

**Hochschule für angewandte Wissenschaften**

**Fakultät für Life Sciences**

**Studiengang Gesundheit**

Effektivität eines MRSA Screenings im Krankenhaus mit Hilfe zweier  
Frequenz-Algorithmen zur frühen Ausbruchsdetektion – ein Vergleich  
mit einer klonalen Clusteranalyse

**Tag der Abgabe: 25. Juli 2005**

**Vorgelegt von:**

Nicole Rosenkötter  
c/o Bohlmann  
Eggerstedtstr. 64  
22765 Hamburg  
Matrikelnummer: 1583997

**Betreuung durch:**

Prof. Dr. med. Ralf Reintjes  
Prof. Dr. med. Dag Harmsen



Effektivität eines MRSA Screenings im Krankenhaus mit Hilfe zweier  
Frequenz-Algorithmen zur frühen Ausbruchsdetektion – ein Vergleich  
mit einer klonalen Clusteranalyse

Diplomarbeit von Nicole Rosenkötter

Betreuung durch:

Prof. Dr. med. Ralf Reintjes  
Prof. Dr. med. Dag Harmsen

**Danksagung:**

Für die freundliche Kooperation bedanke ich mich bei Prof. Dr. Harmsen, Dr. Mellman, Dr. Friedrich und den weiteren MitarbeiterInnen des Instituts für Hygiene am UKM sowie bei Prof. Dr. Reintjes.

## Abstract

Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind in vielen Krankenhäusern weltweit endemisch. Surveillance- und Frühwarnsysteme zur rechtzeitigen Ausbruchsdetektion können dazu beitragen die Ausbreitung von nosokomialen Erkrankungen zu überwachen und zu verringern. In dieser Studie wurde die Effektivität zweier einfacher Frequenz-Algorithmen zur frühen Ausbruchsdetektion von MRSA-Infektionen auf Krankenhausebene getestet.

Die *spa*-typisierten MRSA-Fälle eines deutschen Universitätskrankenhauses (1480 Betten) aus dem Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2003 sind in den Datensatz eingeflossen (n=549). Die MRSA-Fälle aus 2003 (n=175) wurden mit den Frequenz-Algorithmen Z-Score und „Weekly Increase“ (WI) auf mögliche Cluster pro Kalenderwoche auf Krankenhausebene überprüft. Der Goldstandard wurde anhand einer klonalen Clusteranalyse gebildet.

Die klonale Clusteranalyse zeigt 13 signifikante klonale Cluster ( $p < 0,05$ ) in 2003, die sich über 19 Kalenderwochen ereignen. Der Z-Score signalisiert für das Testjahr 2003 in 12 Kalenderwochen ein Alarmsignal. Die Alarmsignale des Z-Scores umfassen 74% (n=31) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Der WI zeigt 13 Alarmsignale an und identifiziert 50% (n=21) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert (PPV, NPV) ergeben für den Z-Score 78%, 88%, 58%, 95%, und für den WI 44%, 79%, 31%, 87%.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Frequenz-Algorithmen, insbesondere der Z-Score, einen allgemeinen Überblick über das Infektionsgeschehen im Krankenhaus liefern können. Eine detailliertere Form der Surveillance, bei der räumliche, zeitliche und molekularbiologische Gemeinsamkeiten in Betracht gezogen werden, ist aufgrund der Reduktion der Fallzahlen mit Z-Score und WI nicht möglich.

## Abstract

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are endemic in many hospitals worldwide. Clusters or outbreaks of nosocomial infections are linked with small case numbers. This circumstance is the major problem when creating an early warning system in a hospital setting. The use of several methods has been proposed. The aim of this study is to evaluate two methods of hospital surveillance with early-warning systems based on simple frequency algorithms in the detection of significant MRSA clusters. A comparison with a clonal cluster analysis allows an assertion of how many cases might get lost.

Molecular typed (*spa*-typing) MRSA cases of a German university hospital (1480 beds) were collected between January 1998 – December 2003 (n=549) and built the dataset. Cases of 2003 (n=175) were checked by the frequency algorithms Z-Score and “Weekly Increase” (WI) for possible outbreaks or clusters by calendar weeks on hospital-level. The findings of these algorithms were compared with a clonal cluster analysis, which creates the gold standard.

The clonal cluster analysis shows 13 significant clonal clusters ( $p < 0.05$ ) in 2003. They occur over a period of 19 calendar weeks. The Z-Score signalled 12 alerts and the WI signalled 13 alerts. 74% (n=31) of the cases of the clonal cluster analysis could be detected by Z-Score, the WI identified 50% (n=21). Z-Score and WI showed following results for Sensitivity, Specificity, PPV and NPV: 78%, 88%, 58%, 95% respectively 44%, 79%, 31%, 87%.

Early warning systems, working with preferably the Z-Score, are an easy way to get an, in this case weekly overview about MRSA infections in the hospital. Hospital Surveillance is possible, when putting up with the loss of small clusters. These clusters were only identified by chance, when additional cases, which are not related to the cluster, occurred. A more specific analyse, which is more timely (daily instead of weekly measurement), with smaller spatial units (wards or related wards instead of the whole hospital) and with regard to molecular differences of the germ, would be desirable.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Hintergrund .....	3
2.1	Nosokomiale Infektionen .....	3
2.1.1	CDC-Definitionen nosokomialer Infektionen .....	4
2.2	Staphylococcus aureus (S. aureus) .....	5
2.2.1	Erreger .....	5
2.2.2	Eigenschaften des Erregers .....	6
2.2.3	Reservoir, Risikofaktoren, Infektionsweg .....	9
2.2.4	Klinik .....	11
2.2.5	Diagnostik .....	14
2.2.6	Therapie .....	17
2.3	Epidemiologie der MRSA .....	17
2.4	Präventionsmaßnahmen gegen die Weiterverbreitung von MRSA .....	20
2.5	Surveillance nosokomialer Infektionen .....	23
2.5.1	Surveillance anhand des nationalen Krankenhaus-Infektions-Surveillance- Systems (KISS) .....	24
2.5.2	Surveillance anhand eines Early Warning Systems .....	27
3	Material und Methode .....	30
3.1	Datensammlung .....	30
3.2	MRSA-Diagnostik .....	30
3.3	Datensatz und statistische Auswertung .....	31
3.4	Messinstrumente .....	31
3.4.1	Z-Score .....	32
3.4.2	Weekly Increase (WI) .....	34
3.4.3	Klonale Clusteranalyse .....	35
3.4.4	Güte der Testmethoden .....	36
4	Ergebnisse .....	39
4.1	Deskriptive Analyse .....	39
4.2	Klonale Clusteranalyse .....	40
4.3	Z-Score .....	43
4.4	Weekly Increase (WI) .....	45
5	Diskussion .....	47
5.1	Schlussfolgerung .....	51
	Literaturverzeichnis .....	53
	Eidesstattliche Erklärung .....	59
	Anhangsverzeichnis .....	60
	Anhang 1 .....	61
	Anhang 2 .....	62
	Anhang 3 .....	63
	Anhang 4 .....	64

# Darstellungsverzeichnis

## Abbildungen

Abbildung 1:	<i>S. aureus</i> Kulturabstrich.....	5
Abbildung 2:	Virulenzfaktoren des <i>S. aureus</i> .....	7
Abbildung 3:	<i>spa</i> -Gen, Protein A.....	16
Abbildung 4:	Verteilung der MRSA-Isolate in Europa, 2002.....	18
Abbildung 5:	Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen .....	21
Abbildung 6:	Infektionskrankheiten-Barometer Nordrhein-Westfalen, März 2000 .....	28
Abbildung 7:	Standardnormalverteilung .....	32
Abbildung 8:	Bildung der Erwartungswerte für den Z-Score .....	33
Abbildung 9:	MRSA-Fallzahlen im UKM in 2002 (KW 51, 52) und 2003 (KW 1-52)....	34
Abbildung 10:	Eingabemaske des Scan-Tests.....	36
Abbildung 11:	Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV .....	37
Abbildung 12:	Anzahl der MRSA-Fälle des UKM in den Jahren 1998-2003 .....	39
Abbildung 13:	Größe der signifikanten klonalen Cluster je Kalenderwoche, UKM, 2003 .	41
Abbildung 14:	Visualisierung der Signale des Z-Scores in Form eines Barometers, UKM, 2003 .....	51

## Tabellen

Tabelle 1:	Risikofaktoren nosokomialer Erkrankungen.....	10
Tabelle 2:	Art der nosokomialen MRSA-Infektionen, Deutschland 2003.....	11
Tabelle 3:	Dynamik des Auftretens epidemischer MRSA, Deutschland 2002, 2003 .....	19
Tabelle 4:	Patiententage und MRSA-Fälle, KISS Krankenhäuser, 2003.....	26
Tabelle 5:	Verteilung der MRSA-Raten, KISS Krankenhäuser, 2003.....	27
Tabelle 6:	Signifikante klonale Cluster in 2003, MRSA-Fälle des UKM.....	40
Tabelle 7:	Ergebnisse von Z-Score, WI und klonaler Clusteranalyse, 2003.....	42
Tabelle 8:	Kalenderwochen mit einem Z-Score >1,65 in 2003 .....	43
Tabelle 9:	Verteilung der Alarmsignale des Z-Scores in 2003 .....	44
Tabelle 10:	Kalenderwochen mit einem WI-Alarmsignal in 2003 .....	45
Tabelle 11:	Verteilung der Alarmsignale des WI in 2003.....	46
Tabelle 12:	Hintergrundinformationen, Z-Score Alarmsignal KW 35, UKM, 2003 .....	52



## 1 Einleitung

Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) gehören zu den häufigsten nosokomial erworbenen Infektionen. Die MRSA-Prävalenz, welche den Anteil der MRSA-Isolate unter allen im Krankenhaus identifizierten *S. aureus*-Isolaten ausdrückt, liegt in Deutschland zurzeit bei etwa 20%. Die Prävalenzrate hat in den letzten Jahren einen starken Anstieg erfahren. Nosokomiale MRSA-Infektionen sind ein großes infektiologisches Problem, welches Anforderungen an die Krankenhaushygiene, die Antibiotika-Vergabepaxis und an die Identifizierung, Erfassung und Bewertung des Erregers stellt.

Die Infektionsprävention von nosokomialen Erkrankungen durch Erreger mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen, zu denen auch MRSA gehören, hat einen besonderen Stellenwert. Dem wird im Infektionsschutzgesetz §23 Absatz 1 Ausdruck verliehen. Dort ist festgelegt, dass das Auftreten dieser Erreger gesondert erfasst und bewertet werden soll um Präventionsmaßnahmen frühzeitig einleiten zu können. Ziel dieses Gesetzes ist es unter anderem Ausbrüche oder Cluster von MRSA-Infektionen im Krankenhaus frühzeitig zu erkennen um einer Ausbreitung entgegenzuwirken. Die Etablierung von Frühwarnsystemen in Krankenhäusern kann eine Möglichkeit darstellen diese Cluster von MRSA-Infektionen zu erkennen um frühzeitig entsprechende Hinweise an die Hygieneverantwortlichen weitergeben zu können.

Diese Diplomarbeit ist in Kooperation mit dem *Institut für Hygiene am Universitätsklinikum Münster* (UKM) entstanden. Das UKM ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung in Nordrhein-Westfalen mit rund 1500 Betten. Der Datensatz, auf dem diese Arbeit beruht, wurde aus den gesondert erfassten und molekularbiologisch typisierten MRSA-Daten des UKM gebildet. Diese MRSA-Fälle wurden vom *Institut für Hygiene* bestätigt, molekularbiologisch typisiert und in den Datensatz, der dieser Arbeit zugrunde liegt, aufgenommen. Die molekularbiologische Typisierung der Erreger stellt eine Besonderheit in der Diagnostik des Untersuchungsmaterials dar. Alle MRSA-Stämme des Datensatzes wurden einer DNA-sequenzbasierten Typisierung (*spa*-Typisierung) unterzogen. Anhand der Typisierung ließen sich die Erreger, die eventuell phänotypisch identisch schienen, unterscheiden. Diese Information ist zur Beurteilung von Infektionsketten im Krankenhaus hilfreich.

Ziel dieser Arbeit war es zwei statistische Methoden bezüglich ihrer Eignung für ein Frühwarnsystem zur Erkennung von MRSA-Clustern anzuwenden und zu bewerten. Dazu wurden die MRSA-Fallzahlen des Klinikums aus dem Jahr 2003 mit historischen Fallzahlen

## Einleitung

---

verglichen. Die Ergebnisse der Methoden wurden mit einer vom *Institut für Hygiene* erstellten klonalen Clusteranalyse verglichen.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Nosokomiale Infektionen

Eine nosokomiale Infektion (Krankenhausinfektion bzw. Hospitalinfektion) ist laut Infektionsschutzgesetz (IfSG) §2 Nr.8

*"...eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die in zeitlichem Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand,..."* [RKI Richtlinie 2004].

Eine nosokomiale Infektion kann neben Krankenhäusern auch in anderen medizinischen Einrichtungen, wie Rehabilitationskliniken oder ambulanten Einrichtungen entstehen. Sie ist bei Aufnahme in der Einrichtung weder vorhanden noch befindet sie sich in der Inkubationsphase.

Beim gehäuften Auftreten nosokomialer Infektionen besteht Meldepflicht (IfSG §6 Absatz 3) [RKI Richtlinie 2004]:

*„Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden....“*

Darüber hinaus ist nach IfSG §23 Absatz 1 das Auftreten von nosokomialen Infektionen durch Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen gesondert zu dokumentieren und zu bewerten, um daraus Maßnahmen zur Infektionsprävention abzuleiten [Höck *et al.* 2004]. Zu diesen gesondert zu erfassenden Erregern gehört auch der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) auf dem der Fokus dieser Diplomarbeit liegt [Bundesgesundheitsblatt 2000]. Der §23 IfSG wird im Bundesgesundheitsblatt 11/2000 und 4/2004 weiter ausgeführt. Die Umsetzungen der Maßnahmen zur Infektionsprävention gemäß §23 IfSG sollen die Einrichtungen in die Lage versetzen [Höck *et al.* 2004; Bundesgesundheitsblatt 2000; RKI 2005]:

- Cluster von MRSA rasch zu erkennen
- die hausinterne Resistenzentwicklung zu bewerten
- den Kolonisationsdruck zu beurteilen
- Risikobereiche zu identifizieren

- das medizinische Personal sowie die Kostenträger bzw. die Verwaltung für das Problem zu sensibilisieren

### 2.1.1 CDC-Definitionen nosokomialer Infektionen

Vorbedingung für eine einheitliche und damit vergleichbare Dokumentation der nosokomialen Erkrankungen ist eine einheitliche Definition der Infektionen. Das *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* beschreibt detaillierte Kriterien zur Beurteilung und Einteilung nosokomialer Infektionen. Der Umgang mit den CDC-Definitionen hat sich international bewährt und wird auch vom deutschen Surveillance-System (KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) verwendet. Die CDC-Definitionen bestehen aus allgemeingültigen Prinzipien bezüglich der Charakteristika nosokomialer Infektionen und einer Auflistung von vier Indikator-Infektionen und anderen, selteneren Infektionstypen. Zu den vier Indikator-Infektionen gehören postoperative Wundinfektionen, die primäre Sepsis, sowie Infektionen der unteren Atemwege und Harnwegsinfektionen. Entsprechend der CDC-Definitionen sind Infektionen, die während des Krankenhausaufenthaltes erworben sind und erst nach Entlassung evident werden, ebenfalls nosokomial. Infektionen, die mit Komplikationen oder Ausbreitungen von bereits bei der Aufnahme vorhandenen Infektionen verbunden sind, werden nicht als nosokomiale Infektionen angesehen. Neben den allgemeinen CDC-Definitionen bestehen zusätzliche Bestimmungen für die Beurteilung nosokomialer Infektionen bei Kindern unter einem Lebensjahr [vgl. RKI, CDC-Definitionen 2003].

Die Bestimmung einer nosokomialen Erkrankung kann laut CDC-Definition mit Hilfe verschiedener Informationen - klinische Befunde, Ergebnisse von Laboruntersuchungen, klinische Hinweise aus Patientenbeobachtungen und Patientenakten, weiteren diagnostischen Untersuchungen (z.B. Röntgen, Biopsien oder Punktionen, etc.) - sowie durch die Diagnose des Arztes während invasiver Untersuchungen (z.B. Operation, Endoskopie) festgestellt werden [vgl. RKI, CDC-Definitionen 2003].

Man unterscheidet endogene und exogene Krankenhausinfektionen. Endogenen Infektionen werden durch Erreger der körpereigenen Patientenflora hervorgerufen. Es spielt keine Rolle, ob eine Kolonisation mit den entsprechenden Keimen schon vor dem Krankenhausaufenthalt bestand oder erst während des Aufenthalts zustande gekommen ist. Endogene Infektionen sind die häufigste Ursache nosokomialer Infektionen [vgl. Kramer *et al.* 2001, S.21]. Exogene Infektionen entstehen durch die Aufnahme von Infektionserregern aus der Krankenhausumgebung. Dies kann durch direkten Kontakt mit Personen (z.B. über die Hände

des Personals), durch kontaminierte Gegenstände, Luft, Wasser, kontaminierte Nahrung oder Injektionen und Infusionen geschehen [vgl. RKI, GBE 2002].

## 2.2 Staphylococcus aureus (S. aureus)

Der Datensatz der Diplomarbeit besteht aus Fällen Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA). Diese wurden aus kolonisierten oder nosokomial infizierten Patienten und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Münster isoliert. Die Besonderheiten und Eigenschaften von *S. aureus* werden in diesem Kapitel näher vorgestellt.

### 2.2.1 Erreger

*S. aureus* gehört zur Familie der *Micrococcaceae*. Es handelt sich um unbewegliche, gram-positive Haufenkokken (Abbildung 1), die keine Sporen bilden. Sie wachsen am besten zwischen 30°C und 37°C, weisen eine erhöhte pH-Toleranz auf und sind unempfindlich gegen Austrocknung. *S. aureus* gehört zu den fakultativ anaeroben Bakterien, die in der Kultur häufig goldgelbe Pigmentierungen sowie einen Hämolysehof auf bluthaltigen Nährmedien zeigen.

*S. aureus* besitzt unter den *Staphylokokken*-Spezies die stärkste Pathogenität. Eine Resistenz gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika ist bei *S. aureus* weit verbreitet. Tritt darüber hinaus eine Resistenz gegen Methicillin beziehungsweise den Teststoff Oxacillin auf, spricht man von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA).

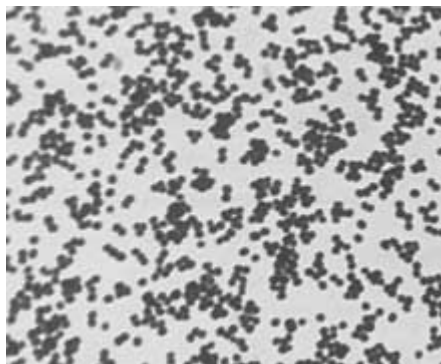


Abbildung 1: *S. aureus* Kulturabstrich

## 2.2.2 Eigenschaften des Erregers

### Virulenzfaktoren

*S. aureus* kann verschiedene Virulenzfaktoren bilden. Dazu gehören (Abbildung 2) [vgl. Hahn 1999, S. 200 ff; Lowy 1998; University of Wisconsin-Madison 2005]:

- Oberflächenproteine wie der „Clumping Factor“: Dabei handelt es sich um ein Fibrin/Fibrinogen-Binde-Protein, durch das die Anlagerung des Erregers an verletztem Gewebe oder an medizinischen Implantaten, an denen sich Fibrinogen abgesetzt hat, ermöglicht wird.
- Stoffe, die die Ausbreitung des Erregers im Gewebe unterstützen: Zu diesen Stoffen gehört Leukozidin, Staphylokinase und die Hyaluronidase.
- Oberflächenfaktoren, die die Phagozytose behindern: Dazu zählen die Kapsel, die bei einigen Stämmen - je nach Wachstumsbedingungen vorhanden ist - und das Protein A. Dieses wird von vielen *S. aureus*-Stämmen gebildet. Es bindet IgG<sup>1</sup> an der falschen Seite (Fc-Fragment<sup>2</sup>). Dadurch steht das Fc-Fragment nicht mehr als Rezeptor für die Makrophagen zur Verfügung, die Opsonierung<sup>3</sup> und Phagozytose werden behindert.
- Koagulase, ein Enzym, das für die Bildung der Läsionen umgebenden Fibrinkapsel verantwortlich ist. Diagnostisch ist die Koagulasebildung das Hauptmerkmal für die Speziesbestimmung von *S. aureus*.
- Membranschädigende Toxine wie Hämolysin und Leukozidin. Diese Stoffe zerstören die Zellwände von Erythrozyten und Leukozyten.
- Exotoxine, also Toxine die von *S. aureus* abgesondert werden können. Diese zerstören das Gewebe und verursachen charakteristische Krankheitssymptome. Zu nennen sind hier Enterotoxine, welche für die meisten Fälle der staphylokokkenbedingten Nahrungsmittelvergiftungen verantwortlich sind. Darüber hinaus können Exfoliatine (A und B) gebildet werden, die das Staphylococcal-Scaled-Skin-Syndrom (SSSS) auslösen sowie das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1).
- Antibiotika-Resistenzen, auf die im nächsten Abschnitt gesondert eingegangen wird.

