

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences
Department Gesundheitswissenschaften

Risikofaktoren für die Kolonisation und Infektion mit *Staphylococcus aureus* bei Kindern mit Mukoviszidose

– eine epidemiologische Analyse –

Tag der Abgabe: 20. November 2006
Vorgelegt von: Brigitte Löwe, Wendlohstraße 29, 22459 Hamburg
Matrikel-Nr.: I504069

Betreuung durch: Prof. Dr. Ralf Reintjes, PD Dr. med. Barbara Kahl

Risikofaktoren für die Kolonisation und Infektion
mit *Staphylococcus aureus* bei Kindern mit Mukoviszidose
– eine epidemiologische Analyse –

Diplomarbeit von
Brigitte Löwe

Betreuung durch: Prof. Dr. Ralf Reintjes, PD Dr. med. Barbara Kahl

Danksagung:

Ich danke allen Menschen, die mich fachlich, mental und sozial unterstützt haben,
besonders meiner Familie.

Vorwort

„65 Roses^{®1} is what some children with cystic fibrosis call their disease because the words are much easier for them to pronounce. Mary G. Weiss became a volunteer for the Cystic Fibrosis Foundation in 1965 after learning that her three little boys had CF. Her duty was to call every civic club, social and service organization seeking financial support for CF research. Mary's 4-year old son, Richard, listened closely to his mother as she made each call. After several calls, Richard came into the room and told his Mom, „I know what you are working for.“ Mary was dumbstruck because Richard did not know what she was doing, nor did he know that he had cystic fibrosis. With some trepidation, Mary posed the question, „What am I working for, Richard?“ „You are working for 65 Roses,“ he answered so sweetly. Mary was speechless. She went over to him and tenderly pressed his body to hers. He could not see the tears running down Mary's cheeks as she stammered, „Yes Richard, I'm working for 65 Roses.“

[Quelle: Cystic Fibrosis Foundation]

¹65 Roses is a registered trademark of the Cystic Fibrosis Foundation

Abstrakt

Mukoviszidose [engl. cystic fibrosis (CF)] ist eine Multiorganerkrankung, die auf einer Mutation des Cystischen Fibrose Transmembran Regulatorprotein (CFTR)-Gens beruht. Obstruktive Lungenerkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität in diesem Patientenkollektiv. Aus diesem Grunde ist es wichtig, Maßnahmen zu entwickeln, die einer fortschreitenden Destruktion des Lungengewebes entgegenwirken. *Staphylococcus aureus* stellt einen der Hauptproblemkeime für Kinder mit Mukoviszidose dar. Eine persistente Besiedlung mit diesem Keim findet meist schon im Säuglingsalter statt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifizierung von Risikofaktoren, die zu einer dauerhaften Kolonisation mit *S. aureus* der Nasenschleimhaut führen können.

Die Ermittlung der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase ist Teil einer Studie des Universitätsklinikums Münster (UKM), die allgemein den Einfluss des nasalen Trägertums von *S. aureus* auf die Besiedlung der oberen und unteren Atemwege untersucht. Diese Studie fand in dem Zeitraum 2000-2005 statt. Hierfür wurden 80 Kinder aus vier CF-Zentren in Nordrhein-Westfalen gewonnen. Ihnen wurden in regelmäßigen Abständen von drei Monaten Abstriche in Nase und Rachen entnommen und molekularbiologisch untersucht. Ein Elternfragebogen diente zur Ermittlung der bestehenden Expositionen. Für diese Analyse waren die Daten von 43 Kindern vorhanden. Die Analyse erfolgte mit den Effektschätzern einer Fall-Kontroll-Studie. Die Daten wurden deskriptiv und epidemiologisch ausgewertet.

In der bivariaten Analyse ergab sich als einziger Risikofaktor für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* die Variable Haustier auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (OR 9,0; CI 2,05-39,50; $p = 0,002$). Diese hohe Assoziation blieb in der multivariaten Analyse bestehen (OR 10,8; CI 2,36-49,46; $p = 0,002$).

Unter der Annahme des primären Reservoirs von *S. aureus* in der Nase konnten Haustiere als Risikofaktor für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* identifiziert werden. Weitere Studien, die den Schweregrad der Erkrankung einbeziehen, sind erforderlich, um die Ergebnisse zu stützen. Eine Spezifizierung des Haustieres mit dem größten Risikopotential ist wünschenswert. Zudem ist die Implementierung eines CF-Neugeborenen-screening anzustreben, um Expositionen zu Beginn einer Besiedlung im Säuglingsalter ermitteln zu können.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multiorgan disease caused by mutation of the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Obstructive lung disease is the predominant cause of morbidity and mortality among these patients. Therefore it is important to develop new approaches to slow down the progressing destruction of the lung tissue. *Staphylococcus aureus* is one of the most problematic bacteria for children with cystic fibrosis. Chronic colonization with this bacterium starts in early childhood. The aim of this study is to identify risk factors for chronic nasal colonization with *S. aureus*.

This study is part of a multicenter study of the Medical University of Münster (UKM) in which the impact of nasal carriage of *S. aureus* to further colonization of the upper and lower respiratory tract should be determined. The study population were 80 children of four CF-centres in North-Rhine Westphalia. The study took place from 2000-2005. Samples from their noses and throats were taken every three months and molecular biological examined. Risk factors were determined using a questionnaire filled in by their parents. For the analysis data of 43 children were available. Analysis is based on the risk ratios of a case-control study. Data was analysed descriptively and epidemiological risk ratios were estimated.

In the single variable analysis exposure to domestic animals is the only risk factor associated with cases at the 5 % level (OR 9,0; CI 2,05-39,50; $p = 0,002$). In multivariable analysis the strength of association between exposure and chronic colonisation with *S. aureus* remains high (OR 10,8; CI 2,36-49,46; $p = 0,002$).

Under the assumption of the nose as the primary reservoir for *S. aureus* domestic animals could be identified as a risk factor. There is requiring for additional studies including the severity of the disease to validate the results. Furthermore the kind of domestic animal with the greatest potential of risk has to be identified. There is also requirement for newborn screening to determine risk factors for colonisation in early childhood.

Inhaltsverzeichnis

I	EINLEITUNG	1
2	HINTERGRUND	3
2.1	Mukoviszidose (Cystische Fibrose).....	3
2.1.1	Ursache der Mukoviszidose.....	3
2.1.2	Epidemiologie der Mukoviszidose.....	4
2.1.3	Symptome der Mukoviszidose.....	5
2.1.4	Diagnose der Mukoviszidose.....	6
2.1.5	Therapie und Prognose der Mukoviszidose.....	6
2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
2.2.1	Mikrobiologie von <i>S. aureus</i>	8
2.2.2	Epidemiologie von <i>S. aureus</i>	9
2.2.3	<i>S. aureus</i> bei Mukoviszidose.....	10
2.2.4	Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> (MRSA) und Mukoviszidose.....	11
2.2.5	<i>S. aureus</i> und Antibiotikagabe bei Kindern mit Mukoviszidose.....	12
3	METHODE UND MATERIAL	13
3.1	Material- und Datensammlung.....	13
3.2	Datensatz und Datenanalyse.....	13
3.3	Studiendesign.....	15
3.3.1	Analyseverfahren.....	15
3.3.2	Definition des Outcome.....	15
3.4	Epidemiologische Analysemethoden.....	15
3.4.1	Bivariate Analyse.....	16
3.4.2	Stratifikation.....	17
3.4.3	Logistische Regression.....	18
4	ERGEBNISSE	19
4.1	Deskriptive Auswertung.....	19
4.2	Analytische Auswertung.....	20
4.2.1	Bivariate Analyse.....	20
4.2.2	Multivariate Analyse.....	21

5 DISKUSSION	25
5.1 Erhebung der Daten	25
5.2 Interpretation der Ergebnisse.....	27
5.3 Fazit.....	29
Glossar	31
Quellenverzeichnis	33
Eidesstattliche Erklärung	39
Anhang 1: Elternfragebogen.....	41
Anhang 2: Ärzefragebogen	45
Anhang 3: Erstellungs- und Auswertungssyntax des Analysedatensatzes.....	47
Anhang 4: Häufigkeitstabelle.....	53
Anhang 5: Inhalt der CD-ROM	55

Darstellungsverzeichnis Tabellen

Tabelle 1:

Inzidenzen der Mukoviszidose sowie Häufigkeit der Träger und häufigste Mutationen des CFTR-Gens in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen Seite 5

Tabelle 2:

Häufigkeit der nasalen Besiedlung mit *S. aureus* in verschiedenen Personengruppen Seite 11

Tabelle 3:

Deskriptive Beschreibung der Studienteilnehmer Seite 21

Tabelle 4:

Ergebnistabelle der bivariaten Analyse bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, erhoben durch einen Elternfragebogen; N = 43 Kinder mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005 Seite 23

Tabelle 5:

Ergebnistabelle der stratifizierten Analyse nach Geschlecht bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, erhoben durch einen Elternfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005 Seite 24

Tabelle 6:

Ergebnistabelle der stratifizierten Analyse nach der Dauer Abstrichentnahme in Monaten bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, erhoben durch einen Elternfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005 Seite 25

Tabelle 7:

Ergebnistabelle der stratifizierten Analyse nach dem Durchschnittsalter in Jahren bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, erhoben durch einen Elternfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005 Seite 26

Darstellungsverzeichnis Abbildungen

Abbildung 1:

Basisstörung bei Mukoviszidose Seite 2

Abbildung 2:

Vererbungsschema der Mukoviszidose Seite 4

Abbildung 3:

Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung in Jahren und des Anteils an Volljährigen in % von Menschen mit Mukoviszidose von 1985-2005 Seite 8

Abbildung 4:

Staphylococcus aureus Keimkultur Seite 9

Abbildung 5:

Schematische Darstellung der Erhebungsprozesses zur Ermittlung der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung in der Nase bei Kindern mit Mukoviszidose; Kinder aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005 Seite 16

Abbildung 6:

Darstellung einer Vierfelder-Tafel Seite 18

Abbildung 7:

Häufigkeitsverteilungen der Expositionen in % für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase in der Gruppe der Fälle (N = 13) und der Kontrollen (N = 30), abgefragt durch einen Elternfragebogen; 43 Kinder aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005 Seite 22

I Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifizierung von Risikofaktoren, die zu einer dauerhaften Kolonisation mit *Staphylococcus aureus*² bei Kindern mit Mukoviszidose führen. Zusätzlich werden Risikofaktoren, die eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*³ begünstigen, ermittelt. Auf diesen Erreger wird in der Arbeit nicht näher eingegangen, sondern nur die Ergebnisse dargestellt. Grundlage für diese Arbeit ist eine Studie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie am Universitätsklinikum Münster zur Ermittlung der Dynamik von *S. aureus* und des Einflusses der nasalen Kolonisation auf die Besiedlung der oberen und unteren Atemwege bei Kindern mit Mukoviszidose. Die Ermittlung dieses Einflusses ist besonders vor dem Hintergrund der kontroversen Diskussion über den Nutzen einer prophylaktischen nasalen Antibiotikatherapie zur Reduktion des Risikos einer weiteren Kolonisation mit *S. aureus* der oberen und unteren Atemwege bei Kindern mit Mukoviszidose zu sehen [vgl. Ratjen, 2001]. Diese Ergebnisse sind auf der beigefügten CD-ROM dokumentiert. Die Aufdeckung von Risikofaktoren, die eine Besiedlung mit *S. aureus* begünstigen, ist von Bedeutung, da hierdurch die Möglichkeit eröffnet würde, Quellen dieses Keims zu verringern bzw. zu umgehen. Als Folge wäre ein reduzierter Einsatz von Antibiotika denkbar.

Mukoviszidose (engl. cystic fibrosis) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in Deutschland. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar und verläuft tödlich. Die Behandlung der Krankheit konzentriert sich demnach auf symptomorientierte Strategien. Diese haben vordergründig das Ziel, die Krankheitsfolgen zu reduzieren. Hierzu zählt hauptsächlich eine lange Erhaltung der Lungenfunktion, um so eine Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität zu erreichen [vgl. Ratjen, 2004, S. 29].

Staphylococcus aureus ist neben *Pseudomonas aeruginosa* der häufigste bakterielle Keim, der bei Patienten mit Mukoviszidose in den Atemwegen nachgewiesen wird. Die durch ihn ausgelösten Entzündungsprozesse in der Lunge sind wegweisend für die weitere Destruktion des Lungengewebes der Betroffenen [vgl. Ratjen, 2004]. Es wird angenommen, dass ein positiver nasaler Trägerstatus mit *S. aureus* zu einem erhöhten Risiko der Kolonisation oder Infektion der oberen und unteren Atemwege mit diesem Erreger führt [vgl. Kluytmans et al., 1997]. Vor diesem Hintergrund ist die Identifizierung von Risikofaktoren bedeutsam, die zu einer Besiedlung mit diesem Keim führen.

² Im Folgenden kurz „*S. aureus*“

³ Im Folgenden kurz „*P. aeruginosa*“

Im ersten Teil dieser Arbeit wird ein allgemeiner Einblick in das Krankheitsbild der Mukoviszidose gegeben, gefolgt von einer Beschreibung des Erregers *S. aureus*. Der Keim wird besonders bezüglich seiner Bedeutung für Menschen mit Mukoviszidose erläutert und vor dem Hintergrund der kontroversen Diskussion bezüglich der prophylaktischen Antibiotikagabe bei diesen Patienten.

Im zweiten Teil werden die Erhebung der Daten sowie die Methodik der Analyse erläutert.

Der dritte Teil umfasst die Ergebnisse der Auswertung und im vierten Teil werden diese diskutiert und interpretiert. Den Abschluss bildet ein Ausblick auf das weitere Vorgehen in der Erforschung des Erregers im Patientenkollektiv der Kinder mit Mukoviszidose.

2 Hintergrund

Im Folgenden werden das Krankheitsbild der Mukoviszidose und der Erreger *S. aureus* sowie dessen Bedeutung für Patienten mit Mukoviszidose dargestellt. Bei der Beschreibung wird aufgrund des vordergründigen Themas der Besiedlung mit *S. aureus*, und dem damit verbundenen Einfluss auf die Atemwege, nicht näher auf andere Folgen des Krankheitsbildes der Mukoviszidose eingegangen.

2.1 Mukoviszidose (Cystische Fibrose)

„Mukoviszidose (lat. mucus „Schleim“ und viscidus „zäh, klebrig“) ist eine genetisch bedingte, autosomal-rezessive angeborene Stoffwechselerkrankung. Sie verläuft bis heute tödlich, da noch keine kausale Therapie verfügbar ist. Bei Erkrankten ist durch eine Fehlfunktion von Chloridkanälen die Zusammensetzung aller Sekrete exokriner Drüsen, wie Lunge, Pankreas, Dünndarm, Gallenwege und Schweißdrüsen, verändert. In ihnen werden zähflüssige Sekrete gebildet, die nur erschwert vom Körper abtransportiert werden können. In den betroffenen Organen kommt es dadurch zu Funktionsstörungen unterschiedlicher Art.“ [vgl. Pschyrembel, 1998, S. 500].

