA-Stämme hin.

Ein effektives Mittel zur Kontrolle von MRSA bieten Infektionsüberwachungsprogramme.

Die hygienische Händedesinfektion und die strikte Isolationsbehandlung besiedelter Patienten sind wirksame Mittel gegen die Übertragung multiresistenter Erreger.

Der restriktive und überlegte Gebrauch von Antibiotika ist essentiell zur Bestreitung der Multiresistenzproblematik.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tim Raphael Middelberg, geb. Schäfer
Geburtsdatum: 4. April 1974
Anschrift: Vogel-von-Falkenstein-Str. 9, 48151 Münster
Telefon: 0251-53 48 102, mobil: 0173-54 01 366
E-mail: tim.middelberg@gmx.de
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Weiterbildung

02/2002 - 07/2003 Arzt im Praktikum, Abteilung für Plastische Chirurgie, Fachklinik Hornheide, Münster
Chefärzte: Dr. H. med. Tilkorn und PD Dr. med. J. Liebau
08/2003 - 12/2004 Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Plastische Chirurgie, Fachklinik Hornheide, Münster
Chefarzt PD Dr. med. J. Liebau

Praktisches Jahr

10/2000 - 02/2001 Technische Orthopädie, Universitätsklinikum Münster
02/2001 - 06/2001 Innere Medizin, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town
06/2001 - 09/2001 Allgemein- und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Münster

Studium

04/1995 - 12/2001 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Studium der Humanmedizin
07/1998 - 06/1999 Universität Utrecht, Niederlande
Erasmus-Stipendium der Europäischen Union

Wissenschaftliche Arbeit

2000 - 2004 Promotionsarbeit:
„Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation der Universitätskliniken Münster - Vorkommen und Hygiene-Management“
Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation
Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Wetz, WWU Münster
09/2003 Posterpräsentation auf der 34. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen (VDPC) in Freiburg:

- 09/2004 „Palliative Tumorchirurgie bei Infiltration des Schädelknochens und der Meningen bei ausgedehnten Hauttumoren - plastisch-chirurgische Problemlösungen in drei Fallberichten“
Vortrag auf der 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGfS) in Freiburg:
- 10/2004 „Die Mammareduktionsplastik - die Vertikalnaht im Vergleich zum inversen T“
Vortrag auf der 35. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen (VDPC) in Düsseldorf:
„Langzeitergebnisse der Mammareduktionsplastik - eine 10-Jahres-Retrospektive“

Praktika

- 09/1997 Famulatur Traumatologie im Mentörszag Korasz, Budapest
11/1997 Praktikum Chirurgie im Knappschafts-Krankenhaus, Dortmund
04/1998 Praktikum Innere Medizin im St.-Josephs-Hospital, Cloppenburg
05/1999 - 06/1999 Famulatur Neurochirurgie am Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Niederlande
02/2000 - 03/2000 Famulatur Anästhesiologie in der ambulanten Praxisklinik am Hohenzollernring, Münster

Zivildienst

- 1993 - 1994 Ausbildung zum Rettungssanitäter und Dienst beim Deutschen Roten Kreuz im Rettungsdienst der Stadt Dortmund

Schulbildung

- 1980 - 1984 Paul-Gerhardt-Grundschule in Ahlen
1984 - 1987 St.-Michael-Gymnasium in Ahlen
1987 - 1993 Theodor-Heuss-Gymnasium in Waltrop

Fähigkeiten und Interessen

- Fremdsprachen: Englisch und Niederländisch
Sport: Laufen, Fitness, Fußball, Surfen
Hobbys: Literatur, Kochen, Wandern

Münster, den 14. Dezember 2004