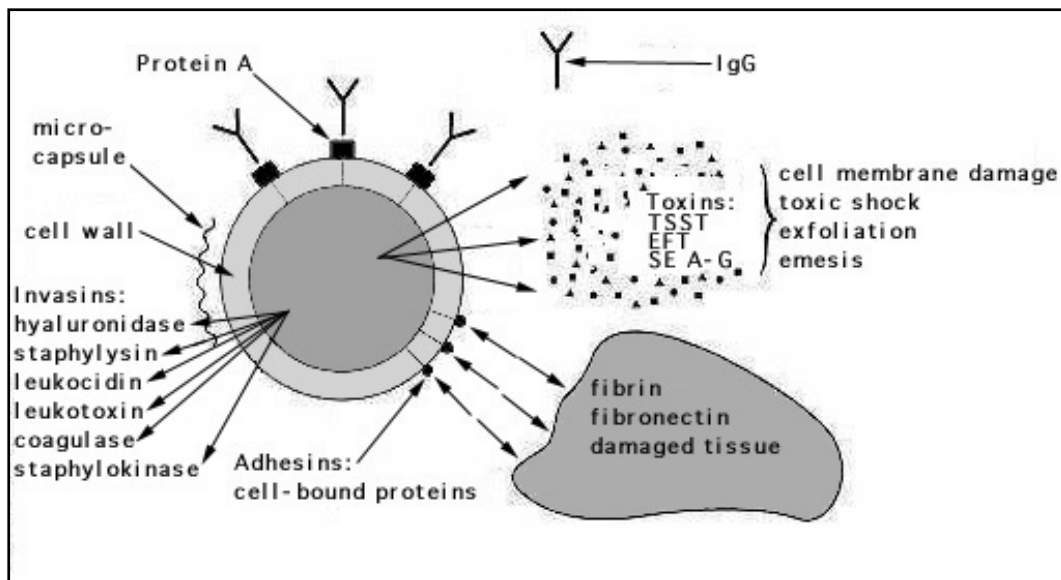
---

<sup>1</sup> IgG = Immunglobuline der Klasse G, bedeutsam bei der Abwehr mikrobieller Infektionen [Psyrembel 2002]

<sup>2</sup> Fc-Fragment = fragment crystalline; zuständig für die Bindung an zelluläre Rezeptoren und Bindung von Komplementproteinen [Psyrembel 2002]

<sup>3</sup> Anlagerung von z.B. IgG an Antigene und dadurch Begünstigung der Phagozytose [Psyrembel 2002]

## Hintergrund



**Abbildung 2:** Virulenzfaktoren des *S. aureus*

**Quelle:** University of Wisconsin-Madison 2005

### Resistenz gegen antibiotische Substanzen

Die Methicillin-resistenten *S. aureus* sind gegenüber allen  $\beta$ -Laktamantibiotika resistent und zeigen in der Regel auch das Phänomen der Multiresistenz, das heißt einer Unempfindlichkeit gegenüber Substanzen mehrerer Antibiotika-Klassen. Zunächst ein pharmakologischer Exkurs bezüglich  $\beta$ -Laktamantibiotika. Sie lassen sich in vier Gruppen einteilen:

- Penicilline
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Monobaktame

Bei den  $\beta$ -Laktamantibiotika handelt es sich um Zellwandantibiotika, die die Zellwandsynthese der Bakterien stören. Allen  $\beta$ -Laktamantibiotika gemein ist der  $\beta$ -Laktamring in seiner chemischen Struktur. Der häufigste Resistenzmechanismus der Bakterien beruht auf der Bildung von  $\beta$ -Laktamasen (auch Penicillinasen genannt). Dabei handelt es sich um Enzyme, die den  $\beta$ -Laktamring spalten und damit das Antibiotikum unwirksam machen. Die Bildung veränderter oder zusätzlicher Penicillin-Bindeproteine stellt einen weiteren Resistenzmechanismus der Bakterien dar [Oberdisse *et al.* 2001 S. 647ff]. *S. aureus* lässt sich in verschiedene Resistenz-Typen unterscheiden. Die beiden häufigsten sind:

- Methicillin sensible *S. aureus* (MSSA)
- Methicillin resistente *S. aureus* (MRSA)

# Hintergrund

---

Eher selten anzutreffen sind *S. aureus*

- mit einer borderline Methicillin/Oxacillin-Resistenz (BORSA),
- *S. aureus*, die intermediär sensibel gegen Vancomycin/Glykopeptide reagieren (VISA oder GISA) und
- *S. aureus* mit einer Vancomycin-Resistenz (VRSA).

Schwerpunktmäßig wird im Folgenden auf den Resistenzmechanismus der MRSA eingegangen.

## Resistenzmechanismen

Die ersten Penicillin-resistenten *S. aureus* wurden 1942 entdeckt. Zuerst wurden sie innerhalb der Krankenhauskollektive isoliert, später auch außerhalb. Ende der sechziger Jahre waren mehr als 80% der *Staphylokokken*-Isolate gegen Penicillin resistent. Mittlerweile produzieren mehr als 90% der *S. aureus*-Isolate das Enzym  $\beta$ -Laktamase. Das Gen, das die  $\beta$ -Laktamase kodiert (*blaZ*-Gen), ist Teil eines großen Plasmids<sup>4</sup>, auf dem häufig auch andere antibiotische Resistenz-Gene lokalisiert sind. Das überwiegend extrazelluläre Enzym wird synthetisiert, wenn *Staphylokokken* mit  $\beta$ -Laktam-Antibiotika behandelt werden. Die Synthese erfolgt über einen Signalweg zweier benachbarter Gene (*blaR1* und *blaI*) [vgl. Lowy 2003].

MRSA haben einen erweiterten Resistenzmechanismus. Methicillin gehört neben Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin zu den Isoxazolylpenicillinen, die Anfang der sechziger Jahre in den klinischen Alltag eingeführt wurden. Diese  $\beta$ -Laktamantibiotika, auch „Staphylokokkenpenicilline“ genannt, sind durch Veränderung der Molekularstruktur vor der Spaltung durch  $\beta$ -Laktamasen geschützt. Eine Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* entsteht durch das Vorhandensein eines zusätzlichen, im Genom integrierten DNA-Elements, dem sogenannten „Staphylococcus cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)“. Eine Methicillin-Resistenz ist möglich, wenn das *mecA* Gen auf SCC*mec* lokalisiert ist. Dadurch ist die Synthese eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins (PBP), dem PBP2a möglich. Die Gene *mecI* und *mecRI* regulieren die Reaktion des *mecA* Gens auf Methicillin. Die Penicillinbindeproteine sind membrangebundene Enzyme, die die Transpeptidationsreaktion<sup>5</sup> katalysieren. PBP2a substituiert für andere Penicillinbindeproteine und besitzt eine geringe

---

<sup>4</sup> „...extrachromosomale DNA- oder RNA-Moleküle, die meist in Prokaryonten, aber auch Eukaryonten als unabhängig replizierende, ringförmig angeordnete Elemente vorliegen können u. auf denen best. Eigenschaften, die meist Selektionsvorteil bieten, codiert sind;...“ [Pschyrembel 2002]

<sup>5</sup> Ein Teil der Zellwandsynthese besteht aus dem Vorgang der Quervernetzung der Glykanketten. Diesen Vorgang nennt man Transpeptidation (weil Aminosäuren verknüpft werden). Penicillin inhibiert diesen und führt zu Lysis der Erreger, als Folge des osmotischen Drucks [Pschyrembel 2002].



# Hintergrund

---

Affinität gegen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika. PBP2a unterscheidet sich somit von den anderen Penicillinbindeproteinen dahingehend, dass seine aktive Seite die Bindung aller  $\beta$ -Laktame blockiert und die Transpeptidation fortgeführt wird. Die phänotypische Ausprägung der PBP2a basierten Methicillin-Resistenz hängt von zahlreichen Faktoren ab und kann sehr unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist bei MRSA eine Mehrfachresistenz gegen andere auf *Staphylokokken* wirksame Antibiotika verbreitet [vgl. Lowy 2003; Rohrer *et al.* 2003; RKI, Ratgeber 2003; Oberdisse *et al.* 2001, S. 651].

BORSA (borderline oxacillin-resistant *S. aureus*) sind *S. aureus*-Stämme, die phänotypisch einigen MRSA identisch sind. Jedoch wird bei diesen Stämmen die Resistenz gegen Methicillin vermutlich nicht durch das *mecA* Gen kodiert, sondern durch eine  $\beta$ -Laktamase vermittelt, die auch Methicillin hydrolysieren kann [Kresken *et al.* 2001].

Bei den Glykopeptid-intermediate *S. aureus* (GISA) handelt es sich um MRSA-Stämme, die neben ihrer Methicillin-Resistenz vermindert empfindlich gegen Glykopeptide<sup>6</sup> (z.B. Vancomycin) sind, welches die Therapiemöglichkeit erheblich eingeschränkt. Glücklicherweise kommen GISA in Deutschland bislang eher selten vor [RKI, Epid Bull 5/05].

Vancomycin-resistente *S. aureus* (VRSA) haben das Resistenz Gen von den Enterokokken transferiert [vgl. Lowy 2003]. Bislang wurden drei unabhängig voneinander entstandene Isolate mit Vancomycin-Resistenz in den USA nachgewiesen [Linde *et al.* 2005].

Resistenzen gegen mögliche Kombinationsantibiotika der Glykopeptide wie Rifampicin und Fusidinsäure sowie Resistenzen gegen Quinupristin/Dalfopristin und Linezolid wurden bisher in Deutschland ebenfalls eher selten festgestellt [RKI, Epid Bull 5/05].

## 2.2.3 Reservoir, Risikofaktoren, Infektionsweg

Für den Infektionserreger *S. aureus* gilt der Mensch als Hauptreservoir. Er tritt bei etwa 20% der Bevölkerung als ständiger Besiedler im Bereich der vorderen Nasenhöhle auf, etwa 60% sind intermittierend besiedelt. Eine Besiedlung durch MRSA ist ebenfalls möglich. Zuverlässige Zahlen zur MRSA-Prävalenz innerhalb der Gesamtbevölkerung liegen jedoch zurzeit nicht vor. Besiedelte Regionen sind vorzugsweise der vordere Nasenvorhof und das Perineum, seltener das Kolon, Rektum und die Vagina [vgl. Hahn 1999, S. 201; RKI, Ratgeber 2003; RKI, Epid Bull 5/05].

---

<sup>6</sup> Zellwandantibiotika, Wirkungsweise: Sie inhibieren eine Peptidseitenkette der Mureinsäure (Zellwandbestandteil).

## Hintergrund

---

Eine erhöhte MRSA-Trägerrate ist bei Personen festzustellen, die häufig gegenüber *S. aureus* exponiert sind wie beispielsweise im Gesundheitswesen tätige Personen. Auch Personen die an Hautschädigungen, wie zum Beispiel atopischer Dermatitis leiden, beziehungsweise bei denen regelmäßig eine Unterbrechung der Hautintegrität vorhanden ist, können eine erhöhte Trägerrate aufweisen. Darüber hinaus gehören Patienten mit großflächigen Wunden oder Tracheotomien, Dialysepatienten, Diabetiker und i.v. Drogenkonsumenten zu dem Personenkreis mit erhöhter Trägerrate [vgl. Hahn 1999, S. 201; RKI, Ratgeber 2003; RKI, Epid Bull 5/05].

Eine Infektion mit MRSA kann auf endogenem und exogenem Weg entstehen. Bei nasaler Trägerschaft des Keims kann sich der Erreger auf andere Bereiche der Haut (u.a. Hände, Axilla, Perinealregion) und Schleimhäute (z.B. Rachen) ausbreiten. Infektionen gehen häufig von intertriginösen Hautbereichen, Atemwegssekreten, Wundsekreten und bei Bakteriämien von Blut und medizinischen Geräten als Vehikel (device-Assoziation) aus [vgl. RKI, Ratgeber 2003].

Begünstigend für *S. aureus*-Infektionen können sich Diabetes mellitus und Dialysepflichtigkeit auswirken, da diese Patienten zu einer verminderten zellulären Abwehr neigen. Außerdem sind das Vorhandensein von Fremdkörpern (Plastikmaterialien wie Katheter oder Metall-Legierungen bei Gelenkersatz), Verletzungen der Haut, Immunsuppression oder bestimmte Infektionen (z.B. Influenza A Viren) Prädispositionsfaktoren [RKI, Ratgeber 2003].

Safdar *et al.* beschreiben in einer Metastudie die Gemeinsamkeiten der Risikofaktoren für nosokomiale Trägerschaft oder Infektion mit multiresistenten Erregern [Safdar N *et al.* 2002]. Die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigen die häufigsten Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion.

**Tabelle 1:** Risikofaktoren nosokomialer Erkrankungen

---

### **Risikofaktoren für MRSA und andere multiresistente nosokomiale Infektionserreger**

---

*antimikrobielle Therapie*

*Grunderkrankung:* z.B. Schwere der Erkrankung, Transplantation, verlängerte Liegedauer

*Verlegung* in eine andere medizinische Einrichtung

*invasive Maßnahmen:* z.B. Gefäßzugänge (ZVK, PVK)<sup>7</sup>, Urinkatheter, Intubation, Chirurgie

---

**Quelle:** Linde H *et al.* 2005, S. 583, nach Safdar N *et al.* 2002

---

<sup>7</sup> ZVK = zentraler Venenkatheter; PVK = peripherer Venenkatheter

## 2.2.4 Klinik

*S. aureus*-Infektionen können sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses beobachtet werden. Der Erreger verursacht ein breites Spektrum an Infektionskrankheiten, die sich in drei Gruppen einteilen lassen [vgl. Kramer *et al.* 2001, S93 ff; Hahn 1999, S. 203 ff]:

- Lokalinfectionen mit oberflächlich-eitrigem oder tief-invasivem Verlauf
- Sepsis
- toxin-vermittelte Erkrankungen

Die Inkubationszeit beträgt bei Intoxikationen nur wenige Stunden (ca. 2-6 h), bei Infektionen 4 bis 10 Tage. Bei besiedelten Personen kann die Krankheit auch Monate später entstehen. Eine Persistenz von *S. aureus* an Wund- und Operationsgebieten kann nach langer Latenz im Körper nach Monaten oder Jahren zu schweren Erkrankungen (z.B. Septikämien) führen [vgl. RKI, Ratgeber 2003].

Eine Ansteckungsgefahr besteht während der Dauer klinisch manifester Symptome. Aber auch klinisch gesunde Personen mit einer *Staphylokokken*-Besiedlung sind als infektiös einzustufen [vgl. RKI, Ratgeber 2003].

Vertiefend wird in diesem Kapitel auf die Bedeutung von *S. aureus* als Keim nosokomialer Infektionen eingegangen. Im folgenden werden nosokomiale Erkrankungen wie Pneumonie, Sepsis, postoperative Wundinfektion und Harnwegsinfektion dargestellt. Die wichtigsten Symptome und Befunde, die zu diesen Erkrankungen aufgezählt werden, sind nicht *S. aureus*-spezifisch, vielmehr bilden sie die generelle Symptomatik dieser vier Indikatorinfektionen ab. Neben den klassischen nosokomialen Infektionen wird auch auf die toxin-vermittelten *S. aureus*-Erkrankungen eingegangen. Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit, mit der MRSA an nosokomialen Infektionen beteiligt sind.

**Tabelle 2:** Art der nosokomialen MRSA-Infektionen, Deutschland 2003

Art der Infektion	Gesamt	Gesamt %
Sepsis	113	10,0
Pneumonie	198	17,6
Wundinfektion	726	64,4
Harnwegsinfektion	91	8,1
Gesamt	1128	

**Quelle:** RKI, Epid Bull 42/04, Daten des NRZ für Staphylokokken

Die **nosokomiale Sepsis** wird in primäre und sekundäre Sepsis unterteilt. Die primäre Sepsis entsteht häufig durch Katheterisierung der Patienten. Am risikobehaftetsten ist hier der

## Hintergrund

---

zentrale Venenkatheter. Die sekundäre Sepsis entsteht durch Eindringen des Erregers von einem anderen Infektionsort in die Blutbahn. Ausgangsinfektionen sind meist Pneumonien, Harnwegsinfektionen und postoperative Wundinfektionen. Wichtige Symptome und Befunde einer Sepsis können Fieber (gelegentlich auch Untertemperatur), katecholaminpflichtige (septische) Schockzustände (mit systolischem Blutdruckabfall und unter Umständen Nierenversagen mit Oligurie), eine Erhöhung laborchemischer Entzündungszeichen (CRP-Erhöhung, Leukozytose, PCT-Erhöhung) und der Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur sein. *S. aureus* nimmt in der Erregerverteilung der nosokomialen Sepsis eine Spitzenrolle ein. Hauptsächlich verursacht er die primäre Sepsis, Venenkathetersepsis und Wundinfektionssepsis [vgl. Kramer *et al.* 2001, S.271ff; BMG 2002, S. 48].

**Pneumonien** sind die am zweithäufigsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Sie werden häufig durch die patienteneigene oropharyngeale<sup>8</sup> Flora verursacht. Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie sind maschinelle Beatmung, Zustand nach Operation, Immunsuppression, chronische Atemwegserkrankungen sowie hohes Alter und ein schlechter körperlicher Allgemeinzustand. Auf eine Pneumonie können folgende Symptome und Befunde hindeuten: Fieber, Husten mit (eitrigem) Auswurf, ein reduzierter Allgemeinzustand, laborchemische Entzündungszeichen (Leukozytose, erhöhte BSG, CRP-Erhöhung), Verschlechterung der arteriellen Blutgase, Sekretveränderungen beim Absaugen, Nachweis von *S. aureus* im Sputum, Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavage, Bürstenabstrich oder Blut sowie typische Abhör- und Röntgenbefunde. *S. aureus* gehört neben anderen zu den häufigsten Erregern nosokomialer Pneumonien. Besonders bei beatmungsassoziierten Pneumonien spielt er eine wichtige Rolle [vgl. Kramer *et al.* 2001, S.268ff; BMG 2002, S. 48].

Die meisten **postoperativen Wundinfektionen** werden von *S. aureus* und anderen Koagulase-negativen *Staphylokokken* verursacht. Sie treten häufig nach Operationen im Bereich Oropharynx/Kiefer auf, sowie nach gynäkologischen Operationen und nach Operationen an Gefäßen oder Knochen. Wundinfektionen gehen häufig mit Fieber, einer überwärmten, geröteten, angeschwollenen oder schmerzhaften Wundumgebung, Eiterbildung aus der Wunde, laborchemischen Entzündungszeichen (Leukozytose, erhöhte BSG, CRP-Erhöhung) sowie einem *S. aureus*-Nachweis im Wundabstrich oder Wundsekret einher [vgl. Kramer *et al.* 2001, S.275ff; BMG 2002, S. 47].

---

<sup>8</sup> Mund und Rachen betreffend

## Hintergrund

---

**Harnwegsinfektionen** sind die am häufigsten auftretenden nosokomialen Infektionen. Nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen sind zu 80-90% Blasenkatheter-assoziiert. Durch die Katheterisierung kann es zu einer Keimeinschleppung kommen oder die Keime lagern sich während der Katheterliegedauer auf dem Material ab. Die wichtigsten Symptome und Befunde einer Harnwegsinfektion sind Fieber, eine gesteigerte, schmerzhafte Blasenentleerung, trüber Urin, Auffälligkeiten im Urinteststreifen (insbesondere Nachweis von Nitrit und Leukozyten) und ein Nachweis von  $10^5$  KBE/ml (Kolonie bildende Einheiten/ml). *S. aureus*, bzw. MRSA Infektionen spielen hierbei nur eine untergeordnete Rolle. Wie Tabelle 2 zeigt waren 2003 8% der nosokomialen MRSA Infektionen Harnwegsinfektionen [vgl. Kramer *et al.* 2001, S.273ff; BMG 2002, S. 47].

Zu den **toxinvermittelten Erkrankungen** gehören das „Staphylococcal Scaled Skin Syndrome“ (SSSS), das „Toxic Shock Syndrome“ (TSS) und die durch *Staphylokokken* bedingte Nahrungsmittelvergiftung [RKI, Ratgeber 2003].

Einige Stämme vermögen die exfoliativen Toxine zu bilden. Dadurch wird das Staphylococcal Scaled Skin Syndrome ausgelöst. Es äußert sich durch die unvermittelte Bildung eines generalisierten Erythems und Fieber. SSSS tritt häufig als Hospitalinfektion auf, wird aber sehr selten durch MRSA ausgelöst [RKI, Ratgeber 2003].

Das Toxic Shock Syndrome entsteht durch *S. aureus*-Stämme, die TSST-1 bilden. Es kann aber auch durch die Bildung von Enterotoxin B oder C ausgelöst werden. TSS tritt überwiegend als menstruelle Form in Zusammenhang mit Tampongebrauch auf. Es kann aber auch als Komplikation bei Frauen mit Diaphragma, im Wochenbett, mit infektiösem Abort sowie in der nicht geburtshilflichen, gynäkologischen Chirurgie auftreten. Weitere Ursachen können Hauterkrankungen, Verbrennungen, Insektenstiche, Varizella-Läsionen und chirurgischen Wunden sein. Das TSS äußert sich durch systemische Reaktionen wie Brechdurchfälle, hohes Fieber, Hautrötungen und –ablösungen und eine variabel ausgeprägte Sepsis. Ein epidemischer MRSA-Stamm, der TSST-1 bildet, wird überwiegend in Großbritannien beobachtet. In Deutschland traten bisher nur wenige TSS-Fälle auf, diese wurden durch einen MRSA-Stamm ausgelöst, der das Enterotoxin C bildet (Barnimer Epidemiestamm) [RKI, Ratgeber 2003].