2.1.1 Ursache der Mukoviszidose

Die Ursache für Mukoviszidose wurde 1989 in einem Defekt am Chromosom 7 identifiziert [vgl. WHO, 2004]. Das betroffene Gen CFTR (für Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein) kodiert ein Eiweißmolekül, das in der Zellmembran als Chloridkanal fungiert. Durch den Defekt im Gen wird das Eiweißmolekül verändert und die Kanalfunktion gestört (Abbildung 1).

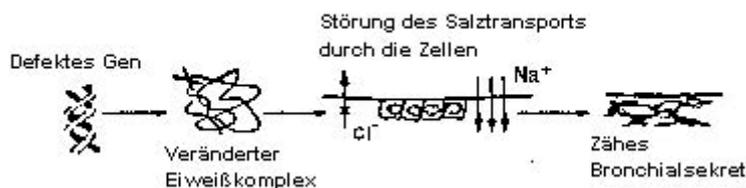


Abbildung 1: Basisstörung bei Mukoviszidose (Quelle: Universitätsklinikum-Giessen)

Die häufigste Mutation dieses Gens wird delta F508 genannt. Delta F508 bezeichnet das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin (F) an der Position 508 im Protein. Ca. 70 % der Patienten weltweit weisen diese Mutation auf [vgl. Rajan/ Saiman, 2002; WHO, 2004]. In Deutschland sind nur fünf weitere Mutationen bedeutend, deren Prävalenz über 1 % liegt. Inzwischen sind mehr als 1000 Mutationen des CFTR-Gens bekannt, die in den Bevölkerungsgruppen unterschiedlich verteilt sind [vgl. WHO, 2004, Ratjen, 2004, S.17 ff.]. Nicht

alle sind mit dem klassischen Erscheinungsbild der Mukoviszidose verbunden [vgl. Rajan/Saiman, 2002; Hirche et al., 2003; Tümmler, 2004]. Die Pathogenese des Defekts ist noch nicht eindeutig geklärt.

Da Mukoviszidose autosomal-rezessiv vererbt wird, tritt die Erkrankung auf, wenn der Merkmalsträger von beiden Elternteilen je ein defektes Chromosom erbt. Sind beide Elternteile erkrankt, werden alle Kinder erkranken. Wenn die Eltern ein mutiertes Gen aufweisen, liegt die Chance, dass ein Kind weder Träger noch erkrankt ist bei 25 %, dass es Träger ist bei 50 % und dass es erkrankt ebenfalls bei 25 % (Abbildung 2).

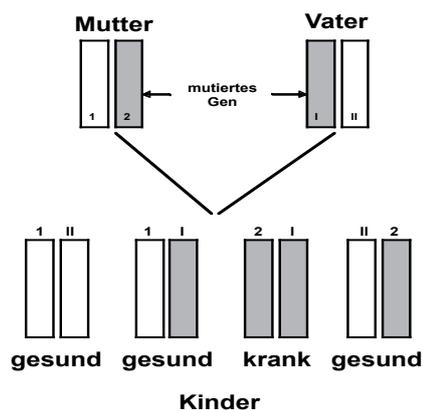


Abbildung 2: Vererbungsschema der Mukoviszidose

2.1.2 Epidemiologie der Mukoviszidose

Mukoviszidose tritt überwiegend unter der weißen europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung auf. Die gemeldeten Häufigkeiten variieren zwischen europäischen Ländern ebenso wie im globalen Kontext. Auch innerhalb eines Landes kommt es zwischen den verschiedenen Ethnien zu Unterschieden (Tabelle 1). So werden aus Schottland Häufigkeiten von 1/500, aus Irland und der Bretagne von 1/1.700 und aus Finnland von 1/25.000 gemeldet. In den USA und Australien betrug die Inzidenz⁴ in 2004 auf der Basis von Screeningprogrammen 1/3.500. Eine Häufigkeit der Mukoviszidose auf anderen Kontinenten wird mit 1/9.000 in Südamerika und 1/17.000 in Afrika verzeichnet. Menschen asiatischer Herkunft werden mit einer Häufigkeit von 1/90.000.000 am seltensten mit dieser Krankheit geboren. [vgl. Scotet, 2004; Ratjen, 2004, S. 19]. Männer und Frauen sind etwa zu gleichen Teilen von der Erkrankung betroffen [vgl. Rosenfeld et al., 1997]. Ein Grund für differierende Inzidenzen bzw. Prävalenzen⁵ ist sicherlich in ungleichen Untersuchungsstrategien, aber auch unterschiedlichen Diagnosekriterien und mangelnder Kenntnis der Erkrankung zu sehen. Dies erschwert einen Vergleich der aus den Ländern gemeldeten Häufigkeiten [vgl. WHO, 2004]

⁴ Neuerkrankungsrate

⁵ Erkrankungsrate

Tabelle I: Inzidenzen der Mukoviszidose sowie Häufigkeit der Träger und häufigste Mutationen des CFTR-Gens in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen; in Anlehnung an: WHO, 2004

	Inzidenz	Träger	Mutationen
Europa und Australien	1/ 2.000-1/3.000	1/25	delta F508 (ca. 70 %); (Türkei 20 %; Faröer 100 %)
Afrika	1/7.056	1/42	3120 + 1G>A (46 %)
Nordamerika	1/3.500		
Lateinamerika	1/3.900 (Kuba) – 1/8.500 (Mexiko)		delta F508: (Argentinien 59 %, Chile 29 %)
Mittlerer Osten	1/2.560 – 1/15.876		delta F508; N3103K; 3120 + 1G>A
Asien	1/10.000 (Asiaten (UK)) – 1/90.000 (Japan)	1/100	delta F508; (Japan 10 %; Pakistan 60 %)

Weltweit sind etwa 60.000 Menschen von der Diagnose der Mukoviszidose betroffen. In den USA leben annähernd 30.000 Erkrankte. In Deutschland beträgt die Anzahl der Betroffenen circa 6.000-8.000. Jedes Jahr kommen in Deutschland rund 300 Kinder mit Mukoviszidose auf die Welt [vgl. Rajan/ Saiman, 2002].

Es wird geschätzt, dass weltweit 10 Millionen Menschen Träger des defekten Gens sind [vgl. WHO, 2004]. Vier Prozent der deutschen Bevölkerung, also rund vier Millionen Menschen, sind gesunde Träger des mutierten Gens. Der Trägerstatus variiert, ebenso wie die Häufigkeit der Erkrankung, in unterschiedlichen Ländern, zwischen vier Prozent unter der weißhäutigen und einem Prozent unter der asiatischen Bevölkerung [vgl. Cutting, 1997].

2.1.3 Symptome der Mukoviszidose

Je nach Alter und Schweregrad der Erkrankung, treten unterschiedliche Symptome auf. Neben anderen Krankheitszeichen treten folgende Hauptsymptome auf [vgl. Ratjen, 2004, S. 42]:

- extrem salzhaltiger Schweiß; Flüssigkeits- und Elektrolytverluste durch starke Schweißabsonderungen
- Verdauungs- und Gedeihstörungen trotz ausreichender Nahrungsaufnahme
- massiger Stuhl (hell glänzend und faulig riechend)
- Darmeinstülpung oder akuter Darmverschluss (Ileus); evtl. Analprolaps
- rezidivierende bakterielle Infektionen, vorwiegend hervorgerufen durch *S. aureus* und *P. aeruginosa*, und keuchhustenähnlicher chronischer Reizhusten

2.1.4 Diagnose der Mukoviszidose

In Deutschland werden Kinder mit Mukoviszidose meist aufgrund einer klinischen Symptomatik diagnostiziert, da es kein Neugeborenencreening gibt. Die Diagnose CF wird in einem medianen Alter von einem Jahr und im Durchschnitt mit 3,4 Jahren gestellt [vgl. Hirche et al, 2003]. Ein geringer Anteil (< 3 %) der Mukoviszidose-Patienten wird bis ins junge Erwachsenenalter nicht diagnostiziert. Erst zu diesem Zeitpunkt zeigen sie dann Symptome, die auf ihre Erkrankung hinweisen [vgl. Hirche et al., 2003; WHO, 2004]. Eine späte Diagnosestellung ist assoziiert mit einem mildereren Verlauf der Erkrankung [vgl. WHO, 2004]. In den USA werden ca. 71 % der betroffenen Kinder im ersten Lebensjahr identifiziert. In Deutschland geschieht dies bei 60 % der Kinder mit Mukoviszidose im ersten und 80 % bis zum dritten Lebensjahr [vgl. Ratjen, 2004, S. 42].

Die Diagnostik erfolgt in der Regel als erstes über den Schweißtest nach Gibson-Cooke, welcher als Goldstandard gilt. Er weist bei erkrankten Kindern den erhöhten Elektrolytgehalt nach [vgl. Tümmler, 2003; Ratjen, 2004, S. 45]. Eine Genanalyse zur Bestätigung der Ergebnisse ist wünschenswert, da Genmutationen vorhanden sein können, die zu einer normalen Salzkonzentration führen. Genanalysen erbringen den Nachweis des defekten Gens. Mit ihnen werden 80-85% der Erkrankten entdeckt [vgl. Lyszac et al., 2002]. Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik besteht im Nachweis einer Erhöhung des Albumingehalts im Mekonium und der Trypsinkonzentration im Blut. Die Messung der nasalen Potenzialdifferenz stellt ein weiteres Diagnoseverfahren dar [vgl. Ratjen, 2004, S. 45 ff.].

2.1.5 Therapie und Prognose der Mukoviszidose

Kinder, die heute mit Mukoviszidose geboren werden, haben, je nach Schweregrad der Erkrankung, die Chance ein Lebensalter von annähernd 50 Jahren zu erreichen. Die mediane Lebenserwartung beläuft sich auf über 30 Jahre. Sie variiert sowohl zwischen Ländern als auch dem Geschlecht. So haben Männer immer noch eine höhere Lebenserwartung als Frauen [vgl. Fogarty et al., 2000]. Der Anteil der volljährigen Patienten erhöhte sich in den letzten Jahrzehnten auf über 50 % [vgl. Hirche et al., 2003]. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei annähernd 19 Jahren (Abbildung 3).

Drei therapeutische Meilensteine haben dazu beigetragen, dass sich die Langzeitprognose entscheidend gebessert hat [vgl. Dockter/ Lindemann, 2000]:

- die antimikrobielle Behandlung, insbesondere gegen *Pseudomonas aeruginosa*
- die Einführung verkapselter, säurestabiler Pankreasenzyme, wodurch eine fettorientierte, hochkalorische Ernährung möglich ist
- die Physiotherapie, die das Ziel verfolgt, das Sekret zu verflüssigen und den Brustkorb zu mobilisieren

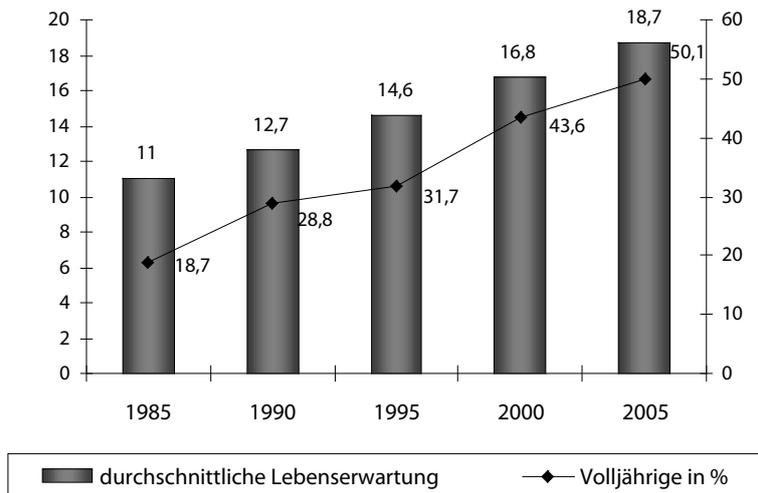


Abbildung 3: Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung in Jahren und des Anteils der Volljährigen in % bei Menschen mit Mukoviszidose von 1985-2005 (in Anlehnung an: Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Niedersachsen)

Eine frühe Diagnosestellung, wie es durch ein Neugeborenen Screening möglich ist, erhöht ebenfalls die Lebenserwartung [vgl. Müller, 2003; Hirche et al., 2003]. Farrell et al. zeigten, dass eine frühe Diagnose den Ernährungsstatus signifikant verbessert und das Wachstum der Patienten positiv beeinflusst. Die Behandlung in einem speziell auf die Erkrankung der Mukoviszidose ausgerichteten Zentrum⁶ wirkt sich gleichfalls positiv auf die Lebenserwartung und die Prognose der Betroffenen aus [vgl. Mahadeva et al., 1998; Robinson, 2001]. In diesen Zentren ist am ehesten eine Behandlung gewährleistet, die den besonderen therapeutischen Anforderungen entspricht [vgl. Möller et al., 2006].

Die häufigste Todesursache ist für 80-95 % der Mukoviszidose-Patienten immer noch das endgültige Versagen der Lungenfunktion [vgl. Morgan et al., 1999]. Rezidivierende Infekte und damit verbundene Entzündungsreaktionen fördern die Zerstörung des Lungengewebes [vgl. Lyczak et al., 2002; Ratjen, 2004, S. 29]. Männliche Patienten weisen immer noch eine klinisch bessere Gesundheit auf. Dies ist jedoch meist auf unterschiedliche Behandlungen zurückzuführen und kann somit angeglichen werden [vgl. Verma et al., 2005]. Das primäre Ziel in der Behandlung von Menschen mit Mukoviszidose ist in einer möglichst langen Erhaltung der Lungenfunktion zu sehen. Bei schweren Verläufen stellt die Lungentransplantation eine denkbare Behandlungsoption dar [vgl. Hirche et al., 2003].

2.2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus gehört zur Familie der Staphylokokken. Neben diesem Keim gehören etwa 30 weitere Gruppen und Untergruppen dazu. Die wichtigsten Vertreter dieser Familie stellen *S. aureus*, *S. epidermis* und *S. saprophyticus* dar [vgl. Kayser et al., 2005, S. 229 ff].

⁶ CF-Zentrum

2.2.1 Mikrobiologie von *S. aureus*

S. aureus ist ein kugelförmiges, grampositives und fakultativ anaerobes Bakterium, das häufig in Clustern angeordnet ist (sog. Haufenkokken). Staphylokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Die Größe des Bakteriums liegt gewöhnlich zwischen 0,8-1,2 µm. *S. aureus* kommt fast überall in der Natur vor und kolonisiert häufig Haut und Schleimhäute der Menschen [vgl. Kayser et al., 2005, S.229 ff.]. Tiere können ebenfalls von diesem Erreger besiedelt werden [vgl. Wertheim et al., 2005].

Die Übertragung des Erregers erfolgt üblicherweise über eine Schmierinfektion. Das bedeutet, dass über Hände oder Gegenstände und kontaminierte Lebensmittel eine Übertragung stattfinden kann. Ebenso stellt der Stuhl infizierter Personen eine mögliche Infektionsquelle dar. Die Verbreitung über Tröpfchen ist ebenfalls ein denkbarer Übertragungsweg [vgl. Miskits, 2004, S. 129].

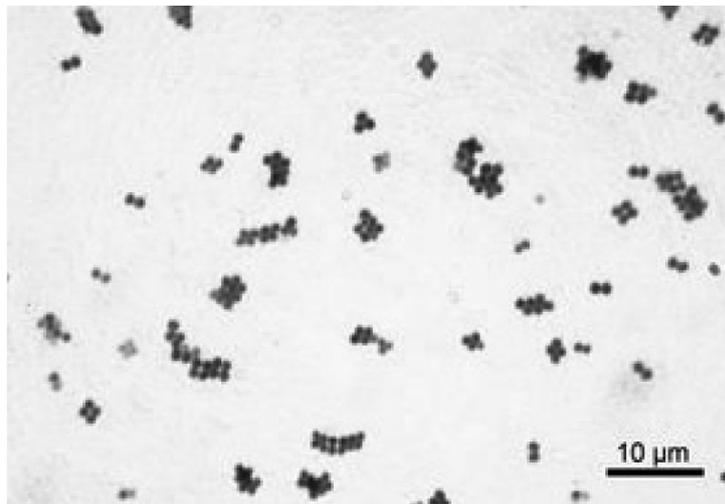


Abbildung 4: *Staphylococcus aureus* Keimkultur

S. aureus ist sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen (Hitze, NaCl, Kälte, UV-Licht, Austrocknung). Der Erreger kann für Monate außerhalb des menschlichen und tierischen Organismus überleben [vgl. Wertheim et al., 2005]. Seine Widerstands- und Anpassungsfähigkeit an den Wirt erklärt die Pathogenität des Erregers. Als besondere Virulenzfaktoren bildet *S. aureus* Toxine, die schwere Erkrankungen wie das Toxic Shock Syndrom hervorrufen können [vgl. Kayser et al., 2005, S.232].

Als Krankenhauserreger spielt *S. aureus* ebenfalls eine große Rolle, da sich der Keim für eine Vielzahl an nosokomialen⁷ Infektionen verantwortlich zeigt. *S. aureus*-Träger⁸ im Krankenhauspersonal oder im Patientenkollektiv sind potentielle Infektionsquellen für andere Personen. Die meisten durch *S. aureus* verursachten Infektionen werden endogen erworben [vgl. Papenberg, 2005]. Das primäre Reservoir des Erregers ist in der Nase zu sehen [vgl. Goerke, 2000; Wertheim et al, 2005]. Das nasale Trägertum stellt somit einen Risikofaktor für nachfolgende Infektionen mit diesem Keim dar [vgl. von Eiff, 2001]. Die Behandlung des positiven nasalen Trägerstatus durch Antibiotika wird als eine mögliche Präventionsmaßnahme zur Verminderung von *S. aureus*-Infektionen diskutiert [vgl. Wertheim et al, 2005]. Da keine einheitlichen Ergebnisse vorliegen und eine Resistenzentwicklung gegen die Wirkstoffe zu erwarten ist, wird der breite Einsatz der Substanzen jedoch kontrovers diskutiert [vgl. Ratjen, 2001; Wertheim et al, 2005; Laupland/ Conly, 2003].

2.2.2 Epidemiologie von *S. aureus*

Bei rund 30 % der Allgemeinbevölkerung lässt sich *S. aureus* auf der vorderen Nasenschleimhaut nachweisen, dies aber vorwiegend nicht kontinuierlich [vgl. Wertheim et al., 2005; Cole et al., 2001]. In verschiedenen Bevölkerungsgruppen herrschen unterschiedliche Prävalenzen bezüglich der Kolonisation und des Trägerstatus mit *S. aureus* (Tabelle 2). Die Reduktion der Prävalenz von *S. aureus* in der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahrzehnten ist auf eine Verbesserung der Hygiene und der Lebensumstände sowie eine geringere Anzahl an Familienmitgliedern zurückzuführen [vgl. Wertheim et al., 2005].

Der Keimträgerstatus von *S. aureus* wird unterschieden in persistente (ca. 20 %), intermittierende (ca. 30 %) und Nicht-Keimträger (ca. 50 %). Diese Unterscheidung ist wichtig, da persistente Träger das größte Risiko haben, eine nachfolgende Infektion mit *S. aureus* zu erwerben [vgl. Kluytmans et al., 1997; Wertheim et al., 2005]. Intermittierende Träger zeigen die größte Variabilität bezüglich der nachgewiesenen Klone⁹ von *S. aureus*. Die Determinanten, die den Trägerstatus eines Menschen bestimmen, sind noch nicht abschließend geklärt [vgl. Nouwen, 2004; Wertheim et al., 2005; Cole et al., 2001]. Eine wiederholte Exposition im Wohnumfeld wird als wichtige Determinante für eine nasale Trägerschaft mit diesem Keim gesehen [vgl. Wertheim, 2005]. Kinder haben eine höhere Trägerrate als Erwachsene und sind häufiger persistente Träger [vgl. Chambers, 2001].

⁷ im Krankenhaus erworben

⁸ eine Trägerrate bis zu 80% ist möglich [vgl. Kayser et al., 2005, S. 233]

⁹ Stämme

Tabelle 2: Nasale Besiedlung mit *S. aureus* verschiedener Personengruppen [vgl. Kluytmans et al, 1997]

Allgemeinbevölkerung	19-55 %
Krankenhauspersonal	17-80 %
Patienten mit stationärer Aufnahme	10-85 %
Hospitalisierte Patienten	14-55 %
Patienten mit Diabetes mellitus	
• Insulin-pflichtig	24-76 %
• nicht Insulin-pflichtig	11-35 %
Drogenabhängige	
• intravenös	34-61 %
• nicht intravenös	9-49 %
HIV-positive Patienten	
• nicht intravenös Drogenabhängige	27-55 %
Neugeborene	
• bei Geburt	ca. 2 %
• 2 Wochen alt	60-70 %
• nach 2 Wochen im Krankenhaus	80-100 %

2.2.3 *S. aureus* bei Mukoviszidose

Die nasale Kolonisation mit *S. aureus* wird bei gesunden Keimträgern als harmlos betrachtet. Bei kritischen Patientengruppen, wie Dialysepatienten, intensivpflichtigen Patienten oder immunsuppressiven Patienten, geht hiervon jedoch eine erhöhte Gefahr einer nachfolgenden Infektion mit diesem Erreger aus [vgl. Keene et al., 2005, Wertheim et al., 2005].

Für Menschen mit Mukoviszidose ist *S. aureus*, neben *Pseudomonas aeruginosa* und *Haemophilus influenzae*, einer der problematischsten Keime. Die Reinigungsfunktion der Atemorgane der Betroffenen arbeitet nicht adäquat, so dass der Erreger diese kolonisieren kann [vgl. Ratjen, 2004, S.29]. Für die initiale Schädigung des Atemwegsepithels spielt zwar die Virusinfektion eine Rolle, die Besiedlung mit *S. aureus* folgt jedoch nach. Fördernde Faktoren für eine persistente Besiedlung mit *S. aureus* sind in der Affinität des Erregers zum Mukus der Patienten mit Mukoviszidose zu sehen. Mukoziliare Störungen und andere unbekannte Faktoren tragen ebenfalls dazu bei [vgl. Marks, 1990]. *S. aureus* setzt Toxine frei, die u.a. das Lungengewebe schädigen [vgl. Robinson, 2001]. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die frühe Besiedlung der Atemwege mit *S. aureus* bei Menschen mit Mukoviszidose zu einer schnelleren Destruktion des Lungengewebes beiträgt [vgl. Ratjen, 2004].

Unter den Erkrankten an Mukoviszidose sind überwiegend Kinder und Jugendliche mit diesem Keim besiedelt. Bei etwa 40 % in diesen Altersgruppen kann *S. aureus* in der Nase nachgewiesen werden [vgl. Rajan/ Saiman, 2002]. Die persistierende Kolonisation mit *S. aureus* beginnt meist schon im Säuglingsalter [vgl. Kluytmans et al., 1997]. Faktoren, die die Besiedlung mit *S. aureus* begünstigen, sind noch nicht endgültig erforscht. Üblicherweise wird *S. aureus* bei „gesunden“ Personen in der Nase nachgewiesen, eine Besiedlung des Rachens findet nur untergeordnet statt. Ca. 1/3 aller CF-Patienten zeigt jedoch auch eine Besiedlung des Rachens und der unteren Atemwege [vgl. Marks, 1990]. Im Erwachsenenalter ist dieser Keim fast vollständig von *Pseudomonas aeruginosa* verdrängt [vgl. Robinson, 2001; WHO, 1996].

2.2.4 Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) und Mukoviszidose

Eine zunehmende Resistenzentwicklung von *S. aureus* hat dazu geführt, dass Infektionen, die durch diesen Keim ausgelöst sind, in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen haben. Es wurde ein Anstieg der Häufigkeit der methicillinresistenten *S. aureus*-Stämme (MRSA) an den *S. aureus*-Isolaten in deutschen Krankenhäusern von 15,7 % in 1998 auf ca. 20 % in 2001 verzeichnet [vgl. RKI, 2003]. MRSA-Stämme zeigen zudem vermehrt Resistenzen auch gegenüber einer Vielzahl von anderen Antibiotika. Der unkontrollierte Einsatz antibiotischer Behandlungen fördert die Entwicklung von Resistenzen und wird daher kontrovers diskutiert [vgl. Ratjen, 2001]. Um die Verbreitungswege dieses Erregers zu erforschen, wird sich molekularbiologischer Verfahren bedient. Da Staphylokokken gewöhnlich in unterschiedlichen Klonen auftreten, kann die molekularbiologische Typisierung Klone und klonal verwandte Gruppen unterscheiden. Dies ist für die Erkennung von Stämmen wichtig, die klinisch-epidemiologisch von Bedeutung sind. Mit ihrer Hilfe lassen sich Infektionsketten aufdecken [vgl. Wichelhaus, 2000].

Auch in der Gruppe der Patienten mit Mukoviszidose hat die Verbreitung dieser Stämme zugenommen. Es wird von einer Häufigkeit zwischen 3 % und 10 % unter den *S. aureus*-Isolaten bei Patienten mit Mukoviszidose ausgegangen [vgl. Nadesalingam et al., 2005]. Für dieses Patientenkollektiv, wie auch für andere kritische Patienten, ist eine Besiedlung mit resistenten Erregern prognostisch ungünstig. Infizierte sollten einer strengen Kontaktisolation unterzogen werden, um eine Übertragung auf weitere Patienten zu vermeiden [vgl. Rajan/Saiman, 2002]. Als besondere Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRSA bei Patienten mit Mukoviszidose zeigten sich die Länge eines Krankenhausaufenthaltes und die vorherige Gabe von Antibiotika [vgl. Nadesalingam et al., 2005]. Deshalb sollten stationäre Aufenthalte von Menschen mit Mukoviszidose möglichst gering und kurz gehalten werden.

2.2.5 S. aureus und Antibiotikagabe bei Kindern mit Mukoviszidose

Die antibiotische Therapie wird bei Patienten mit Mukoviszidose sowohl symptomatisch als auch prophylaktisch eingesetzt. Das Ziel der antibiotischen Prophylaxe ist in der Reduzierung der Infektionen mit *S. aureus* und der Verlangsamung des Prozesses einer Bronchiektase¹⁰ zu sehen [vgl. Rajan/ Saiman, 2002]. Im Zusammenhang mit *S. aureus* ist sie jedoch umstritten, da eine verstärkte Resistenzentwicklung befürchtet wird [vgl. Ratjen, 2001]. Ungleiche Studienergebnisse führten zu einer kontroversen Diskussion bezüglich des prophylaktischen Einsatzes von Antibiotika. Einerseits ist er assoziiert mit weniger nachfolgenden *S. aureus*-Infektionen und einer reduzierten Anzahl an Keimen [vgl. Smyth, 2005; Perl et al., 2002; Stutman et al., 2002]. Andererseits wurde in verschiedenen Studien jedoch auch belegt, dass keine Verbesserung der klinisch messbaren Parameter, wie z.B. Lungenfunktion oder Ernährungsstatus, bei Patienten mit Mukoviszidose zu verzeichnen ist. Darüber hinaus wurde nach der antibiotischen Therapie ein gehäuftes Auftreten von *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet [vgl. Smyth, 2005; Rajan/Saiman, 2002].

Die Besiedlung mit *S. aureus* im Erwachsenenalter ist zudem assoziiert mit der Abwesenheit von *Pseudomonas aeruginosa* in ihrer mukoiden Form und mit einer erhöhten Lebenserwartung [vgl. Renders et al., 2001]. Überdies wird diskutiert, ob eine frühe antibiotische Prophylaxe auch zu einer früheren Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* führt [vgl. Robinson, 2001; Rajan/ Saiman, 2002]. Da *P. aeruginosa* den aggressiveren Erreger darstellt, ist eine Besiedlung mit diesem Keim für die Prognose der Patienten ungünstiger als eine Besiedlung mit *S. aureus* [vgl. Renders et al., 2002].

Aufgrund dieser Ergebnisse liegt keine einheitliche Regelung in den unterschiedlichen Ländern und CF-Ambulanzen bezüglich der Vergabep Praxis vor. In Großbritannien z.B. sollen alle Kinder unter 2 Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der Mukoviszidose langfristig antibiotisch behandelt werden. In den USA hingegen werden Antibiotika bei Kindern mit Mukoviszidose nur noch symptomatisch verabreicht [vgl. Smyth, 2005].

¹⁰ siehe Glossar

3 Methode und Material

Die Datengrundlage für die vorliegende Arbeit bildet eine Studie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie am Universitätsklinikum Münster zum Einfluss der nasalen Besiedlung mit *S. aureus* auf die weitere Besiedlung der Atemwege. Diese erstreckte sich über den Zeitraum der Jahre 2000-2005. Alle Daten und Materialien, die in die vorliegende Analyse einbezogen wurden, stammen aus dieser Zeit.