Lebensmittelintoxikationen entstehen durch Enterotoxine, die in von *S. aureus* kontaminierten Nahrungsmitteln gebildet wurden. Als Symptome treten Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen und Durchfall auf. Die Erkrankung ist in den meisten Fällen selbstlimitierend und endet nach 8-24 Stunden [RKI, Ratgeber 2003].

### 2.2.5 Diagnostik

Der Nachweis beginnt mit der Isolierung des Erregers in der Kultur. Neben den Standardnährböden können auch Selektivagar (z.B. Nährmedien mit Cefoxitin oder Chromagarplatten –ORSAB-) verwendet werden, auf denen MRSA, aber nicht MSSA wachsen. Um die Spezies-Diagnose *S. aureus* und die Methicillin-Resistenz nachzuweisen gehört zur Routinediagnostik der Nachweis der Plasmakoagulase, eventuell die Austestung biochemischer Eigenschaften, der phänotypische Nachweis der Resistenz mittels Agardiffusion (Wirkstoff: Oxacillin, bzw. Cefoxitin, mit dem eine höhere Sensitivität erreicht werden kann; E-Test) und der Nachweis des PBP2a mittels Latexagglutination. Neben diesen phänotypischen Methoden stehen genotypische Verfahren zur Diagnostik (z.B. Nachweis des *mecA* Gens mittels Polymerase-Kettenreaktion, PCR) und zur Typisierung zur Verfügung [Linde 2005; RKI, Ratgeber 2003]. In dieser Arbeit wird im Verlauf auf die genotypischen Typisierungsmethoden mit besonderer Beachtung der *spa*-Typisierung eingegangen, da dieses Verfahren, neben standardmäßigen Diagnostikverfahren, zur Typisierung der Studienfälle verwendet wurde.

#### **Molekularbiologische Typisierung:**

Die molekularbiologische Typisierung der MRSA Stämme macht sich den Umstand zunutze, dass Bakterien-species zumeist in unterschiedlichen Klonen (Stämmen) auftreten. Die Species-Merkmale werden von den Keimen erfüllt, aber genomisch lassen sie sich anhand auftretenderer Polymorphismen<sup>9</sup> unterscheiden. Diese Unterscheidung von Klonen und klonal verwandten Gruppen ist für die Erkennung von Stämmen mit besonderer klinisch-epidemiologischer Bedeutung wichtig. Wenn mehrere Isolate unter Berücksichtigung möglicher epidemiologischer Zusammenhänge typisiert werden, lassen sich Infektionsketten sowohl im Krankenhaus als auch lokal, regional und national aufdecken. Um diese Infektionsketten und die Verbreitung von MRSA zu erkennen, sind standardisierte Methoden der molekularen Typisierung unerlässlich. Eine gute Möglichkeit dazu bietet die sequenzbasierte Typisierung, zum Beispiel für den variablen Bereich des Gens, welches Protein A codiert (*spa*) und auf die unter anderem im nächsten Abschnitt eingegangen wird. Die Informationen über die verschiedenen genetischen Typen lassen sich in Datenbanken hinterlegen. Somit wird ein intra- und interlaboratorielle Vergleich möglich [Witte 2001; RKI, Epid Bull 5/05].

---

<sup>9</sup> Polymorphismus= Existenz eines oder mehrerer Allele an einem oder vielen Genloci mit unterscheidbaren Phänotypen.

## Band-based Methods:

Referenzmethode der molekularbiologischen Typisierung ist die Analyse von *Sma*I-Makrorestriktionsmustern<sup>10</sup> mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE). Diese Methode hat eine hohe Trennschärfe (discriminatory power), ist aber aufwendig in der Durchführung und im interlaboratoriellen Vergleich der Ergebnisse [Witte 2001, Shopsisin *et al.* 1999].

## DNA sequence-based Methods:

- MLST, „multilocus-sequence-typing“: Die Multilokus-Sequenz-Typisierung erfasst Punktmutationen in ausgewählten House-keeping-Genen<sup>11</sup> und ermöglicht die Ableitung evolutionärer Beziehungen. Hierzu werden Nukleotid-Sequenzen interner Fragmente von sieben House-keeping-Genen zur Typisierung herangezogen. Die ausgewählten Gene sind über das gesamte Genom verteilt. Bei der Multilokus-Sequenz-Typisierung für MRSA werden die Gene *arcC* (carbamate kinase), *aroE* (shikimate dehydrogenase), *glpF* (glycerol kinase), *gmk* (guanylate kinase), *pta* (phosphate acetyltransferase), *tpi* (triosephosphate isomerase) und *yqiL* (acetyl coenzyme A acetyltransferase) analysiert. Die Kombinationen im Allel-Profil<sup>12</sup> der Gene entscheiden über den Sequenz-Typ (ST). Identische Profile erhalten gleiche ST-Codes, aktuell sind 614 MRSA-Sequenz-Typen in der Internet-Datenbank (<http://www.mlst.net/>, Juli 2005) verzeichnet [Enright *et al.* 2003; Department of Infectious Disease Epidemiology 2005; Feil *et al.* 2003; Witte 2001]
- *Spa*-Typisierung, *spa* = *S. aureus* Protein A: Bei der DNA-sequenzbasierten Protein-A-Typisierung werden die Stämme anhand eines Genorts typisiert (single-locus Sequence-Typing). Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die Repeat-Region (X-Region) des *spa*-Gens für die Typisierung von MRSA-Stämmen geeignet ist (Abbildung 3). Die X-Region des *spa*-Gens ist aufgrund von Punktmutationen und von Repeats, die wegfallen oder hinzukommen, hoch polymorph. Sie setzt sich aus einer unterschiedlichen Anzahl Repeats (3-15) mit einer Sequenz von 24 Basen (gelegentlich auch 21 oder 27 Basen) zusammen. Bei der *spa*-Typisierung werden die Polymorphismen der X-Region des *spa*-Gens nachgewiesen. Jedes neu nachgewiesene Repeat bekommt einen numerischen Code (z.B. r002) und jede Repeat-Abfolge enthält eine spezifische Identifikationsnummer, *spa*-Typ genannt (z.B. t001) [Frenay *et al.* 1996; Harmsen *et al.* 2003; Shopsisin *et al.* 1999].

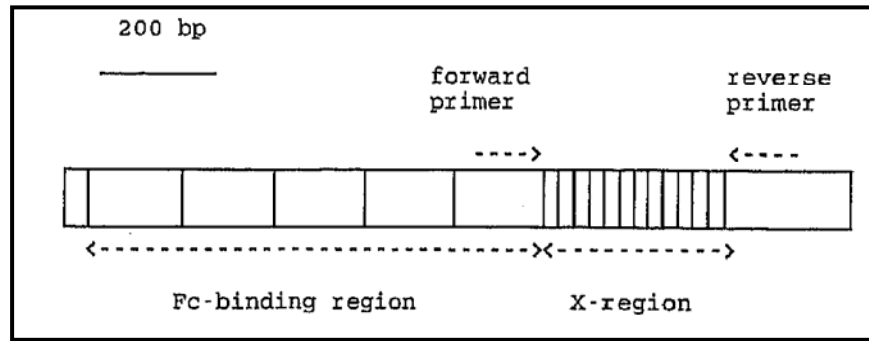
---

<sup>10</sup> Die DNA wird mittels "selten schneidender" Restriktionsendonukleasen zerlegt.

<sup>11</sup> House-keeping Gene werden für die Aufrechterhaltung der normalen Zellfunktionen benötigt.

<sup>12</sup> Allel= Eine oder mehr alternative Formen eines Gens am selben Genlocus

# Hintergrund



**Abbildung 3:** *spa*-Gen, Protein A

5 Repeats befinden sich in der Fc-Bindestück-Region, 12 in der X-Region.  
Forward- und Reverse Primer grenzen die zu analysierende X-Region ein.

**Quelle:** Frenay *et al.* 1996

Frenay *et al.* haben die Stabilität der X-Region untersucht. Sie konnten bei mehrfach entnommenen Proben von gleichen Patienten keine Veränderungen in der X-Region der Isolate nachweisen. Die X-Region zeigt sich als geeignet, um zwischen verschiedenen Klonen zu unterscheiden. Die Trennschärfe der Methode wird in der Literatur als annähernd so hoch wie die der PFGE-Methode beschrieben [Shopsin *et al.* 1999; Frenay *et al.* 1996; Harmsen *et al.* 2003].

Zur Bestimmung der *spa*-Typen wird die DNA aus dem Untersuchungsmaterial extrahiert. Die X-Region des *spa*-Gens wird mit Hilfe von Primern<sup>13</sup> an zwei Punkten (5' und 3' Ende) markiert und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt. Das PCR-Produkt wird aufgereinigt um störende DNA-Reste oder Oligonukleotide zu entfernen und anschließend der DNA-Sequenzierung zugeführt. Die Bestimmung der DNA-Sequenz, also der Nukleotid-Abfolge der X-Region, wird automatisiert durchgeführt (z.B. mit Hilfe des ABI Prism 3100 Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA)). Harmsen *et al.* haben eine Software (Ridom StaphType, Ridom GmbH Würzburg) entwickelt, die die Auswertung der Sequenzen unterstützt und die numerischen Codes für die Repeats sowie die Identifikationsnummer für die Repeat-Abfolge (*spa*-types) vergibt. Die Vergabe der Identifikationsmerkmale erfolgt per Abgleich mit einer via Internet erreichbaren Datenbank, dem SpaServer. Dadurch ist gesichert, dass gleiche Profile identische Codes, beziehungsweise neue Profile neue Codes erhalten. Auf dem SpaServer sind zurzeit 887 *spa*-Typen und 82 verschiedene Repeats registriert (<http://www.ridom.de/spaserver/>, Juli, 2005) [Harmsen *et al.* 2003].

<sup>13</sup> Der Primer ist eine Spiegelbildkopie eines charakteristischen Abschnitts aus der nachzuweisenden DNA-Sequenz.



### 2.2.6 Therapie

Bei Infektionen mit MRSA sollten prinzipiell keine  $\beta$ -Laktamantibiotika verwendet werden, da diese aufgrund der Methicillin Resistenz der Keime unwirksam sind. Antibiotika der Wahl sind Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin). Um eine bessere Bakterizidie und eine verbesserte antimikrobielle Aktivität in pharmakologisch schwer zu erreichenden Kompartimenten (z.B. Lungengewebe, Sekrete des Respirationstraktes, Knochengewebe) zu erlangen, sollten die Glykopeptide in Kombination mit Substanzen guter Bakterizidie und guter Gewebspenetration gegeben werden. Je nach Resistenzmuster können Rifampicin, Fusidinsäure, Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxacol und Chinolone Kombinationspartner sein. Alternativ zu den Glykopeptiden werden Substanzen wie Linezolid, Quinopristin/Dalfopristin oder Daptomycin verwandt [Linde 2005, RKI, Epid Bull 5/05].

Zur Dekolonisierung von MRSA Trägern wird bei nasaler Kolonisation die Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe als Standardverfahren eingesetzt. Empfohlen wird die Salbe zwei bis drei mal täglich über fünf Tage anzuwenden. Darüber hinaus sind bei Besiedlung der Haut zusätzlich Ganzkörperwaschungen mit antiseptischen Seifen und Mundspülungen mit antiseptischen Lösungen zu empfehlen [RKI, Ratgeber 2003; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 1999].

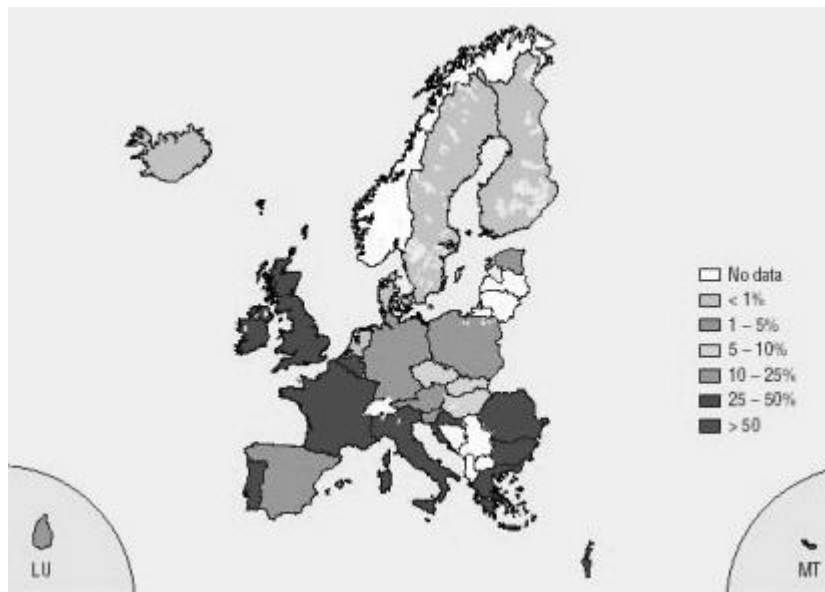
### 2.3 Epidemiologie der MRSA

Seit dem ersten Auftreten im Jahr 1963 ist die Häufigkeit von MRSA weltweit angestiegen. MRSA-Infektionen treten überwiegend mit nosokomialen Hintergrund auf. Die MRSA-Prävalenz drückt den Anteil der MRSA-Isolate unter allen im Krankenhaus identifizierten *S. aureus*-Isolaten aus. Die MRSA-Prävalenz zeigt in Europa eine starke geografische Variation. Abbildung 4 zeigt einen Nord-Süd-Gradient mit niedrigen Prävalenzraten im nördlichen Europa und hohen Prävalenzraten im Süden sowie in Großbritannien und Irland [EARSS 2002]. Im internationalen Vergleich zeigen auch die USA und Japan hohe Prävalenzraten (>50%).

Tiemersma *et al.* konnten eine signifikante Zunahme an berichteten MRSA-Fällen zwischen 1999 und 2002 für Belgien (22%-27%), Deutschland (9%-19%), die Niederlande (0,4%-1%), Irland (39%-45%) und Großbritannien (31%-45%) feststellen. Darüber hinaus zeigten die Daten für Deutschland eine starke regionale Varianz [Tiemersma *et al.* 2004]. Die Schwankung der Prävalenz zwischen deutschen Krankenhäusern sowie zwischen

## Hintergrund

verschiedenen Risikobereichen innerhalb eines Krankenhauses kann zwischen 0%-35% liegen, in Einzelfällen beträgt sie sogar bis 60%. Diese Varianz der MRSA-Belastung kann durch unterschiedlich häufige Anwendung expositioneller Faktoren<sup>14</sup> in verschiedenen Krankenhausklassen oder auf den Stationen entstehen. Universitätskrankenhäuser, intensivmedizinische Bereiche und chirurgische Intensivstationen stehen diesbezüglich im Vordergrund. Auch das Vorhandensein von Hygienerichtlinien und deren Umsetzung sowie die Antibiotika Vergabepraxis wirken sich auf die Prävalenz aus [Tiemersma *et al.* 2004; RKI, Epid Bull 5/05; RKI, Ratgeber 2003].



**Abbildung 4:** Verteilung der MRSA-Isolate in Europa, 2002

**Quelle:** European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) 2002

Seit Ende der achtziger Jahre ist in Mitteleuropa das Auftreten epidemischer MRSA (EMRSA) bekannt. MRSA haben die Neigung sich epidemisch zu verbreiten. Diese Eigenschaft der Ausbreitungsfähigkeit wird auch epidemische Virulenz genannt [vgl. RKI 2003]. EMRSA-Stämme werden durch Verlegung oder Aufnahme von stationären Patienten, die mit EMRSA kolonisiert oder infiziert sind, überregional verbreitet. Einige Stämme haben eine europaweite und zum Teil auch weltweite Verbreitung. Die EMRSA-Stämme unterscheiden sich im SCC*mec*-Element, in den Resistenzphänotypen sowie in den Resistenz-Genen und lassen sich durch molekularbiologische Typisierung identifizieren. Sie werden nach dem Ort ihres ersten Auftretens benannt und sind mit einer international einheitlichen genotypischen Kennziffer anhand der Multilokus-Sequenz-Typisierung (ST...) versehen [vgl. RKI, Epid Bull 27/02]. Im Epidemiologischen Bulletin 42/2004 werden sechs, für

<sup>14</sup> Gefäßzugänge (zentral, peripher), Beatmung, Harndrainagen

## Hintergrund

Deutschland relevante Epidemie-Stämme aufgeführt. Diese Stämme sind in Tabelle 3 mit den jeweiligen Prävalenzraten in deutschen Krankenhäusern aus 2002 und 2003 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Dynamik des Auftretens epidemischer MRSA, Deutschland 2002, 2003

Gruppierung entsprechend der molekularen Charakterisierung	Prävalenz der Stämme in deutschen Krankenhäusern	
	2002	2003
Norddeutscher Epidemiestamm ST247	0,4%	0,1%
Süddeutscher Epidemiestamm ST228	15,2%	13,8%
Hannoverscher Epidemiestamm ST254	0,7%	0,5%
Rhein-Hessen Epidemiestamm ST5	23,0%	24,5%
Berliner Epidemiestamm ST45	18,2%	13,8%
Barnim Epidemiestamm ST22	28,0%	29,0%

**Quelle:** RKI, Epid Bull 42/04, Daten des NRZ für Staphylokokken

Das Vorkommen von MRSA außerhalb von Krankenhäusern wurde in den letzten Jahren mehrfach analysiert. Einige Studien aus den letzten fünf Jahren zeigen eine MRSA-Trägerrate von 1-3% unter den Bewohnern deutscher Alten- und Pflegeheime. Bei der Analyse der MRSA-Trägerrate in der Bevölkerung (ohne Krankenhaus-Bezug) muss zwischen Betroffenen mit und ohne krankenhausessoziiertem Risikofaktor unterschieden werden. Eine Studie aus dem Jahr 2003 zeigt von 632 untersuchten Patienten ambulanter Facharztpraxen acht Betroffenen mit MRSA Trägerstatus. Sieben davon wiesen einen krankenhausessoziierten Risikofaktor auf. Die MRSA-Stämme mit denen diese Patienten besiedelt waren, waren verbreitete nosokomiale Epidemiestämme der Region [vgl. RKI, Epid Bull 5/05].

Infektionen, die durch „community acquired MRSA“ (cMRSA) verursacht werden, sind Infektionen, die streng genommen völlig unabhängig von Krankenhäusern auftreten. Bei den Patienten fehlen Risikofaktoren wie ein vorheriger Krankenhausaufenthalt, eine schwere Grunderkrankung oder eine vorliegende Behandlung mit Antibiotika. In den USA wurden erstmals cMRSA Infektionen beschrieben. Sie traten im Zusammenhang mit tiefliegenden Hautinfektionen auf. Neben der Methicillin-Resistenz besitzen cMRSA den zusätzlichen Virulenzfaktor Panton-Valentin-Leukozidin (PV-Leukozidin)<sup>15</sup>. PV-Leukozidin ist auf dem *lukS-lukF*-Gen kodiert. cMRSA kennzeichnen sich durch ein bestimmtes, kurzes *SCCmec*-Element aus. Sie sind gegen Oxacillin resistent und besitzen darüber hinaus nur wenige zusätzliche Resistenzeigenschaften. Der erste cMRSA-Fall in Deutschland trat im Jahr 2003

<sup>15</sup> Panton-Valentin-Leukozidin ist ein Leukozidin, das oft mit Stämmen aus tiefgehenden Hautinfektionen und mit nekrotisierender Pneumonie assoziiert ist [RKI 2003].

auf. Im Epidemiologischen Bulletin 5/2004 werden bis dato 23 cMRSA-Fälle beschrieben, die einem einheitlichen MLST-Typ (ST80) und *spa*-Typ (t044) entsprechen und sich von den in Deutschland nosokomial verbreiteten EMRSA unterscheiden [vgl. RKI, Epid Bull 5/04].

### **2.4 Präventionsmaßnahmen gegen die Weiterverbreitung von MRSA**

Wie die niedrigen MRSA-Prävalenzraten aus den Niederlanden und einigen skandinavischen Ländern zeigen, ist durch konsequentes Eingangs-Screening, Schutzisolierung von Risikopatienten, strikten Hygienemaßnahmen und durch eine Restriktionspolitik im Gebrauch von Antibiotika in Klinik und Praxis eine MRSA-Prävalenz unter einem Prozent erreichbar [vgl. WIP 2003]. Das RKI benennt im Epidemiologischen Bulletin 5/05 vier Säulen, die die grundlegenden Strategien zur Prävention gegen die Weiterverbreitung von MRSA darstellen [RKI, Epid Bull 5/05]:

- Identifizierung, Erfassung und Bewertung von MRSA (Screening sowie Surveillance gemäß § 23 IfSG),
- strikte Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen,
- Sanierung von MRSA-Trägern und
- kontrollierter Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung eines die Verbreitung von MRSA fördernden Selektionsdrucks.