3.1 Material- und Datensammlung

Für die Studie des UKM wurden 80 Kinder aus vier CF-Ambulanzen¹¹ in Nordrhein-Westfalen geworben. Die beteiligten Zentren befinden sich im UKM, im Clemenshospital in Münster, im Universitätsklinikum Düsseldorf und im Universitätsklinikum Essen. Den Kindern wurden in Abständen von 3 Monaten, bei Exazerbation auch häufiger, Nasen- und Rachenabstriche entnommen. Von einigen Kindern liegen auch Sputumuntersuchungen vor. Die Entnahme der Abstriche erfolgte nach standardisierten Vorgaben. Die Erhebung von Risikofaktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Besiedlung mit *S. aureus* haben, erfolgte über einen Elternfragebogen (Anhang 1). Die Teilnahme an der zusätzlichen Abnahme der Nasenabstriche, die nicht zu den routinemäßigen Untersuchungen¹² bei CF-Patienten gehören, und die Beantwortung der Fragebögen waren freiwillig. Zusätzlich erfolgte die Vergabe eines Fragebogens an die behandelnden Ärzte der Kinder in den Zentren (Anhang 2). Die Untersuchungsmaterialien wurden labordiagnostisch im Institut für Medizinische Mikrobiologie am UKM auf *S. aureus* und andere CF-assoziierte Erreger untersucht. Die Bestimmung der Klonalität der *S. aureus*-Isolate geschah mittels Pulsfeldgel-Elektrophorese. Die Probensammlung und die Analyse der Abstriche wurde in den Jahren 2000-2005 durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission Münster genehmigt.

3.2 Datensatz und Datenanalyse

Für die Aufnahme in die Analyse wurden folgende Kriterien festgelegt:

- bestätigte Diagnose der Mukoviszidose
- Abstrichentnahme für mindestens 18 Monate
- Vorliegen der Angaben zum Elternfragebogen

Von den 80 rekrutierten Kindern erreichten 62 Kinder (76 %) die Beobachtungszeit von mindestens 18 Monaten und hatten eine bestätigte CF-Diagnose. Von diesen Kindern lagen die Angaben zu den Abstrichen und der Dauer einer Besiedlung mit *S. aureus* vor. Die Angaben zum Elternfragebogen waren von 54 Kindern (68 %) vorhanden. Diese beiden

¹¹ spezialisierte Zentren in denen Patienten mit Mukoviszidose behandelt und betreut werden

¹² empfohlen werden vier Untersuchungen in der Ambulanz pro Jahr

Datensätze wurden in SPSS eingelesen und mittels der Schlüsselvariablen „Zentrum“, „Initialen“ und „Geburtsdatum“ zusammengefügt. Der neu entstandene Analysedatensatz wurde um Fälle bereinigt, für die keine Angaben zu den Risikofaktoren erhoben sind bzw. von denen keine Angaben bezüglich der Abstriche und der Besiedlung mit *S. aureus* vorliegen (Abbildung 5). Zur Überprüfung der verabreichten Antibiotika stand ein Ärztefragebogen zur Verfügung (N = 42).

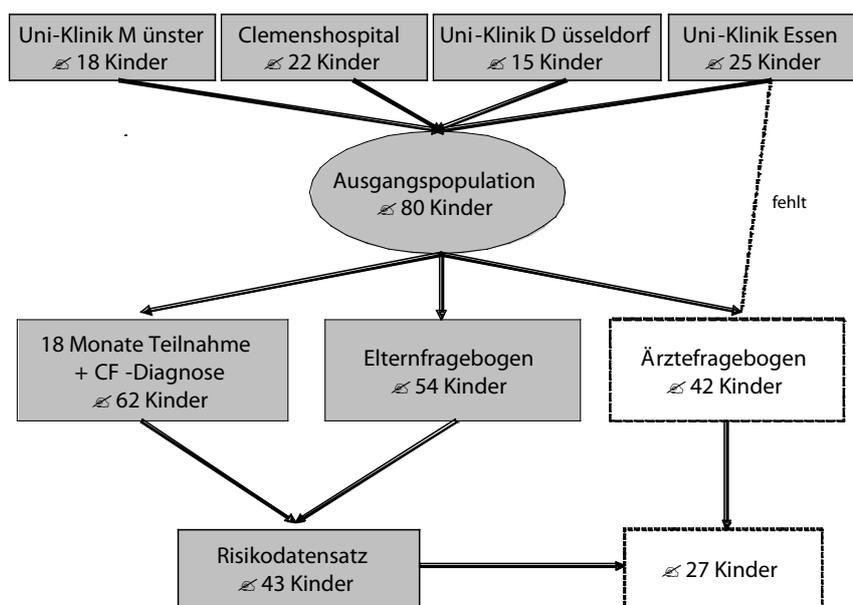


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Erstellung des Risikofaktorendatensatzes; Kinder mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005

Die Daten wurden mit MS Excel 2003 erhoben und mit SPSS für Windows Version 11.5 ausgewertet. Hierfür erfolgte eine Umkodierung für dichotome Variablen in 1 = ja und 2 = nein, das Geschlecht wurde mit 1 = männlich und 2 = weiblich kodiert. Zur Dichotomisierung¹³ metrischer Variablen wurde, wie im Allgemeinen üblich, der Median ermittelt. Dieser ist weniger anfällig gegenüber Ausreißern und daher besser geeignet als der arithmetische Mittelwert [vgl. Wittenberg, 1998]. In der logistischen Regression erfolgt die Kodierung mit 1 = ja und 0 = nein, sowie 1 = männlich und 0 = weiblich.

¹³ Umwandlung metrischer Variablen in Variablen mit nur zwei Ausprägungen

3.3 Studiendesign

Die Studie des Universitätsklinikums Münster ist als Kohortenstudie konzipiert. In einer Kohortenstudie wird die Inzidenz des Outcome unter den Exponierten ins Verhältnis gesetzt zu der Inzidenz des Outcome unter den Nicht-Exponierten. Das Outcome folgt demnach der Exposition. Den Effektschätzer einer Kohortenstudie stellt das Relative Risiko dar. Merkmal einer Kohortenstudie ist, dass der Expositionsstatus zu Beginn der Erhebung bestimmt wird. Eine Aussage bezüglich der Inzidenz von Ereignissen ist möglich [vgl. Rothman, 2002, S. 56 ff.].

Nicht alle Eltern füllten zu Beginn den Fragebogen aus. Zudem kann nicht nachvollzogen werden, wann die Rückgabe erfolgte. Die Analyse kann demzufolge nicht mit dem Risikoschätzer einer Kohortenstudie durchgeführt werden.

3.3.1 Analyseverfahren

Um den zeitlichen Bezug zwischen Exposition und Outcome nicht zu verzerren, wird die Berechnung der Risikofaktoren mit dem epidemiologischen Ansatz einer Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird mit den für dieses Studiendesign vorgesehenen Analyseschritten und -methoden gearbeitet. Der Effektschätzer dieses Studientyps ist die Odds Ratio (OR). Sie zeigt das Verhältnis der Exponierten zu den Nicht-Exponierten unter den Fällen in Relation zu dem Verhältnis der Exponierten und Nicht-Exponierten unter den Kontrollen an. Es ist somit keine Aussage über die Inzidenz des Ereignisses möglich. Die Analysesyntax befindet sich im Anhang (Anhang 3).

3.3.2 Definition des Outcome

Die Analyse folgt dem epidemiologischen Ansatz einer Fall-Kontroll-Studie. Der Nasenvorhof stellt das primäre Reservoir von *S. aureus* dar [vgl. Goerke, 2000; Wertheim, 2005]. Als Outcome wurde deshalb eine dauerhafte Besiedlung¹⁴ mit *S. aureus* in der Nase festgelegt. Für ein besseres Verständnis und eine bessere Übersicht werden Kinder, die diesen Outcome zeigen, zu diesem Zweck als „Fälle“ bezeichnet. Kinder, die einen geringeren Anteil an positiven Abstrichen aufweisen, werden als „Kontrollen“ aufgeführt.

3.4 Epidemiologische Analysemethoden

Die Analyseschritte und -methoden von Fall-Kontroll-Studien werden im folgenden Abschnitt erläutert.

¹⁴ > 50 % positive *S. aureus*-Nasenabstriche

3.4.1 Bivariate Analyse

Fall-Kontroll-Studien können deskriptiv unter anderem mit Hilfe von Vierfeldertafeln ausgewertet werden (Abbildung 6). In der bivariaten Analyse werden Variablen identifiziert, die möglicherweise einen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen¹⁵ aufweisen. Als Risikoschätzer dient die Odds¹⁶ Ratio (OR) mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert¹⁷. Die Odds Ratio ist ein Effektmaß für dichotome Variablen. Sie bildet den Quotienten vom Verhältnis der Exponierten zu den Nicht-Exponierten unter den Fällen und dem Verhältnis der Exponierten zu den Nicht-Exponierten unter den Kontrollen. Eine OR von „1“ bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Das Odds gibt also die „Chance“ an, mit der ein Ereignis eintritt. Die Odds Ratio liefert nur bei seltenen Ereignissen ähnliche Ergebnisse wie das relative Risiko aus einer Kohortenstudie [vgl. Rothman, 2002, S. 73 ff.].

	Erkrankung/Ereignis		Σ
	Ja (Fall)	Nein (Kontrolle)	
Exposition ja	a	b	a + b
Exposition nein	c	d	c + d
Σ	a + b	b + d	N

Abbildung 6: Darstellung einer Vierfeldertafel

Formel zur Berechnung der Odds Ratio (OR)

$$OR = (a/c) / (b/d) = a*d/b*c$$

Den Bereich, in dem der „wahre“ Wert des Risikoschätzers zu erwarten ist, stellt das Konfidenzintervall dar. Gewöhnlich wird das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Es gibt den Bereich an, in dem sich 95 % der Risikoschätzer befinden, wenn man die Studie x-mal wiederholen würde. Die Breite eines Konfidenzintervalls wird durch die Größe und die Variabilität der Daten beeinflusst. Je enger es gefasst ist, desto präziser ist die Aussagekraft des Schätzers. Es muss den Wert „1“ ausschließen, um die Nullhypothese widerlegen zu können. Je größer die eingeschlossene Anzahl an Probanden in einer Studie und je geringer die Standardabweichung, desto enger wird das Konfidenzintervall. Der Vorteil, die Genauigkeit von Messresultaten mit Hilfe von Konfidenzintervallen anzugeben, liegt darin, dass das Vertrauen in die Ergebnisse quantifiziert werden kann [vgl. Rothman, 2002, S. 114 ff.].

¹⁵ dem „Outcome“

¹⁶ Odds = Chance

¹⁷ siehe Glossar

Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit des Zufalls an, mit der die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird. Je kleiner der Wert, desto eindeutiger spricht das beobachtete Ergebnis gegen die Nullhypothese. Er ist somit ein weiteres Maß zur Beurteilung der Aussagekraft eines Ergebnisses. Seine Berechnung erfolgt herkömmlich über den Chi²-Test. Der Chi²-Test ist ein Signifikanztest zur Überprüfung der Hypothese, dass zwischen zwei Variablen kein Zusammenhang besteht. Er gibt ein Maß der Stärke eines Zusammenhangs an. Bei kleineren Datensätzen ($n < 30$) wird der p-Wert gewöhnlich über den Fischer-Exakt-Test berechnet [vgl. Wittenberg, 1998, S. 194 ff.]. Der p-Wert besagt lediglich, ob ein Resultat statistisch signifikant ist oder nicht. Er lässt keine Aussage über die quantitativen Unterschiede zu. Wenn die Signifikanz von Effekten interpretiert wird, sollten p-Werte immer im Zusammenhang mit Konfidenzintervallen verwendet werden [vgl. Rothman, 2002, S. 117 ff.].

3.4.2 Stratifikation

Als erster Schritt der multivariaten Analyse wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt. Man bedient sich der Stratifikation, um die Auswirkungen eines Confounders¹⁸ zu erkennen und zu beseitigen. Zudem kann die Stärke einer Effektmodifikation¹⁸ gemessen werden und man bekommt Informationen über zu interessierende Untergruppen. In diesem Schritt der Analyse werden die Risikoschätzer innerhalb der Ausprägungen einer dritten Variable ausgewertet. Die Berechnungen erfolgen in spezifischen Untergruppen, z.B. in getrennten Altersgruppen. Dadurch erhält man Werte, die um den Einfluss dieser Variablen bereinigt wurden. Die Identifikation von einem höheren oder niedrigeren Risiko in spezifischen Untergruppen ist möglich. Die Einteilungen in Untergruppen werden als Straten bezeichnet [vgl. Rothman, 2002, S. 106 ff.]. Um einen gemeinsamen Schätzer zu erhalten wird die Mantel-Haenszel-OR (MH-OR) berechnet. Sie bezieht die Größe der einzelnen Straten ein, gewichtet diese und verringert dadurch den Einfluss der Störvariablen. Der bedeutende Vorteil dieser Methode ist, dass sie mit dem Wert Null rechnet. Ein Nachteil der Stratifikation ist in der begrenzten Unterteilung in feinere Straten zu sehen [vgl. Rothman, 2002]. Die MH-OR weicht ab einem Bereich von etwa 20 % von der Crude OR ab. Zur Berechnung der Signifikanz wird in der vorliegenden Arbeit in der Stratifikation der Fischer-Exakt-Test verwendet, da einzelne Straten kleine Fallzahlen ($n < 30$) aufweisen [vgl. Wittenberg, 1998, S. 198].

¹⁸ siehe Glossar

3.4.3 Logistische Regression

Die Logistische Regression ist eine ergänzende Methode zur Stratifikation, um nach Einflussgrößen zu suchen und ihre Beziehungen untereinander darzustellen. Mit dieser Methode kann der Einfluss von mehreren unabhängigen Faktoren, die auch stetiges Messniveau zeigen können, auf eine abhängige Variable berechnet werden. Ihr Nachteil besteht darin, dass ein Informationsverlust stattfindet und die Übersichtlichkeit der Daten vermindert wird [vgl. Rothman, 2002, S. 189 ff]. Die multivariate Analyse klärt stets nur für Faktoren, die in einer Studie erhoben werden. Es ist davon auszugehen, dass jede Studie auch nicht einbezogene Störgrößen enthält.

In der vorliegenden Arbeit wird die bedingte rückwärts gerichtete logistische Regression verwendet. Das bedeutet, dass schrittweise Variablen aus dem Modell entfernt werden, die die vorab festgelegte Signifikanz von 0,1 überschreiten.

4 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung von Risikofaktoren, die zu einer dauerhaften Kolonisation mit *S. aureus* führen. Zusätzlich wird ein Zusammenhang zwischen einer chronischen Besiedlung¹⁹ mit *Pseudomonas aeruginosa* und potentiellen Risikofaktoren untersucht. In die Analyse fließen die Daten von 43 Kindern ein. Zum besseren Verständnis und zur leichteren Lesbarkeit werden Kinder, die dauerhaft²⁰ in der Nase mit *S. aureus* besiedelt sind als „Fälle“ bezeichnet. Die anderen Kinder stellen die „Kontrollen“ dar. Eine Darstellung der Risikofaktoren in Bezug auf eine chronische Besiedlung mit *P. aeruginosa* erfolgt in der deskriptiven Analyse nicht. Die Berechnungen sind jedoch in der bivariaten und multivariaten Analyse aufgeführt.

4.1 Deskriptive Auswertung

Studienteilnehmer

Es werden die Angaben von 13 Fällen und 30 Kontrollen ausgewertet. Die Geschlechterverteilung ist in den Gruppen voneinander abweichend: Bei den Fällen sind 53,3 % Jungen und bei den Kontrollen 73,3 %. Für die Entnahme der Abstriche stehen die Fälle im Durchschnitt 36,7 Monate (SD 8,6; Median 38,2; Range 24,2-48,8 Monate) und die Kontrollen 34,2 Monate (SD 11,7; Median 32,7; Range 18,1-64,5 Monate) zur Verfügung. Die Fälle zeigen ein Durchschnittsalter von 5,8 Jahren (SD 1,7; Median 5,4; Range 3,7-8,7 Jahre) und die Kontrollen von 4,8 Jahren (SD 2,1; Median 4,4; Range 1,4-11,1 Jahre) (Tabelle 3). Die Häufigkeitsverteilungen der Expositionen unter den Fällen und Kontrollen, abgefragt durch den Elternfragebogen, sind in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 3: Deskriptive Ergebnisse der Studienteilnehmer

		Fälle	Kontrollen
Männlich/weiblich in %		53/47	73/27
Studienteilnahme Monaten (SD)	in	36,7 (8,6)	34,2 (11,7)
Durchschnittsalter Jahren (SD)	in	5,8 (1,7)	4,8 (2,1)

¹⁹ ≥ 6 Monate besiedelt

²⁰ > 50 % positive *S. aureus*-Nasenabstriche

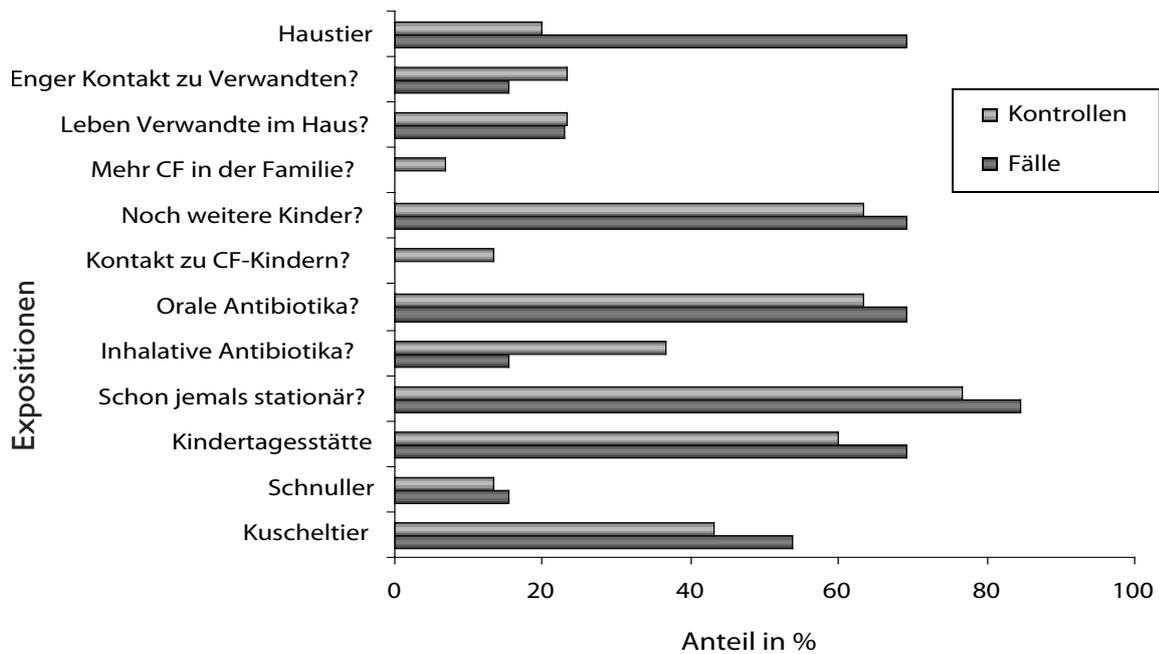


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilungen der Expositionen in % für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase in der Gruppe der Fälle (N = 13) und der Kontrollen (N = 30), abgefragt durch einen Elternfragebogen; 43 Kinder aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005

Anzahl der Abstriche

Von den 13 Fällen liegen 96/129 (74,4 %) und von den 30 Kontrollen 46/305 (15,1 %) positive Nasenabstriche vor. Somit haben die Fälle im Durchschnitt 7,4 (SD 3,2) und die Kontrollen 1,5 (SD 1,5) positive Nasenabstriche. Bezüglich der positiven Rachenabstriche besteht eine große Differenz zwischen den Gruppen. Fälle haben 100/129 (77,5 %) und Kontrollen 120/366 (32,8 %) positive Rachenabstriche. Somit haben die Fälle im Durchschnitt 7,7 (SD 3,6) und die Kontrollen 4,0 (SD 3,2) positive Rachenabstriche.

4.2 Analytische Auswertung

Die Ermittlung der Risikofaktoren erfolgt mit den Analyseschritten und den Effektschätzern einer Fall-Kontroll-Studie.

4.2.1 Bivariate Analyse

In die bivariate Analyse werden alle potentiellen Risikofaktoren des Elternfragebogens einbezogen und im Hinblick auf einen Zusammenhang mit einer dauerhaften Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase untersucht. Eine weitere Analyse der Risikofaktoren erfolgt in Bezug auf eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Für die Variable Haustier wird in Bezug auf eine dauerhafte Besiedlung in der Nase eine signifikante Odds Ratio berechnet (OR 9,0; $p = 0,002$). Das Konfidenzintervall bestätigt die Signifikanz (CI 2,05-39,50).

Der Kontakt zu anderen Kindern mit Mukoviszidose zeigt sich als Risikofaktor für eine chronische Besiedlung mit *P. aeruginosa* (OR 16,5; CI 1,46-186,41; $p = 0,05$). Die orale Antibiotikagabe zeigt einen protektiven Effekt auf die chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (OR 0,2; CI 0,04-0,88; $p = 0,024$). Für die Exposition „Mehr CF in der Familie“ können aufgrund der kleinen Fallzahlen ($N = 2$) keine Risikoschätzer ermittelt werden. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnistabelle der bivariaten Analyse bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, erhoben durch den Elternfragebogen; $N = 43$ Kinder mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; Studie 2000-2005

	Dauerhaft mit <i>S. aureus</i> in der Nase besiedelt (N = 13 Kinder)			Chronische Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N = 9 Kinder)		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Kuscheltier	1,5	0,41-5,64	0,5	0,3	0,05-1,40	0,1
Schnuller	1,2	0,19-7,43	0,9	0,7	0,07-7,13	0,8
Kindertagesstätte	1,4	0,34-5,56	0,7	1,1	0,24-5,42	0,9
Stationärer Aufenthalt	1,7	0,30-9,42	0,6	2,5	0,27-22,77	0,4
Inhaliert Antibiotika	0,4	0,06-1,87	0,2	3,9	0,84-18,17	0,1
Oral Antibiotika	1,3	0,32-5,24	0,7	0,2	0,04-0,88	0,024
Kontakt zu CF-Kindern				16,5	1,46-186,41	0,05
Noch weitere Kinder	1,3	0,32-5,24	0,8	5,6	0,63-49,95	0,1
Haustier	9,0	2,05-39,50	< 0,01	0,9	0,19-4,34	0,9

4.2.2 Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse werden alle Risikofaktoren einbezogen, die in der bivariaten Analyse eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ zeigen. Die stratifizierte Analyse wird nach Alter, Geschlecht und Dauer der Teilnahme an der Entnahme der Abstriche durchgeführt. Hierbei kann für Confounding kontrolliert bzw. eine Effektmodifikation identifiziert werden. Die Einteilung der Straten erfolgt bei den metrischen Daten über den Median, der gewöhnlich als Trennwert bei einer Dichotomisierung verwendet wird [vgl. Wittenberg, 1998]. Aufgrund der kleineren Fallzahlen in den Straten wird der p-Wert über den Fischer-Exakt-Test ermittelt.

Betrachtet man die Variable Haustier in der stratifizierten Analyse nach Geschlecht, so liegen die OR in Bezug auf die dauerhafte Besiedlung von *S. aureus* in der Nase in den Straten auseinander. Die OR für die Jungen liegt bei 38 und die der Mädchen bei 1,7. Bei den Jungen fällt der Risikoschätzer signifikant aus, bei den Mädchen nicht. Die MH-OR (MH-OR 6,7) und die Crude OR (OR 9,0) weichen mehr als 20 % voneinander ab. Sie sind beide signifikant.

In Bezug auf eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* unterscheiden sich die Risikoschätzer der Exposition der oralen Antibiotikagabe in den Straten. Die OR für die Mädchen liegt nicht signifikant bei 0,8 und die der Jungen signifikant bei 0,07. Die signifikante MH-OR (MH-OR 0,2) ist identisch mit der Crude OR (OR 0,2). Für die Exposition des weiteren Kontakts zu Kindern mit Mukoviszidose kann der Risikoschätzer in dem Stratum der Jungen nicht berechnet werden, da eine Zelle den Wert Null annimmt. Die MH-OR (MH-OR 16,1), die in der Lage ist mit Nullen zu rechnen, zeigt sich jedoch ähnlich der Crude OR (OR 16,5). Beide Effektschätzer fallen signifikant aus (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der stratifizierten Analyse nach Geschlecht bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase (N = 13 Kinder) und *Pseudomonas aeruginosa* (N = 9 Kinder), erhoben durch einen Elternfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005

	Jungen			Mädchen			MH-OR		
	OR	CI	p	OR	CI	p	OR	CI	p
Dauerhaft <i>S. aureus</i>									
Kuscheltier	1,1	0,19-6,06	1,0	2,0	0,22-17,89	0,6	1,4	0,36-5,25	0,6
Oral Antibiotika	0,8	0,14-4,30	1,0	3,0	0,23-39,61	0,6	1,2	0,30-4,88	0,8
Haustier	38,0	3,31-436,94	0,001	1,7	0,20-14,27	1,0	6,7	1,60-28,12	0,009
Chronisch <i>P. aeruginosa</i>									
Kuscheltier	0,7	0,10-4,29	1,0				0,3	0,06-1,44	0,1
Oral Antibiotika	0,07	0,01-0,73	0,02	0,8	0,05-11,65	1,0	0,2	0,04-0,89	0,04
Kontakt zu CF-Kindern				5,0	0,21-117,89	0,4	16,1	1,28-202,53	0,03

Stratifiziert nach der Dauer der Abstrichentnahme zeigen sich für die Exposition Haustier in Bezug auf die dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* stark voneinander abweichende Risikoschätzer. Eine lange Teilnahme ($\geq 33,2$ Monate) zeigt eine signifikante OR von 36, die kurze Teilnahme ($\leq 33,2$ Monate) eine OR von 3,6. Die MH-OR (MH-OR 9,2) und die Crude OR (OR 9,0) weichen gering voneinander ab und sind beide signifikant. Die weiteren Ergebnisse sind nicht signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der stratifizierten Analyse nach der Dauer der Abstrichentnahme in Monaten bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase (N = 13 Kinder) und *Pseudomonas aeruginosa* (N = 9 Kinder), erhoben durch einen Elterfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005

	Längere Teilnahme ($\geq 33,2$ Monate)			Kürzere Teilnahme ($< 33,2$ Monate)			MH-OR		
	OR	CI	p	OR	CI	p	OR	CI	p
Dauerhaft <i>S. aureus</i>									
Kuscheltier	1,9	0,32-11,76	0,7	1,0	0,13-7,28	1,0	1,4	0,38-5,37	0,6
Oral Antibiotika	3,5	0,51-24,27	0,4	0,5	0,06-3,81	0,6	1,5	0,37-5,68	0,6
Haustier	36,0	2,69-481,21	0,003	3,6	0,45-28,56	0,3	9,2	2,04-41,65	0,004
Chronisch <i>P. aeruginosa</i>									
Kuscheltier	0,1	0,01-0,75	0,02	1,5	0,08-27,61	1,0	0,2	0,04-1,20	0,08
Oral Antibiotika	0,2	0,02-1,19	0,2	0,3	0,02-6,37	1,0	0,2	0,04-1,02	0,05
Kontakt zu CF-Kindern							22,0	1,19-406,93	0,04

In der stratifizierten Analyse nach dem Durchschnittsalter gehen die Risikoschätzer für die Exposition des Haustiers, in Bezug auf die dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase, in den Straten auseinander. Die signifikante OR für ältere Kinder ist 11,0 und für jüngere Kinder 6,5. Die MH-OR (MH-OR 8,7) ist ähnlich der Crude OR (OR 9,0). Beide Effektschätzer fallen signifikant aus.

Die Risikoschätzer der Exposition der oralen Antibiotikaeinnahme bezogen auf eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* weichen in den Straten voneinander ab. Ältere Kinder haben eine OR von 0,3, jüngere Kinder eine OR von 0,1. Die MH-OR (MH-OR 0,2) ist identisch mit der Crude OR. Beide Risikoschätzer sind signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der stratifizierten Analyse nach dem Durchschnittsalter in Jahren bezüglich der Risikofaktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase (N = 13 Kinder) und *Pseudomonas aeruginosa* (N = 9 Kinder), erhoben durch einen Elternfragebogen, bei 43 Kindern mit Mukoviszidose aus vier CF-Zentren in NRW; 2000-2005

	Ältere Kinder (≥ 4,7 Jahre)			Jüngere Kinder (< 4,7 Jahre)			MH-OR		
	OR	CI	p	OR	CI	p	OR	CI	p
Dauerhaft <i>S. aureus</i>									
Kuscheltier	1,0	0,18-5,68	1,0	2,5	0,32-19,53	0,6	1,5	0,40-5,44	0,6
Oral Antibiotika	2,3	0,33-15,33	0,7	0,7	0,09-5,45	1,0	1,3	0,33-5,28	0,7
Haustier	11,0	1,42-85,20	0,03	6,5	0,73-57,83	0,1	8,7	1,97-38,38	0,004
Chronisch <i>P. aeruginosa</i>									
Kuscheltier				1,4	0,16-12,70	1,0	0,3	0,06-1,46	0,1
Oral Antibiotika	0,3	0,04-2,20	0,3	0,1	0,01-1,28	0,09	0,2	0,04-0,89	0,04
Kontakt zu CF-Kindern	10,7	0,72-158,50	0,1				16,6	1,34-205,35	0,03

In der vorliegenden Arbeit werden in die logistische Regression Variablen einbezogen, die in der bivariaten Analyse das Signifikanzniveau von 0,1 unterschreiten oder einen potentiellen Confounder darstellen. Für die Dauer der Abstrichentnahme, das Durchschnittsalter und das Geschlecht wird kontrolliert.