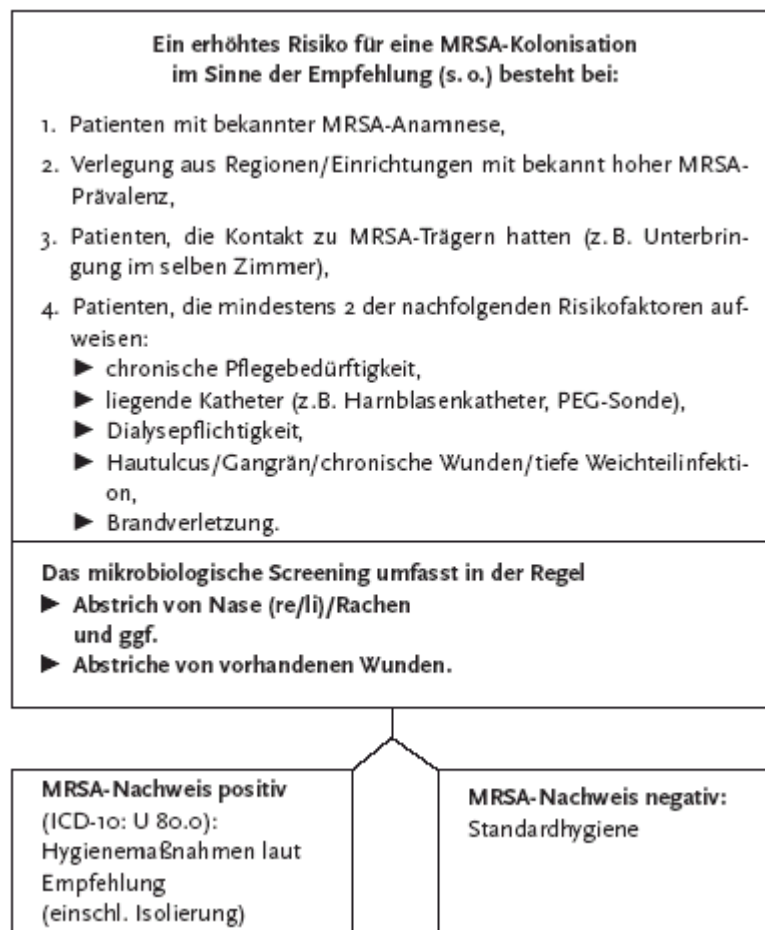
#### **MRSA Screening in Deutschland**

Umfang und Laborrichtlinien für ein primäres MRSA-Screening vor oder bei Aufnahme in ein Krankenhaus sind in Deutschland durch die RKI-Richtlinie von 1999 geregelt. Diese Richtlinie wurde von der *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI*<sup>16</sup> im Epidemiologischen Bulletin 46/2004 verdeutlicht und ergänzt. Abbildung 5 zeigt den empfohlenen Screening-Ablauf und die Patientenfaktoren, bei denen ein Abstrichscreening empfohlen wird, um mit MRSA kolonisierte oder infizierte Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren und somit einer Ausbreitung von MRSA im Krankenhaus entgegenzuwirken [Kipp *et al.* 2004; Kramer *et al.* 2005; RKI Epid Bull 46/04].

---

<sup>16</sup> Die Kommission gibt Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen (betrieblich-organisatorische Empfehlungen, Empfehlungen zu baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene, zum Hygiene-Management sowie zu Methoden zur Erkennung, Erfassung, Bewertung und gezielten Kontrolle nosokomialer Infektionen).

# Hintergrund



**Abbildung 5:** Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen

**Quelle:** RKI Epid Bull 46/04

## Hygienemaßnahmen bei MRSA Trägerstatus oder MRSA Infektion:

Die empfohlenen Hygienemaßnahmen für den Umgang mit MRSA infizierten oder kolonisierten Patienten sind in der RKI Richtlinie von 1999 zusammengefasst. Eine gleiche Vorgehensweise sollte auch bei Risikopatienten (Abbildung 5), deren MRSA-Status noch nicht bekannt ist, angewandt werden. Die Hygienemaßnahmen setzen sich aus folgenden Komponenten zusammen [Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 1999]:

- **Information:**

Patienten, Personal und Besucher sollten bezüglich des Umgangs mit MRSA kolonisierten oder infizierten Patienten informiert und aufgeklärt werden.

## Hintergrund

---

- Isolierung:

Mit MRSA kolonisierte oder infizierte Patienten müssen räumlich von anderen Patienten getrennt werden. Die Isolationszimmer sollten eine eigene Nasszelle sowie einen Vorraum mit Schleusenfunktion aufweisen. Eine Isolierung mit anderen MRSA-Patienten ist möglich (Kohortenisolierung).

- Schutz vor Kontamination:

Die Regeln der Handhygiene, auch beim Tragen von Einmalhandschuhen, sind einzuhalten. Einmalhandschuhe sind vor dem Betreten des Patientenzimmers anzulegen und beim Verlassen des Zimmers im Patientenzimmer oder im Vorraum zu entsorgen.

Beim Betreten des Isolationszimmers sind ein Schutzkittel sowie ein Mund-Nasen-Schutz anzulegen. Schutzkittel, die nur für den Umgang mit MRSA-Patienten reserviert sind, sollen im Zimmer oder Vorraum bereitliegen und angezogen werden und spätestens nach Schichtende in geeigneten Wäschesäcken entsorgt werden. Der Mund-Nasen-Schutz ist beim Verlassen des Zimmers im Patientenzimmer oder im Vorraum als Abfall zu entsorgen.

- Desinfektion:

Alle patientennahen Flächen sollten routinemäßig täglich desinfiziert werden. Diagnostikwerkzeuge wie Stethoskope und Thermometer sind patientenbezogen zu benutzen und nach Gebrauch zu desinfizieren. Alle Textilien oder Körperpflegeutensilien des Patienten, die mit der Haut in Berührung kommen, sind zu entsorgen oder zu desinfizieren.

- Transport und Verlegung:

Transport und Verlegung innerhalb und außerhalb der Klinik ist auf dringend indizierte Fälle zu beschränken.

- Sanierung:

Angaben zur Medikation sind im Kapitel 1.2.6 zu finden. Neben der Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe und antiseptischen Substanzen sollte zur Verhinderung von Rekolonisationen während der Sanierungsmaßnahmen ein täglicher Wechsel aller Textilien mit Hautkontakt durchgeführt werden. Persönliche Gegenstände sind im Patientenzimmer zu belassen und regelmäßig zu desinfizieren oder auszutauschen.

MRSA-Träger unter dem Personal sollten bis zum Nachweis der erfolgreichen Sanierung keine Patienten behandeln und pflegen. Zur Erfolgskontrolle der Sanierung sind frühestens drei Tage nach Abschluss der Behandlung entsprechenden Kontrollabstriche vorzunehmen. Erfolgt kein Erregernachweis, kann die Tätigkeit in der direkten Patientenbetreuung wieder aufgenommen werden. Weitere Kontrollabstriche sollten im Abstand von zehn Tagen, einem Monat und drei Monate nach Therapieende durchgeführt werden.

### **Antibiotikakontrolle**

Studien belegen, dass etwa ein Drittel aller Krankenhauspatienten antibiotisch behandelt werden. Ein großer Teil dieser Behandlungen ist unnötig. Die starke Verbreitung der antibiotischen Behandlung, das Verabreichen von Breitband-Antibiotika sowie Fehler in der Darreichung (Behandlungsdauer, -dosis) garantieren, dass Keime mit Resistenzmechanismen einen selektiven Vorteil besitzen um zu überleben, sich zu vermehren und auszubreiten. Dadurch steigt die Gefahr, dass multiresistente Erreger wie MRSA ihr Resistenzspektrum erweitern und die Therapie weiter erschwert wird. Da jedoch ein Verzicht auf Antibiotika nicht möglich ist, ist ein gewisser Selektionsdruck unvermeidbar. Zur Eindämmung der Resistenzentwicklung ist deshalb eine Kontrolle der Antibiotika-Vergabepaxis sinnvoll, die den Selektionsdruck auf ein tolerierbares Minimum reduziert. Bei der „RKI-Fachtagung zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA“ wurde die Etablierung einer Arzneimittelkommission angeregt. Die Kommission sollte Antibiotika-Leitlinien auf der Basis der lokalen Resistenzsituation erstellen und diese kommunizieren. Weiterhin sollte sie den Antibiotikaverbrauch transparent machen und fachkundige konsiliarische Beratung zum Antibiotikaeinsatz in Risikobereichen anbieten [Muto *et al.* 2003; RKI, Epid Bull 5/05; Kipp *et al.* 2004].

## **2.5 Surveillance nosokomialer Infektionen**

Die epidemiologische Surveillance kann als Grundlage der Prävention und Bekämpfung von Infektionskrankheiten dienen. Langmuir definierte 1963 Surveillance als

*„... fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation der Gesundheitsdaten, die für das Planen, die Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig sind. Dazu gehört die aktuelle Übermittlung der Daten an diejenigen, die diese Informationen benötigen.“* [BMG 2002, S. 9]

Das *Nationale Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen* (NRZ) definiert die Besonderheiten der Surveillance von nosokomialen Infektionen folgenderweise [BMG 2002, S. 9]:

*„Mit der Surveillance von nosokomialen Infektionen können Hinweise auf mögliche Infektionsprobleme im Krankenhaus gewonnen werden. Sie ist ein Messinstrument zur Bestimmung von nosokomialen Infektionsraten und somit ein wichtiger Bestandteil des internen Qualitätsmanagements eines Krankenhauses. Gleichzeitig können mit der Surveillance Infektionspräventionsstrategien evaluiert werden. Durch die Surveillance von nosokomialen Infektionen werden zwar einerseits Kosten verursacht, die aber andererseits durch die Reduktion von nosokomialen Infektionen wieder kompensiert werden.“*

Zusammenfassend dient die Surveillance als Messinstrument zur Bestimmung der Infektionsraten im Krankenhaus und zur Evaluation der Infektionspräventionsstrategien (z.B. der Hygienestandards). Darüber hinaus wird durch die Surveillance das Problembewusstsein für nosokomiale Infektionen beim Krankenhauspersonal geschärft. Durch die routinemäßige Rückmeldung der Infektionsraten kann die Motivation zu infektionspräventiver Arbeit beim Personal erhöht werden [BMG 2002].

### **2.5.1 Surveillance anhand des nationalen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS)**

Das NRZ unterhält das deutsche „Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“ (KISS). Neben dem Ausbau, der Optimierung und Pflege der KISS-Module ist es Aufgabe des NRZ, neue KISS-Module aufzubauen, Krankenhäuser bei der Anwendung der KISS-Methoden zu beraten und zu schulen sowie Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen zur Surveillance von nosokomialen Infektionen und zur Interpretation von Surveillance-Daten anzubieten. Darüber hinaus unterstützt das NRZ Krankenhäuser bei der Aufklärung von nosokomialen Ausbrüchen und es arbeitet in europäischen Projekten wie HELICS (Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance) mit [NRZ 2005].

1997 hat das NRZ begonnen, die nationale Referenzdatenbank für nosokomiale Infektionen aufzubauen. Modell für die deutsche Referenzdatenbank war das „National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)“ der USA. Die KISS-Methodik erfasst die Daten nicht krankenhausesweit, sondern konzentriert sich auf besondere Risikobereiche innerhalb eines Krankenhauses. In den Risikobereichen werden Indikatorinfektionen erfasst. Die Risikobereiche bilden sich durch folgende KISS-Module ab [NRZ 2005]:



## Hintergrund

---

- ITS-KISS: Modul für Patienten auf Intensivstationen
- OP-KISS: Modul für operierte Patienten
- NEO-KISS: Modul für Frühgeborene auf neonatologischen Intensivstationen
- ONKO-KISS: Modul für Patienten nach Knochenmarktransplantation
- AMBU-KISS: Modul für ambulant operierte Patienten
- DEVICE-KISS: Modul für Patienten mit Zentral-Venen-Katheter, Harnwegkatheter oder maschineller Beatmung auf Nicht-Intensivstationen
- MRSA-KISS: Modul für Methicillin-resistente Staphylococcus aureus

Zur Erstellung der Referenzdatenbank werden die infektionsrelevanten Daten von den beteiligten Krankenhäusern und Stationen anhand einheitlicher Methoden und fester Diagnose-Definitionen gesammelt. Aus diesen Daten werden regelmäßig zusammengefasste und anonymisierte Referenzdaten generiert, wobei unterschiedliche Risikofaktoren und Patientenzusammensetzungen der Stationen und Abteilungen durch Standardisierungs- und Stratifizierungsverfahren in der Analyse der Daten berücksichtigt werden. [NRZ 2005].

Aufgrund des Schwerpunkts der Diplomarbeit wird nur auf das Modul MRSA-KISS gesondert eingegangen. In dem Modul MRSA-KISS werden alle MRSA-Fälle des gesamten Krankenhauses erfasst. Die Daten werden anhand eines festgelegten Protokolls erhoben, wobei nur stationäre und keine ambulanten Fälle (z.B. Dialysepatienten) erfasst werden. Differenziert wird zwischen Kolonisation und Infektion mit MRSA. Die gesammelten Daten werden einmal pro Jahr für das vergangene Kalenderjahr zusammengefasst und an das NRZ übermittelt. Das NRZ wertet die Daten aus, stratifiziert sie nach Art des Patientenkollektivs und erstellt die Referenzdaten (Tabelle 4 und Tabelle 5). Die Referenzdaten bieten den teilnehmenden Krankenhäusern eine Orientierungsmöglichkeit. Sie können ihre krankenhausinternen Infektionsraten mit denen der Referenzdaten vergleichen [NRZ 2005].

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Referenzdaten, welche die gesamten MRSA-Fälle des Jahres 2003 aus den am KISS teilnehmenden Krankenhäusern darstellt. Die Anzahl der stationären MRSA-Patiententage entspricht der Anzahl von Tagen, an denen Patienten mit MRSA-Befund im Krankenhaus behandelt wurden. Mitgebrachte Fälle sind solche, die schon bei Aufnahme bekannt sind oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme diagnostiziert werden.

# Hintergrund

**Tabelle 4:** Patiententage und MRSA-Fälle, KISS Krankenhäuser, 2003

	Alle Krankenhäuser		Krankenhäuser, die Patiententage und stationäre MRSA-Patiententage übermittelten	
Anzahl Krankenhäuser :	59		32	
Anzahl Beobachtungsjahre:	1		1	
Anzahl Patienten:	-		-	
Anzahl Patiententage:	7.445.130		3.732.667	
Anzahl stationärer MRSA-Patiententage:	-		35.215	
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
MRSA-Fälle gesamt	3.528		1.790	
Mitgebrachte Fälle	1.836	52,04	990	55,31
Kolonisation	1.121	31,77	612	34,19
Infektion	715	20,27	378	21,12
Nosokomiale Fälle	1.692	47,96	800	44,69
Kolonisation	884	25,06	392	21,90
Infektion	808	22,90	408	22,79
durchschnittliche Anzahl MRSA-Tage eines MRSA-Falles		-		19,67

**Quelle:** NRZ 2005, Referenzdaten des NRZ, Berechnungszeitraum 2003, Erstellungsdatum 31.8.2004

Tabelle 5 zeigt die Referenz-MRSA-Raten. Es werden vier Raten unterschieden [NRZ 2004]:

- Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Fälle:

Sie stellt die nosokomiale Ausbreitung von MRSA dar.

- MRSA-Prävalenz bei Aufnahme:

Diese Maßzahl charakterisiert die MRSA-Belastung eines Krankenhauses durch Import. Die Rate konnte für 2003 nicht ermittelt werden, da die Anzahl der aufgenommenen Patienten nicht erhoben wurde. Das NRZ hat sich der Anzahl der aufgenommenen Patienten jedoch genähert, indem eine mittlere Liegedauer von neun Tagen je Patient angenommen wurde. Aus dieser Annahme und den angegebenen Patiententagen konnte ein Referenz-Mittelwert von 0,22 pro 100 Patienten ermittelt werden.

- mittlere tägliche MRSA-Prävalenz:

Diese Maßzahl drückt den Kolonisationsdruck aus, der pro Tag auf dem Krankenhaus lastet. Sie beschreibt das mittlere Risiko für andere Patienten einen MRSA zu erwerben.

# Hintergrund

- **MRSA-Tage-assoziierte nosokomiale MRSA-Rate**

Diese Rate beschreibt die Häufigkeit nosokomialer MRSA-Fälle, standardisiert nach dem Kolonisationsdruck im Krankenhaus. Mit dieser Maßzahl wird berücksichtigt, ob z.B. aufgrund einer hohen Aufnahme von MRSA-Patienten ein größeres Infektionsrisiko für andere Patienten besteht.

Die Angabe der Perzentile (Q1, Median, Q3) ist für einen Vergleich der eigenen Infektionsraten mit den Referenzdaten hilfreich. Ist beispielsweise die Infektionsrate eines Krankenhauses größer als Q3 (3. Quartil oder 75. Perzentil), weist sie mehr Infektionen auf als 75% der Referenz-Krankenhäuser. In diesem Fall sollten die Infektionspräventionsmaßnahmen des Krankenhauses intensiviert werden.

**Tabelle 5:** Verteilung der MRSA-Raten, KISS Krankenhäuser, 2003

<b>Bezeichnung</b>	<b>Berechnung</b>	<b>KRH<sup>1</sup></b>	<b>MW<sup>2</sup></b>	<b>Q1</b>	<b>Median</b>	<b>Q3</b>
Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Fälle	Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage	59	0,23	0,07	0,17	0,27
MRSA-Prävalenz bei Aufnahme	Anzahl mitgebrachter MRSA-Fälle pro 100 Patiententage	0	-	-	-	-
Mittlere tägliche MRSA-Prävalenz	Anzahl stationärer MRSA-Patiententage pro 100 Patiententage	32	0,94	0,3	0,63	1,01
MRSA-Tage-assoziierte nosokomiale MRSA-Rate	Anzahl nosokomialer MRSA-Fälle pro 1000 stationärer MRSA-Patiententage	32	22,72	15,72	22,77	30,57

<sup>1</sup> Anzahl der Krankenhäuser die hierfür Daten übermittelt haben

<sup>2</sup> gepoolter arithmetischer Mittelwert

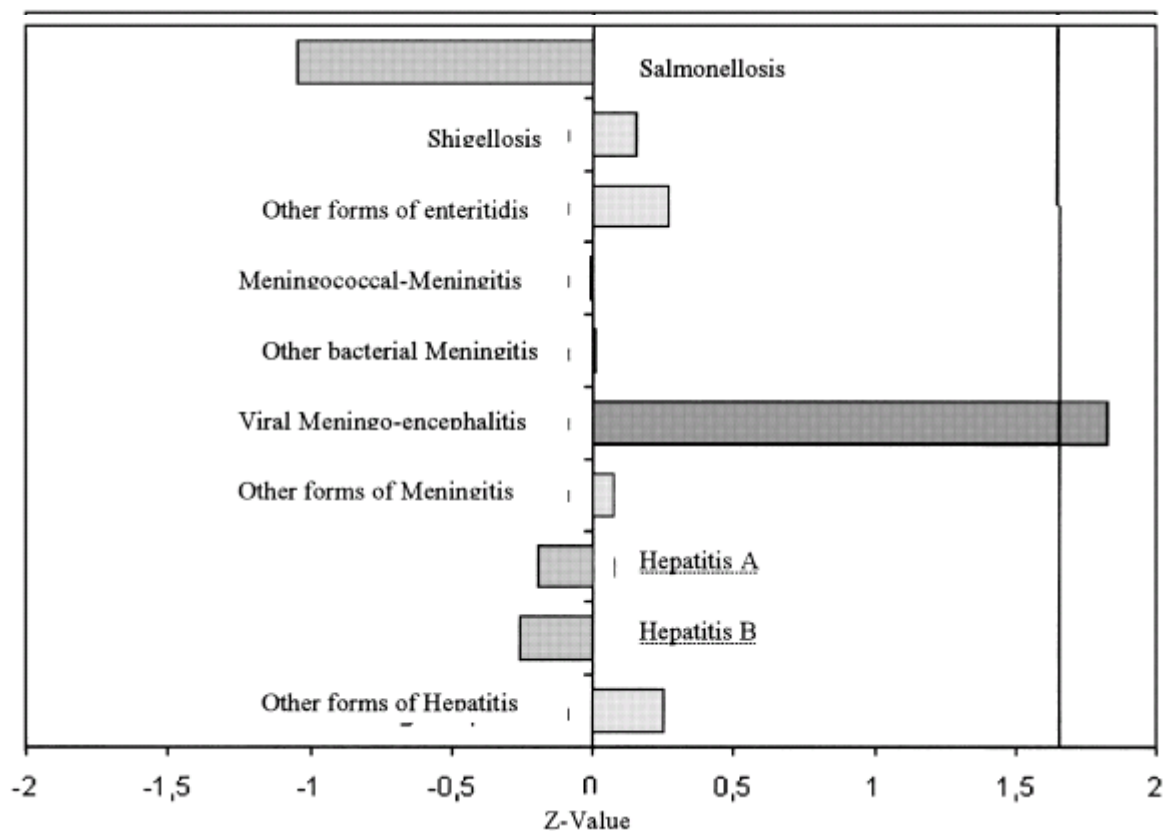
**Quelle:** NRZ 2005, Referenzdaten des NRZ, Berechnungszeitraum 2003, Erstellungsdatum 31.8.2004

## 2.5.2 Surveillance anhand eines Early Warning Systems

Frühwarnsysteme zur Surveillance von Infektionskrankheiten sollen Häufungen (Cluster) von Krankheiten zu einem frühen Zeitpunkt aufdecken, damit durch eine adäquate Intervention eine weitere Ausbreitung der Krankheit verhindert werden kann. Definitionsgemäß sind Cluster oder Ausbrüche eine Anzahl von Fällen einer Erkrankung, die die zu erwartenden Werte überschreitet. Für ein Frühwarnsystem ist es notwendig eine „Baseline“ zu definieren, welche die Grenze zwischen normalem Auftreten von Fällen und gehäufterem Auftreten von Fällen anzeigt [vgl. Rissland *et al.* 2003; Farrington *et al.* 1998].