Die Expositionsvariable Haustier fällt in Bezug auf die dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* signifikant aus, wie auch aus dem Konfidenzintervall ersichtlich ist (OR 10,8; CI 2,36-49,46; p = 0,002).

Als protektiver Faktor für eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* lässt sich die orale Antibiotikaeinnahme identifizieren (OR 0,08; CI 0,01-0,60; p = 0,014).

5 Diskussion

5.1 Erhebung der Daten

Die Erhebung von Daten ist anfällig für Bias und Confounding. Bias sind systematische Fehler, die sowohl in der Studienplanung und der Durchführung als auch in der Analyse und bei Veröffentlichung auftreten können. [vgl. Rothman, 2002, S. 94 ff].

In Kohortenstudien kommt bei der Verzerrung der Ergebnisse besonders ein Loss-to-follow-up zum Tragen. Dies besagt, dass Studienteilnehmer im Laufe der Studie, aus den unterschiedlichsten Gründen, die Teilnahme an der Studie abbrechen. Das kann aufgrund von Krankheit, Tod, Besserung, Wegzug oder anderen Motiven geschehen [vgl. Rothman, 2002, S. 27]. In der vorliegenden Arbeit sind 54 % der ursprünglich rekrutierten Kinder in die Analyse aufgenommen. Die Gründe für einen Abbruch der Studie sind nicht bekannt. Im Folgenden werden mögliche Gründe und Auswirkungen diskutiert.

Ein Non-Response-Bias liegt vor, wenn sich Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer einer Studie systematisch voneinander unterscheiden [vgl. Kamtsiuris, 2002]. Zur Überprüfung von Unterschieden wurden Kinder, für die Angaben zu den Abstrichen vorlagen (N = 62), hinsichtlich ihrer Teilnahme am Elternfragebogen miteinander verglichen (data not shown). Responder²¹ und Non-Responder²² unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf den Anteil an positiven Abstrichen in der Nase (Oneway ANOVA: $p = 1,0$) oder anderen Variablen. Von diesen Kindern ist keine Verzerrung der Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von *S. aureus* zu vermuten. Es liegen dagegen keine Angaben zu den Abstrichen von Kindern vor, die aufgrund einer geringeren Beobachtungszeit von 18 Monaten nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Ein Vergleich mit den teilnehmenden Kindern ist somit nicht möglich. Diesbezüglich ist ein Bias vorstellbar.

Unter einem Selektionsbias wird ein systematischer Fehler verstanden, der durch das Auswahlverfahren der Studienteilnehmer hervorgerufen wird. Ebenso können Faktoren, die zu einer (Nicht-) Teilnahme an einer Studie führen, hierfür verantwortlich sein [vgl. Rothman, 2002, S. 96 ff.]. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Nur aus einem Zentrum ist bekannt, dass alle Eltern, stellvertretend für ihre Kinder, in die Teilnahme einwilligten. Die Bereitschaft, an einer Studie teilzunehmen ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig [vgl. Rothman, 2002, S. 96 ff.]. So ist die Schwere einer Erkrankung ein Kriterium. Es ist anzunehmen, dass Eltern, deren Kinder einen ernsteren Verlauf der Erkrankung zeigen, eher an einer Studie teilnehmen. Der Schweregrad der Mukoviszidose wurde nicht abgefragt. Es kann also eine Eigenselektion seitens der Eltern stattgefunden

²¹ Kinder von Eltern, die eine Teilnahmezeit von 18 Monaten vorwies und den Fragebogen ausfüllten

²² Kinder von Eltern, die eine Teilnahmezeit von 18 Monaten vorwies, aber keine Angaben zum Elternfragebogen hatten

haben. So könnten Kinder mit einer leichteren Form der Erkrankung unterrepräsentiert sein. Es liegen keine Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf eine Besiedlung mit *S. aureus* vor. Kinder, die einen leichteren Verlauf der Erkrankung zeigen, werden auch später diagnostiziert [vgl. WHO, 2004]. Daher ist es möglich, dass sie, aufgrund dieses Umstandes, nicht in die Studie aufgenommen wurden. Zudem gehen milde Mutationen mit einem milderem Verlauf der Krankheit einher und führen zu einer späteren Diagnosestellung [vgl. Ratjen, 2004, S. 20]. Hier sind weiterführende Studien wünschenswert, die den Einfluss der Ausprägung der Erkrankung auf das Besiedlungsverhalten von *S. aureus* untersuchen.

In die vorliegende Analyse wurden Kinder mit Mukoviszidose einbezogen, die in einer CF-Ambulanz behandelt und betreut werden. In den teilnehmenden Zentren findet keine prophylaktische Antibiotikagabe gegen *S. aureus* statt. Eltern, die eine prophylaktische Antibiotikagabe wünschen, werden diese Zentren nicht aufsuchen. Dies birgt die Gefahr eines Selektionsbias. Die Höhe der Dunkelziffer der Kinder, die nicht in einem spezialisierten Zentrum betreut werden, ist nicht bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies für den größten Teil der Mukoviszidosekinder zutrifft. Die Compliance der Eltern der betroffenen Kinder ist unterschiedlich. Die meisten Kinder nehmen an den empfohlenen vier Untersuchungen pro Jahr teil, andere jedoch kommen seltener bzw., aufgrund eines ernsteren Verlaufs der Erkrankung, häufiger. Ein Selektionsbias kann darin bestehen, dass hauptsächlich Kinder in die Studie aufgenommen wurden, deren Eltern eine hohe Compliance zeigen. Von 43/80 Kindern (54 %) wurde die volle Teilnahmezeit erreicht und der Elternfragebogen ausgefüllt. Diese wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Gründe für einen Ausstieg der Eltern bzw. der Kinder aus der Studie sind nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob die Assoziation zwischen der Exposition und dem Outcome zwischen den Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern voneinander abweicht. Ein Selektionsbias, der zu einer Über- oder Unterschätzung führt, kann hierdurch vorliegen [vgl. Rothman, 2002, S. 96 ff.]. Eine Erhebung bezüglich der Gründe ist eine Möglichkeit der Aufklärung und eine Hilfe zur Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind auf Kinder übertragbar, die in einer CF-Ambulanz ohne prophylaktische Antibiotikagabe betreut werden. Die Gruppe dieser Kinder stellt die Ausgangspopulation dar.

Eine weitere Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse kann in einem Informationsbias bestehen. Hierunter werden Fehlklassifikationen und Recall-Bias verstanden [vgl. Rothman, 2002, S. 98 ff.]. Alle einbezogenen Kinder sind Patienten mit einer tödlich verlaufenden Erkrankung. Aus diesem Grund ist eine unterschiedliche Wahrnehmung der Expositionen erst einmal nicht zu vermuten. Die Schwere einer Erkrankung birgt jedoch die Gefahr eines Recall-Bias. Die Risikofaktoren wurden in Form eines Fragebogens erhoben. Eltern, deren Kinder schwerer erkrankt sind, erinnern sich in der Regel stärker an bestandene Expositionen. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann hierdurch stattgefunden haben. Diese

Umstände erfordern einen Einbezug der Schwere der Erkrankung in weitere Untersuchungen.

Die Entnahme der Abstriche erfolgte bei allen Kindern nach standardisierten Vorgaben. Die Einführung eines Bias, der zu einer Unterschätzung der Prävalenz von *S. aureus* in den Gruppen führt, ist aufgrund dessen nicht zu vermuten. Da Kinder hauptsächlich zu den persistenten Trägern von *S. aureus* zählen, kann davon ausgegangen werden, dass Träger von *S. aureus* bei der Entnahme der Abstriche auch erfasst wurden [vgl. Wertheim et al., 2005]. Die Abstriche wurden einheitlich in demselben Labor molekularbiologisch unter standardisierten Bedingungen untersucht. Eine Fehlklassifikation der untersuchten Abstriche ist daher nicht anzunehmen. Aufgetretene Fehler bei der Identifizierung von *S. aureus* können alle Kinder gleichermaßen betreffen.

Aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe wurden alle Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Analyse der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Die teilnehmenden Kinder sind somit nicht randomisiert²³ ausgewählt. Das birgt die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse durch Confounding. Randomisierung ist eine Möglichkeit zur Kontrolle von Confounding schon bei der Studienplanung [vgl. Rothman, 2002, S. 101 ff.]. Die Kontrolle für Confounding erfolgt in dieser Untersuchung in der Analyse durch Stratifikation und den Einbezug der Variablen Alter und Geschlecht in das Analysemodell der logistischen Regression. Es ist natürlich denkbar, dass nicht erhobene Faktoren die Ergebnisse beeinflussen.

Es handelt sich um einen kleinen Datensatz, was sich in der Breite des Konfidenzintervalls widerspiegelt [vgl. Rothman, 2002, S. 114 ff.]. Der Einfluss des Zufalls ist dadurch höher als in Studien mit größerer Studienpopulation. Weitere Studien erfordern eine größere Anzahl an Studienteilnehmern, um den Einfluss des Zufalls zu reduzieren und eine höhere Aussagekraft zu erlangen.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

Bei der Diskussion wird im besonderen auf die Darstellung der Ergebnisse von *S. aureus* eingegangen. Dieser Erreger stellt den zentralen Outcome der Untersuchung dar. Vor der Erhebung fand keine Definition des erwarteten Outcome statt. Als Zielvariable wurde die dauerhafte Besiedlung (> 50 % positive Abstriche) mit *S. aureus* in der Nase gewählt, da die Nase das primäre Reservoir dieses Erregers darstellt [vgl. Goerke, 2000; Wertheim et al., 2005]. Von ihr ausgehend ist ein Einfluss auf die weitere Besiedlung der tiefer gelegenen Atemorgane mit diesem Keim zu beobachten [vgl. Wertheim et al., 2005]. Ein Vergleich mit anderen Studien wird erschwert, da keine einheitlichen Definitionen bezüglich einer

²³ nach dem Zufallsprinzip

dauerhaften Besiedlung oder eines persistenten Trägerstatus vorliegen [vgl. Kluytmans et al., 1997; Wertheim et al, 2005]. Eine standardisierte Begriffsbestimmung ist anzustreben, um Ergebnisse direkt miteinander vergleichbar zu machen.

Die Exposition gegenüber Haustieren zeigt sich in der bivariaten Analyse als einziger signifikanter Risikofaktor für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* in der Nase. Eine Analyse mit einer näheren Spezifizierung des Haustieres ergab, aufgrund der kleinen Fallzahlen, keine signifikanten Ergebnisse (data not shown). Es lässt sich folglich kein spezifisches Haustier identifizieren.

Stratifiziert nach Alter zeigen sich in den beiden Altersgruppen voneinander abweichende OR. In der Gruppe der älteren Kinder ist eine höhere OR zu beobachten als bei den jüngeren Kindern. Das weist auf eine Effektmodifikation hin. Dies wird dadurch bestätigt, dass die MH-OR ähnlich der Crude OR ist. Eine mögliche Erklärung für einen Unterschied in den stratifizierten Odds Ratios nach Alter ist der Einfluss eines Recall-Bias [vgl. Rothman, 2002, S. 98 ff.]. Jüngere Kinder erinnern sich in der Regel indifferenter an bestandene Expositionen als ältere Kinder. Da die Erhebung der Risikofaktoren über die Eltern der Kinder stattgefunden hat, ist dieser Einfluss hier nicht zu vermuten. Der Unterschied beruht möglicherweise auf einem starken Einfluss des Zufalls.

In den Straten der Geschlechtergruppen weichen die Odds Ratio in Bezug auf eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* ebenfalls voneinander ab. Jungen haben eine deutlich höhere OR als Mädchen. Dies weist auf eine Effektmodifikation hin. Die MH-OR weicht jedoch mehr als 20 % von der Crude OR ab. Das ist ein Merkmal für Confounding. Im Chi²-Test zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer dauerhaften Besiedlung in der Nase (data not shown). Dies lässt die Vermutung zu, dass die Differenz, aufgrund der kleinen Fallzahl, auf einen starken Einfluss des Zufalls zurückzuführen ist. Diese Annahme wird durch die Breite des Konfidenzintervalls gestützt.

Die logistische Regression bestätigt das Haustier als Risikofaktor. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass nicht erhobene Faktoren für eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* verantwortlich sind. Aus anderen Studien ist bekannt, dass menschliche Faktoren, die bisher noch nicht weiter identifiziert sind, eine dauerhafte Besiedlung mit *S. aureus* beeinflussen [vgl. Nouwen, 2004]. Weitere Erkenntnisse bezüglich des Kolonisationsverhaltens von *S. aureus* sind erforderlich. Zudem ist eine nähere Spezifizierung des Haustieres mit dem größten Risikopotential für eine Besiedlung mit *S. aureus* wünschenswert.

Sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse wird ein protektiver Effekt der oralen Antibiotikagabe auf eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* ermittelt (OR 0,2; $p = 0,041$). Anhand des Ärztefragebogens wird gezeigt, dass die Antibiotika gegen *S. aureus* angewendet werden. In den Richtlinien der WHO zur Diagnose und dem Management der Mukoviszidose wird dieser Zusammenhang ebenfalls benannt (WHO, 1996, S. 16]. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse späterer Studien ist es jedoch fraglich, ob der prophylaktische Einsatz von Antibiotika gegen *S. aureus* auf Dauer einen protektiven Effekt auf die Besiedlung mit *P. aeruginosa* ausübt [vgl. Robinson, 2001; Rajan/Saiman, 2002; Smyth, 2005]. Die Überprüfung dieses Zusammenhangs und der Mechanismen der Besiedlung mit *P. aeruginosa* stellt ein weiteres Aufgabenfeld der Wissenschaftler dar.

Bisherige Resultate identifizierten Krankenhausaufenthalte und die vorherige Gabe von Antibiotika als Risikofaktoren für eine Besiedlung mit *S. aureus* [vgl. Kluytmans et al., 1997; Wertheim et al, 2005]. Für diese Expositionen berechneten sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Risikoschätzer. Der Grund hierfür kann in dem kleinen Datensatz liegen. In kleinen Studienpopulationen spielt der Zufall eine wesentliche Rolle [vgl. Rothman, 2002]. Eine Erhebung mit einer größeren Population ist anzustreben.

5.3 Fazit

Die Identifikation von Risikofaktoren, die eine Besiedlung mit *S. aureus* begünstigen, ist bedeutend, da der prophylaktische Gebrauch von Antibiotika bei Patienten mit Mukoviszidose kontrovers diskutiert wird [vgl. Ratjen, 2001]. Durch die Identifikation entsprechender Faktoren wird die Möglichkeit eröffnet, diese zu vermeiden. Tiere können Träger von *S. aureus* sein [vgl. Wertheim et al., 2005]. Daher ist davon auszugehen, dass sie ein Reservoir darstellen, von dem eine Verbreitung dieses Keims stattfindet. Ein Verzicht des Kontakts könnte zu einer Reduzierung der Besiedlung mit diesem Erreger führen. Die Mechanismen, die zu einer Besiedlung und Infektion mit *S. aureus* führen, sind indes als multifaktoriell zu betrachten [vgl. Nouwen, 2004; Wertheim et al., 2005]. Weitergehende Forschung in diese Richtung ist anzustreben.

Um einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Expositionen und der Besiedlung mit *S. aureus* herzustellen, ist eine Kohortenstudie, mit den für sie vorgesehenen Effektschätzern, das Studiendesign der Wahl. Dieses Studiendesign hat den Vorteil, Inzidenzen darstellen zu können [vgl. Rothman, 2002, S. 57 ff.]. In eine derartige Studie sind idealerweise Kinder einzuschließen, die noch keine Besiedlung mit *S. aureus* vorweisen. Dadurch kann eine klare Aussage zur Besiedlungsdynamik getroffen werden. Durch die mediane Diagnosestellung in Deutschland von einem Jahr ist dies jedoch kaum zu realisieren, da eine Kolonisation

mit *S. aureus* schon in den ersten Lebenswochen stattzufinden scheint [vgl. Kluytmans et al., 1997]. Daher ist die Einführung eines Neugeborenencreening wünschenswert, um die Risikofaktoren, die zu einer dauerhaften Besiedlung mit diesem Erreger führen, auf der Basis einer Kohortenstudie in dem Patientenkollektiv der Mukoviszidosekinder untersuchen zu können. Die Expositionen sind vor der Erhebung aufzunehmen und eine eindeutige Definition des zu untersuchenden Outcome muss ebenfalls in der Studienplanung bestimmt werden.

Voraussetzungen für Screening-Untersuchungen sind laut WHO-Richtlinien, neben der Schwere der Erkrankung und ihrer Public Health-Relevanz, auch die Verfügbarkeit effektiver Behandlungskonzepte und eine deutlich bessere Prognose für die Betroffenen bei Früherkennung. Zudem muss ein Testverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität verfügbar sein [vgl. Müller, 2003]. In anderen Ländern wird das Neugeborenencreening auf Mukoviszidose mit überwiegend positiven Erfahrungen durchgeführt [vgl. Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2006; Lai et al., 2005; Grosse et al, 2006]. Auch in einigen Bereichen Deutschlands wurde dieses Screening bereits als Pilotprojekt eingeführt²⁴. Um die Inzidenz der Mukoviszidose zwischen Ländern vergleichen zu können, ist zusätzlich die Einführung von Diagnosestandards und einer einheitlichen Falldefinition erforderlich [vgl. WHO, 2004]. Zudem ist das Wissen um die häufigsten Mutationen in den jeweiligen Bevölkerungen wichtig, um das Screeningverfahren diesen anzupassen [vgl. Ratjen, 2004, S.19 ff.]. Die Lungenerkrankung stellt noch immer die Hauptursache für den frühzeitigen Tod bei Menschen mit Mukoviszidose dar. Ein frühes Erkennen von Atemwegsinfektionen und -besiedlungen lässt ein effektiveres therapeutisches Management zu. Daraus folgt eine bessere Prognose für die Betroffenen [vgl. Möller, 2006]. Eine Durchsetzung des CF-Screenings zur früheren Diagnosestellung ist daher eine wichtige Aufgabe von Forschung und Politik.

²⁴ z.B. Homburg und Dresden

Glossar

Analprolaps	Vorstülpung des Enddarmes am After
Autosomal	die Information liegt auf einem der ersten 22 Chromosomenpaare (= Autosome); der Defekt ist also nicht auf dem 23. geschlechtsbestimmenden X- oder Y-Chromosom
Bias	systematischer Fehler = Tendenz der Studienergebnisse systematisch von den „wahren“ Ergebnissen abzuweichen; führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung einer Intervention oder Exposition; die Ursachen eines Bias können zu den verschiedensten Zeitpunkten einer Studie liegen
Bronchiektase	irreversible, zylindrische, sackförmige (zystisch) oder variköse (Übergang zwischen zylindrisch und sackförmig) Erweiterungen der Bronchien; werden unterschieden in erworbene und angeborene Formen
Confounder	Variable, die in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dem betrachteten Outcome steht, die aber einen Zusammenhang vorspielt, der in der Realität auf einer dritten Variablen beruht
Effektmodifikation	Risikofaktoren, die eine Erkrankung nicht bedingen, das Erkrankungsrisiko aber positiv oder negativ beeinflussen; Untergruppen mit höherem/niedrigerem Risiko können identifiziert werden
endogen	von der wirtseigenen Flora ausgehend
endokrin	in das Blut absondernd
Exazerbation	Verschlimmerung, Wiederaufbrechen (z.B. Tuberkulose)
exogen	von außen in den Körper eindringend
exokrin	nach außen absondernd
Exposition	(exposure = Ausgesetztsein); Faktor/Umstand, dem ein Individuum ausgesetzt ist
Infektion	die Ansiedlung, das Wachstum und die Vermehrung von Mikroorganismen in einem Makroorganismus, wenn dieser Abwehrmechanismen und/oder Schädigungen zeigt: Eine Infektion ist die Auseinandersetzung zwischen einem mikrobiellen Erreger und einem Wirt
Inflammation	Entzündung

Inzidenz	Neuerkrankungsrate in einer definierten Population in einem definierten Zeitraum
Kolonisation	dauerhafte oder passagere Ansiedlung (und Vermehrung) von Mikroorganismen in einem Makroorganismus ohne Anzeichen von Abwehrmechanismen und/oder Schädigung
Konfidenzintervall	(CI) = „Vertrauensbereich“ in dem der „wahre“ Effektschätzer liegt; üblicherweise wird das 95 % CI genommen
Mukos	Schleim
nosokomial	im Krankenhaus erworben
Nullhypothese	sagt aus, dass kein Zusammenhang zwischen Variablen besteht
Outcome	definiertes Ereignis (Krankheit, Verhalten...), das eintritt oder nicht
Pathogenität	Fähigkeit von Mikroorganismen pathologische Zustände herzuführen (qualitativ) = Kapazität einer krank machenden Spezies die Erkrankung zu verursachen
Prävalenz	Erkrankungsrate in einer Bevölkerung in einem definierten Zeitraum
p-Wert	gibt die Wahrscheinlichkeit an mit der die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird
rezessiv	Vererbung eines Merkmals, das im heterozygoten Zustand keine Änderung des Phänotyps bewirkt: man kann also gesund, aber trotzdem Träger eines defekten Gens sein
rezidivierend	wiederkehrend, wieder auftretend
Selektionsbias	Systematischer Fehler bei der Auswahl der Studienteilnehmer
Sensitivität	Anteil der Personen mit der Krankheit/dem Symptom, die im Test auch ein positives Ergebnis erhalten
Spezifität	Anteil der Personen ohne die Krankheit/das Symptom, die im Test auch ein negatives Ergebnis erhalten
Standardabweichung	drückt die Streuung um das arithmetische Mittel (Mittelwert) in denselben Maßeinheiten wie die Beobachtungswerte aus
Virulenz	Grad der Aggressivität von Mikroorganismen im Makroorganismus = Summe der Krankheit verursachenden Eigenschaften eines Erregers (quantitativ)

Quellenverzeichnis

Chambers, H.: The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerging Infectious Diseases; March – April 2001; Vol. 7; No. 2; pp. 178-182

Cole, A.; Tahk, S.; Oren, A. et al.: Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage; Clinical Diagnostic Laboratory Immunology; Nov. 2001; Vol. 8; No. 6; pp. 1064-1069

Cutting, G.: Genetic epidemiology and genotype/phenotype correlations (Link updated Aug. 18, 2005)

Dockter, G.; Lindemann, H.: Mukoviszidose; Georg Thieme Verlag; 2000; Stuttgart;

von Eiff, C.; Becker, K.; Machka, K. et al.: Nasal carriage as a source of *S. aureus* bacteremia; New England Journal of Medicine; 2001; 344: 11-16

Farrell, P.M.; Kosorok, M.R.; Rock, M.J. et al.: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth; Pediatrics; Jan. 2001; Vol. 107; No. 1; pp 1-13

Fogarty, A.; Hubbard, R.; Britton, J.: International comparison of median age at death from cystic fibrosis; Chest; 2000; 117: 1656-60 [Download vom 24. Juli 2006]

Goerke, C.; Kraning, K.; Stern, M. et al.: Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis; The Journal of Infectious Diseases; 2000; 181: 984-9

Grosse, S.D.; Rosenfeld, M.; Devine, O.J. et al.: Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis; Pediatrics; 2006; 119; pp. 362-366

Hirche, T.O., Smancy, C., von Malinckrodt, C et al.: Pulmonale Manifestation der Mukoviszidose im Erwachsenenalter; Deutsches Ärzteblatt; Jahrgang 100, Heft 5, 2003, S. 264-270

Kayser et al: Medical Microbiology; Georg Thieme Verlag; 2005; 10. Auflage; Stuttgart

Kamtsiuris, P.; Lange, M.: Der Pretest des bundesweiten Gesundheitssurveys: Stichprobendesign; Gesundheitswesen; 2002; 64 Sonderheft 1; S. 107-113

Keene, A.; Vavagiakis, P.; Lee, M.-H. et al.: *Staphylococcus aureus* colonization and the risk of infection in critically ill patients; *Infection Control and Hospital Epidemiology*; 2005; No. 26; pp 622-628

Kluytmans, J.; Van Belkum, A.; Verbrugh, H.: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks; July 1997; *Clinical Medical Reviews*; Vol. 10; No. 3; pp. 505-520

Lai, H.C.; Cheng, Y. and Farrell, P.M.: The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States cystic fibrosis foundation registry data; *Journal of Pediatrics*; 2005; 147 (3 Suppl): S. 57-63

Laupland, K.; Conly, J.: Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: An evidence-based review; *Clinical Infectious Diseases*; 2003; 37: 933-938

Lyczak, J.; Cannon, C.; Pier, G.: Lung infections associated with Cystic Fibrosis; *Clinical Microbiology Reviews*; April 2002; Vol. 15, No 2; S. 194-222

Mahadeva, R.; Webb, K.; Westerbeek, R.C. et al.: Clinical outcome in relation to care centers specializing in cystic fibrosis: cross sectional study; *British Medical Journal*; 1998; 316: 1771-75

Marks, M.I.: Clinical significance of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis; *Infection*; 1990; No. 18: 53-56

Miksits und Hahn: Basiswissen medizinische Mikrobiologie und Infektiologie; Springer Verlag; 2004; 3. Auflage; Berlin

Möller, A.; Hofer, M.; Wildhaber, J.; Böhrer, A.: Die Zystische Fibrose im Wandel der Zeit-Teil I; *Schweizer Medizin Forum* (6); 2006; pp 497-500

Moore, J. Shaw, A.; Howard, J. et al.: Infection control and the significance of sputum and other respiratory secretions from adult patients with cystic fibrosis; *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*; 2004; 3:8

Morgan, W.J., Butler, S.M. et al.: Epidemiologic study of cystic fibrosis: Design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada; *Pediatric Pulmonology*; 1999; Vol. 28; pp 231-241

Müller, M.: Mukoviszidose – frühe Diagnose verlängert das Leben; AP Pädiatrie (5); Sept./Okt. 2003

Müller, M.: Pro und contra Neugeborenen-Screening; AP Pädiatrie (5); Sept./Okt. 2003

Nadesalingam, K.; Conway, S.P.; Denton, M.: Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis; Journal of Cystic Fibrosis; 4/2005; pp. 49-52

Nouwen, J.; Boelens, H.; van Belkum, A.; Verbrugh, H.: Human factors in *Staphylococcus aureus* nasal carriage; Infection and Immunity; Nov. 2004; pp 6685-6688:

Papenberg, S.: Genomveränderungen in *Staphylococcus aureus* während der chronischen Lungeninfektion bei Zystischer Fibrose; Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin; 2005; Stuttgart

Perl, T.; Cullen, J.; Wenzel, R. et al.: Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections; New English Journal of Medicine; 2002; 346; pp 1871-1877

Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch; Walter de Gruyter Verlag; 1998; 258. Auflage; Berlin

Rajan, S.; Saiman, L.: Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis; Seminars in Respiratory Infections; Vol. 17; No. 1; March 2002; pp 47-56

Ratjen, F.; Comes, G.; Paul, K. et al.: Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis; Pediatric Pulmonology; 2001; 31 (1): pp. 13-16

Ratjen, F.: Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose; UNI-MED Verlag; 2004; 1. Auflage; Bremen

Renders, N.; Verbrugh, H.; Van Belkum, A.: Dynamics of bacterial colonisation in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis; Infection, Genetics and Evolution (1); 2001; pp 29-39

RKI: Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken (NRZ Staphylokokken) zur Situation in Deutschland in 2002; Epidemiologisches Bulletin 35/2003

Robinson, P.: Cystic fibrosis; Thorax; 2001; 56: pp. 237-241

Rosenfeld, M.; Davis, R.; FitzSimmons, S. et al.: Gender gap in cystic fibrosis mortality; American Journal of Epidemiology; 1997; 145; pp. 794-803

Rothman, K.J.: Epidemiology- An introduction; Oxford University Press inc.; New York; 2002

Scotet, V.: Weltweite Inzidenz der Cystischen Fibrose; CF- Report "27. Europäischer CF-Kongress (ECFC)" ; 2004; Ausgabe 2

Smyth, A.: Prophylactic antibiotics in Cystic Fibrosis: A conviction without evidence? Pediatric Pulmonology (40); 2005; pp 471-476

Stutman, H.R.; Liebermann, J.M.; Nussbaum, E. et al.: Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: A randomized controlled trial; The Journal of Pediatrics; 2002; Volume 140; No. 3; 299-305

Tümmler, B.: Diagnostik der Cystischen Fibrose; CF- Report „7. Wartburg-Tagung“, 2004; Ausgabe 3

Verma, N.; Bush, A. Buchdahl, R.: Is there still a gender gap in cystic fibrosis? Chest; 2005; 123; pp.2828-2834