## Hintergrund

Beispielhaft möchte ich das „Infektionskrankheiten-Barometer“ des *Landesinstituts für den öffentlichen Gesundheitsdienst (LÖGD)* aus Nordrhein-Westfalen vorstellen. Dieses Frühwarnsystem gibt eine wöchentliche Übersicht über die zusammengefassten Meldedaten der meldepflichtigen Erkrankungen der letzten vier Wochen. Die Meldedaten, welche von Ärzten und Laboratorien geliefert werden, werden im LÖGD zusammengeführt und mit den Erwartungswerten verglichen. Die Erwartungswerte werden aus den Daten vergleichbarer Zeiteinheiten der vergangenen fünf Jahre generiert. Die Form der Auswertung basiert auf einem statistischen Verfahren, dem Z-Wert, welcher im Kapitel Methodik weiter erläutert wird. Das aktuelle Infektionsgeschehen wird grafisch in Form eines Barometers visualisiert (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Infektionskrankheiten-Barometer Nordrhein-Westfalen, März 2000

**Quelle:** Reintjes *et al.* 2001

Wird der Erwartungswert unterschritten, so kommt es zu einem Ausschlag der Balken nach links – es ist keine weitere Intervention nötig. Ein erhöhter Wert wird durch einen Ausschlag der Balken nach rechts angezeigt. Handelt es sich dabei um eine signifikante Erhöhung, so wird dies grafisch durch einen dunkel gefärbten Balken, wie im Beispiel für die virale Meningo-Enzephalitis, angezeigt. In diesem Fall ist die Abweichung vom Erwartungswerte so groß, dass sie statistisch nicht allein auf eine Zufallshäufung zurückzuführen ist. Dieses Signal sollte abgesichert werden, wozu auch Informationen zur zeitlichen und räumlichen

## Hintergrund

---

Verteilung der Fallzahlen nötig sind. Sprechen alle Faktoren für eine Häufung von Fällen sollten geeignete Bekämpfungsmaßnahmen eingesetzt werden, um ein weiteres Ausbreiten der Erkrankung zu verhindern [vgl. Rissland *et al.* 2003; Reintjes *et al.* 2001].

Diese Diplomarbeit untersucht, ob ein krankenhausinternes Frühwarnsystem, welches mit eigenen mikrobiologischen Daten arbeitet, zuverlässige Hinweise auf Infektionshäufungen im Krankenhaus geben kann damit rechtzeitig Maßnahmen zur Infektionsprävention eingeleitet werden können. Untersucht wird dies am Beispiel von MRSA Infektionen.

### 3 Material und Methode

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Frequenz-Algorithmen bezüglich ihrer Eignung, frühzeitig Cluster (Häufungen) unter im Krankenhaus auftretenden MRSA-Fällen zu erkennen, getestet. Die Ergebnisse der beiden Testinstrumente wurden mit denen einer klonalen Clusteranalyse verglichen, um eine Aussage bezüglich der Qualität der Instrumente treffen zu können.

#### 3.1 Datensammlung

Die Datensammlung fand in den Jahren 1998 bis 2003 im *Universitätsklinikum Münster* (UKM) in Nordrhein-Westfalen statt. Die für die Analyse verwendeten Daten bestehen aus allen positiv auf MRSA getesteten Abstrichen von Patienten und Mitarbeitern des UKM. Eine Abstrichentnahme wurde bei den Patienten durchgeführt, wenn sie eine entsprechende klinische Symptomatik zeigten oder sie auf Stationen lagen, auf denen routinemäßig Eingangsscreenings und wöchentliche Screenings stattfanden. Zu diesen Stationen gehörten:

- intensivmedizinische Stationen
- Stationen der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
- orthopädische Stationen
- onkologische Stationen

Eine Untersuchung des Personals auf MRSA erfolgte, wenn auf der Station, auf der sie eingesetzt waren, ein Patient mit positivem MRSA-Befund aufgenommen war oder bei Screeninguntersuchungen auf den oben genannten Stationen.

#### 3.2 MRSA-Diagnostik

Die entnommenen Abstriche der Patienten und Mitarbeiter des Klinikums wurden im *Institut für Medizinische Mikrobiologie* und im *Institut für Hygiene* am UKM untersucht. Der MRSA-Nachweis erfolgte mittels mikrobiologischer und molekularbiologischer Diagnostik wie im Kapitel 2.2.5 beschrieben. Unter allen MRSA-Fällen der Jahre 1998 bis 2003 fand eine molekularbiologische Typisierung statt. Diese erfolgte im *Institut für Hygiene* mittels der DNA-sequenzbasierten Protein-A-Typisierung (*spa*-Typisierung). Die Ergebnisse der Sequenzanalyse wurden mithilfe der Software *Ridom StaphType, Version 1.5 beta* (Ridom GmbH Würzburg) beurteilt (vgl. Kapitel 2.2.5, Seite 14ff).

### 3.3 Datensatz und statistische Auswertung

Alle Abstrichergebnisse mit positivem, *spa*-typisiertem MRSA-Befund aus den Jahren 1998 bis 2003 sind in dem Datensatz enthalten, wobei Duplikate entfernt wurden. Die Generierung des Datensatzes erfolgte mit dem Programm *Microsoft Excel* im *Institut für Hygiene* (UKM). Folgende Variablen wurden erhoben:

- Entnahmedatum des Untersuchungsmaterials
- Entnahmeort des Untersuchungsmaterials
- Räumliche Informationen: Klinik und Station in der der Patient aufgenommen wurde bzw. der Mitarbeiter des UKM arbeitete
- Informationen zur infizierten, bzw. kolonisierten Person: Patient (ambulant, stationär), Mitarbeiter
- *spa*-Typ des nachgewiesenen MRSA-Stamms
- Identifikationsnummern (Labor, Analyse)

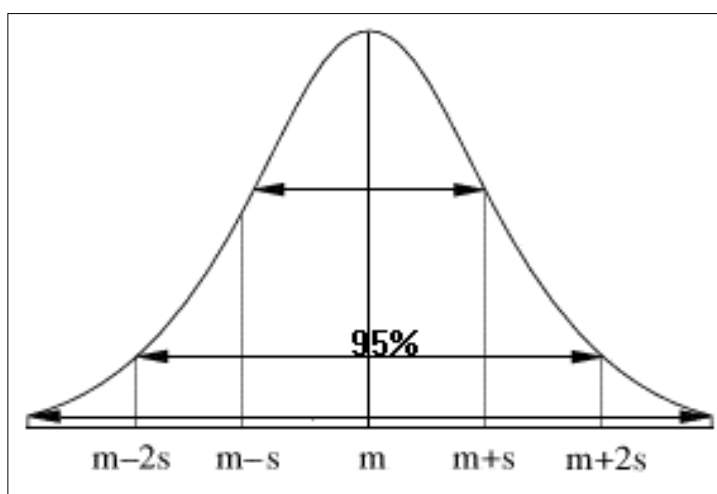
Die statistische Auswertung fand mithilfe des Programms *Excel 2000* (Microsoft) statt. Die klonale Clusteranalyse erfolgte mit dem Excel-Tool *Scan Statistics: Poissonverteilte Daten* [Acomed, 2003] im *Institut für Hygiene* (UKM).

### 3.4 Messinstrumente

Die MRSA-Fälle aus 2003 (n=175) wurden mithilfe zweier Frühwarn-Methoden auf mögliche Cluster oder Ausbrüche auf Krankenhausebene untersucht. Hierfür wurden die Frequenz-Algorithmen Z-Score [vgl. Reintjes 2001] und „Weekly Increase“ (WI) [vgl. Hacek 2004] angewandt und verglichen. Die Analyse der Fallzahlen aus 2003 fand retrospektiv in wöchentlichen Abständen auf Krankenhausebene statt, wobei Ergebnisse der Frequenz-Algorithmen, die die „Baseline“ überschritten, als Alarmsignale bezeichnet wurden. Für das Testjahr 2003 konnten in 52 Kalenderwochen (KW) Alarmsignale auftreten. Eine Beschreibung der Algorithmen, der klonale Clusteranalyse sowie der Messung der Güte der Tests folgt in den nächsten Abschnitten.

### 3.4.1 Z-Score

Bei der Berechnung des Z-Scores wird davon ausgegangen, dass die Daten der Standardnormalverteilung folgen (Abbildung 7). Der Z-Score drückt die Abweichung vom Mittelwert in Einheiten der Standardabweichung aus [Last 1995, S. 176; Wassertheil-Smoller 2004, S. 47-51]. In dieser Arbeit wurde das 95%-Konfidenzintervall als Normalbereich festgelegt (Abbildung 7) und eine Überschreitung des oberen Konfidenzlimits ( $m+2s$ ) als Alarmsignal registriert. Das obere Konfidenzlimit entspricht einen Z-Score von 1,65. Der Schwellwert 1,65 repräsentiert den Z-Wert, der gemäß der Tabelle der Normalverteilung der Wahrscheinlichkeit 0,9505 entspricht.



**Abbildung 7:** Standardnormalverteilung

Das 95%-Konfidenzintervall entspricht dem Bereich „ $m-2s$ “ bis „ $m+2s$ “ (Mittelwert minus bzw. plus zweifache Standardabweichung).

In dieser Arbeit verglich der Z-Score die wöchentlichen MRSA-Fallzahlen in 2003 mit den Erwartungswerten, die aus historischen MRSA-Fallzahlen gebildet wurden. Für die Berechnung des Z-Scores waren drei Schritte notwendig. Der erste Schritt beinhaltete die Berechnung der Erwartungswerte in Form des arithmetischen Mittels:

$$X_{\text{avg}} = \sum X_i / 260$$

Für diese Berechnung wurden die wöchentlichen MRSA-Fallzahlen aus dem Zeitraum 1998 bis 2003 in Betracht gezogen. Jeder Erwartungswert setzte sich aus 260 wöchentlichen Fallzahlen zusammen, welches einem Zeitraum von fünf Jahren entsprach. Ziel bei der Bildung der Erwartungswerte war, dass sie aktuelle Trends im Infektionsgeschehen widerspiegeln. Jeder Erwartungswert, der mit den Fallzahlen der Kalenderwochen in 2003 verglichen werden sollte, setzte sich aus diesem Grund anders zusammen (vgl. Abbildung 8). Für die erste Kalenderwoche in 2003 entsprach der Erwartungswert dem Mittelwert der



## Material und Methode

Fallzahlen aus dem Zeitraum zwischen der ersten Kalenderwoche in 1998 und der letzten Kalenderwoche in 2002 (Abbildung 8, grau markierter Bereich der linken Grafik). Der Erwartungswert für die zweite Kalenderwoche in 2003 wurde aus den Daten des Zeitraums zwischen der zweiten Kalenderwoche in 1998 und der ersten Kalenderwoche in 2003 gebildet (Abbildung 8, grau markierter Bereich der rechten Grafik). Somit erfolgte für jeden wöchentlichen Vergleich eine Neuanpassung des Erwartungswertes in Form eines gleitenden Fensters.

Kalender- woche	1998	1999	2000	2001	2002	2003
1	$X_1$					$X_i$
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
...						
52					$X_{260}$	

Kalender- woche	1998	1999	2000	2001	2002	2003
1						$X_{260}$
2	$X_2$					$X_i$
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
...						
52						

**Abbildung 8:** Bildung der Erwartungswerte für den Z-Score

Darauf folgte die Berechnung der Standardabweichung für jeden Erwartungswert:

$$SD(x) = \sqrt{\sum (X_i - X_{avg})^2 / 260}$$

Der Erwartungswert und die Standardabweichung flossen abschließend in die Berechnung des Z-Scores ein.

$$Z = X_0 - X_{avg} / SD(x)$$

Alle Werte, die einen Z-Score größer 1,65, also größer als der Grenzwert, zeigten, wurden als Alarmsignal des Frühwarnsystems registriert. Ein Z-Score größer 1,65 zeigte eine Abweichung vom Erwartungswert an, die nicht allein historischen Variationen der Fallzahlen zuzuschreiben war. Statistisch gesehen konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% von einer unnormalen Anhäufung von MRSA-Fällen ausgegangen werden.

## 3.4.2 Weekly Increase (WI)

Der Frequenz-Algorithmus „Weekly Increase“ verglich die Anzahl der MRSA-Fallzahlen der Kalenderwochen in 2003 mit den jeweiligen vorherigen beziehungsweise zwei vorherigen Kalenderwochen. Dadurch ließen sich 100%-Anstiege und 50%-Anstiege differenzieren. Ein 100%-Anstieg entstand, wenn die Fallzahl einer Kalenderwoche doppelt so hoch war wie die der vorherigen Kalenderwoche (vgl. Abbildung 9, schwarze Balken). Für die Identifizierung eines 50%-Anstiegs musste eine „Baseline“ aus dem arithmetischen Mittelwert der Fallzahlen der zwei vorherigen Kalenderwochen gebildet werden. Die Berechnung der „Baseline“ für einen 50%-Anstieg fand folgendermaßen statt, wobei  $X_i$  die jeweiligen Fallzahlen der zwei vorherigen Kalenderwochen repräsentiert (vgl. Abbildung 9, dunkelgrauer Balken):

$$X_{avg} = \sum X_i / 2$$

$$\text{Baseline} = X_{avg} + (X_{avg} / 2)$$

Beide Anstiege wurden als Alarmsignale verzeichnet und mit dem Goldstandard verglichen.

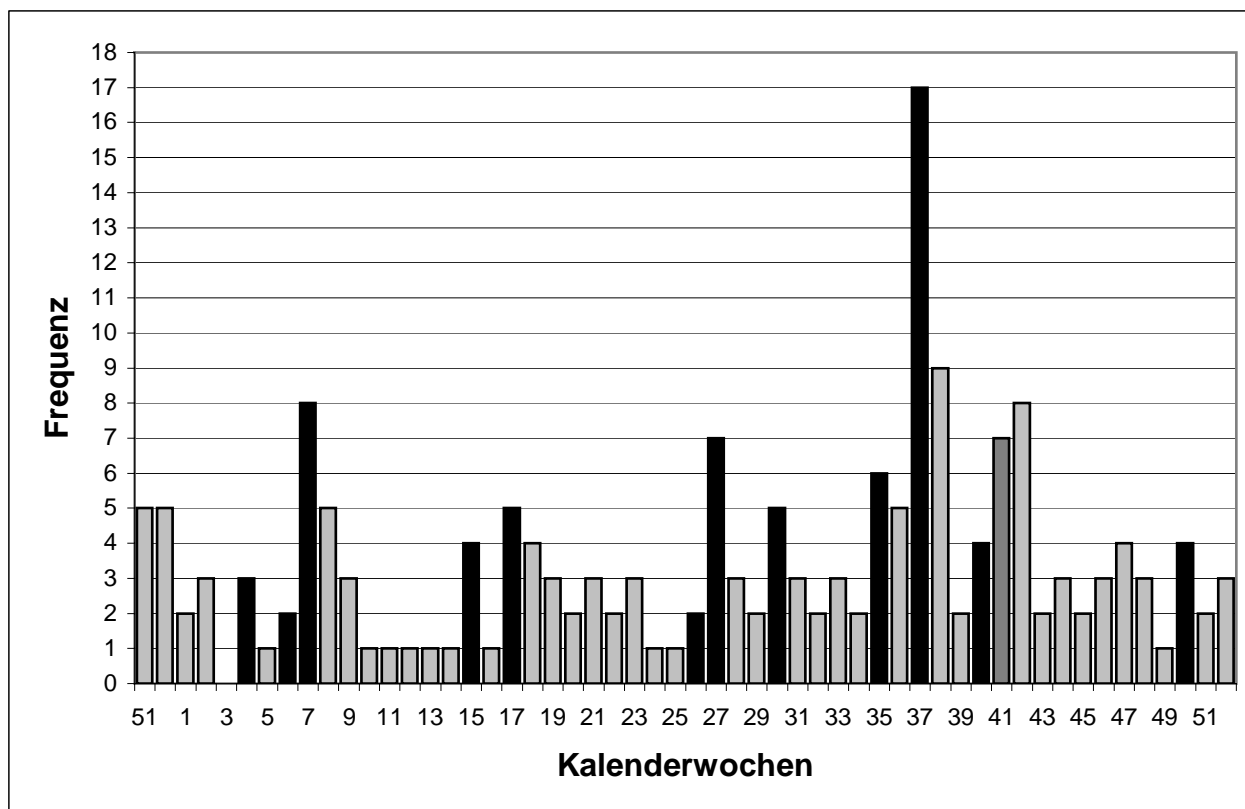


Abbildung 9: MRSA-Fallzahlen im UKM in 2002 (KW 51, 52) und 2003 (KW 1-52)

### 3.4.3 Klonale Clusteranalyse

Die klonale Clusteranalyse wurde durchgeführt um einen Goldstandard zu erstellen. Ein Goldstandard stellt ein Testverfahren dar, dessen Ergebnisse der Wahrheit entsprechen oder dieser nahe kommen und mit dem sich Ergebnisse andere Testverfahren bewertet lassen [vgl. Krämer 2003, S.52]. Für die Bewertung werden beispielsweise die Maßzahlen Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert (PPV, NPV) berechnet.

Die klonale Clusteranalyse wurde mithilfe des Scan-Tests durchgeführt [*Scan Statistics: Poissonverteilte Daten*, Acomed]. Dieser Test bestimmte das Signifikanzniveau (p-Wert) für scheinbare Cluster von MRSA-Fällen während eines bestimmten Zeitfensters. Dazu wurde die Null-Hypothese, die in diesem Falle aussagte, dass die MRSA-Fälle zufällig entstanden sind, gegen die Alternativ-Hypothese, die aussagte, dass die MRSA-Fälle in einigen Zeitperioden in Clustern auftreten, getestet [Wallenstein *et al.* 1987; Saunders *et al.* 2003; Grundmann *et al.* 2001].

Für die klonale Clusteranalyse wurden epidemiologische und molekularbiologische Daten der MRSA-Fälle des UKM aus den Jahren 1998 bis 2003 verwendet. Der Scan-Test diente der Identifizierung des Signifikanzniveaus ( $p < 0,05$ ) potentieller Cluster von MRSA-Fällen gleichen *spa*-Typs. Ein potentielles Cluster entstand dann, wenn auf einer Station oder in einer Funktionseinheit innerhalb von zwei Wochen zwei oder mehr MRSA-Fälle gleichen *spa*-Typs unter Patienten oder Mitarbeitern (infiziert oder kolonisiert) auftraten. Die Länge des Zeitfensters von zwei Wochen entsprach der zweifachen mittleren Liegedauer im UKM. Dadurch wurde angenommen, dass auch Infektionsketten identifizierbar waren bei denen sich beispielsweise der Aufenthalt der Patienten überschneidet, aber die Entnahme des Untersuchungsmaterials zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt wurde. Für die Berechnung des Signifikanzniveaus mit dem Scan-Test mussten folgende Angaben gemacht werden (vgl. Abbildung 10):

- $k$  = Anzahl der Isolate gleichen *spa*-Typs in dem potentiellen Cluster
- $w$  = Anzahl der Tage über die sich das potentielle Cluster ereignet
- $T$  = Gesamtintervall (2190 Tage, 1998-2003)
- $\lambda$  mittlere Dichte = Anzahl der Fälle mit dem *spa*-Typ des potentiellen Clusters auf der gleichen Station oder im gleichen Funktionsbereich im Zeitraum 1998-2003

k	4
$\lambda$	0,0059
w	9
T	2190
Signifikanzschranke	0,05
p	<b>0,00030 sign.</b>

**Abbildung 10:** Eingabemaske des Scan-Tests

Beispiel eines signifikanten Ausbruchs durch einem MRSA des *spa*-Typs t003 in dem Funktionsbereich „F“ im September 2003.

Bei einem durch den Scan-Test angezeigten p-Wert  $<0,05$  konnte davon ausgegangen werden, dass es sich bei den potentiellen Clustern um signifikante klonale Cluster handelte. Cluster mit einem p-Wert  $>0,05$  wurden missachtet, da ihr Auftreten als zufallsbedingt angesehen werden konnte.

### 3.4.4 Güte der Testmethoden

Die Validität des Z-Scores und des WI wurde anhand der Sensitivität und Spezifität bestimmt. Darüber hinaus fand eine Berechnung des positiven und negativen Vorhersagewerts (PPV, NPV) statt.

Die Sensitivität drückte die Empfindlichkeit des Testverfahrens aus, welche in diesem Fall der Wahrscheinlichkeit entsprach Kalenderwochen mit Fällen eines signifikanten klonalen Clusters durch ein Alarmsignal von Z-Score oder WI zu signalisieren. Die Spezifität ließ eine Aussage über die Treffsicherheit der Verfahren zu. In dieser Arbeit entsprach dies der Wahrscheinlichkeit Kalenderwochen ohne signifikantem klonalen Cluster durch ein negatives Ergebnis (kein Alarmsignal) von Z-Score oder WI zu bestätigen. Die prädiktiven Werte drückten die Wahrscheinlichkeit aus, dass bei einem Alarmsignal beziehungsweise keinem Alarmsignal der beiden Frequenz-Algorithmen keine Fälle eines signifikanten klonalen Clusters in den angezeigten Kalenderwochen vorhanden beziehungsweise nicht vorhanden waren.

Für die Berechnung mussten richtig und falsch positive, sowie richtig und falsch negative Alarmsignale der Frequenz-Algorithmen definiert werden. Für beide Methoden galten die gleichen Definitionen, der Buchstabe hinter den Definitionen bezeichnet den Platz des

Definitionsmerkmals in der Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV (Abbildung 11).

- **Richtig positives Alarmsignal (d):**

Ein Alarmsignal des Frequenz-Algorithmus in einer Kalenderwoche, in der mindestens zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters angezeigt wurden.

- **Falsch positives Alarmsignal (c):**

Ein Alarmsignal des Frequenz-Algorithmus in einer Kalenderwoche, in der weniger als zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters angezeigt wurden.

- **Richtig negatives Alarmsignal (a):**

Kein Alarmsignal des Frequenz-Algorithmus und weniger als zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters in der angezeigten Kalenderwoche.

- **Falsch negatives Alarmsignal (b):**

Kein Alarmsignal des Frequenz-Algorithmus in einer Kalenderwoche, in der mindestens zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters angezeigt wurden.

Die Ergebnisse von Z-Score und WI wurden in eine Vierfeldertafel gemäß den oben genannten Definitionen eingetragen (vgl. Abbildung 11). Die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV fand mithilfe der Formeln in Abbildung 11 statt.

		Klonale Clusteranalyse	
		<2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW	≥ 2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW
Frequenz-Algorithmus	kein Alarmsignal	<b>a</b>	<b>b</b>
	Alarmsignal	<b>c</b>	<b>d</b>

PPV  $d/c+d$   
NPV  $a/a+b$

↓  
Sensitivität  $d/b+d$   
Spezifität  $a/a+c$

**Abbildung 11:** Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV

Die Vorgabe nur solche Alarmsignale von Z-Score und WI als richtig positiv zu bewerten, wenn mindestens zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters in den entsprechenden Kalenderwochen auftraten, reduzierte die klonale Clusteranalyse und somit den Goldstandard um zu signalisierende Kalenderwochen. Diese Vorgabe entstand aus der Tatsache, dass die Frequenz-Algorithmen Häufigkeiten messen und Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikantem klonalen Clusters keine Anhäufung von Fällen darstellte. Die Probleme, die

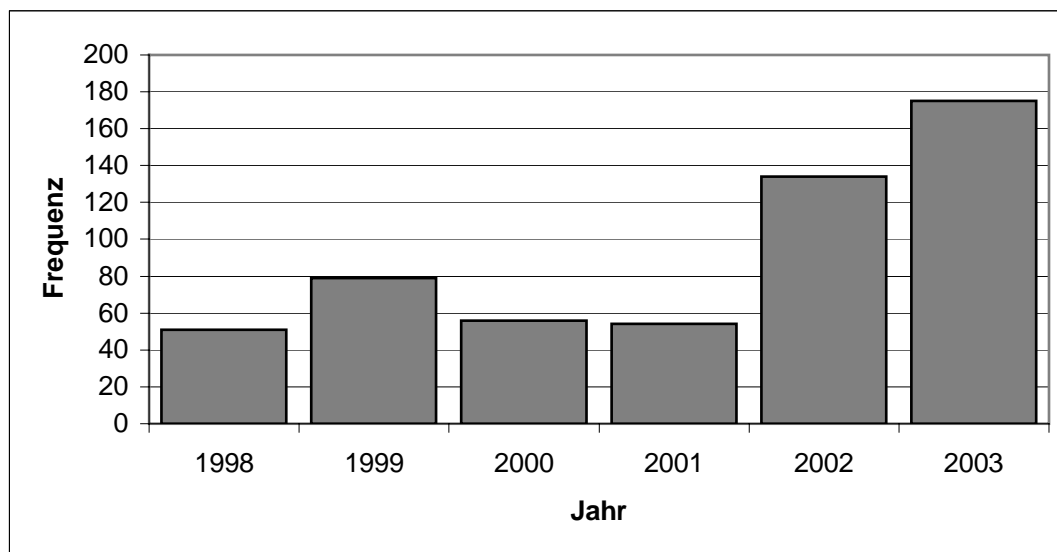
durch diese Vorgehensweise entstehen konnten, wurden in der Diskussion der Ergebnisse (Kapitel 5, Seite 47ff) besprochen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse

Das *Universitätsklinikum Münster* ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit etwa 1500 Betten. In dem Jahr 2003, dem Testjahr für Z-Score und WI, wurden circa 56.000 Patienten aufgenommen. Die durchschnittliche Liegezeit im UKM beträgt 8,1 Tage. Die MRSA-Prävalenz des UKM liegt bei etwa 6% [Angaben des *Instituts für Hygiene (UKM)*].

In dem Zeitraum 1998 bis 2003 wurden 557 MRSA-Fälle identifiziert, davon ließen sich 549 Fälle mit der *spa*-Typisierung differenzieren. Diese 549 *spa*-typisierten MRSA-Fälle bildeten den Datensatz, der dieser Arbeit zugrunde liegt. Insgesamt wurden 79 verschiedene *spa*-Typen bestimmt, wovon die *spa*-Typen t003, t004, t001 und t032 am häufigsten auftraten. Diese *spa*-Typen sind auch unter den häufigsten *spa*-Typen der internetbasierten Datenbank [SpaServer, <http://www.ridom.de/spaserver/frequencies.shtml>] zu finden. Für das Jahr 2003 wurden 175 MRSA Fälle identifiziert, die 34 unterschiedlichen *spa*-Typen zuzuordnen waren. Die häufigsten *spa*-Typen in dem Jahr 2003 entsprachen den oben genannten. In Abbildung 12 ist die Verteilung der Häufigkeiten der MRSA-Fälle von 1998 bis 2003 zu sehen.



**Abbildung 12:** Anzahl der MRSA-Fälle des UKM in den Jahren 1998-2003

# Ergebnisse

## 4.2 Klonale Clusteranalyse

Die klonale Clusteranalyse zeigt für das Jahr 2003 13 Cluster mit einem p-Wert  $<0,05$  (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Signifikante klonale Cluster in 2003, MRSA-Fälle des UKM

Nummer des Clusters	Anzahl der Clusterisolate	Anzahl der Isolate des Cluster <i>spa</i> -Typs auf gleicher Station/Funktionsbereich (1998-2003)	KW des ersten Cluster-Isolates	KW des zweiten Cluster-Isolates	Länge des Clusters (Tage)	p-Wert
1	2	2	7	8	5	<b>0.009</b>
2	2	8	7	7	1	<b>0.03</b>
3	2	3	17	18	6	<b>0.02</b>
4	3	8	19	20	21	<b>0.02</b>
5	6	13	27	28	31	<b>&lt; 0.001</b>
6	2	3	27	29	9	<b>0.036</b>
7	11	37	35	35	27	<b>&lt; 0.001</b>
8	2	5	35	35	2	<b>0.022</b>
9	4	13	37	37	9	<b>&lt; 0.001</b>
10	2	2	37	38	5	<b>0.009</b>
11	2	2	41	41	6	<b>0.011</b>
12	2	6	42	42	3	<b>0.047</b>
13	2	7	44	44	2	<b>0.043</b>

**Quelle:** Daten des Instituts für Hygiene (UKM)

Die kleinsten signifikanten klonalen Cluster enthalten zwei MRSA-Fälle, das größte enthält elf Fälle. Das arithmetische Mittel der Größe der klonalen Cluster beträgt 3,23 MRSA-Fälle. Insgesamt gehören 42 MRSA-Fälle zu klonalen Clustern.

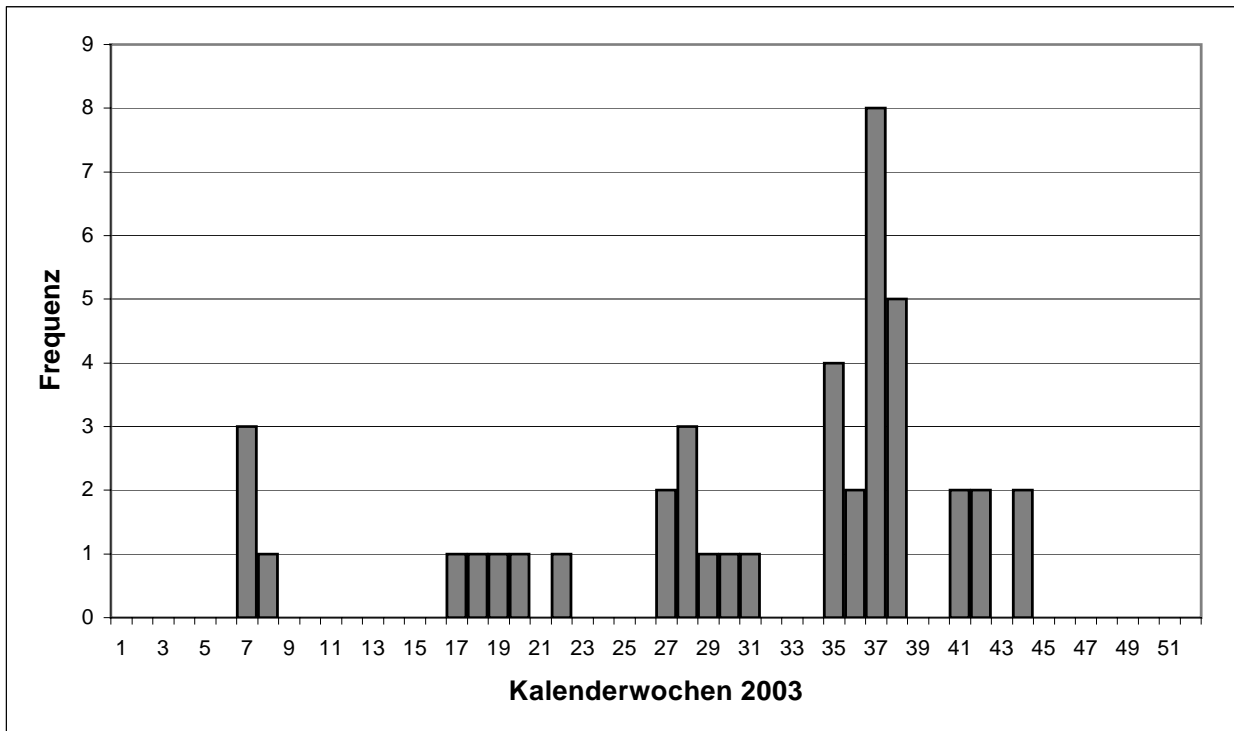
Um eine Beurteilung der Ergebnisse von Z-Score und WI zu ermöglichen ist es notwendig die Ergebnisse der klonalen Clusteranalyse anzupassen. Da Z-Score und WI wöchentliche Alarmsignale geben muss ermittelt werden, in welchen Kalenderwochen des Jahres 2003 die Fälle der 13 signifikanten klonalen Cluster auftreten. Diese Kalenderwochen können anschließend für die Bewertung der Qualität der Instrumente herangezogen werden.

Wie die Abbildung 13 zeigt, treten in 19 Kalenderwochen Fälle signifikanter klonaler Cluster auf. Die Anzahl der Fälle in den 19 Kalenderwochen variiert zwischen einem Fall in neun Kalenderwochen, zwei Fällen in fünf Kalenderwochen und drei bis acht Fällen in fünf Kalenderwochen (vgl. Abb 13). In der Kalenderwochen 27 treten insgesamt zwei Fälle klonaler Cluster auf, jedoch gehören diese unterschiedlichen Clustern an. Insgesamt treten demnach in neun Kalenderwochen mindestens zwei Fälle gleicher klonaler Cluster ( $n=8$ ) auf. Diese neun Wochen bilden in dieser Arbeit den Goldstandard für Z-Score und WI und sind in der Übersichtstabelle 7 durch eine fett gedruckte Kalenderwoche verdeutlicht. Im Falle eines



# Ergebnisse

Alarmsignals der Frequenz-Algorithmen in diesen Wochen, findet eine Wertung als richtig positives Alarmsignal statt.



**Abbildung 13:** Größe der signifikanten klonalen Cluster je Kalenderwoche, UKM, 2003

# Ergebnisse

**Tabelle 7:** Ergebnisse von Z-Score, WI und klonaler Clusteranalyse, 2003

KW 2003*	Anzahl MRSA	WI	Z-Score**	Klonale Clusteranalyse (Cluster Nummer)
1	2		0,40	
2	3		1,10	
3	0		-1,03	
4	3	100%	1,09	
5	1		-0,33	
6	2	100%	0,38	
<b>7</b>	8	100%	<b>4,61</b>	1; 2
8	5		<b>2,38</b>	1
9	3		1,00	
10	1		-0,34	
11	1		-0,35	
12	1		-0,34	
13	1		-0,34	
14	1		-0,35	
15	4	100%	<b>1,67</b>	
16	1		-0,35	
17	5	100%	<b>2,33</b>	3
18	4		1,63	3
19	3		0,96	4
20	2		0,29	4
21	3		0,95	
22	2		0,29	4
23	3		0,95	
24	1		-0,39	
25	1		-0,39	
26	2	100%	0,28	
27	7	100%	<b>3,60</b>	5;6
<b>28</b>	3		0,91	5
29	2		0,25	6
30	5	100%	<b>2,20</b>	5
31	3		0,88	5
32	2		0,23	
33	3		0,87	
34	2		0,22	
<b>35</b>	6	100%	<b>2,80</b>	7;8
<b>36</b>	5		<b>2,11</b>	7
<b>37</b>	17	100%	<b>9,66</b>	7;9;10
<b>38</b>	9		<b>3,93</b>	7;9;10
39	2		0,12	
40	4	100%	1,17	
<b>41</b>	7	50%	<b>2,74</b>	11
<b>42</b>	8		<b>3,21</b>	12
43	2		0,08	
<b>44</b>	3		0,58	13
45	2		0,07	
46	3		0,58	
47	4		1,09	
48	3		0,57	
49	1		-0,46	
50	4	100%	1,07	
51	2		0,05	
52	3		0,56	

\*fett gedruckte Kalenderwochen zeigen an, dass in der KW mind. zwei Fälle eines gleichen klonalen Clusters vorhanden sind

\*\*fett gedruckte Werte des Z-Score zeigen ein Alarmsignal an

## 4.3 Z-Score

Die Analyse des Z-Scores zeigt für das Testjahr 2003 in 12 Kalenderwochen einen Z-Score  $>1,65$  und somit ein Alarmsignal (Tabelle 7, fettgedruckte Werte). Das entspricht 86 MRSA-Fällen, die in den entsprechenden Kalenderwochen im gesamten Klinikum aufgetreten sind. Die Alarmsignale des Z-Scores umfassen 74% ( $n=31$ ) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Der Anteil der MRSA-Fälle, die je angezeigter Kalenderwoche zu signifikanten klonalen Clustern gehören, streut zwischen keinem Fall eines klonalen Clusters, welches einem falsch positiven Alarmsignal entspricht, und 0,67 (Tabelle 8). Das arithmetische Mittel dieser Maßzahl beträgt 0,32.

**Tabelle 8:** Kalenderwochen mit einem Z-Score  $>1,65$  in 2003  
Anzahl der klonalen Clusterisolate in den entsprechenden KW

KW mit Z-Score $>1,65$	Anzahl der klon. Cluster Isolate	MRSA-Fälle gesamt	Rate
7	3	8	0,38
8	1	5	0,20
15	0	4	0,00
17	1	5	0,20
27	2	7	0,29
30	1	5	0,20
35	4	6	0,67
36	2	5	0,40
37	8	17	0,47
38	5	9	0,56
41	2	7	0,29
42	2	8	0,25

Um Interventionsmaßnahmen zur Infektionsprävention frühzeitig einleiten zu können, ist die Rechtzeitigkeit (timeliness) der Alarmsignale entscheidend. Die Rechtzeitigkeit der Alarmsignale des Z-Scores kann beurteilt werden, wenn man davon ausgeht, dass zu Beginn jeder Kalenderwoche der Z-Score für die vergangene Woche berechnet wird. Zieht man die richtig positiven Alarmsignale ( $n=7$ ) in Betracht, so findet der Z-Score für das Jahr 2003 sechs signifikante klonale Cluster jeweils zu Beginn der neuen Kalenderwoche. Diese Cluster befinden sich zu dem Zeitpunkt in der Entstehung (Cluster-Nummer 7 und 9) oder umfassen nur zwei Fälle in der Kalenderwoche und sind somit schon abgeschlossen (Cluster-Nummer 2, 8, 11 und 12). Das Cluster fünf wäre für den Z-Score theoretisch eine Woche nach Auftritt des ersten Cluster-Falls identifizierbar, da in dieser Kalenderwoche (KW 28) mindestens zwei Fälle des Clusters enthalten sind, es wird aber in dieser Analyse nicht entdeckt. Gleiches gilt für das Cluster 13, welches sich mit zwei Fällen in der Kalenderwoche 44 ereignet und nicht vom Z-Score identifiziert wird. Weitere fünf signifikante klonale Cluster (Cluster-Nummer 1,

## Ergebnisse

---

3, 4, 6 und 10) gehören zu denen, die sich mit je einem Fall über mehrere Kalenderwochen ereignen und vom Z-Score nicht erkannt werden können oder zufallsbedingt signalisiert werden.

Drei Alarmsignale des Z-Scores werden in Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten Clusters angezeigt (KW 8, 17 und 30) und für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV als falsch positives Alarmsignal gewertet. Gleiches gilt für das Alarmsignal in der Kalenderwoche 27, in der sich zwei Fälle unterschiedlicher klonaler Cluster ereignen. Die Qualität der Alarmsignale des Z-Scores wird anhand der Daten in Tabelle 9 berechnet. Der Z-Score erreicht folgende Werte für die Sensitivität und Spezifität sowie für den PPV und NPV:

- Sensitivität = 78%
- Spezifität = 88%
- PPV = 58%
- NPV = 95%

**Tabelle 9:** Verteilung der Alarmsignale des Z-Scores in 2003

		Klonale Clusteranalyse		Gesamt
		<2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW	≥ 2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW	
Z-Score	kein Alarmsignal	<b>38</b>	<b>2</b>	40
	Alarmsignal	<b>5</b>	<b>7</b>	12
Gesamt		43	9	52

## 4.4 Weekly Increase (WI)

Der WI zeigt für das Jahr 2003 in 13 Kalenderwochen ein Alarmsignal. Die Alarmsignale entsprechen zwölfmal einem 100%-Anstieg und einmal einem 50%-Anstieg. Zusammengenommen treten in den 13 signalisierten Kalenderwochen 74 MRSA-Fälle im Klinikum auf. Der WI identifiziert 50% (n=21) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Der Anteil der MRSA-Fälle, die je angezeigter Kalenderwoche zu signifikanten klonalen Clustern gehören, streut wie beim Z-Score zwischen keinem Fall eines klonalen Clusters, welches einem falsch positivem Alarmsignal entspricht, und 0,67 (Tabelle 10). Im Mittel ereignen sich in den durch den WI signalisierten Kalenderwochen 0,19 Fälle der signifikanten klonalen Cluster.

**Tabelle 10:** Kalenderwochen mit einem WI-Alarmsignal in 2003  
Anzahl der klonalen Clusterisolaten in der entsprechenden KW

KW mit WI- Alarmsignal	Anzahl der klon. Cluster Isolate	MRSA-Fälle gesamt	Rate
4	0	3	0,00
6	0	2	0,00
7	3	8	0,38
15	0	4	0,00
17	1	5	0,20
26	0	2	0,00
27	2	7	0,29
30	1	5	0,20
35	4	6	0,67
37	8	17	0,47
40	0	4	0,00
41	2	7	0,29
50	0	4	0,00

Die Rechtzeitigkeit (timeliness) der Alarmsignale des WI kann beurteilt werden, wenn man wie beim Z-Score davon ausgeht, dass zu Beginn jeder Kalenderwoche der WI für die vergangene Woche berechnet wird. Zieht man die richtig positiven Alarmsignale (n=4) in Betracht, so findet er fünf signifikante klonale Cluster jeweils zu Beginn der neuen Kalenderwoche. Diese Cluster befinden sich zu dem Zeitpunkt in der Entstehung (Cluster Nummer 7 und 9) oder umfassten nur zwei Fälle in einer Kalenderwoche und sind somit schon abgeschlossen (Cluster Nummer 2, 8, 11). Das Cluster fünf wäre für den WI theoretisch eine Wochen nach Auftritt des ersten Cluster-Falls identifizierbar, da in dieser Kalenderwoche (KW 28) mindestens zwei Fälle des Clusters enthalten sind, es wird aber in dieser Analyse nicht entdeckt. Gleiches gilt für die Cluster zwölf und 13, welche sich mit zwei Fällen in der Kalenderwoche 42 und 44 ereignen und nicht vom WI identifiziert werden.

## Ergebnisse

---

Weitere fünf signifikante klonale Cluster (Cluster-Nummer 1, 3, 4, 6 und 10) gehören zu denen, die sich mit je einem Fall über mehrere Kalenderwochen ereignen und vom WI nicht erkannt werden können oder zufallsbedingt signalisiert werden.

Bei zwei der angezeigten 13 Alarmsignale handelt es sich um Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten klonalen Clusters, diese zwei Alarmsignale werden für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV als falsch positives Alarmsignal gewertet. Gleiches gilt für das Alarmsignal in der Kalenderwoche 27, in der sich zwei Fälle unterschiedlicher klonaler Cluster ereignen. Die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die Alarmsignale des WI werden anhand der Daten in Tabelle 11 berechnet und ergeben folgende Werte:

- Sensitivität = 44%
- Spezifität = 79%
- PPV = 31%
- NPV = 87%

**Tabelle 11:** Verteilung der Alarmsignale des WI in 2003

		Klonale Clusteranalyse		Gesamt
		<2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW	≥ 2 Fälle eines sign. Clusters in der angezeigten KW	
WI	kein Alarmsignal	<b>34</b>	<b>5</b>	39
	Alarmsignal	<b>9</b>	<b>4</b>	13
Gesamt		43	9	52

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit werden die Frequenz-Algorithmen Z-Score und WI bezüglich ihrer Eignung frühzeitig Cluster von MRSA-Infektionen auf Krankenhausebene zu finden getestet und mit einem Goldstandard, der neben epidemiologischen Parametern auch die molekularbiologischen Unterschiede des Erregers in Betracht zieht, verglichen.

Für die Analyse des Z-Scores wurde die Berechnung der Erwartungswerte und deren Standardabweichung verändert. Reintjes *et al.* zieht für die Berechnung der Erwartungswerte und Standardabweichungen die Referenzräume bestehend aus den drei Perioden pro Jahr, die entweder dem aktuellem Beobachtungsintervall genau entsprechen beziehungsweise unmittelbar davor oder danach liegen, in Betracht. Die Erwartungswerte werden dadurch an saisonale Unterschiede im Auftreten der Erreger angepasst [vgl. Reintjes *et al.* 2000; Stroup *et al.* 1993]. Da die MRSA-Fälle im UKM jedoch nicht in wiederkehrenden saisonalen Mustern auftreten und deshalb nicht für saisonale Schwankungen korrigiert werden muss, werden die gesamten historischen Daten aus fünf Jahren für die Berechnung der Erwartungswerte und Standardabweichungen in Betracht gezogen.

Farrington *et al.* beschreiben die wichtigsten Anforderungen an die Qualität eines Frühwarnsystems zur Ausbruchsdetektion. Dabei handelt es sich um die Parameter Sensitivität, Spezifität und die Rechtzeitigkeit (timeliness). Die Rechtzeitigkeit und Sensitivität eines Systems sollten vorausgesetzt werden um zu garantieren, dass Ausbrüche rechtzeitig erkannt werden um Interventionsmaßnahmen stattfinden lassen zu können. Daraus sollte aber nicht eine überdurchschnittlich hohe Anzahl falsch positiver Alarmsignale resultieren, da dies zu einer Verschwendung von personellen und zeitlichen Ressourcen führen kann und die Akzeptanz für ein solches System schwächt (vgl. Farrington *et al.* 1996).

Um mit den Maßgaben von Farrington *et al.* die beiden Methoden Z-Score und WI zu vergleichen, muss zuerst die Erstellung und Anwendung des Goldstandards diskutiert werden. Problematisch ist die Art der Verwendung der Ergebnisse der klonalen Clusteranalyse für den Goldstandard und die Festlegung der Definitionen für die richtig und falsch positiven sowie richtig und falsch negativen Ergebnisse. Zwei Varianten den Status der Alarmsignale zu definieren sind möglich. Die erste Alternative, die auch in dieser Arbeit verwendet wird, zählt die Alarmsignale als richtig positiv, die in der angezeigten Kalenderwoche mindestens zwei Fälle eines signifikanten klonalen Clusters zeigen (vgl. Kapitel 3.4.4, Seite 36ff). Dieses Vorgehen vermag sich auf die Parameter Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV auswirken, da die berücksichtigte Anzahl der Kalenderwochen mit signifikanten klonalen Clustern, und

## Diskussion

---

somit der Goldstandard, von insgesamt 19 zu signalisierenden Kalenderwochen auf neun reduziert wird. Es ist nicht üblich den Goldstandard zu verändern oder anzupassen, jedoch ergeben sich durch die zweite Variante, in der der Vergleich mit den gesamten 19 Kalenderwochen in denen sich Fälle signifikanter klonaler Cluster ereignen, ebenfalls Nachteile. Die Nachteile werden deutlich, wenn man sich die Arbeitsweise der beiden Frequenz-Algorithmen veranschaulicht. Die Frequenz-Algorithmen untersuchen die MRSA-Fallzahlen des Jahres 2003 im UKM. Es wird ein wöchentlicher Vergleich zwischen der aktuellen Anzahl der MRSA-Fälle und den historischen Fallzahlen durchgeführt, wobei Fallzahlen, die eine bestimmte Schwelle überschreiten ein Alarmsignal auslösen. Die Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten klonalen Clusters stellen, soweit sich nicht andere unabhängige MRSA-Fälle in der entsprechenden Woche im UKM ereignen, keine Überschreitung eines Schwellwertes und somit keine signalisierbare Häufigkeit dar. Grundsätzlich gesehen ist es deshalb nicht sinnvoll diese Kalenderwochen in den Goldstandard aufzunehmen, oder diese zufallsbedingt entstandenen Alarmsignale in den entsprechenden Kalenderwochen als richtig positiv zu werten.

Die Tabellen 8 und 10 zeigen das Ausmaß der zufallsbedingten Alarmsignale von Z-Score und WI für Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten klonalen Clusters. Von den neun betroffenen Kalenderwochen werden zwei beziehungsweise drei Kalenderwochen durch ein Alarmsignal der Frequenz-Algorithmen angezeigt, da sich in diesen Wochen noch weitere Fälle im UKM ereignet haben. Einen Sonderfall stellen die Alarmsignale von Z-Score und WI in der Kalenderwoche 27 dar, hier ereignen sich zwei Fälle unterschiedlicher klonaler Cluster. Diese Alarmsignale müssen definitionsgemäß ebenfalls als falsch positiv gewertet werden.

Um die Auswirkungen der Definitionsvorgaben für die Beurteilung der Alarmsignale abschätzen zu können, wurden die Parameter Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den kompletten Goldstandard (Variante 2, 19KW) getestet. Die Veränderungen der Parameter für Z-Score und WI werden im folgenden gezeigt:

- Die Sensitivität würde sich verschlechtern (Z-Score: 78% - 58%; WI: 44% - 32%), Z-Score und WI würden somit weniger empfindlich auf Kalenderwochen mit signifikanten klonalen Clustern mit einem Alarmsignal reagieren. Dies resultiert hauptsächlich aus einem Anstieg der falsch negativen Alarmsignale, da Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten klonalen Clusters in dieser Variante als signalisierbar definiert werden würden.



## Diskussion

---

- Der PPV würde sich verbessern (Z-Score: 58% - 92%; WI: 31% - 46%), demnach also die Wahrscheinlichkeit, bei einem Alarmsignal eine Kalenderwoche mit signifikanten klonalen Clustern zu entdecken, steigen. Dieses Ergebnis wird durch eine Reduzierung der falsch positiven und einem Anstieg der richtig positiven Alarmsignale erzeugt. Dies kommt zustande, da die zufallsbedingten Alarmsignale für Kalenderwochen mit nur einem Fall eines signifikanten klonalen Clusters (KW 8, 17, 27 und 30 für den Z-Score sowie KW 17, 27 und 30 für den WI) als richtig positiv gewertet werden würden.
- Der NPV würde sich verschlechtern (Z-Score: 95% - 80%; WI: 87% - 66%), was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, bei keinem Alarmsignal auch keine Fälle signifikanter klonaler Cluster vorzufinden, sinkt. Hier spielen der Anstieg der falsch negativen Alarmsignale und die Reduktion der richtig negativen Alarmsignale eine Rolle.
- Die Spezifität würde sich bei Z-Score und WI unterschiedlich verhalten (Z-Score: 88% - 97%; WI: 79% - 78%). Beim Z-Score würde die Treffsicherheit ansteigen und beim WI würde sie leicht abnehmen.

Unabhängig davon, mit welcher Definition der Alarmsignale gearbeitet wird, wobei in dieser Arbeit die erste Variante, deren Ergebnisse im Kapitel 3 dargestellt werden, bevorzugt wird, muss festgestellt werden, dass der Z-Score in dieser Analyse die überzeugenderen Ergebnisse aufweist. Der Z-Score zeigt im Vergleich mit dem WI die besseren Werte für die Sensitivität und Spezifität. Darüber hinaus überwiegen bei den durch den Z-Score ausgelösten Alarmsignalen, diejenigen die als richtig positiv zu bewerten sind. Bei dem WI überwiegen die falsch positiven Alarmsignale. Im Fall eines Alarmsignals zeigen beide Frequenz-Algorithmen, wenn man die richtig positiven Ergebnisse in Betracht zieht, rechtzeitig die signifikanten klonalen Cluster an. Dies geschieht entweder zum Zeitpunkt der Entstehung der Cluster oder nach Abschluss, wenn die signifikanten klonalen Cluster sich mit nur zwei Fällen über eine Kalenderwoche ereigneten. Insgesamt entdeckt der Z-Score sechs der acht signifikanten klonalen Cluster mit mindestens zwei Fällen in einer Kalenderwoche, der WI entdeckt fünf.

Auch wenn die Sensitivität des Z-Scores besser ist als die des WI, so belegt sie dennoch die Limitationen eines Frühwarnsystems auf Krankenhausebene. Frühwarnsysteme, die mit krankenhausesweiten MRSA-Fallzahlen arbeiten, vermögen kleine Ausbrüche, die auf Stationsebene entstehen, zu überdecken [vgl. Hacek *et al.* 2004]. So werden kleine Cluster oftmals zufallsbedingt entdeckt, da sich noch weitere unabhängige MRSA-Fälle im Klinikum

## Diskussion

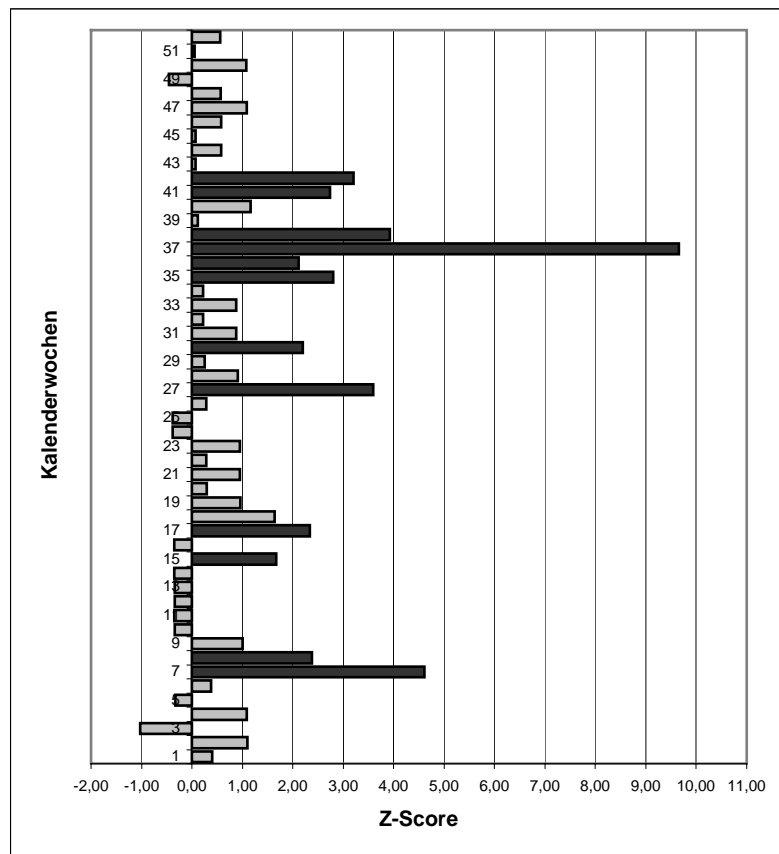
---

ereignen (z.B. Cluster-Nummer 11 und 12), oder gar nicht identifiziert (z.B. Cluster-Nummer 13). Darüber hinaus können Cluster, die sich über mehrere Kalenderwochen ereignen und die je Kalenderwoche nur einen Fall des signifikanten klonalen Clusters zeigen, nicht oder nur zufallsbedingt angezeigt werden (z.B. Cluster-Nummer 4 und 6). Aufgrund dieser Feststellungen wurde versucht die räumlichen Informationen und die Ergebnisse der *spa*-Typisierung in das Frühwarnsystem einfließen zu lassen. Zu den getesteten Ebenen für ein kleinteiligeres Frühwarnsystem gehörte die Ebene „MRSA auf Ebene der Funktionsbereiche“ sowie „*spa*-Typen auf Ebene des UKM“. Bei diesem Versuch konnte festgestellt werden, dass durch diese Limitationen eine starke Reduktion der Fallzahlen des Jahres 2003 und der historischen Daten entstand, die die Berechnung des Z-Scores unmöglich machte. Der WI ließ sich auch bei einer Reduktion der Fallzahlen berechnen. Jedoch stieg die Anzahl der Alarmsignale für einen 100%-Anstieg, die signalisierten, dass ein Anstieg von null Fällen auf einen Fall stattgefunden hatte. Der Nutzen dieser Alarmsignale (100%-Anstieg) ist als gering einzustufen. Um den kleinen Fallzahlen entgegenzuwirken könnte das Zeitfenster der Analyse vergrößert werden. Doch eine beispielsweise monatliche anstatt wöchentliche Messung ginge auf Kosten der Rechtzeitigkeit der Alarmsignale.

In dieser Arbeit wurden die historischen Daten nicht bezüglich alter Ausbrüche bereinigt. MRSA-Frequenzen ab einer Größe von 4-5 Fällen in einer Kalenderwoche wurden durch den Z-Score und die einfließenden historischen Daten aus dem UKM sicher signalisiert. Diese Grenze mag herabgesetzt werden, wenn alte Ausbrüche nicht mit in die Berechnung der erwarteten Werte einfließen [vgl. Farrington *et al.* 1998]. Aus der Abnahme des Erwartungswertes könnte ein sensitiveres System entstehen.

## 5.1 Schlussfolgerung

Wie eingangs dieser Arbeit erwähnt sollen Erreger mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen, zu denen auch MRSA gehört, gesondert erfasst und bewertet werden. Ein automatisiertes Frühwarnsystem basierend auf dem Z-Score könnte sich als Komponente der Maßnahmen zur Infektionsprävention gemäß §23 IfSG eignen. Ein Frühwarnsystem, das das Infektionsgeschehen durch MRSA auf Krankenhausebene visualisiert, kann das medizinische Personal für das Problem der nosokomialen Infektionen durch MRSA sensibilisieren und das Hygienepersonal bei seiner Arbeit unterstützen. Eine krankenhauserweitert einsehbar und wöchentlich aktualisierte Übersicht, beispielsweise in Form eines Barometers (Abbildung 14), ermöglicht es, das Ausmaß der nosokomialen MRSA-Infektionen regelmäßig erneut in das Bewusstsein der Mitarbeiter zu rufen und somit die Motivation zu erhöhen, infektionspräventiv tätig zu werden.



**Abbildung 14:** Visualisierung der Signale des Z-Scores in Form eines Barometers, UKM, 2003

Neben einem generellen Überblick über das Auftreten von MRSA im Krankenhaus, bietet es dem Hygienepersonal Hinweise zur Surveillance von nosokomialen MRSA-Infektionen und Unterstützung bei der Aufdeckung von MRSA-Häufungen, die ein zu erwartendes Maß überschreiten. So konnte der Z-Score in dieser Arbeit die meisten klonalen Cluster, die sich

## Diskussion

---

mit zwei Fällen in einer Kalenderwoche ereigneten, identifizieren. Eine Feststellung der räumlichen Zusammenhänge der MRSA-Fälle in den signalisierten Kalenderwochen kann durch Einbeziehung der Hintergrundinformationen stattfinden. Dadurch lässt sich feststellen ob gegebenenfalls Interventionsmaßnahmen eingeleitet werden sollten. Tabelle 12 illustriert dieses Vorgehen am Beispiel des Alarmsignals des Z-Scores in der 35. Kalenderwoche 2003. Durch Betrachtung der Hintergrundinformationen können in diesem Beispiel die räumlichen Gemeinsamkeiten zweier Cluster erkannt werden. Darüber hinaus erweisen sich die Daten einer routinemäßigen *spa*-Typisierung als hilfreich, da sie weitere Informationen zu möglichen Infektionsketten bieten können.

KW mit Z-Score Alarmsignal	<i>spa</i> -Typ	Funktionsbereich (Station)	Klonale Clusteranalyse (Clusternummer)
35	t001	A	Cluster 7
	t001	E (2)	
	t032	G (1)	Cluster 8
	t032	G (1)	Cluster 8
	t001	A	Cluster 7
	t032	C	

**Tabelle 12:** Hintergrundinformationen, Z-Score Alarmsignal KW 35, UKM, 2003

Des weiteren ist ein automatisiertes Frühwarnsystem basierend auf dem Z-Score gegenüber anderen hochentwickelten Systemen, die in der Literatur beschrieben werden, schnell zu implementieren und kann mit vorhandenen mikrobiologischen Labordaten arbeiten. Darüber hinaus lässt es sich, auch auf andere Erreger nosokomialer Infektionen ausweiten. Ähnlich wie beim Infektionskrankheiten-Barometer in Nordrhein-Westfalen, könnten die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen in einem gemeinsamen Barometer visualisiert werden und somit die Arbeit des Hygienepersonals weiter unterstützen.

## Literaturverzeichnis

ACOMED, Keller T. (statistik@acomed.de). Scan Statistics: Poissonverteilte Daten Version 01, 2003. <http://www.acomed-statistik.de>

Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000. 43: 887-890

Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit: Handbuch für die Surveillance von nosokomialen Infektionen, Band 142. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 2002

Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin –Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta Analysis. Clinical Infectious Diseases 2003; 36: 53-9

Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, David Aanensen (d.aanensen@ic.ac.uk). MLST Multi Locus Sequence Typing. <http://www.mlst.net/>, 2005

Dutch Workingparty on Infection Prevention (WIP), Leyden University Medical Center (stwip@wip.nl). Policy for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. <http://www.wip.nl>, November 2003

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). The antimicrobial resistance (AMR) situation in Europe in 2002. In: EARSS, Annual Report 2002, Netherlands 2003; 33-45

Farrington CP, Andrews NJ, Beale AD, Catchpole MA. A statistical algorithm for the Early Detection of Outbreaks of Infectious Disease. Journal of the Royal Statistical Society 1996, 159 (3): 547-563

## Literaturverzeichnis

---

- Farrington CP, Beale AD. The detection of outbreaks in infectious disease. In: Gierl L, Cliff A, Valleron A, Farrington C, Bull M, eds. GEOMED '97, Proceedings of the International Workshop on Geomedical Systems. Stuttgart: B.G. Teubner, 1998:97-117.
- Feil EJ, Cooper JE, Grundmann H, Robinson DA, Enright MC, et al.. How Clonal is *Staphylococcus aureus*?. *Journal of Bacteriology* 2003, 185(11): 3307-3316
- Frénay HME, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leuwen WJ, Vandenbrouke-Grauls CMJE, et al.. Molecular Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of Protein A Gene Polymorphism. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases* 1996, 15: 60-64
- Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ. Risk Factors for the Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Adult Intensive Care Unit: Fitting a Model to the Data. *The Journal of Infectious Diseases* 2002, 185: 481-488
- Hacek DM, Cordell RL, Noskin GA, Peterson LR. Computer-assisted surveillance for detecting clonal outbreaks of nosocomial infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2004, 42(3): 1170-5
- Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1999
- Harmsen D, Claus H, Witte W, et al. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *Journal of Clinical Microbiology* 2003, 41:5442-5448
- Höck MR, Swidsinski S, Eberspächer B, Schuster L, Küchler R et al.. Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen. Teil II. Erfassung und Bewertung gem. § 23, Abs. 1 IfSG in einem regionalen Netzwerk. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2004, 47: 363-368

## Literaturverzeichnis

---

- Kipp F, Friedrich AW, Becker K, von Eiff C. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus- Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101:A 2045–2050 [Heft 28–29]
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 1999, 42: 954-958
- Kramer A, Daeschlein G, Eikmann T, et al.. Task force zur Intensivierung der Präventionsstrategien für die Eindämmung von MRSA, Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene. <http://www.dgkh.de/>, 2005
- Kramer A, Heeg P, Botzenhart K. Krankenhaus- und Praxishygiene. München, Jena: Urban und Fischer, 2001
- Krämer A, Reintjes R. Infektionsepidemiologie. Methoden, moderne Surveillance, mathematische Modelle, Global Public Health. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003
- Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. PEG-Resistenzstudie, Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2001
- Last JM, International Epidemiological Association Inc.. A Dictionary of Epidemiology, Third Edition. Oxford University Press Inc., 1998: 176
- Linde H, Nehm L. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) – Diagnostik. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; 130:582-585
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. The Journal of clinical Investigation 2003; 111(9): 1265-1273

## Literaturverzeichnis

---

- Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. The New England Journal of Medicine 1998; 339(8): 520-532
- Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR et al.. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of Staphylococcus aureus und Enterococcus. Infection Control and Hospital Epidemiology 2003, 24(5): 362-386
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ), Rüden H (nrz@charite.de). Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. <http://www.nrz-hygiene.de/index1.htm>, 2005
- Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K. Pharmakologie und Toxikologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2001
- Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. Berlin: de Gruyter, 2002
- Reintjes R, Baumeister HG, Coulombier D. Infectious Disease surveillance in North Rhine-Westphalia: First Steps in the development of an early warning system. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2001, 203: 195-199
- Rissland J, van Treeck U, Taeger D, Baumeister HG. Infektionssurveillance in NRW – Standardberichte, Barometer und Frühwarnsystem. Gesundheitswesen 2003, 65: 719-723
- Robert Koch-Institut (RKI). Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2004, 5: 33-36
- Robert Koch-Institut (RKI). Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Berlin: Robert Koch-Institut, 2003
- Robert Koch-Institut (RKI). Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA. Epidemiologisches Bulletin 2005, 5: 31-38



## Literaturverzeichnis

---

- Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 8, Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch-Institut, 2002
- Robert Koch-Institut (RKI). International einheitliche Nomenklatur epidemischer MRSA neu eingeführt. Epidemiologisches Bulletin 2002, 27: 222-223
- Robert Koch-Institut (RKI). Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und des RKI: Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. Epidemiologisches Bulletin 2004, 46: 396
- Robert Koch-Institut (RKI). Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. München, Jena: Urban und Fischer, 2004
- Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte, Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. <http://www.rki.de>, November 2003
- Robert Koch-Institut (RKI). Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000, 43: 887-890
- Robert Koch-Institut (RKI). Zur MRSA Situation in Deutschland im Jahr 2003. Epidemiologisches Bulletin 2004, 42: 358-361
- Robert Koch-Institut, Heuck D (heuckd@rki.de). Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) – Auftreten, Verbreitung, Prävention. <http://www.rki.de>, Mai 2003
- Rohrer S, Maki H, Berger-Bächli B. What makes resistance to methicillin heterogeneous?. Journal of Medical Microbiology 2003; 52: 605-607
- Rüden H, Daschner F, Schumacher M. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit: Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention

## Literaturverzeichnis

---

- (NIDEP-Studie). Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen. Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene, Band 56. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 1995
- Safdar N, Maki D. The commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Annals of Internal Medicine* 2002, 136 (11): 834-844
- Sauders BD, Fortes ED, Morse DL, Dumas N, Kiehlbauch JA *et al.*. Molecular Subtyping to detect Human Listeriosis Clusters. *Emerging Infectious Diseases* 2003, 9 (6): 672-680
- Stroup DF, Wharton M, Kafadar K, Dean AG. Evaluation of a Method for Detecting Aberrations in Public Health Surveillance Data. *American Journal of Epidemiology* 1993, 137 (3): 373-380
- Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P *et al.*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2004, 10(9): 1627-1634
- University of Wisconsin-Madison, Department of Bacteriology, Todar K (kgtodar@facstaff.wisc.edu). Todar's Online Textbook of Bacteriology: *Staphylococcus*. <http://textbookofbacteriology.net/staph.html>, 2005
- Wallenstein S, Neff N. An Approximation for the Distribution of the Scan Statistic. *Statistics in Medicine* 1987, 6: 197-207
- Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology, A Primer for Health and Biomedical Professionals*, Third Edition. New York, Berlin, Heidelberg, Hong Kong, London, Milan, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 2004
- Witte W. Bad Honef-Symposium 2001, Resistenzentwicklung: Ökologie, Epidemiologie und Prävention: Molekulare Epidemiologie. 2001

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 25. Juli 2005

## Anhangsverzeichnis

- Anhang 1            MRSA-Fallzahlen, UKM 1998-2003
- Anhang 2            Hintergrundinformationen zur klonalen Clusteranalyse, Quelle Institut für Hygiene, UKM
- Anhang 3            Analyse des Z-Scores für die MRSA-Fallzahlen 2003, UKM
- Anhang 4            Angenommenes Abstract für die gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmde) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (dae) 2005

# Anhang 1

## Anhang 1

MRSA-Fallzahlen, UKM 1998-2003

Calendar Week	year						total
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
1	0	1	1	1	1	2	6
2	0	0	0	0	3	3	6
3	0	2	1	0	3	0	6
4	1	2	1	4	1	3	12
5	2	2	1	0	4	1	10
6	1	1	2	0	4	2	10
7	0	0	0	0	2	8	10
8	2	1	1	0	1	5	10
9	2	5	0	1	3	3	14
10	0	0	0	0	0	1	1
11	2	0	3	2	3	1	11
12	1	1	0	1	2	1	6
13	0	3	0	0	3	1	7
14	1	3	0	0	0	1	5
15	2	4	2	1	2	4	15
16	0	4	1	0	1	1	7
17	0	1	0	0	5	5	11
18	3	0	0	0	1	4	8
19	0	0	0	2	1	3	6
20	2	4	1	1	2	2	12
21	2	0	0	1	0	3	6
22	1	1	1	0	3	2	8
23	0	3	3	1	6	3	16
24	1	1	2	0	2	1	7
25	2	0	4	2	2	1	11
26	2	1	0	1	4	2	10
27	0	0	3	1	1	7	12
28	0	1	0	1	5	3	10
29	0	3	1	0	3	2	9
30	0	3	3	1	1	5	13
31	1	1	2	0	0	3	7
32	3	3	0	1	1	2	10
33	1	1	3	0	3	3	11
34	1	1	3	1	2	2	10
35	1	0	2	0	1	6	10
36	1	0	1	0	1	5	8
37	2	2	1	4	3	17	29
38	2	3	3	1	4	9	22
39	0	2	0	1	2	2	7
40	0	1	0	2	4	4	11
41	2	3	1	7	3	7	23
42	0	1	2	2	2	8	15
43	1	2	0	0	2	2	7
44	1	1	0	0	3	3	8
45	1	2	1	1	6	2	13
46	2	3	2	1	3	3	14
47	0	2	0	2	5	4	13
48	0	2	1	5	6	3	17
49	0	0	1	1	2	1	5
50	2	1	1	0	2	4	10
51	1	0	1	2	5	2	11
52	2	1	0	2	5	3	13
total	51	79	56	54	134	175	549

## Anhang 2

### Anhang 2

Hintergrundinformationen zur klonalen Clusteranalyse, Quelle Institut für Hygiene, UKM

Cluster-Number	encoded clinic(ward)	no. of outbreak isolates from outbreak start up to isolation (2003)	date	Calendar week	spa type
1	B1	1	14.02.2003	7	t008
		2	18.02.2003	8	
2	C1	1	14.02.2003	7	t003
		2	14.02.2003	7	
3	C1	1	23.04.2003	17	t001
		2	28.04.2003	18	
4	C1	1	06.05.2003	19	t003
		2	12.05.2003	20	
		3	26.05.2003	22	
5	F	1	30.06.2003	27	t003
		2	09.07.2003	28	
		3	09.07.2003	28	
		4	10.07.2003	28	
		5	23.07.2003	30	
		6	30.07.2003	31	
6	F	1	06.07.2003	27	t002
		2	14.07.2003	29	
7	A	1	25.08.2003	35	t001
		2	29.08.2003	35	
		3	05.09.2003	36	
		4	05.09.2003	36	
		5	08.09.2003	37	
		6	08.09.2003	37	
		7	09.09.2003	37	
		8	09.09.2003	37	
		9	10.09.2003	37	
		10	19.09.2003	38	
		11	20.09.2003	38	
8	G1	1	25.08.2003	35	t032
		2	26.08.2003	35	
9	F	1	10.09.2003	37	t003
		2	10.09.2003	37	
		3	15.09.2003	38	
		4	18.09.2003	38	
10	F	1	11.09.2003	37	t034
		2	15.09.2003	38	
11	I	1	07.10.2003	41	t243
		2	12.10.2003	41	
12	B	1	15.10.2003	42	t032
		2	17.10.2003	42	
13	B2	1	31.10.2003	44	t003
		2	01.11.2003	44	

# Anhang 3

## Anhang 3

Analyse des Z-Scores für die MRSA-Fallzahlen 2003, UKM

Calendar Week	year						total	Analysis Z-Score		
	1998	1999	2000	2001	2002	2003		Xavg.	SD(x)	Z-Score
1	0	1	1	1	1	2	6	1,44	1,42	0,40
2	0	0	0	0	3	3	6	1,45	1,41	1,10
3	0	2	1	0	3	0	6	1,46	1,42	-1,03
4	1	2	1	4	1	3	12	1,46	1,41	1,09
5	2	2	1	0	4	1	10	1,47	1,42	-0,33
6	1	1	2	0	4	2	10	1,46	1,42	0,38
7	0	0	0	0	2	8	10	1,47	1,42	4,61
8	2	1	1	0	1	5	10	1,50	1,47	2,38
9	2	5	0	1	3	3	14	1,51	1,49	1,00
10	0	0	0	0	0	1	1	1,51	1,49	-0,34
11	2	0	3	2	3	1	11	1,52	1,49	-0,35
12	1	1	0	1	2	1	6	1,51	1,49	-0,34
13	0	3	0	0	3	1	7	1,51	1,49	-0,34
14	1	3	0	0	0	1	5	1,52	1,48	-0,35
15	2	4	2	1	2	4	15	1,52	1,48	1,67
16	0	4	1	0	1	1	7	1,52	1,49	-0,35
17	0	1	0	0	5	5	11	1,53	1,49	2,33
18	3	0	0	0	1	4	8	1,55	1,50	1,63
19	0	0	0	2	1	3	6	1,55	1,51	0,96
20	2	4	1	1	2	2	12	1,56	1,51	0,29
21	2	0	0	1	0	3	6	1,56	1,51	0,95
22	1	1	1	0	3	2	8	1,57	1,51	0,29
23	0	3	3	1	6	3	16	1,57	1,51	0,95
24	1	1	2	0	2	1	7	1,58	1,51	-0,39
25	2	0	4	2	2	1	11	1,58	1,51	-0,39
26	2	1	0	1	4	2	10	1,58	1,51	0,28
27	0	0	3	1	1	7	12	1,58	1,51	3,60
28	0	1	0	1	5	3	10	1,60	1,54	0,91
29	0	3	1	0	3	2	9	1,62	1,54	0,25
30	0	3	3	1	1	5	13	1,62	1,54	2,20
31	1	1	2	0	0	3	7	1,64	1,55	0,88
32	3	3	0	1	1	2	10	1,65	1,55	0,23
33	1	1	3	0	3	3	11	1,65	1,55	0,87
34	1	1	3	1	2	2	10	1,65	1,55	0,22
35	1	0	2	0	1	6	10	1,66	1,55	2,80
36	1	0	1	0	1	5	8	1,68	1,57	2,11
37	2	2	1	4	3	17	29	1,69	1,59	9,66
38	2	3	3	1	4	9	22	1,75	1,85	3,93
39	0	2	0	1	2	2	7	1,78	1,90	0,12
40	0	1	0	2	4	4	11	1,78	1,90	1,17
41	2	3	1	7	3	7	23	1,80	1,90	2,74
42	0	1	2	2	2	8	15	1,82	1,93	3,21
43	1	2	0	0	2	2	7	1,85	1,96	0,08
44	1	1	0	0	3	3	8	1,85	1,96	0,58
45	1	2	1	1	6	2	13	1,86	1,96	0,07
46	2	3	2	1	3	3	14	1,87	1,96	0,58
47	0	2	0	2	5	4	13	1,87	1,96	1,09
48	0	2	1	5	6	3	17	1,88	1,96	0,57
49	0	0	1	1	2	1	5	1,90	1,96	-0,46
50	2	1	1	0	2	4	10	1,90	1,96	1,07
51	1	0	1	2	5	2	11	1,91	1,96	0,05
52	2	1	0	2	5	3	13	1,91	1,96	0,56

### Anhang 4

# Effektivität eines MRSA Screenings im Krankenhaus mit Hilfe zweier Frequenz-Algorithmen zur frühen Ausbruchsdetektion – ein Vergleich mit einer klonalen Clusteranalyse

Rosenkötter N<sup>1</sup>, Reintjes R<sup>1</sup>, Harmsen D<sup>2</sup>, Mellmann A<sup>3</sup>, Friedrich AW<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studiengang Gesundheit, Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Poliklinik für Parodontologie, Universitätskrankenhaus Münster, Deutschland

<sup>3</sup>Institut für Hygiene, Universitätskrankenhaus Münster, Deutschland

nrosenkoetter@web.de

### Einleitung und Fragestellung

Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind in vielen Krankenhäusern weltweit endemisch. In Europa variiert die Prävalenzrate der MRSA-Isolate unter allen *S. aureus*-Isolaten zwischen <1% - 45% [1-2]. MRSA-Infektionen verursachen eine beachtliche sozioökonomische Last. Bakteriämien, die durch MRSA verursacht werden, sind mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu Bakteriämien durch Methicillin empfindliche *S. aureus* (MSSA) assoziiert [3]. Surveillance und Frühwarnsysteme zur rechtzeitigen Ausbruchsdetektion spielen im Public Health Bereich eine immer wichtigere Rolle. Viele Studien zeigen, dass diese Methoden auch in Krankenhäusern Einzug erhalten, um die Ausbreitung von nosokomialen Erkrankungen zu überwachen und zu verringern. Das Ziel dieser Studie ist es, die Effektivität zweier einfacher Frequenz-Algorithmen zur frühen Ausbruchsdetektion von MRSA-Infektionen im Krankenhaus zu testen. Ein Vergleich mit einer klonalen Clusteranalyse erlaubt eine Annahme wie viele MRSA-Fälle, bzw. Cluster verloren gehen.

### Material und Methoden

Die MRSA-Fälle eines deutschen Universitätskrankenhauses (1480 Betten) aus dem Zeitraum Januar 1998 bis Dezember 2003 sind in den Datensatz eingeflossen (n=549). Die MRSA-Fälle wurden mit klassischen mikrobiologischen Methoden und einer molekularbiologischen sequenz-basierten Typisierung (Gen des Protein A, spa-typing) identifiziert [4]. Die MRSA-Fälle aus 2003 (n=175) wurden mit zwei Frequenz-Algorithmen auf mögliche Cluster oder Ausbrüche pro Kalenderwoche (KW) auf Krankenhausebene überprüft. Somit waren 52 Alarmsignale (52 KW) für 2003 möglich.

Die erste Methode, der Z-Score, verglich die Anzahl der aktuellen MRSA-Fälle pro Kalenderwoche mit erwarteten Werten der entsprechenden Zeitperiode. Die erwarteten Werte wurden auf der Basis historischer Daten aus den fünf vorhergegangenen Jahren berechnet [5-6].

Der „Weekly Increase“ (WI), die zweite Methode, überprüfte die Daten aus 2003 auf mögliche 100% oder 50% Anstiege [7]. Dazu wurde die Anzahl der Fälle in der aktuellen Kalenderwoche mit der Anzahl in den vorherigen Kalenderwochen verglichen.

Die Ergebnisse dieser beiden Methoden wurden mit den Ergebnissen einer klonalen Clusteranalyse verglichen, welche den Goldstandard darstellt. Die klonalen Cluster aus dem Jahr 2003 wurden retrospektiv mit Scan Test Statistics identifiziert [8]. Damit ließ sich überprüfen, ob es signifikante Häufungen von Fällen ( $p < 0,05$ ) mit gleichem klonalen (spa-type) und räumlichen Hintergrund innerhalb einer Periode von zwei Wochen gab. Die Güte der Methoden wurde gemessen, wobei diese Ergebnisse unter Berücksichtigung verschiedener Limitationen gesehen werden müssen, welche in der Diskussion beschrieben werden. Ein



## Anhang 4

---

Alarmsignal wurde als richtig positiv gewertet, wenn in der Kalenderwoche mindestens 2 Fälle eines signifikanten klonalen Clusters vorlagen.

### Ergebnisse

Die klonale Clusteranalyse zeigt 13 signifikante klonale Cluster ( $p < 0,05$ ) in 2003. Die Cluster enthalten 2 bis 11 MRSA Fälle. Insgesamt gehören 42 Fälle zu klonalen Clustern, welche sich über 19 Kalenderwochen ereignen. In 9 der 19 Kalenderwochen gehören mindestens 2 Fälle gleichen klonalen Clustern an. Diese Kalenderwochen bilden den Goldstandard für Z-Score und WI.

Der Z-Score signalisiert für das Testjahr 2003 in 12 Kalenderwochen ein Alarmsignal. Das entspricht 86 MRSA Fällen, die in der entsprechenden Zeit im gesamten Krankenhaus aufgetreten sind. Die Alarmsignale des Z-Scores umfassen 74% ( $n=31$ ) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Die Anzahl der Fälle eines signifikanten klonalen Clusters unter allen MRSA-Fällen der entsprechenden signalisierten Kalenderwoche beträgt für den Z-Score im Mittel 0,32.

Der WI zeigte 13 Alarmsignale. In den entsprechenden Kalenderwochen der 13 Alarmsignale treten 74 MRSA Fälle im Krankenhaus auf. Der WI identifiziert 50% ( $n=21$ ) der Fälle der klonalen Clusteranalyse. Im Mittel ereignen sich in den durch den WI signalisierten Kalenderwochen 0,19 Fälle signifikanter klonaler Cluster.

Die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert (PPV, NPV) ergeben für den Z-Score 78%, 88%, 58%, 95%, und für den WI 44%, 79%, 31%, 87%.

### Diskussion

Der Z-Score gibt in diesem Vergleich die überzeugenderen Ergebnisse. Die Alarmsignale des Z-Scores umfassen nicht nur insgesamt den größeren Anteil der Fälle der klonalen Clusteranalyse, auch im Mittel pro signalisierte Kalenderwoche ist der Anteil der Fälle größer. Auch wenn die Ergebnisse der Sensitivität, Spezifität, des PPVs und NPVs genauer betrachtet werden müssen, lieferte der Z-Score hier die besseren Werte.

Um die Güte des Z-Scores und WI festzustellen muss definiert werden welche Alarmsignale als richtig positiv, etc. gewertet werden. Wir haben uns entschieden die Alarmsignale als richtig positiv zu werten, wenn in der entsprechend signalisierten Kalenderwoche mindestens zwei Fälle der klonalen Clusteranalyse auftreten. Dies hat zur Folge, dass die klonale Clusteranalyse und somit der Goldstandard von 19 möglichen zu signalisierenden Kalenderwochen auf 9 reduziert wird. Da Z-Score und WI nur die wöchentlich aufgetretenen Fälle auswerten, können Zusammenhänge zu eventuell korrespondierenden Fällen der vorhergegangenen Kalenderwoche nicht hergestellt werden. Es ist deshalb nicht sinnvoll Alarmsignale als richtig positiv zu werten, wenn in der signalisierten Woche nur ein Fall des Goldstandards vorhanden war, da ein Fall kein Cluster oder Ausbruch darstellt.

Große Cluster (ab  $n=5$ ) werden mit Hilfe der Referenzdaten des untersuchten Krankenhauses sicher erkannt. Diese Grenze mag herabgesetzt werden, wenn alte Ausbrüche nicht mit in die Berechnung der erwarteten Werte einfließen [9] oder die Methode für kleinere Krankenhäuser mit geringeren MRSA Fallzahlen angewendet wird. Kleinere Cluster oder solche die sich mit einer geringen Fallzahl über mehrere Kalenderwochen ereignen können hier nicht oder nur zufällig erkannt werden.

Wir haben am Beispiel der MRSA-Infektionen dargestellt, dass der Z-Score einen allgemeinen Überblick über das Infektionsgeschehen im Krankenhaus liefern kann. Ein Überblick in dieser Form bedeutet, dass das Infektionsgeschehen im Krankenhaus visualisiert werden kann (z.B. in Form eines Barometers [6]) und somit präsent für die Hygieneverantwortlichen ist. Eine detailliertere Form der Surveillance, bei der räumliche, zeitliche und molekularbiologische Gemeinsamkeiten in Betracht gezogen werden, ist Aufgrund der Reduktion der Fallzahlen mit Z-Score und WI nicht möglich.

### Literatur

- [1 European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), The  
] antimicrobial resistance (AMR) situation in Europe in 2002. In: EARSS,  
Annual Report 2002, Netherlands, 2003:33-45
- [2 Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, PEG-Resistenzstudie,  
] Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber  
Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum, Paul-Ehrlich-  
Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 2001
- [3 Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW,  
] Carmeli Y, Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant  
and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta  
Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 53-9
- [4 Harmsen D, Claus H, Witte W, et al., Typing of methicillin-resistant  
] *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel  
software for spa repeat determination and database management. *Journal of  
Clinical Microbiology* 2003; 41(12): 5442-8
- [5 Stroup DF, Wharton M, Kafadar K, Dean AG, Evaluation of a Method for  
] Detecting Aberrations in Public Health Surveillance Data. *American  
Journal of Epidemiology* 1993; 137(3):373-380
- [6 Reintjes R, Baumeister HG, Coulombier D, Infectious disease surveillance  
] in North Rhine-Westphalia: First steps in the development of an early  
warning system. *International Journal of Hygiene and Environmental  
Health* 2001; 203(3):195-199
- [7 Hacek DM, Cordell RL, Noskin GA, Peterson LR, Computer-assisted  
] surveillance for detecting clonal outbreaks of nosocomial infection. *Journal  
of Clinical Microbiology* 2004; 42(3):1170-5
- [8 Wallenstein S, Neff N, An approximation for the distribution of the scan  
] statistic. *Statistics in Medicine* 1987; 6:197-207
- [9 Farrington CP, Beale AD, The detection of outbreaks of infectious disease,  
] in: Gierl L, Cliff A, Valleron A, Farrington C, Bull M, eds. *GEOMED '97,  
Proceedings of the International Workshop on Geomedical Systems.*  
Stuttgart: B.G. Teubner, 1998:97-117.