Wertheim, H.; Verveer, J.; Boelens, H. et al.: Effect of mupirocin treatment and nasal, pharyngeal and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults; Antimicrobial Agents and Chemotherapy; April 2005; pp 1465-1467

Wertheim, H., Melles, D., Vas, M. et al.: The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections; The Lancet Infectious Diseases; December 2005; Vol. 5; pp 751-762

Wichelhaus, T.; Schäfer, V.; Brade, V.: Typisierungsverfahren in der Infektionsepidemiologie; Chemotherapie Journal; 9. Jahrgang; Heft2/2002; S. 93-98

Wittenberg, R.: Handbuch für computerunterstützte Datenanalyse; Band I: Grundlagen computerunterstützter Datenanalyse; Lucius & Lucius Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart; 1998; 2. Auflage

WHO: Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis; WHO/HGN/ICF(M)A/GL/96.2; Published in 1996

WHO: The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis; Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS; Genoa, Italy; 19 June 2002; Published 2004

Internetquellen

http://www.cff.org/about_cystic_fibrosis/65_Roses/

[Download vom 20.02.2006]

<http://www.uniklinikum-giessen.de/pneumologie/Basisstoerung.html>

[Download vom 24.06.2006]

<http://www.kbv.de/8490.html>

[Download vom 12.08.2006]

<http://www.wikipedia.org/staphylococcus aureus>

[Download vom 20.02.2006]

<http://www.dghm.org/texte/von%20Eiff%20et%20al.-Homepage.pdf>

[Download vom 24.09.2006]

Eidesstattliche Erklärung

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

Hamburg, den 20. November 2006

Anhang I

Elternfragebogen

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters



Fragebogen der Mukoviszidose-Kinder, die an der Nasenstudie teilnehmen (Eltern)

Zentrum/Klinik _____ ausfüllender Arzt _____

Name des Kindes _____ Geburtsdatum _____

**1. Hat Ihr Kind ein Lieblingsspielzeug oder Kuscheltier,
das es immer mit sich herumträgt?**

Nein Ja

2. Nimmt Ihr Kind einen Schnuller?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben:

nur nachts nur am Tag am Tage und nachts

**3. Geht Ihr Kind in den Kindergarten oder in eine
vergleichbare Einrichtung?**

Nein Ja

4. Ist Ihr Kind schon mal stationär behandelt worden?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben:

einmal zweimal dreimal häufiger

5. Inhaliert Ihr Kind mit einem Antibiotikum?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben:

mit Colistin Tobramycin Tobi® anderes Mittel

6. Wird Ihr Kind mit Antibiotika behandelt (oral oder i.v.)?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben:

ein- bis zweimal pro Jahr drei- bis viermal pro Jahr häufiger

7. Hat Ihr Kind Kontakt zu anderen Kindern mit Mukoviszidose?

Nein Ja

8. Haben Sie noch weitere Kinder?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben: wie viele weitere Kinder haben Sie?

eins zwei drei vier

9. Wie alt sind die Geschwister?

_____ Jahr/e

10. Leidet ein weiteres Kind in Ihrer Familie an CF?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben: wie viele der Geschwister leiden an CF?

11. Leben noch weitere Verwandte mit Ihnen zusammen in Ihrer/m Wohnung/Haus?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben: Anzahl der weiteren Personen

Verwandtschaftsgrad (Tante/Onkel/Großeltern, usw.)

12. Hat Ihr Kind engen Kontakt zu dieser/m Verwandten

(z.B. Schmusen, Kuschneln, auf dem Schoß sitzen?)

Nein Ja

13. Litten oder leiden Sie oder eine weitere Person, die in Ihrem Haushalt lebt, an einer akuten oder chronischen Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt im Laufe des letzten Jahres erforderlich machte?

(Herzerkrankung, Diabetes, Dialyse, andere Erkrankung)

Nein Ja

Verwandtschaftsgrad der Person _____

Erkrankung _____ Dauer des Aufenthaltes _____

14. Haben Sie ein Haustier?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, welche Art _____

15. Wären Sie bereit von sich oder auch von weiteren Familienangehörigen Nasenabstriche durchführen zu lassen?

Nein Ja

Haben Sie vielen Dank für Ihre Mitarbeit und Hilfe!

Datum _____

Unterschrift _____

Anhang 2

Ärztefragebogen

Name des Kindes _____ Geburtsdatum _____

1. Ist eine *S. aureus* Kolonisation/Infektion bei dem Kind bekannt?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, seit wann bekannt?

2. Wird oder wurde das Kind innerhalb des letzten Jahres mit antistaphylokokken-wirksamen Antibiotika behandelt?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, welche Antibiotika wurden eingesetzt?

3. Ist bei dem Kind eine *P. aeruginosa* Kolonisation/Infektion bekannt?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, seit wann bekannt?

4. Wird oder wurde das Kind innerhalb des letzten Jahres mit i.v. Antibiotika, die gegen *P. aeruginosa* gerichtet sind, behandelt?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, welche Antibiotika wurden eingesetzt?

5. Inhaliert das Kind mit Antibiotika?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben:

mit Polymyxin Tobramycin Tobi®

anderes Mittel _____

6. Besteht bei dem Kind eine Pankreasinsuffizienz?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, besteht eine

endokrine und/oder eine exokrine P.I.?

7. Bestehen weitere Erkrankungen?

Nein Ja

Wenn Sie mit ja geantwortet haben, welche Erkrankung/en?

Anhang 3

Erstellungs- und Auswertungssyntax des Analysedatensatzes

```
MATCH FILES /FILE=*
/FILE='C:\Dokumente und Einstellungen\Brigitte\Eigene'+
, Dateien\Diplomarbeit\Endgültige Auswertungsdateien\SPSS.Daten\Eltern.‘+
, Auswertung.sav‘
/RENAME (nummer = d0)
/BY centrum id gebdatum
/DROP= d0.
EXECUTE.
SORT CASES BY
    centrum (A) id (A) gebdatum (A) .
FREQUENCIES
    VARIABLES=zeitraum durchalt pers_nad pers_rad
    /FORMAT=NOTABLE
    /STATISTICS=MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN
    /ORDER= ANALYSIS .
RECODE
    zeitraum
    (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 33.1=2) (33.2 thru Highest=1) INTO dauer1 .
EXECUTE .
RECODE
    durchalt
    (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 4.6=2) (4.7 thru Highest=1) INTO alter1 .
EXECUTE .
RECODE
    pers_nad
    (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 18.1=2) (18.2 thru Highest=1) INTO
    persnad1.
EXECUTE .
RECODE
    pers_rad
    (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 17.6=2) (17.7 thru Highest=1) INTO
    persrad1.
EXECUTE .
RECODE
    pronase
```

```

(SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 50.0=2) (50.1 thru Highest=1) INTO pronase1.
EXECUTE.
RECODE
  prorach
  (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 50.0=2) (50.1 thru Highest=1) INTO prorach1.
EXECUTE.
if pronase>50 and prorach<=50 dauernun=1.
execute.
recode
  dauernun
  (1=1) (SYSMIS=2).
execute.
if prorach>50 and pronase<=50 dauernur=1.
execute.
recode
  dauernur
  (1=1) (SYSMIS=2).
execute.
if pronase>50 and prorach>50 dauerbd=1.
execute.
recode
  dauerbd
  (1=1) (SYSMIS=2).
execute.
if pronase1=1 or prorach1=1 jedauer=1.
execute.
recode
  jedauer
  (1=1) (SYSMIS=2).
execute.
if pronase1=1 fall=1.
execute.
if pronase1=2 fall=2.
execute.
SORT CASES BY fall .
SPLIT FILE
  LAYERED BY fall .
FREQUENCIES
  VARIABLES=centrum1 sex monat_24 abstr_8 chron._p prorach1 sputpos

```

```

/ORDER= ANALYSIS .
FREQUENCIES
VARIABLES=zeitraum altbeg durchalt altend /FORMAT=NOTABLE
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM SEMEAN MEAN MEDIAN
/ORDER= ANALYSIS .
FREQUENCIES
VARIABLES=napos naneg rapos raneg sputpos sputneg naseges rachges sputges
abstrges /FORMAT=NOTABLE
/STATISTICS=STDDEV RANGE MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN SUM
/BARCHART FREQ
/ORDER= ANALYSIS .
FREQUENCIES
VARIABLES=kuschel schnull kita station inhaanti oralanti cfkont
kinder mehrcf verwhaus engkont chrkrank haustier abstrich
/ORDER= ANALYSIS .
SPLIT FILE
OFF.
CROSSTABS
/TABLES=sex alterI dauerI BY fall
/FORMAT= AVALUE TABLES
/STATISTIC=CHISQ PHI
/CELLS= COUNT
/METHOD=EXACT TIMER(5).
CROSSTABS
/TABLES=kuschel schnull kita inhaanti oralanti cfkont kinder mehrcf
haustier BY fall chron._p
/FORMAT= AVALUE TABLES
/STATISTIC=CHISQ PHI RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN TOTAL .
CROSSTABS
/TABLES=kuschel oralanti cfkont mehrcf haustier BY fall chron._p BY alterI dauerI
sex
/FORMAT= AVALUE TABLES
/STATISTIC=CHISQ PHI RISK CMH(1)
/CELLS= COUNT ROW COLUMN TOTAL
/METHOD=EXACT TIMER(5).
***LOGISTISCHE REGRESSION !!!
*dauerhafte Besiedlung = abhängige Variable, Expositionen = Einflussvariable
*Umkodierung: Abhängige Variable: „Ereignis = 1“, „Nichtereignis = 0“; die Einflussvariab-
len ebenso

```

RECODE

```
dauer| alter| sex| monat_24| abstr_8| chron._p| p._aer.s| mehrnase| persnad| persrad|  
persnase| persrach| persnara| jepersis| sa_nase| sa_rach| sa_beide| sa_nara| sa_rana| einsnase|  
einsrach
```

```
klunna| klnura| klnara| klrana| mehrfna| mehrfra| mehrfbd| beidebes| klperna| klperra| pronase|  
sel| prorach| sputpos
```

```
kuschel| schnull| wannschn| kita| station| inhaanti| oralanti| cfkont| kinder| mehrcf| verwhaus|  
engkont| chrkrank| haustier
```

```
(1=1) (2=0) (SYSMIS=SYSMIS) .
```

EXECUTE .

RECODE

```
persnad| persrad| klnara| klrana| mehrfna| mehrfra| mehrfbd
```

```
(1=1) (0=0) (SYSMIS=0).
```

EXECUTE.

***ENDGÜLTIGES MODELL

*Rückwärts bedingt

LOGISTIC REGRESSION VAR=pronase|

```
/METHOD=BSTEP(COND) durchhalt| zeitraum| kuschel| kita| haustier| oralanti| sex
```

```
/PRINT=CORR CI(95)
```

```
/CRITERIA PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
```

LOGISTIC REGRESSION VAR=chron._p

```
/METHOD=BSTEP(COND) durchhalt| zeitraum| kuschel| haustier| inhaanti| oralanti| cfkont|  
sex
```

```
/PRINT=CORR CI(95)
```

```
/CRITERIA PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
```

RECODE

```
dauer| alter| sex| monat_24| abstr_8| chron._p| p._aer.s| mehrnase
```

```
persnad| persrad| persnase| persrach| persnara| jepersis| sa_nase| sa_rach| sa_beide| sa_  
nara| sa_rana| einsnase| einsrach
```

```
klunna| klnura| klnara| klrana| mehrfna| mehrfra| mehrfbd| beidebes| klperna| klperra| pronase|  
sel| prorach|
```

```
kuschel| schnull| wannschn| kita| station| inhaanti| oralanti| cfkont| kinder| mehrcf| verwhaus|  
engkont| chrkrank| haustier
```

```
(1=1) (0=2) (SYSMIS=SYSMIS) .
```

EXECUTE.

RECODE

```
nklnase
```

```
(SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 1=2) (2 thru Highest=1) INTO
```

```
mehrfna.
```

```
EXECUTE.  
RECODE  
  nklrach  
  (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 1=2) (2 thru Highest=1) INTO  
  mehrfra.  
EXECUTE.  
RECODE  
  nklbeide  
  (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 1=2) (2 thru Highest=1) INTO  
  mehrfbd.  
EXECUTE.  
RECODE  
  pers_nad  
  (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 19.5=2) (19.6 thru Highest=1) INTO  
  persnad1.  
EXECUTE .  
RECODE  
  pers_rad  
  (SYSMIS=SYSMIS) (Lowest thru 17.6=2) (17.7 thru Highest=1) INTO  
  persrad1.  
EXECUTE .
```


Anhang 4

Häufigkeitstabelle für die Expositionen unter den Fällen und den Kontrollen, abgefragt durch einen Elternfragebogen; 43 Kinder aus vier CF-Zentren in NRW, Studie 2000-2005

Exposition	Fälle (N = 13)	Kontrollen (N = 30)
Kuscheltier	7 (54 %)	13 (43 %)
Schnuller	2 (15 %)	4 (13 %)
Kindertagesstätte	9 (70 %)	18 (60 %)
Schon jemals stationär	11 (85 %)	23 (77 %)
Inhaliert Antibiotika?	2 (15 %)	11 (37 %)
Oral Antibiotika?	9 (70 %)	19 (63 %)
Kontakt zu CF-Kindern?	0	4 (13 %)
Noch mehr Kinder?	9 (70 %)	19 (63 %)
Mehr CF in der Familie?	0	2 (7 %)
Leben Verwandte im Haus?	3 (23 %)	7 (23 %)
Haustier?	9 (70 %)	6 (20 %)

Anhang 5

Inhalt der CD-ROM

1. Daten

- Kolonisationsdatensatz
- Datensatz des Elternfragebogens
- Kolonisation-Elternfragebogen (Risikodatenatz)

2. Syntax

- Auswertungssyntax Kolonisationsdaten
- Auswertungssyntax Risikofaktoren

3. Worddokumente

- Ergebnisse der Studie aus Münster zum Einfluss der nasalen Besiedlung von *S. aureus* auf die Besiedlung der oberen und unteren Atemwege

4. Studien

• Studien zu *S. aureus*

- Chambers, 2001: The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?
- Marks, 1990: Clinical significance of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis
- Kluytmans et al., 1997: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks
- Wertheim et al.; 2005: The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections
- Wertheim et al, 2005: Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal and peritonal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults

• Studien zu Mukoviszidose

- Grosse et al, 2006: Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis
- Nadesalingam et al., 2005: Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis
- Lyczak et al., 2002: Lung infections associated with cystic fibrosis
- Rajan/ Saiman, 2002: Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis
- Renders et al, 2001: Dynamics of bacterial colonization in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis
- Smyth, 2005: Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: A conviction without evidence?
- Stutman et al., 2002: Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: A randomized controlled trial
- WHO, 2004: Molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis
- WHO, 1996: Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis