

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Grundlagen und Stand der Forschung	3
1.1.1 Staphylococcus aureus (S. aureus)	3
1.1.2 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)	8
1.1.3. Auftreten und Verbreitung von MRSA	9
1.1.4. Community acquired MRSA (cMRSA).....	11
1.1.5 Auftreten und Verbreitung von cMRSA	18
1.2 Zielsetzung der Arbeit.....	22
2. Patienten und Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Materialsammlung und Datenerhebung	24
2.3 Datenvollständigkeit.....	24
2.4 Mikrobiologische Untersuchungen	25
2.5 Nachweis des <i>lukF/S-PV</i> Gens	28
2.6 Ethik und Datenschutz.....	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientencharakteristika	30
3.1.1 Alters-, Geschlechts- und geographische Verteilung bei cMRSA	30
3.1.2 Häufigkeit des Auftretens von cMRSA Infektionen in der Allgemeinbevölkerung und nach Berufsgruppen.....	31
3.1.3 Wohnverhältnisse der Patienten.....	32
3.1.4 Gemeinschaftseinrichtung Sauna/Wellness	32
3.1.5 Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum	33
3.1.6 Unternommene Auslandsreisen der Patienten.....	33
3.1.7 Heimtierhaltung der Probanden.....	34
3.1.8 Gesundheitliche Probleme der Probanden	35
3.1.9 Häufigkeit von operativen Eingriffen	36
3.1.10 Häufigkeit des Auftretens von Abszessen	37
3.1.11 Therapieform von Abszessen	37
3.1.12 Mikrobiologie	38
4. Diskussion.....	39
5. Zusammenfassung.....	43
6. Literaturverzeichnis	45
7. Abkürzungsverzeichnis	58
8. Lebenslauf.....	59

9. Danksagung.....	60
---------------------------	-----------

1. Einleitung

1.1 Grundlagen und Stand der Forschung

1.1.1 Staphylococcus aureus (S. aureus)

S. aureus ist ein seit langer Zeit bekannter Krankheitserreger, der von Sir Alexander Ogston 1880 erstbeschrieben wurde, nachdem er die traubenförmige Struktur der Bakterien sowie die goldähnliche Verfärbungen ihres Wachstums von Abstrichen aus Abszessen beobachtet hatte (15). *S. aureus* besitzt die Fähigkeit, sich als harmloser Kommensale auf Haut und Schleimhaut zu vermehren. Nicht selten tritt in der gesunden Bevölkerung eine kurzzeitige Besiedlung ohne äußere Anzeichen auf (asymptomatisches Trägertum) (16).

Nach Leedom (162) unterscheidet man die folgenden *S. aureus*-Keimträgerklassen:

- Persistierende oder Dauerkeimträger: 5-6 von 6 in wöchentlichem Abstand genommene Nasenabstriche sind positiv.
- Intermittierende oder transiente Keimträger: 2-4 von 6 in wöchentlichem Abstand genommene Nasenabstriche sind positiv
- Nichtkeimträger: 0-1 von 6 in wöchentlichem Abstand genommener Nasenabstrich ist positiv.

Die Trägerrate ist abhängig von der untersuchten Population, der Jahreszeit und der Region (163). So findet man beim Krankenhauspersonal wegen der besonderen Exposition durch Patientenkontakt häufiger intermittierende Keimträger als in der Normalbevölkerung. Jahreszeitlich gesehen gibt es im Winter die meisten Keimträger, besonders intermittierende, oft nach durchgemachten Virusinfekten des Respirationstraktes. Die Keimträgerrate in der erwachsenen Bevölkerung variiert zwischen 25% und 35% (15, 17, 18). Aufgrund der speziellen physiologischen Bedingungen hält sich *S. aureus* in kolonisierten Patienten vorwiegend in dem feuchten und salzigen Milieu der Nasenschleimhaut auf (17, 33, 30). Gleichzeitig findet man ihn besonders häufig im Rachenraum, dem Perineum, an den Mamillen und der Stirn-Haar-Grenze (164, 165). Die Besiedlung an sich stellt noch keinen Krankheitswert dar, sie ist jedoch in vielen

Fällen der Ausgangspunkt für invasive Infektionen. Wenn sich die Immunitätslage des Trägers negativ verändert oder die Barriere der Haut unterbrochen wird, kann sich der opportunistische Charakter dieses Keims in einer Infektion zeigen. Obwohl die Besiedlung als Risikofaktor für etliche Erkrankungen nachgewiesen wurde, ist bisher wenig über die bakterielle- sowie über die Wirts-Eigenschaften bekannt, die eine Besiedlung begünstigen (17,18). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass genetische Wirtsfaktoren, kurzkettige Fettsäuren im Sebum, sowie HLA-DR3 und Bakteriozine (antibiotisch wirkende Bakterienstoffwechselprodukte) der normalen, residenten Schleimhautflora für das Keimträgertum verantwortlich sind (30-33). Studien belegen außerdem, dass die sog. Teichonsäure (WTA=Wall teichoic acid) sowie spezifische Oberflächenproteine, bei der Besiedelung der Nasenschleimhaut eine wichtige Rolle spielen (35, 36, 37).

S. aureus besitzt das Potenzial, ein breites Spektrum von Krankheiten zu verursachen, von leicht z.B. harmlose Haut- oder Schleimhautinfektionen, bis lebensbedrohlich, z.B. das toxische Schocksyndrom oder die nekrotisierende Pneumonie (5, 9, 10). Die Bedeutung von *S. aureus* als einer der bedeutsamsten menschlichen Krankheitserreger ist vor allem auf seine potentielle Virulenz sowie auf sein ubiquitäres Vorkommen zurückzuführen (19). Die Schwere der Erkrankung wird durch das Zusammenspiel von Wirts- und Virulenzfaktoren bestimmt (11,12, 13, 14, 21, 22). *S. aureus* Virulenzfaktoren sind vielfältig und umfassen Oberflächenproteine und Toxine, die das Bakterium befähigen, der Wirtsabwehr zu entgehen und Infektionen hervorzurufen (28, 29). Diese Virulenzfaktoren werden durch mehrere Gene bzw. Gen-Gruppen kodiert (23-27). Einige Virulenzfaktoren werden von bestimmten Genen kodiert, die auf mobilen genetischen Elementen, sog. „Pathogenitätsinseln“, lokalisiert sind, z.B. das toxische-Schock-Syndrom-Toxin (45). PVL und das „Chemotaxis inhibitory Protein“ (CHIP) werden von Genen kodiert, die sich auf lysogenen Bakteriophagen befinden (44).

Wichtige Virulenzfaktoren von *Staphylococcus aureus* (28, 29, 34, 39, 40):

1) Zellwandständig Virulenzfaktoren:

- **Polysaccharidkapsel:** Einige Stämme besitzen eine Schleimkapsel aus Polysacchariden, die neben Protein A vor der Phagozytose schützt.
- **Protein A:** Fast alle Stämme besitzen auf ihrer Oberfläche mit Protein A eine Proteinstruktur, an die Immunglobuline mit ihrem Fc-Fragment binden. Durch diese „verkehrte“ Bindung entzieht sich das Bakterium der Opsonisierung und Phagozytose.
- **Interzelluläres Adhäsine:** *S. aureus* Stämme können ein interzelluläres Adhäsine aus linearem Poly-N-Acetylglucosamin produzieren. Solche Schleimsubstanzen sind Grundlage für eine Biofilmbildung, die *S. aureus* z. B. die Fähigkeit verleiht, gut an hydrophobe Oberflächen wie Plastikmaterialien (38) und Edelstahllegierungen zu adhären, mit der Folge von Infektionen bei Kathetern und Shunts sowie nach Gelenkersatz und Stabilisierungsmaßnahmen in der Traumatologie und Orthopädie.

2) Extrazelluläre Virulenzfaktoren:

- **Exfoliative A und B:** Auflösen von Zelladhäsionen, was zur blasenbildenden Dermatitis exfoliativa führt.
- **Leukozidine:** Abszessbildung durch Zerstörung von Leukozyten
- **Enterotoxin:** Lebensmittelvergiftung
- **Toxisches-Schock-Syndrom-Toxin 1 (TSST1):** stimuliert Zytotoxinausschüttung und kann das sogenannte Toxic-Shock-Syndrom auslösen.
- **Hämolyse:** *S. aureus* kann vier verschiedene Hämolsine bilden (α -, β -, γ -, δ -Hämolsine), die nicht nur zur Auflösung von Erythrozyten sondern auch von Leukozyten und Parenchymzellen führen.

Erkrankungsformen (10, 31, 32, 40, 41, 42):

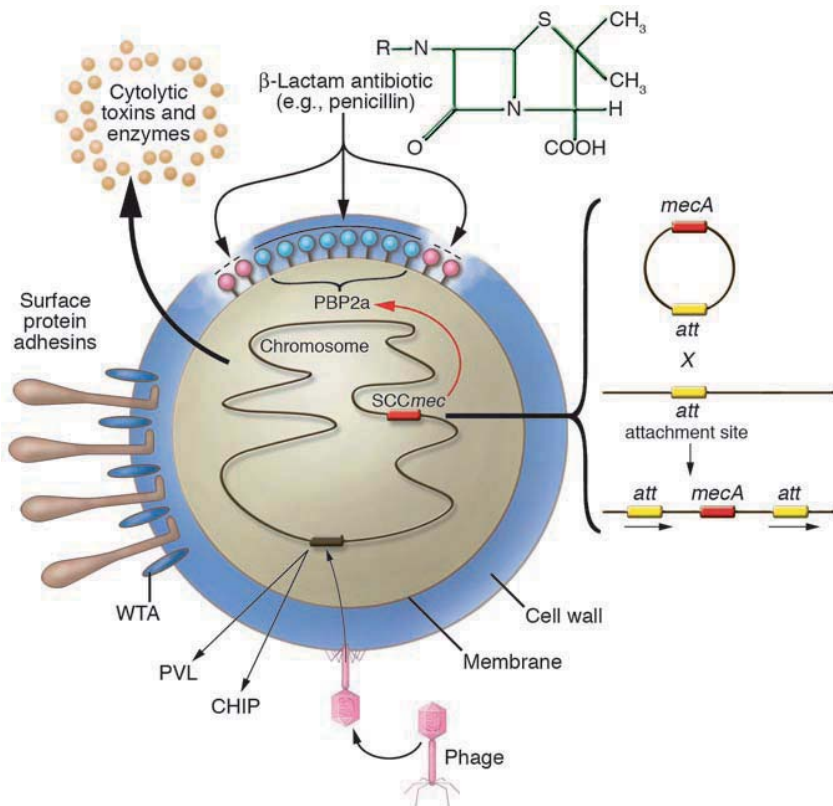
Man unterscheidet verschiedene durch *S. aureus* ausgelöste Erkrankungsformen:

- a) **Lokale Infektionen** - *S. aureus* ist der klassische Erreger und Hauptverursacher von eitrigen Infektionen bei Menschen (10): Hierzu gehören Abszessbildung in der Haut, den Schleimhäuten und inneren Organen, z.B. Impetigo follicularis, Mastitis puerperalis, Furunkel, Karbunkel, Osteomyelitis und Osteitis sowie fremdkörperassoziierte Infektionen.
- b) **Toxinbedingte Erkrankungen** - Diese werden durch die genetisch vermittelte Eigenschaft spezifischer Isolate zur Toxinproduktion ausgelöst (z.B. Enterotoxine, Exfoliativtoxine, Toxisches-Schock-Syndrom-Toxin, Panton-Valentin-Toxin) (31). Manche dieser Toxine sind inzwischen als Superantigene erkannt die zu Gewebsschädigungen sowie zu Symptomen des Septischen Schocks führen können (40). Toxinbedingte Erkrankungen sind z.B. Lebensmittelvergiftungen durch Bildung von hitzestabilen Enterotoxinen, die Staphylokokkenenteritis und -enterokolitis sowie das Toxische-Schock-Syndrom.
- c) **Systemische Erkrankungen** - wie die Sepsis und im Gefolge eine Meningitis und/oder Herzmuskel- sowie Herzbeutelentzündung (Myo- und Perikarditis) (103).

Zwischen diesen drei Typen gibt es Übergänge. So sind an lokale Infekte wie der Furunkulose Toxine beteiligt. Das Auftreten einer Furunkulose kann umgekehrt ein prognostischer Faktor für das Auftreten einer systemischen Infektion sein.

Abb. 1:

Schematische Darstellung von *S. aureus* mit Resistenz- und Virulenzmechanismen (Foster T. et al., 131).



1.1.2 Methicillin resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) sind in den meisten Krankenhäusern weltweit endemisch verbreitet und zählen zu den wichtigsten nosokomialen Problemkeimen (49). Ihre Verbreitung hat in den letzten Jahren weltweit wie auch in Deutschland stetig zugenommen (2007: ca. 20.3 % aller *S. aureus* isolate) (115). Infektionen, verursacht durch MRSA, führen zu erheblicher Morbidität und Mortalität (47, 48). In den USA ist *S. aureus* die häufigste Ursache von Krankenhausinfektionen. Ein hoher Prozentsatz ist auf MRSA zurückzuführen (50, 51, 52).

Historische Entwicklung von MRSA

Nach Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming (54) erlitt die Bekämpfung der Infektionskrankheiten bereits kurz nach dem ersten klinischen Einsatz des Penicillins 1944 einen Rückschlag durch die Entwicklung einer Penicillinresistenz bei *S. aureus* (55). Abraham und Chain entdeckten ein bakterielles Enzym, welches in der Lage war, Penicillin zu zerstören. Sie nannten es Penicillinase (56). 1959 entdeckten Rolinson und Stevens die Penicillinase-resistenten Isoxazolympenicilline. Das erste klinisch angewendete Isoxazolympenicillin war das Methicillin. Doch bereits 1961 traten erste Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)-Stämme auf (60, 61, 62). Die Resistenz beruht darauf, dass MRSA über ein zusätzliches Penicillinbindeprotein (PBP2a) verfügt: Das vom *mecA* Gen kodierte PBP2a, das auf SCC*mec*-Elementen lokalisiert ist, weist eine nur geringe Affinität für alle β -Lactamantibiotika auf und vermittelt so die Resistenz gegen alle Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme (63, 59). Bisher sind fünf verschiedene SCC*mec* Grundtypen bekannt (I-V) (122). Isolate der gleichen klonalen Linie können verschiedene SCC*mec*-Elemente erworben haben (122). Die Evolution dieser MRSA erfolgte unabhängig voneinander und wird durch eine umfassende Analyse von Genom-weiten Einzelnukleotidpolymorphismen belegt (64). Darüber hinaus zeigen MRSA häufig auch noch zusätzliche Resistenzen gegen andere Antibiotikasubstanzen, wie zum Beispiel Makrolide, Lincosamide (Clindamycin) sowie Chinolone. Methicillin-sensible Staphylococcus aureus Stämme werden im Gegensatz dazu häufig als MSSA bezeichnet (59).

1.1.3. Auftreten und Verbreitung von MRSA

In den 60er Jahren wurden MRSA in vielen Ländern Europas und Nordamerikas isoliert, wobei die globale Prävalenz niedrig und Ausbrüche mit Infektionen durch MRSA eher selten waren (132). Mit Beginn der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts änderte sich die Situation: Es war weltweit eine stetige Zunahme der MRSA-Prävalenz durch bestimmte Epidemiestämme zu beobachten, welche für zahlreiche Ausbrüche nosokomialer Infektionen verantwortlich waren (133). Betrachtet man die vorhandenen Daten, zeigen sich bezüglich der MRSA Prävalenz deutliche lokale Schwankungen abhängig von Region, Krankenhaus und auch einzelnen Stationen innerhalb der Krankenhäuser (113, 114). In Deutschland existieren mehrere Überwachungssysteme, die Daten zu nosokomialen Infektionen und Resistenzentwicklung zentral verwalten, darunter auch für MRSA Fälle. Die Beteiligung der Krankenhäuser an diesen Projekten bleibt freiwillig und erfasst somit nur einen Teil der aufgetretenen Fälle: Eine Datenerhebung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zeigt bei einer MHK (minimale Hemmkonzentration) von $\geq 4\text{mg/l}$ einen stetigen Anstieg des MRSA Aufkommens bis auf 20,3 % der Gesamtzahl isolierter *Staphylococcus aureus* bei invasiven Infektionen im Jahr 2007. Im Jahr 2004 waren es bei der gleichen MHK noch 17,5 % (Abb. 2 und 3).

Aufgrund neuerer Daten von 2008 wird von der EARRS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) der europäische Trend so beschrieben:

Im Jahr 2008 berichteten insgesamt 33 Länder über 31,819 invasive *S. aureus* Isolate wovon 21 % (n=6,648) MRSA waren. Insgesamt konnte das erste Mal ein allgemeiner Rückgang der MRSA Inzidenz verzeichnet werden. Im Mittelmeerraum bleibt jedoch die MRSA Prävalenz nach wie vor am höchsten. Malta und Portugal zeigen eine Inzidenzrate über 50% (167).

Abb. 2: MRSA Aufkommen in Deutschland im Jahr 2004 (115)

Oxacillin (n=841)

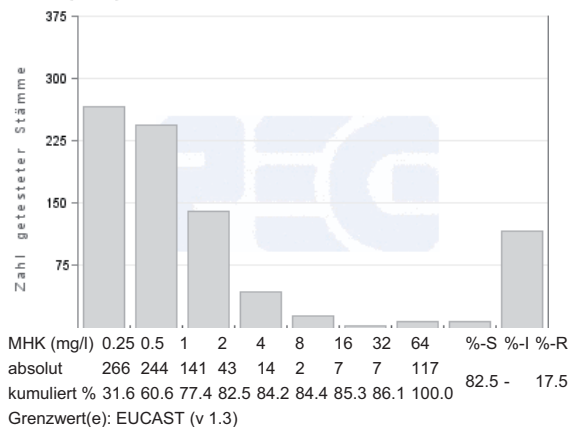
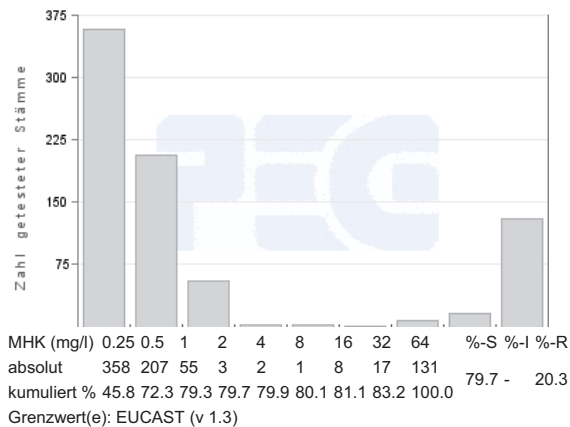


Abb. 3: MRSA Aufkommen in Deutschland im Jahr 2007 (115)

Oxacillin (n=782)



1.1.4. Community acquired MRSA (cMRSA)

Seit einigen Jahren werden methicillinresistente Stämme bei Personen nachgewiesen, die nicht hospitalisiert sind oder waren; diese Stämme werden als *community acquired* MRSA (cMRSA) bezeichnet (2, 69, 73, 77, 78). Eindeutige *community acquired* MRSA Infektionen bzw. eine Besiedlung im Sinne dieser Definition treten völlig unabhängig von Krankenhäusern auf. Bei den betroffenen Patienten fehlen die üblicherweise für Krankenhausinfektionen mit MRSA bekannten Risikofaktoren, wie z.B. ein vorheriger Krankenhausaufenthalt, eine schwere Grunderkrankungen, oder eine vorherige Behandlung mit Antibiotika (121, 122). Die rasche Zunahme von cMRSA ist eines der erstaunlichsten Vorkommnisse in der Infektiologie der letzten Jahre (1-5). Es bleibt bisher unklar, weshalb diese Antibiotika-resistenten Bakterien in einer Nische entstanden sind unabhängig vom relativ hohen Antibiotika Selektionsdruck in Krankenhäusern (49). Ambulant erworbene *S. aureus* Infektionen wurden traditionell durch Methicillin-empfindliche *S. aureus* (MSSA) verursacht und nicht durch Antibiotika-resistente Stämme die überwiegend in Krankenhäusern weit verbreitet sind (1).

1982 wurde erstmals bei Drogenabhängigen in Detroit, Michigan-USA, von MRSA Fällen außerhalb des Krankenhauses berichtet (80). cMRSA Infektionen wurden in West-Australien erstmals in den 1990er Jahren nachgewiesen (5, 6, 81). Seither ist es zu einem weltweiten Auftreten mehrerer von einander unabhängiger cMRSA Stämme gekommen (7, 79). In den USA spricht man inzwischen von einer cMRSA Epidemie (4, 5). Auch aus Europa einschließlich Deutschland wird zunehmend über cMRSA-Infektionen berichtet (8, 73, 74, 75, 77, 78). Die ersten als echte cMRSA definierten Fälle in Europa kamen aus Finland (8). Die ersten gut dokumentierten Fälle von cMRSA Infektionen in den USA kamen aus dem ländlichen Minnesota bzw. North Dakota in den Jahren 1997-1999 wo vier ansonsten gesunde Kinder sich infiziert hatten (2, 3). Ohne die sonst bekannten Risikofaktoren für MRSA, z.B. wie Kontakt zu einer medizinischen Einrichtung, zeigten sie u.a. schwere Infektionen wie eine septische Arthritis, Bakteriämie, einen septischen Schock sowie nekrotisierende Pneumonien (2, 3). Eine retrospektive Studie in Chicago lässt jedoch auf einen früheren Beginn der cMRSA-Epidemie in den USA schließen (1993-1995) (2, 3). In der Folge wurde cMRSA in zahlreichen Bevölkerungsgruppen nachgewiesen, z.B. bei High School- und Collegestudenten, bei Profisportlern, Gefängnisinsassen, homosexuellen Männern, militärischem Personal sowie bei Kindern in Kindertagesstätten (81-87).

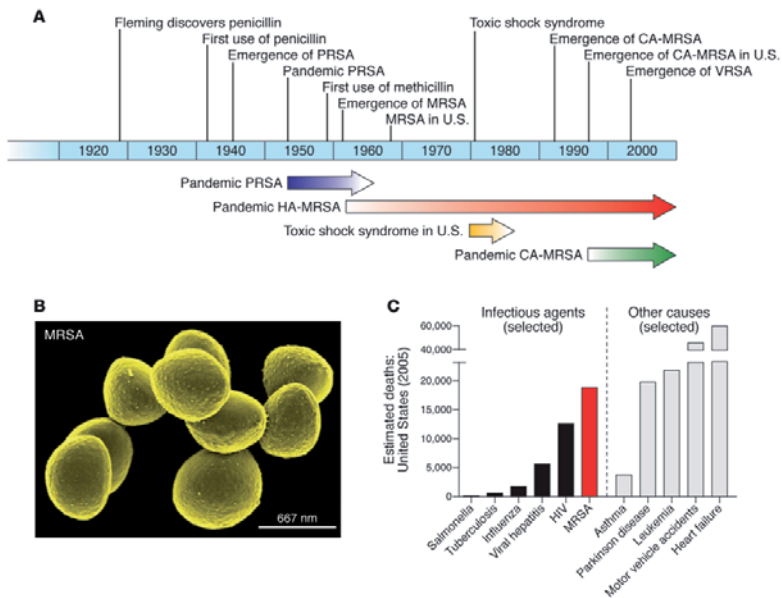


Abb. 4: (De Leo et al., 49)

A) Auftreten von Antibiotika resistenten *S. aureus*. Gezeigt wird jeweils das Jahr des ersten Auftretens. Die Pfeile zeigen die geschätzte Dauer einer Pandemie oder Epidemie.

B) Elektronenmikroskopische Abbildung von MRSA: Ursprüngliche Vergrößerung x45 000

C) Ein Vergleich der geschätzten Todesursachen in den USA verursacht durch Infektionen und anderen Erkrankungen (50).

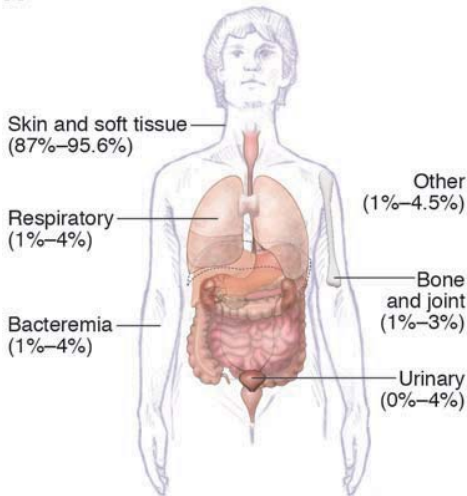
Klinisches Bild von cMRSA

Infektionen mit cMRSA sind in den meisten Fällen (ca. 90%) Haut- und Weichteilinfektionen z.B. in Form von rezidivierenden Abszessen (97). Allerdings können cMRSA-Stämme nahezu alle Infektionen verursachen, von leichten Infektionen der Haut bis zu tödlichen nekrotisierenden Pneumonien (2, 4, 91). Zusammenfassend kommt es überwiegend zu folgenden mit cMRSA assoziierten Erkrankungen:

- Hautabszesse und Furunkel (97)
- Nekrotisierende Pneumonien (92)
- Pleura-Empyem, nekrotisierende Fasciitis (93)
- Septische Thrombophlebitis mit pulmonaler Embolisation (94)
- Myositis (95)
- Schwere Sepsis mit purpura fulminans und Waterhouse-Friderichsen ähnlichen Syndrom (96)

Pathogenitätsfaktoren

Die meisten cMRSA-Isolate besitzen die Determinanten *lukS-lukF* für Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) (79) sowie andere Virulenzfaktoren wie das alpha-Toxin und Phenol-lösliche Moduline (PSM) (160). Das klinische Bild von Infektionen durch *S. aureus* mit PVL bzw. durch cMRSA ist mit rezidivierend auftretenden Paronychien, Furunkeln oder Abszessen (98) sowie mit nekrotisierenden Pneumonie assoziiert (97, 98). Die Letalität bei nekrotisierenden Pneumonien liegt bei > 70 % (98). *S. aureus* Stämme mit dem Pathogenitätsfaktor PVL wurden erstmals 1932 in London von Panton und Valentine bei Patienten mit rezidivierenden Abszessen beschrieben (99). PVL ist ein aus 2 Komponenten (*LukS*, *LukF*) bestehendes porenbildendes Toxin (100) welches durch *LukS*-PV und *LukF*-PV innerhalb bestimmter Bakteriophagen kodiert wird (101). Der Nachweis des PVL erfolgt mittels *lukF*/S-PVL-Gennachweis durch die Polymerasekettenreaktion (97). Die Indikation zur Testung auf PVL wird durch das klinische Bild (Abszesse, familiäre Häufung, nekrotisierende Pneumonie, nekrotisierende Faszitis, Hämoptoe) oder einen auffälligen Resistenzphänotyp gestellt (77).

A**B****Abb. 5: (De Leo et al., 49)**

cMRSA Infektionen

- A) Verteilung von cMRSA Infektionen in prozentualer Häufigkeit (91, 88, 4).
- B) Eine durch cMRSA verursachte Hautinfektion, die das typische „Spinnenbiss“-Aussehen zeigt

SCC-Kassetten

Die Bestimmung epidemiologischer Marker mittels molekularer Methoden geben Aufschluss zur Entstehung und Verbreitung sowie Aufklärung von Infektketten (126). Bei der molekularbiologischen Analyse des Genoms bei cMRSA fällt auf, dass der *mec*AGen-Komplex in einer *SCCmec* Kasette Typ IV oder V liegt, die sich von den anderen Varianten deutlich unterscheiden (105). Die *SCCmec* Kassetten Typen I, II und III finden sich hauptsächlich in nosokomialen MRSA, wobei in Typ II und III zusätzliche Resistenzgene integriert sind (107). Dem gegenüber zeichnet sich die prädominante Typ IV Kasette bei cMRSA durch ihre geringe Größe aus: Hierin liegt möglicherweise die Erklärung für ihre leichte Übertragbarkeit und Mobilität (106). Ferner besitzt sie keine weiteren Resistenzgene. Diese Eigenschaft könnte die Tatsache erklären, dass cMRSA selten multiresistent ist (108).

Tab. 1: Eigenschaften von cMRSA vs. nosokomiale MRSA (2, 79, 102, 103, 69, 83, 87).

Eigenschaften Betr. Patientengruppe (im Allgemeinen)	Nosokomialer MRSA fortgeschrittenes Alter schwere Grunderkrankung Immunschwäche	cMRSA jüngere Patienten schwere Grunderkrankung selten Immunschwäche selten
Spezifische Risikogruppen	Patienten in Krankenhäusern oder in anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens	Sportler, Soldaten, Kinder in Kinder- Tagesstätten, homosexuelle Männer, Aborigenes, Menschen in Kontakt mit Nutztieren wie z.B. Schweinen oder Kälbern.
Klinik	Bakteriämie, Wundinfek- tionen, Pneumonien sowie Harnwegsinfektionen	Haut- und Weichteilinfektionen (sowie Abszesse, Zellulitis, Follikulitis) nekrotisierende Pneumonie
SCCmec Typen	I, II, III und manchmal IV	IV und V
Antibiotika	multiresistent	selten multiresistent
Vorkommen von PVL	selten	häufig

Übertragungswege und Risikogruppen

Haut-zu-Haut Kontakt mit einer besiedelten oder infizierten Person stellt die vorherrschende Form der Übertragung von cMRSA dar (104, 87).

Die zum amerikanischen Gesundheitsministerium gehörenden „Centers for Disease, Control and Prevention“ (CDC) definieren fünf Übertragungswege wie folgt (104):

- Kontakt zu einer besiedelten oder infizierten Person
- Mangelnde Hygiene
- Hauterkrankungen
- Kontaminierte Gegenstände, Oberflächen oder andere Gebrauchsgegenstände, wie z.B. Handtücher oder Saunabänke
- beengte oder überfüllte häusliche Lebensbedingungen

Kinder unter 2 Jahren, Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status wie z.B. einem Migrationshintergrund, sowie insbesondere i.v.-Drogenkonsum, sind weitere Risikofaktoren für cMRSA-Infektionen (4, 82, 87, 93).

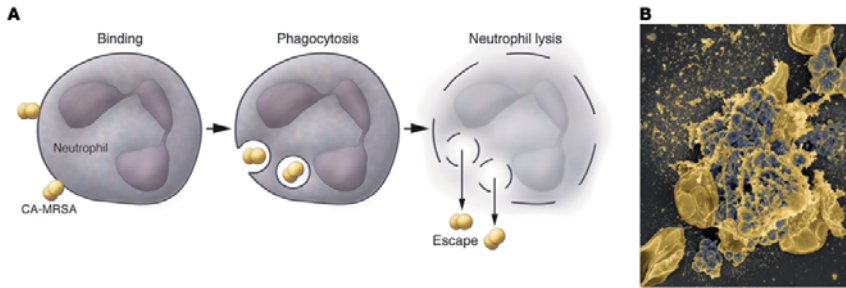


Abb. 6: (De Leo et al., 49)

- A) Zerstörung neutrophiler Granulozyten nach Phagozytose von cMRSA
- B) Elektronenmikroskopische Aufnahme neutrophiler Granulozyten nach Lyse verursacht durch cMRSA.
Vergrößerung: x 5000

Management von Infektionen durch cMRSA

Grundsätzlich gelten die Empfehlungen für MRSA. Die folgenden Maßnahmen dokumentieren das Vorgehen am Universitätsklinikum Regensburg: (126).

Diagnostik

Bei rezidivierenden (ggf. familiär gehäuft auftretenden) Abszessen sollte eine Anamnese bezüglich Auslandsaufenthalten, Tierkontakten (Haustiere als Reservoir), Einnahme von Antibiotika, chronischen Hauterkrankungen, Kontakt zu medizinischen Einrichtungen, Alten-, Pflegeheime erhoben werden. Beim Patienten sollten vom Infektionsort entsprechende Proben und zusätzlich Abstriche von beiden Nasenvorhöfen, Rachen und Leiste entnommen werden. Kontaktpersonen sollten ebenfalls untersucht - und ggf. therapiert werden.

Therapie

cMRSA zeichnet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch durch ein schmaleres Resistenzspektrum im Vergleich zu MRSA aus, was die Behandlung bezüglich des rezidivierenden Charakters sowie den teilweise fulminanten Verlauf allerdings nicht vereinfacht. Zentraleuropäische cMRSA-Isolate zeigen eine Antibiotikaresistenz gegen alle β -Laktamantibiotika sowie Fusidinsäure. Auf Lincosamide, Aminoglycoside, Chinolone sowie Folsäureantagonisten zeigen sie sich meist empfindlich. Die Therapie von Infektionen durch cMRSA unterscheidet sich nicht grundsätzlich von Infektionen durch herkömmliche *S. aureus*.

Häufig ist nur eine Inzision des Abszesses nötig. Bei der systemischen Gabe von Antibiotika sollte auf die Kombination von zwei verschiedenen Antibiotikastanzklassen mit guter Gewebepenetration und bakteriziden Eigenschaften geachtet werden. In Frage kommt beispielsweise: Clindamycin bzw. Co-trimoxazol + Rifampicin, alternativ Moxifloxacin + Rifampicin oder Moxifloxacin + Fosfomycin. Bei schweren Infektionen ist die Gabe von Vancomycin + Rifampicin oder Linezolid notwendig. Zusätzlich ist eine Sanierung des Trägerstatus nötig. Aktuelle Studien empfehlen eine Therapie mit Clindamycin oder Linezolid, da beide Wirkstoffe die Produktion von Leukocidin unterbinden können sowie in höheren Dosen sich bei der Behandlung nekrotisierender Pneumonien effektiv zeigen (63, 160).

Sanierung des Trägerstatus

Die lokale Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe ist Bestandteil jeder Sanierungsstrategie. Sie genügt bei alleiniger Besiedlung des Nasenvorhofs. Bei der Besiedlung des Nasenvorhofs und anderer Körperstellen bzw. Versagen der alleinigen Therapie mit Mupirocin sollten zusätzlich Ganzkörperwaschungen mit antiseptischen Seifen/Waschlösungen für fünf Tage durchgeführt werden. Zur Kontrolle der Therapie sollten Abstriche nach zwei Wochen und nochmals nach zwei Monaten erfolgen. Bei chronischen Hauterkrankungen sollte eine Vorstellung beim Dermatologen erfolgen.

Hygiene

Die Übertragung des Keimes erfolgt in erster Linie durch Schmierinfektion bzw. -kontakte (Hände). Wichtigste Maßnahme gegen eine Übertragung ist die Händedesinfektion. Bei bekanntem Trägerstatus gelten in Krankenhäusern die Maßnahmen der Kontaktisolierung wie bei MRSA (Einzelzimmer, Kittelpflege, Handschuhe, Gesichtsschutz).

Umgang mit Infizierten außerhalb des Krankenhauses

In der Familie muss der direkte Kontakt mit Wunden oder Abszessen vermieden werden. Der Verbandwechsel durch Angehörige erfolgt mittels „no touch“-Technik nach Unterweisung. Gegenstände zur Körperpflege (Zahnbürste, Wäsche, Handtücher, etc.) dürfen nicht gemeinsam benutzt werden. Wäsche ist mit Temperaturen > 60°C zu waschen. Die (staubbindende=feuchte) Reinigung von möglicherweise kontaminierten Oberflächen genügt. Die Einschränkung von Sozialkontakten ist nicht erforderlich. Beim Auftreten von Abszessen bei Kontaktpersonen sollte eine gezielte Diagnostik erfolgen. Ambulant besuchte medizinische Einrichtungen (Kinderarzt, Krankengymnastik, Ergotherapie, etc.) müssen informiert werden, damit dort die entsprechenden

Basishygienemaßnahmen (Händedesinfektion vor und nach Patientenkontakt, Schutzkittel und Handschuhe bei Kontakt mit Wunden, Wisch-Desinfektion der patientennahen Oberflächen mit einem Desinfektionsmittel aus der Liste der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie) nach Abschluss der Untersuchung ergriffen werden.

1.1.5. Auftreten und Verbreitung von cMRSA

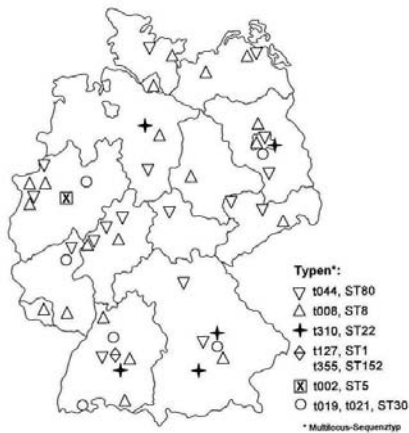
Seit dem Bekannt werden des Auftretens von cMRSA wurde weltweit darüber berichtet (79). Der unerwartete Nachweis von MRSA-Stämmen bei Kindern und Erwachsenen ohne Kontakt zu medizinischen Einrichtungen kam bislang aus verschiedenen Ländern (127, 128, 79). In mehreren Staaten der USA gibt es offensichtlich ein gehäuftes Auftreten: Eine Studie, die von 2002-2003 in drei Bevölkerungsgruppen in verschiedenen Regionen der USA durchgeführt wurde, ergab einen cMRSA Anteil zwischen 8% und 20% von allen untersuchten MRSA Isolaten. Zu 77% handelte es sich um Haut-Weichteil-Infektionen (4). Für die Häufigkeit des Auftretens von cMRSA in Deutschland gibt es bisher folgende Anhaltspunkte: Infektionen mit cMRSA sind dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken seit Ende des Jahres 2002 bekannt (115): Von den 2.497 im Jahr 2005 zur Typisierung eingesandten MRSA waren 38 (1,5%) PVL-positiv und zeigten die Typisierungsmerkmale für cMRSA. 2006 waren es 63 Isolate unter 2.212 Einsendungen (2,8%). Hiernach ist von einer dynamischen Situation auszugehen. Die Mehrzahl der Isolate (80 von 114 Isolaten, 70,2%) gehörte zur klonalen Linie ST80. Der in Europa verbreitete cMRSA ST 80 ist außer gegen β -Lactame meist gegen Tetracyclin und Fusidinsäure resistent. Eine besondere Situation scheint im Südosten von Bayern (Region Regensburg) vorzuliegen. Eigene Untersuchungen der Universität Regensburg zeigen für das Jahr 2004 eine Häufung von mehr als 150 Fällen (78). Die Mehrzahl der Fälle stammt aus zwei unverbundenen nosokomialen Ausbrüchen: Ausbruch I umfasste 52 Patienten und 21 Personalmitglieder aus einem Krankenhaus und Alten- bzw. Reha-Heimen. Alle Stämme wiesen mit MLST 22 ein identisches Muster in den molekularbiologischen Typisierungsverfahren auf. Ausbruch II wurde auf einer kinderneonatologischen Station in einer anderen Stadt mit einem anderen cMRSA-Typ (MLST 80) beobachtet (77). Die zweite große Gruppe von Fällen setzte sich aus Patienten zusammen, die keine Verbindung zu medizinischen Einrichtungen aufwiesen (77): Ein Teil dieser Patienten kehrte von Reisen oder längeren Auslandsaufenthalten im Mittleren Osten, Südostasien und dem Mittelmeer zurück. Stämme aus dieser Gruppe wiesen verschiedenen MLST-Muster auf (MLST 8, 22, 30, 80). Der Grund für die

regionale Häufung von Patienten mit cMRSA im Südosten von Bayern bleibt unklar. Die Fälle belegen jedoch das pathogene Potential und die Fähigkeit der Keime zur Ausbreitung auch in medizinischen Einrichtungen (78).

Auftreten und Verbreitung von cMRSA in Deutschland im Jahr 2008

Durch molekulare Typisierung, insbesondere Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) ist es möglich, *S. aureus* Stämme als klonale Linien mit evolutionärem Bezug zu unterscheiden (118). cMRSA ST8 („USA 300“) ist in den USA sehr weit verbreitet und stellt dort über 50% aller *S. aureus*-Isolate dar, die bei Aufnahme in Notfallstationen wegen einer *S. aureus*-Infektion (zumeist Haut-Weichgewebe-Infektionen) isoliert werden (119). cMRSA ST080, als der ursprünglich in Europa am weitesten verbreitete cMRSA Stamm, ging in seiner Häufigkeit etwas zurück, cMRSA ST8 „USA 300“ hat in seinem Auftreten hingegen zugenommen (120). Wie Abbildung 5 zeigt, traten Infektionen mit cMRSA ST8 im gesamten Bundesgebiet auf. Drei der vier Fälle von Infektionen mit cMRSA ST22 betrafen nicht nur Bayern (hier seit mehreren Jahren nach einem Ausbruch in Niederbayern im Jahr 2004 nachgewiesen) (78), ein weiterer Fall trat in Hannover auf. cMRSA ST001 ist der zweithäufigste cMRSA-Stamm in den USA („USA400“). Im Jahr 2008 wurde er in Deutschland dreimal nachgewiesen. Der sporadische Nachweis von cMRSA ST5 lässt ein „Einschleppen“ aus anderen Ländern vermuten, in denen diese MLST-Typen häufig vorkommen, wie z.B. ST5 (Südosteuropa), ST152 (Kosovo, Serbien, Kroatien), ST59 (Südostasien, China).

Abb. 7: Auftreten von cMRSA in Deutschland, basierend auf Einsendungen an das NRZ 2008
 RKI: Epidemiologisches Bulletin 2009 (122)



Die Häufigkeit von Resistenzen gegen weitere Antibiotika neben der Oxacillinresistenz bei cMRSA zeigt Tabelle 2. MRSA ST8 („USA 300“) sind immer resistent gegen Erythromycin, zu etwa 50% gegen Ciprofloxacin. MRSA ST80 sind resistent gegen Tetrazyklin und gegen Fusidinsäure. Resistenzen gegen Antibiotika, die vorzugsweise für die systemische Behandlung von cMRSA-Infektionen wegen guter Konzentrationsspiegel in Haut-Weichgewebe eingesetzt werden (Rifampicin/Cotrimoxazol, Linezolid) traten bisher nicht auf. Auch Resistenz gegen Mupirocin ist noch sehr selten.

Tab. 2: Resistenz gegen weitere Antibiotika bei cMRSA zusätzlich zur *mecA*-Gen kodierten β -Lactamresistenz (n=87), basierend auf Einsendungen an das NRZ 2008 (122).

Antibiotikum	Häufigkeit in %	von Resistenz vorwiegend Betroffene klonale Linie
Erythromycin	45	ST8
Clindamycin	4,6	ST8
Gentamicin	4,6	keine
Oxytetracyclin	33	ST80
Ciprofloxacin	22	ST8
Moxifloxacin	17	ST8
Fusidinsäure-Natrium	34	ST80
Rifampicin	0	keine
Cotrimoxazol	0	keine
Fosfomycin	0	keine
Linezolid	0	keine
Tigecyklin	0	keine
Daptomycin	0	keine
Vancomycin	0	keine
Teicoplanin	0	keine
Mupirocin	1,1	ST80

1.2 Zielsetzung der Arbeit

S. aureus gilt als der häufigste Erreger von lokalen oder systemischen eitrigen Infektionen inner- und außerhalb medizinischer Einrichtungen. Als neues „emerging pathogen“ mit pandemischer Bedeutung werden jetzt inner- und außerhalb von medizinischen Einrichtungen neuartige *S. aureus*-Stämme mit Methicillinresistenz, häufig mit PVL, beobachtet sog. cMRSA. Die Betroffenen leiden an rezidivierenden Abszessen oder auch an ambulant erworbenen Pneumonien. In Südostbayern konnte bereits eine große Zahl von Patienten mit cMRSA nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gab es nur eine begrenzte Anzahl an Studien über Therapie und Behandlungserfolg bzw. Einflussgrößen oder Risikofaktoren bei einer cMRSA Infektionen oder Besiedlung, insbesondere im Hinblick auf den rezidivierenden Charakter sowie die Schwere des Krankheitsbildes. Ungeklärte Fragen waren vor allem:

Welche Therapie erweist sich bei einer typischen cMRSA Infektion mit immer wieder kehrenden Abszessen als nachhaltig wirksam? Gibt es spezifische Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren die mit einer cMRSA Infektion in Zusammenhang gebracht werden können, insbesondere im Hinblick auf die Übertragung? Gibt es bei den betroffenen Patienten eine prädisponierende Erkrankung mit dem Potential, einen rezidivierenden bzw. einen fulminanten Verlauf zu verursachen bzw. zu begünstigen? Gibt es Hinweise bezüglich einer immunologischen Grundlage die eine Ansteckung mit cMRSA bzw. einen rezidivierenden Verlauf erklären würde? Gibt es einen möglichen Zusammenhang zwischen einer cMRSA Trägerschaft und früheren Krankenhausaufenthalten oder Behandlungen im niedergelassenen Bereich? Die in den folgenden Abschnitten beschriebene Studie versuchte diesen Fragen nachzugehen. Das Ziel ist es, mit dem erhofften Erkenntnisgewinn die infektspezifische Therapie, eine Sanierung des Trägerstatus, sowie präventive Maßnahmen bei cMRSA zu optimieren.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Zwischen 1996 und 2008 wurde im Universitätsklinikum Regensburg sowie an weiteren Krankenhäusern in der näheren Umgebung bei einer größeren Anzahl von Patienten, meist mit Haut- oder Weichteilinfektionen, Wund- bzw. Nasenabstriche durchgeführt. Hierbei wurde bei einem Teil der Patienten mit MRSA-Nachweis aufgrund einer fehlenden Verbindung zu einer Gesundheitseinrichtung sowie mittels spezifischer PCR Nachweis über Amplifikation des *lukS*-PV- und *lukF*-PV-Gens ein cMRSA-Isolat nachgewiesen.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Follow-up-Studie ging es darum, bei einem möglichst großen Teil dieser Patientengruppe Verlauf und Therapieerfolg nach einer Infektion mit cMRSA zu untersuchen sowie anhand eines Nasenabstriches eine eventuell persistierende cMRSA Besiedlung nachzuweisen. Ferner ging es allgemein um die Erfassung möglicher Risikofaktoren für eine Besiedlung oder Infektion mit cMRSA.

Bei unserem Kollektiv ergab sich unter anderem der Nachweis des PVL-Gens als leitführender Marker für eine cMRSA Infektion. Ein überwiegender Anteil der Isolate zeigten außerdem zusätzlich eine Fusidinsäureresistenz, ein Resistenzmuster, das häufig bei cMRSA Isolaten in Zentraleuropa festgestellt wird. Die häufigsten Stämme sind dabei ST80 und ST22 und konnten mittels Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) bereits bei vorherigen Ausbrüchen in der gleichen Region nachgewiesen werden.

2.2. Materialsammlung und Datenerhebung

Patienten

Zwischen Mai 2007 und September 2008 wurden insgesamt 133 Patienten kontaktiert, bei denen durchschnittlich 32,6 Monaten zuvor eine cMRSA Besiedlung oder Infektion nachgewiesen worden war. Alle Patienten erhielten einen standardisierten Fragebogen sowie einen Nasenabstrich mit ausführlicher Anleitung und wurden telefonisch einzeln befragt.

Für den Nachweis von MRSA bzw. cMRSA besteht die Möglichkeit, Abstriche von verschiedenen Körperstellen wie Nase, Wunde, Haut, Leiste oder Rachen der Patienten zu nehmen. Einer der günstigsten Abstrichorte ist der Nasenvorhof. Allerdings hat sich gezeigt, dass dabei nicht alle cMRSA-Fälle aufgedeckt werden (130). In der vorliegenden Studie wurden nur Nasenabstriche durchgeführt. Das konventionelle Transportgefäß für den trocken angewandten Tupfer beinhaltet ein Stuart-Medium, welches häufig als Transportmedium verwendet wird. Es besteht aus 0,3% Agar, Na-thioglycolat, Calciumchlorid, Natriumglycerolphosphat und einem Methyleneblauzusatz. Die Abstrichproben wurden anhand einer entsprechenden Gebrauchsanweisung vom Probanden selbst durchgeführt und an das Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsklinik Regensburg versandt, dort inkubiert und ausgewertet.

2.3. Datenvollständigkeit

Untersuchungsergebnis

Von den insgesamt 133 verschickten Fragebögen wurde eine Rückläuferquote von 77,4% erzielt, d.h. insgesamt 103 Probanden. Die Rückläuferquote der Nasenabstriche betrug 60,9%, d.h. insgesamt 81 durchgeführte Nasenabstriche.

2.4 Mikrobiologische Untersuchungen

Anlegen der Kulturen

Nach dem Eintreffen der Proben im Eingangslabor wurden ihnen Labornummern zugeteilt, d.h. Patientennamen wurden pseudonymisiert. Diese und das Anlegedatum wurden auf den Agar-Platten vermerkt.

Nährmedien:

Blutagar: Colombia Agar Base

Mannit-Salz Agar

Die Platten wurden jeweils in der Drei-Ösen-Technik ausgestrichen. Auf die Blutagarplatte wurde zusätzlich ein Ciprofloxacin-Antibiotikaplättchen sowie ein Aztreonam-Plättchen aufgelegt, auf das Mannitol-Agar ein Gentamicin-Plättchen. Die Blutagar-Platte ist kein Selektivmedium, sodass darauf viele verschiedene Bakterien wachsen können. Das Antibiotikaplättchen dient der Wachstumshemmung von gramnegativen Keimen sowie Ciprofloxacin-sensitiven Staphylokokken. Die Mannitplatte enthält eine leicht erhöhte Salzkonzentration, welche ausreicht, um viele Keime am Wachsen zu hindern. So dient sie als Selektivmedium für Staphylokokken. Das Gentamycin-Plättchen verhindert dazu das Wachstum von gramnegativen Stäbchen.

Auswertung der Platten

Die Ergebnisse des Kulturwachstums wurden das erste Mal nach 24 Stunden und ein weiteres Mal nach 48 Stunden abgelesen. Das Ablesen wurde von Mitarbeitern der Routinediagnostik durchgeführt. Die Auswertungen der Blutagar-Platten und der Mannit-Platte wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst. Dabei hielt man fest, ob und in welchem Maße ein Wachstum von *S. aureus* und KONS (koagulase-negative Staphylokokken) zu beobachten war. (+++=sehr viel Wachstum; ++=viel Wachstum; +=mäßiges Wachstum; (+)=wenig Wachstum). Zum anderen wurde überprüft, ob es sich bei den *S. aureus* Kolonien um MRSA handelte. Die Platten wurden darauf in mehreren Schritten getestet:

1. **Farbe der Kolonien:** Auf dem Blutagar sind gelb und weiß wachsende Kolonien *S. aureus* verdächtig. Auf Mannit zählen gelbe Kolonien als MRSA verdächtig.
2. **Positive Hämolyse:** Eine β -Hämolyse lässt sich oft schon nach 24 Stunden erkennen.
3. **ATM-Plättchen:** Daran wachsende Kolonien deuten stark auf gram-positive Kokken hin.
4. **Ciprofloxacin- und Gentamycin-Plättchen:** Da bei MRSA oft eine Resistenz gegen Aminoglykoside und Gyrasehemmer mit einhergeht, gelten daran wachsende Kolonien als verdächtig.
5. **Katalasereaktion:** Mit H_2O_2 wird eine Katalasereaktion provoziert, welche auf Staphylokokken hindeutet.
6. **Staphaurex:** Latexagglutinationstest zum Nachweis von *S. aureus*. Dafür löst der für *S. aureus* typische Clumping-Faktor eine Gerinnungsreaktion mit dem im Test-Kit enthaltenen Fibrinogen aus. Dieses ist zur besseren Visualisierung an Latexpartikel gebunden.
7. **Oxacillin-Resistenz:** Getestet mithilfe einer geteilten Mueller-Hinton-Platte, wobei eine Hälfte eine erhöhte NaCl-Konzentration besaß und mit Oxacillin versetzt war. Die Platte wurde bei 30 ° C über Nacht bebrütet. Resistente Keime wie MRSA wachsen auf beiden Seiten.
8. **Antibiotikaresistenz:** Zuletzt wurden die verdächtigen Kolonien nach den Richtlinien des NCCLS auf ihre unterschiedlichen Resistenzen getestet. Hierbei wurde ein Agardiffusionstest auf einer Mueller-Hinton-Platte durchgeführt, der mit verschiedenen Antibiotikaplättchen versehen war. Die Platte wurde über Nacht bei 36°C bebrütet. Die Auswertung erfolgte in Abhängigkeit vom Durchmesser des entstandenen Hemmhofes um die Plättchen. Dabei unterschied man zwischen E=Empfindlich, I=Intermediär und R=Resistent.

Befund

Sobald ein eindeutiges Ergebnis durch Kultivierung auf der Mannit- und Blutagarplatte vorlag, wurde ein Abschlussbefund erstellt. Dieser enthielt den MRSA-Status, die Ergebnisse der Resistenztestung sowie ein entsprechendes Ergebnis der Nukleinsäurediagnostik.

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE
MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE
UNIVERSITÄT REGENSBURG
DIREKTOR: PROF. DR. HANS WOLF

Bakteriologie

Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93059 Regensburg

Bakteriologie Tel.: (09 41) 944 64-
Mykobakterienlabor Tel.: (09 41) 944 64-
Molekularbiol. Diagnostik Tel.: (09 41) 944 64-
Hygiene Tel.: (09 41) 944 64-
Serologie/Virologie Tel.: (09 41) 944 64-

KOMM. LEITER: PD DR. H. LINDE

BAKTERIOLOGIE UND

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11 D-93059 Regensburg

Universitätsklinikum Regensburg
Inst. f. Med. Mikrobiologie u. Hygiene
PD Dr. H.J. Linde

Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

ME
PCR

Name: **85**

Vorname:

geboren:

Fall-Nr:

Labor-Nr: **B08-09.05.0161**

Material: **Abstrich**,

Herkunft: **Nase**,

Entnahme: **05.09.2008**

Eingang: **05.09.2008**

Ausgang: **09.09.2008**

Befundnr.: 1.414.542 **S**

☐ Kultur

☐ 1 ++ Staphylococcus aureus MRSA*

☒ 2 MRSA Kultur positiv

☒ Nukleinsäurediagnostik

☐ 3 ·Staphylococcus aureus (Spezifischer PCR-Nachweis über Amplifikation des pSa442-Gens) positiv

☐ 4 ·Staphylococcus aureus Panton-Valentin-Leukozidin (Spezifischer PCR-Nachweis über Amplifikation des lukS-PV und lukF-PV) positiv
Dieser Befund spricht in Verbindung mit dem Resistenzmuster für das Vorliegen eines cMRSA (community acquired MRSA).

Bemerkungen

PVL-Linde

Antibiogramme 1

Penicillin G	R
Oxacillin / Methicillin	R
Erythromycin	E
Clindamycin	E
Vancomycin	E
Teicoplanin	E
Rifampicin	E
Fusidinsäure	R
Linezolid	E
Ampicillin	R
Mezlocillin	R
Piperacillin	R
Amoxicillin/Clavulansäure	R
Ticarcillin/Clavulansäure	R
Piperacillin/Tazobactam	R
Piperacillin/Sulbactam	R
Imipenem	R
Meropenem	R
Cefazolin	R
Cefuroxim	R
Cefotaxim	R
Ceftriaxon	R
Ceftazidim	R
Cefepim	R
Aztreonam	R
Levofloxacin	E
Ciprofloxacin	E
Sulf. amid-Trimethoprim	E
Tetracycline	E
Fosfomycin	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Polymyxin B	R
Mupirocin	E

Abb. 8: Beispiel eines cMRSA Befundes, der typische

Eigenschaften für cMRSA Stämme in Zentraleuropa zeigt :

- 1) Eine β -Lactam- sowie Fusidinsäureresistenz.
- 2) keine Resistenz gegen Gyrasehemmer und Sulfonamid-Trimethoprim
- 3) S. aureus positiv, d.h. spez. PCR Nachweis über Amplifikation des pSa442-Gens
- 4) spezifischer PCR Nachweis über Amplifikation des lukS-PV- und lukF-PV-Gens.

2.5 Nachweis des lukF/S-PV Gens

Nachweis des *lukF*/S-PV Gens mit dem LightCycler®480

Für die Bestimmung des Pathogenitätsmarkers *lukS*-PV und *lukF*-PV (PVL) hat sich der PCR-Direktnachweis mit den LightCycler® 480 bewährt.

Herstellung der Master-Mix Lösungen

Um cMRSA in der Probe durch eine PCR nachweisen zu können, müssen die dafür benötigten, reaktiven Komponenten in einer Master-Mix-Lösung (MIX1) zusammengeführt werden. Dazu wurden für je eine Probe 4µl LC Fast Start DNA Master HybProbe mix, 2mM Mg Cl₂, 0,5µM Primer SaLuk-UF-3/-UR-3 Primer, 0,2µM SaLuk-HP-1/-2 HybProbe sowie 2 µl template DNA in ein Reagenzgefäß pipettiert und kurz vermischt. Bei mehreren Proben, dazu zählt auch die immer mitgeführte Positiv und Negativ-Kontrolle, müssen die Mengen um das entsprechende vervielfacht werden. Zusätzlich fand bei jeder Probe ein quantitativer PCR Nachweis des humanen β-Globin-Gens statt. Der Nachweis dient der Qualitätskontrolle. Zum einen kann eine Inhibition erkannt werden, d.h. ob z.B. Nasensalbe oder Ähnliches eine Inhibitionsreaktion herbeigeführt hat. Dafür wird der späteren Amplifizierungskurve entnommen, ob die quantitativen Werte in dem für β-Globulin charakteristischen Bereich liegen. Der andere Grund ist die Kontrolle des Abstrichs. Denn gleich von welcher Körperregion die Probe entnommen wurde, werden auch menschliche Zellen dabei abgestrichen, die nachweisbar sein müssen. Dafür wird ein zweiter Master-Mix (MIX2) hergestellt.

Die Proben werden für jeden Master-Mix einmal angesetzt. Dafür pipettiert man 15µl der jeweiligen Master-Mix Lösung in die Vertiefungen der LightCycler 480 Multiwell Plate 96. Dazu kommen jeweils 5 µl der DNA-Probe. Für die Positivkontrolle werden 5µl verdünnter MRSA-DNA hinzugefügt. In der Negativ-Kontrolle fehlt DNA-Eluat. Die befüllte Platte wird mit einer speziellen Folie verschlossen und danach für 2 Minuten bei 1500xg zentrifugiert. Die Proben sind danach soweit, dass sie in den LightCycler eingelegt werden können, wo die PCR stattfindet.

Ablauf der PCR

Im Versuch wird eine Hot-Start Polymerase verwendet. Diese hat die Eigenschaft, dass ihre Aktivität bei normalen Temperaturen blockiert wird, um eine frühzeitige Reaktion zu verhindern. Dadurch wird die Polymerase steuerbar. Um die Blockade aufzuheben, findet vor Beginn der PCR eine 10-minütige Denaturierungsphase statt, in der auf 95°C erhitzt wird. Die Hitze bewirkt zusätzlich die Denaturierung der DNA, sodass sie in Einzelsträngen vorliegt. Die „Cycling“-Phase beginnt mit 10 s bei 95°C und wird anschließend auf 55°C herabgekühlt, um diese Temperatur 10 s zu halten. Hier findet die Fluoreszenz-Messung bzw. Detektion statt. Es folgt ein erneuter Temperaturanstieg auf 72°C, der für 12 s gehalten wird, bevor erneut auf 95°C erhitzt wird. Dann beginnt der Zyklus von neuem. Der Zyklus wird im gesamten Lauf 50 Mal wiederholt. Im Anschluss findet zur Schmerzpunktanalyse ein weiteres Intervall statt, das mit einem Temperaturabfall auf erst 62°C für 10 s und dann kurz auf 40°C beginnt. Von 40°C wird die Temperatur kontinuierlich auf 95°C erhöht, wo die Abkühlphase beginnt.

Amplifikationsanalyse

Die Amplifikationsanalyse findet in der Cycling-Phase statt. Während des Abkühlvorgangs auf 55°C sind fluoreszierende Sonden in der MIX1 Lösung sowie Primer in der Lage, an ihre komplementären Sequenzen in der DNA zu binden. Anhand einer Lichtquelle kommt es über das angeregte Fluorescein-Molekül zu einer Resonanz-übermittelten Anregung des Farbstoffmoleküls RedX auf der benachbarten Sonde. Dabei wird Licht mit einer definierten Wellenlänge von 640 nm emittiert, das im LightCycler Gerät quantitativ und für jede Reaktionskapillare getrennt gemessen wird. Der Cp-Wert gibt denjenigen PCR-Zyklus an, bei dem der erste Anstieg der Kurve zu verzeichnen ist. Für den *lukS*-PV Nachweis sollte der Cp-Wert unter 34 liegen.

2.6 Ethik und Datenschutz

Für das Studienziel ist eine personbezogene Auswertung der Daten nicht erforderlich. Jeder der Probanden erhielt eine laufende Nummer, unter der seine Proben ausgewertet wurden. Das vorliegende Studiendesign wurde der Geschäftsstelle der Ethikkommission am Zentrum für Klinische Studien (ZKS) des Klinikums der Universität Regensburg vorgelegt und durch diese genehmigt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alters-, Geschlechts- und geograpische Verteilung bei cMRSA

Das Durchschnittsalter der untersuchten Personen zum Zeitpunkt eines cMRSA Nachweises betrug 35,4 Jahre, die Altersverteilung lag zwischen 2 und 81 Jahren (siehe Abb. 9). 43,7 % waren männlich, 56,3 % weiblich. 13 (12,6%) der befragten Teilnehmer waren Kinder unter 18 Jahren. 57 der Probanden stammten aus der Oberpfalz, 36 aus Niederbayern, 5 Teilnehmer kamen aus Mittelfranken, 2 aus Oberfranken und 3 aus Oberbayern.

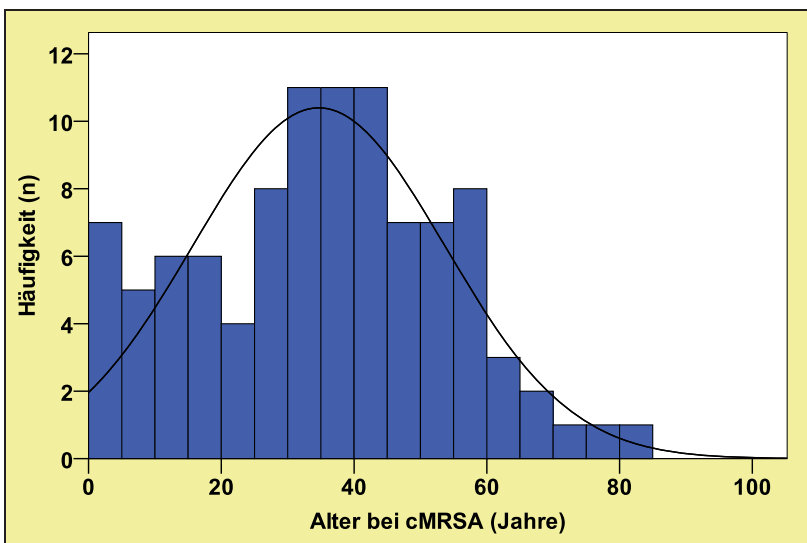


Abb. 9 Alter bei cMRSA (Jahre)

3.1.2 Häufigkeit des Auftretens von cMRSA Infektionen in der Allgemeinbevölkerung und nach Berufsgruppen

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von cMRSA Infektionen nach Berufsgruppen. In der untersuchten Kohorte waren cMRSA infizierte Patienten am häufigsten im Gesundheitswesen und im Handwerk beschäftigt.

Tab. 3 Häufigkeit des Auftretens von cMRSA Infektionen nach Berufsgruppen

	Häufigkeit	Prozent
1. Bürotätigkeit	9	8,7
2. Schüler, Studenten, Lehrlinge	9	8,7
3 Berufe im Gesundheitswesen	16	15,5
4. Handwerksberufe	14	13,6
5. Akademiker	10	9,7
6. Rentner und Arbeitslose	11	10,7
7. Hausfrauen	9	8,7
8. Angelernte Berufstätige	9	8,7
9. Kinder	15	14,6
Gesamt	102	99,0
Fehlende Angabe	1	1,0
Gesamt	103	100,0

3.1.3 Wohnverhältnisse der Patienten

Mehr als zwei Drittel der Patienten (68,4%) gaben an, ein eigenes Haus zu bewohnen, während knapp ein Drittel (31,6%) in einer Wohnung leben (siehe Abb. 10). Die durchschnittliche Wohnungsgröße lag bei 130 qm² mit durchschnittlich 1 Badezimmer pro Haus bzw. Wohnung. Die durchschnittliche Bewohnerzahl pro Haushalt beträgt 3 Personen.

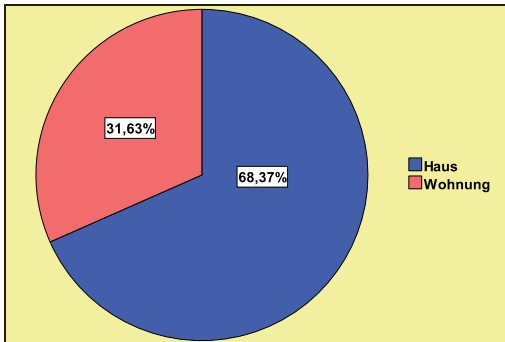


Abb. 10 Wohnverhältnisse der Patienten nach Haus/Wohnung

3.1.4 Sauna/Wellness – Sport oder Hobby mit engem

Körperkontakt

Je 11,2 % der untersuchten Personen gaben an, regelmäßig eine Sauna oder Wellnesseinrichtung zu besuchen. Ebenfalls 11,2 % der untersuchten Personen betreiben eine Sportart oder ein anderes Hobby mit engem Körperkontakt (siehe Abb. 11).

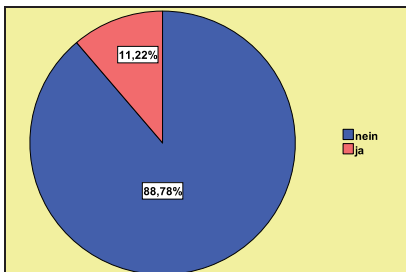


Abb. 11 Sportart oder Hobby mit engem Körperkontakt

3.1.5 Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum

28,6% der Patienten gaben an, Zigarettenraucher zu sein. Ein Alkohohlkonsum wird von 45,4 % der Patienten bestätigt (siehe Abb. 12).

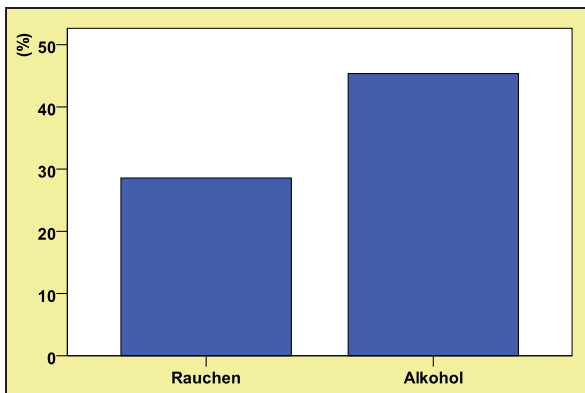


Abb. 12 Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum

3.1.6 Unternommene Auslandsreisen der Patienten

Die Mehrheit der Probanden (68%) gaben an, eine Auslandsreise unternommen zu haben, nahezu die Hälfte davon zu Zielen außerhalb Europas (siehe Abb. 13 und Abb. 14).

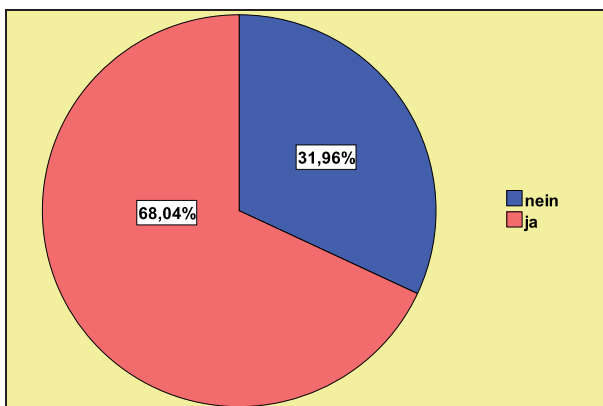


Abb. 13 Unternommene Auslandsreisen der Patienten

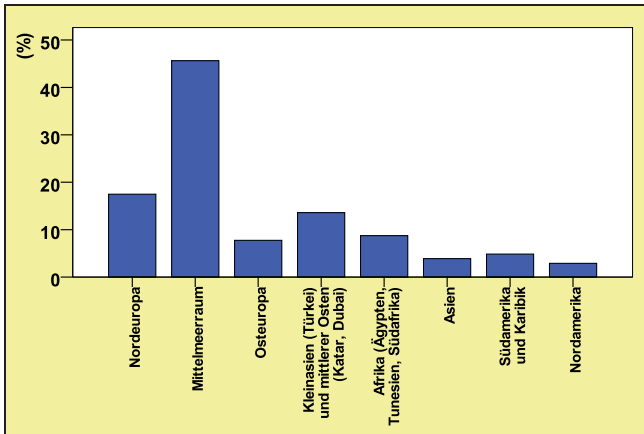


Abb. 14 Auslandsreisen nach Regionen

3.1.7 Heimtierhaltung der Probanden

Nahezu zwei Drittel der Probanden (63,9 %) gaben an, ein oder mehrere Heimtiere zu besitzen. Dabei stellte die Hundehaltung mit über 50% den größten Anteil bei der Heimtierhaltung dar. (siehe Abb. 15 und 16)

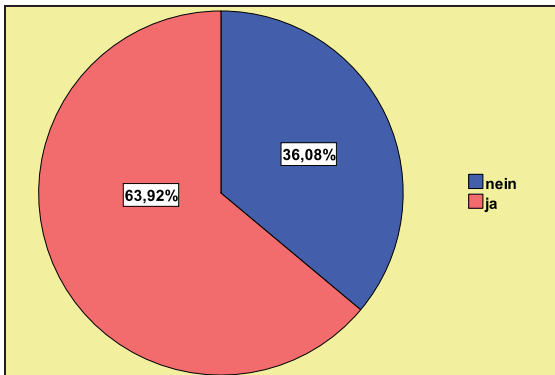


Abb. 15 Heimtierhaltung der Probanden

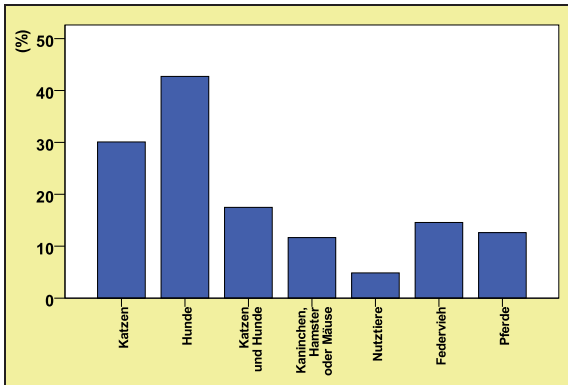


Abb. 16 Heimtierhaltung der Probanden nach den am häufigsten gehaltenen Tieren

3.1.8 Gesundheitliche Probleme der Probanden

Das Verhältnis von Probanden **mit** (47,5%) bzw. **ohne** gesundheitliche Probleme (52,5%) hält sich in etwa die Waage (Abb. 17). Zum Zeitpunkt der Erhebung gaben 40% der Probanden an, sich sowohl in regelmäßiger ärztlicher sowie in zahnärztlicher Behandlung zu befinden. Nahezu die Hälfte der Probanden (48%) nahmen regelmäßig Medikamente ein (Abb. 18). 3 Patienten gaben an, Glukokortikoide eingenommen zu haben. Die Einnahme anderer Immunsuppressiva wurde nicht festgestellt. 28,6% der Probanden gaben an, an anderen Hauterkrankungen außer Abszessen zu leiden. Zu den angegebenen Hauterkrankungen gehörten überwiegend Hautekzeme, Psoriasis oder Neurodermitis. 34,7% der befragten Probanden bestätigten, zum Zeitpunkt der Erhebung an einer Allergie zu leiden.

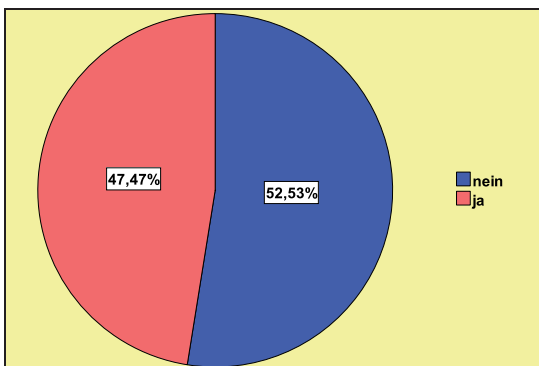


Abb. 17 Gesundheitliche Probleme der Probanden

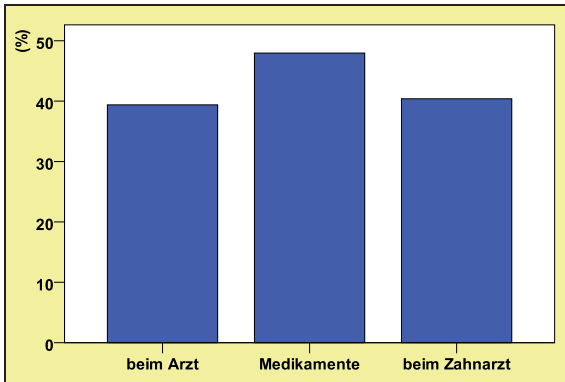


Abb. 18 beim Arzt / Medikamente / beim Zahnarzt

3.1.9 Häufigkeit von operativen Eingriffen

Mehr als drei Viertel (85%) der Patienten hatten sich in den letzten Jahren einer Operation (einschließlich Abszessspaltung) unterzogen (Abb. 19).

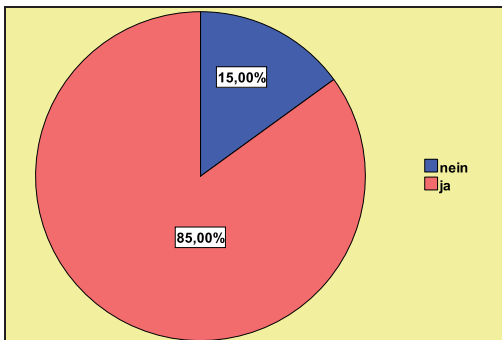


Abb. 19 Häufigkeit der operativen Eingriffe

3.1.10 Häufigkeit des Auftretens von Abszessen

Ein Großteil (85,9%) der Teilnehmer gaben an, unter einem oder mehreren Abszessen gelitten zu haben (siehe Abb. 20). 2 Patienten gaben zum Befragungszeitpunkt ein akutes Abszessleiden an. Bei einem Patienten wurde eine durchgemachte Osteomyelitis angegeben, ein weiterer Patient ist an den Folgen einer Pneumonie verstorben. Beide zuletzt genannten Erkrankungen waren im Rahmen einer cMRSA Infektion zu werten.

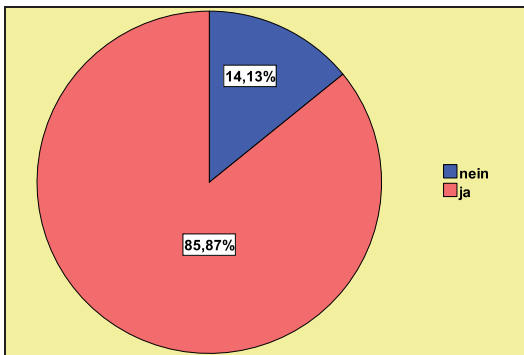


Abb. 20 Häufigkeit des Auftretens von Abszessen

3.1.11 Therapieformen von Abszessen

Aus der Befragung der Probanden ließ sich ableiten, dass 79,6% sich einer Behandlung ihrer Abszesse unterzogen hatten. 11,7 % davon waren chirurgisch durch Abszessspaltung, 18,4% medikamentös, meist durch systemische Antibiotikatherapie, und 49,5% chirurgisch und medikamentös durchgeführt worden. Bei 20,4% der Probanden konnte weder eine chirurgische noch eine medikamentöse Therapie nachgewiesen werden (siehe Abb. 21). Bei 20 % der Patienten konnte eine cMRSA wirksame Therapie retrospektiv nachgewiesen werden, meist eine Kombination aus Cotrimoxazol und Rifampicin oder Clindamycin und Mupirocin.

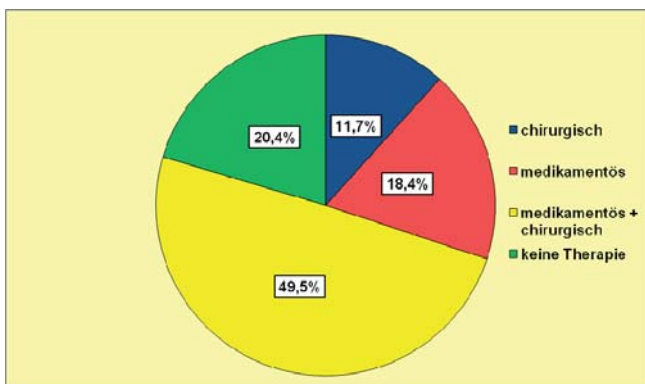


Abb. 21 Therapieformen von Abszessen

3.1.12 Mikrobiologie

Bei 30,9 % der Probanden ließ sich *S. aureus*, bei 14,8 % MSSA, bei 7,4% % PVL+ MSSA sowie bei 3,7 % MRSA nachweisen. Bei insgesamt 4 Patienten (4,7 %) wurde cMRSA nachgewiesen (definiert als PVL+ MRSA).

	MSSA PVL (-)	MSSA PVL (+)	MRSA PVL (-)	MRSA PVL (+)	<i>S. aureus</i> total
Insgesamt (n=81)	12	6	3	4	25 (30.9%)
Keine Therapie (n=15)	1	1	2	3	7 (46.7%)
Nur chirurgische Therapie (n=10)	2	2	-	-	4 (40%)
Nur medikamentöse Therapie (n=16)	3	2	1	-	6 (37.5%)
Medikamentöse und chirurgische Therapie (n=40)	6	1	-	1	8 (20%)

Tab. 4. Mikrobiologische Ergebnisse der Nasenabstriche

4. Diskussion

MRSA galten bisher als Erreger nosokomialer Infektionen, deren Auftreten und Verbreitung vor allem auf Krankenhäuser begrenzt waren. Seit einigen Jahren werden diese methicillinresistenten Stämme jedoch auch bei Personen nachgewiesen, die nicht hospitalisiert sind oder waren. Diese Stämme werden als cMRSA bezeichnet. Weltweit wird zunehmend über Infektionen durch cMRSA berichtet. Insbesondere im Südosten von Bayern kam es zu einer regionalen Häufung von cMRSA. Die Gründe dafür ließen sich bisher nicht eindeutig klären.

In der nachfolgenden Diskussion wurden als Bezugsgrößen die für die Gesamtbevölkerung relevanten Statistiken herangezogen.

cMRSA-Infektionen kommen in allen Altersgruppen vor, wobei die höchste Inzidenz in der Regel bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen zu sehen ist (2, 3, 49, 134, 135). In unserer Studie zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30.-45. Lebensjahr was einer üblichen Altersverteilung in der deutschen Bevölkerung entspricht. Es ließ sich somit keine Altersgruppe als eindeutiger Risikofaktor herleiten. In der untersuchten Kohorte waren cMRSA infizierte Patienten am häufigsten im Gesundheitswesen und im Handwerk beschäftigt. Ähnlich wie bei MRSA haben mathematische Modelle gezeigt, dass cMRSA ein hohes Potenzial besitzt, sich endemisch auszubreiten (141). Somit ist insgesamt anzunehmen, dass keine Gruppe vor einer cMRSA Infektion geschützt ist. Obwohl cMRSA Stämme außerhalb von medizinischen Einrichtungen vorkommen und bei den betroffenen Personen die für MRSA Infektionen üblichen Risikofaktoren fehlen (121, 122), ist eine „Verschleppung“ von cMRSA in medizinische Einrichtungen, die zu diversen Krankenhausinfektionen führen können, nicht mehr auszuschließen (88, 89). Inzwischen ist von einer, je nach Einrichtung, unterschiedlicher Überlappung von cMRSA Patienten auszugehen die sich sowohl inner- wie auch außerhalb des Krankenhauses befinden. Dies wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass in der untersuchten Kohorte cMRSA infizierte Patienten am häufigsten im Gesundheitswesen tätig waren. Es ist daher davon auszugehen, dass cMRSA Infektionen mittlerweile sowohl inner- sowie außerhalb von Krankenhäusern erfolgen können, sodass eine allgegenwärtige Infektionsgefährdung angenommen werden muss. Ein verzahntes Vorgehen im Hinblick auf Erkennung und Therapie von cMRSA Besiedlungen und Infektionen durch die Implementierung einer verschärften „search and destroy“ Strategie scheint in diesem Zusammenhang unabdingbar zu sein.

In unserer Studie lag die durchschnittliche Wohnungsgröße bei 130 qm² mit durchschnittlich 1 Badezimmer und 3 Personen pro Haushalt. Nach Ergebnissen des Mikrozensus 2008 (168) beträgt die durchschnittliche Bewohneranzahl in Deutschland pro Haushalt 2,08. Obwohl die Bewohnerzahl pro Wohnung oder Haus der Probanden höher lag als beim Mikrozensus, ist bei einer durchschnittlichen Haus bzw. Wohnungsgröße von 130 qm², nicht von beengten Wohnverhältnissen auszugehen. Die Ausbreitung von cMRSA als Besiedler bei Menschen die zusammen in einem Haushalt leben, ist häufig. Insbesondere überfüllte und beengte Lebensbedingungen stellen einen erhöhten Risikofaktor dar (104, 144). Das gleiche gilt für kontaminierte Gegenstände, z.B. Handtücher und Rasierapparate (142). cMRSA-Stämme lassen sich aus bisher nicht eindeutig geklärten Gründen leichter als andere Stämme übertragen (103). Haut-zu-Haut Kontakt mit einer besiedelten oder infizierten Person stellt die vorherrschende Form der Übertragung dar (104, 87). Dies ist in beengten und unhygienischen Wohnverhältnissen besonders wahrscheinlich. Eine cMRSA Übertragung auf Grund beengter häuslicher Verhältnisse war dennoch bei den meisten Probanden nicht wahrscheinlich.

Je 11,2 % der Probanden gaben an, einen Sport oder Hobby mit engem Körperkontakt auszuüben oder regelmäßig eine Sauna bzw. eine Wellnessoase zu besuchen. Diverse Studien belegen, dass cMRSA Infektionen häufig bei jungen Sportlern vorkommen (134, 135, 145, 49). Die Ausübung eines Hobbys oder einer Sportart einhergehend mit Körperkontakten dürften das Risikofaktor für eine cMRSA Besiedlung erhöhen. Bei der Mehrzahl der befragten Probanden konnte dies jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Zu den Rauchgewohnheiten bzw. Alkoholkonsum bei cMRSA liegen keine prospektiven Studien vor. Nach Daten des telefonischen Gesundheitssurveys 2003 (169) rauchen derzeit in Deutschland 28 % der Frauen und 37% der Männer älter als 18 Jahre in Deutschland. In der Studie geben 28,6 % der Probanden an, regelmäßig zu rauchen und liegen damit im Rahmen der allgemeinen Statistik.

Nach den Daten des Ernährungssurveys (169) konsumieren 31 % der Männer und 16% der Frauen in Deutschland durchschnittliche Alkoholmengen, die über den Grenzwerten von 20g Alkohol pro Tag für Männer bzw. 10g Alkohol pro Tag für Frauen liegen. 63,5% der Männer konsumieren bis zu 20g Alkohol pro Tag und 72 % der Frauen bis zu 10g pro Tag. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (169) definiert eine Alkoholfuhr in Höhe von 20 g pro Tag für Männer bzw. 10 g pro Tag für Frauen als Höchstmenge für einen gesundheitlich verträglichen Alkoholkonsum (World Cancer Research Fund). Demnach beträgt der Durchschnittswert der Alkoholkonsumenten in Deutschland nach Ernährungssurveys 45,6%. Ein

Alkoholkonsum wird von 45,4% der Probanden bestätigt und liegt im Rahmen der allgemeinen Statistik. Insgesamt ergaben sich keine Hinweise auf Risikofaktoren bezüglich Rauchen und Alkoholkonsum.

Ein Großteil (68%) der Probanden gab an, Auslandsreisen unternommen zu haben. Dies entspricht praktisch genau den Ergebnissen der Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen in Kiel (FUR) (170) die einen durchschnittlichen Auslandsreiseanteil zwischen 2001 und 2008 von insgesamt 68,9% deutscher Urlauber feststellt. Von nahezu der Hälfte der Probanden wurde als Reiseziel der Mittelmeerraum angegeben. Von einem kleineren Teil wurde auch der mittlere Osten genannt. Neuere Studien belegen eine erhöhte cMRSA Prävalenz im Rahmen von Auslandsreisen, hauptsächlich im mittleren Osten (146). Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich ein Teil der Probanden bei ihren Auslandsreisen mit cMRSA infiziert haben könnte.

Der Zentralverband Zoologischer Fachbetriebe (ZZF) Deutschlands (169) schätzt, dass im Jahr 2001 in den Privathaushalten in Deutschland ca. 6,5 Millionen Katzen und 4,7 Millionen Hunde sowie 4,8 Millionen Kleinsäuger, 4,7 Millionen Ziervögel, 1 Million Reptilien sowie in 3 Millionen Aquarien ca. 40 Millionen Zierfische gehalten wurden. Von den 2001 im Sozioökonomischen Panel (SOEP) (169) Befragten geben 36 % an, ein Heimtier zu besitzen, die meisten Hunde, Katzen oder beides. Interessanterweise geben nahezu zwei Drittel der Probanden (63,9%) an, ein oder mehrere Heimtiere zu halten. Damit lag die in der Studie analysierte Heimtierhaltung erheblich über dem statistischen Durchschnitt. Laut Definition sind Heimtiere Tiere, die in Wohngemeinschaft mit Menschen gehalten werden. Hierzu gehören neben Hunden und Katzen auch Kleinsäuger. Entsprechend besitzen die Mehrzahl der Probanden Hunde und Katzen. 18,6% gaben an, Großtiere wie Pferde und Nutztiere (Schafe, Ziegen, Rinder, Schweine, und Esel aber auch Exoten wie z.B. Lamas) zu halten. Andere Studien belegen, dass neben Schweinen, Kälber und Pferden (136, 147), Heimtiere als eine potentielle Ansteckungsquelle bzw. Reservoir für cMRSA Infektionen gesehen werden können (148). Eine Korrelation zwischen Heimtierhaltung und cMRSA-Besiedlung erscheint somit insgesamt möglich.

Das Verhältnis von Probanden mit (47,5%) bzw. ohne gesundheitliche Probleme (52,5%) hielt sich in etwa die Waage. Hauterkrankungen (außer Abszessen) wurden häufig angegeben (28,6%). Hierzu zählten überwiegend Hautekzeme, Psoriasis und Neurodermitis. Studien belegen ferner, dass der Kontakt zu Menschen mit einer Haut- bzw. Bindegewebserkrankung, das cMRSA Infektionsrisiko erhöht (83, 143, 144) und dass PVL positive *S. aureus* Isolate bevorzugt an beschädigte respiratorische Epithelzellen binden (134). Dies korreliert mit anderen

Studien, die die Verbindung von PVL-assoziierten Pneumonien mit einer vorhergegangenen Influenza Erkrankungen zeigt (98). 40% der Probanden gaben an, sich sowohl in regelmäßiger ärztlicher sowie zahnärztlicher Behandlung zu befinden. 48% nahmen regelmäßig Medikamente ein, wobei nur 3 Patienten regelmäßig Glukokortikoide einnahmen. Weitere Immunsuppressiva wurden nicht gefunden. Somit konnte keine Einschränkung des Immunsystems im Kollektiv nachgewiesen werden. In anderen Studien konnte ein erhöhtes cMRSA Infektionsrisiko bei Patienten mit einer vorhergegangenen Antibiotikatherapie beschrieben werden (144).

Ein Großteil der Probanden (85%) gab an, sich einer Operation unterzogen zu haben. Studien belegen das Übertragen von cMRSA Infektionen innerhalb von Krankenhäusern (149). In wieweit dies in der vorliegenden Kohorte eine Rolle gespielt hat, lässt sich retrospektiv nicht feststellen. Obwohl bei einem Großteil der Probanden (85,9%) einzelne oder multiple Abszesse in der Anamnese festzustellen war, geben lediglich 2 Probanden zum Zeitpunkt der Befragung noch ein akutes Abszessleiden an. Eine Besiedlung mit *S. aureus* unterschied sich nicht sehr stark von Patienten bei denen keine Therapie (n=15), eine chirurgische Behandlung (überwiegend Abszessspaltung, n=10), oder eine alleinige medikamentöse Behandlung (n=16) bzw. medikamentös und chirurgische Behandlung (n=40) vorgenommen wurde. Lediglich bei 4 von 81 Patienten, die alle aus derselben Familie stammten, wurde noch cMRSA nachgewiesen. 3 dieser 4 Patienten hatten sich zum Zeitpunkt der Befragung weder einer chirurgischen noch einer medikamentösen Therapie unterzogen. Nur 20% der Probanden gaben an, sich einer cMRSA Infektion wirksamen medikamentösen Therapie unterzogen zu haben (meist eine Kombination aus Cotrimoxazol und Rifampicin oder Clindamycin und Mupirocin).

Eine ähnliche Anzahl (n=3) PVL-negativ MRSA Stämme wurden nachgewiesen. Dieses könnte entweder durch das Vorkommen zusätzlicher PVL-negativer Stämme in der allgemeinen Bevölkerung erklärt werden, oder durch zunehmende Vermischung der ursprünglichen Nischen von cMRSA (ambulant) im Vergleich zu MRSA Stämmen (Krankenhaus). Während der Nachweis einer Besiedlung mit *S. aureus* ungefähr der Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung entspricht (15, 17, 18, 150), ist der doch sehr niedrige Nachweis einer cMRSA Besiedlung der Nasenschleimhaut bei den untersuchten Probanden auffällig. Obwohl wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen einer Besiedlung der Schleimhäute mit *S. aureus* und den daraus resultierenden Erkrankungen besteht, könnte es, trotz fehlender Besiedlung mit cMRSA, zu cMRSA Infektionen kommen. Dies könnte eventuell dadurch erklärt werden, dass cMRSA Stämme sich aus bisher nicht eindeutig geklärten Gründen leichter als andere Stämme übertragen

(103), und dass cMRSA ein zusätzliches Reservoir (z.B. Leiste, Perineum, Axilla) als die Nase haben könnte. Durch Haut-zu-Haut Kontakte mit einer besiedelten oder infizierten Person kommt es zu einer raschen Verbreitung (87, 151). In diesem Zusammenhang ist es wichtig hervorzuheben, dass cMRSA Stränge heterogen sind. Isolate aus anderen Regionen der Welt besitzen wohlmöglich spezifische Übertragungs- bzw. Verbreitungsmuster (z.B das ACME Gen-Kluster beim USA 300) (152).

Es zeigten sich somit insgesamt in unseren Ergebnissen keine eindeutigen Auffälligkeiten die auf Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer cMRSA Infektion schließen lassen.

5. Zusammenfassung

In unserer Follow-up Studie wurde ein Patientenkollektiv untersucht bei dem durchschnittlich 32.6 Monate zuvor eine cMRSA Infektion bzw. -Besiedlung nachgewiesen worden war. Der überwiegende Teil der Patienten gab im Rahmen der Befragung an, unter cMRSA typischen Abzessen gelitten zu haben. Bis auf 2 Patienten waren die Abzesse zum Zeitpunkt der Befragung vollständig abgeklungen.

Da bisher wenig über eine nachhaltig erfolgreiche Therapieform bei cMRSA bekannt ist wurde versucht, den Verlauf der Infektion bzw. den Therapieerfolg zu eruieren. Im Rahmen der Befragung wurde ebenfalls versucht, Risikofaktoren ausfindig zu machen die möglicherweise mit einer cMRSA Infektion bzw. -Besiedlung in Verbindung gebracht werden können. Dabei ergab sich dass bei lediglich 20% der Probanden eine für cMRSA effektive medikamentöse Therapie vermutet werden konnte, nachdem eine medikamentöse Therapie zum jetzigen Zeitpunkt durch klinische Studien nicht eindeutig zu belegen ist (160). Somit ist der Behandlungserfolg entweder auf eine für cMRSA effektive Therapie zurückzuführen oder die Abszessleiden sind bei einem intakten Immunsystem als selbst limitierend zu bewerten, da sich keine Grunderkrankung nachweisen ließ. Eine Abzessspaltung bei einem durch cMRSA verursachten Abszessleiden bleibt nach wie vor Therapie der Wahl.

Ferner ließ sich herauskristallisieren dass bei einer zuvor mit cMRSA infizierten bzw. besiedelten Kohorte bis auf 4 Probanden keine weitere cMRSA Besiedlung des Nasenvorhofs

sich nachweisen ließ. Dieses könnte darauf hinweisen dass eine cMRSA Infektion trotz fehlender Besiedlung des Nasenvorhofs stattfinden kann was auf eine, im Vergleich zu MRSA, erhöhte Virulenz hindeutet. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass sich eine Besiedlung mit cMRSA auch an anderen Körperstellen nachweisen lässt wie z.B. in der Leistengegend, in den Achselhöhlen, im perianalen Bereich oder an Wunden. Die vorliegenden Ergebnisse sind nur im Rahmen der durchgeführten Nasenabstriche zu werten. Bei in Frage kommenden Patienten wäre die Untersuchung einer Besiedlung anderer Körperteile mit cMRSA für die Überwachung der aktuellen cMRSA Ausbreitung von wesentlicher Bedeutung.

Hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für eine cMRSA Infektion oder Besiedlung war der hohe Anteil der Heimtierhaltung bei nahezu zwei Drittel der Probanden des untersuchten Patientenkollektivs auffällig. Eine Korrelation zwischen Heimtierhaltung und cMRSA Besiedlung erscheint daher möglich. Studien belegen, dass Heimtiere als ein potentielles Reservoir für cMRSA Infektionen gesehen werden können.

Möglicherweise ist auch davon auszugehen, dass cMRSA Infektionen inzwischen sowohl inner- wie auch außerhalb von Krankenhäusern erfolgen können da in der untersuchten Kohorte cMRSA infizierte Patienten am häufigsten im Gesundheitswesen tätig waren. Somit muss von einer allgegenwärtigen Infektionsgefährdung ausgegangen werden. Da eine entsprechende cMRSA Prophylaxe einen erheblichen finanziellen Aufwand erfordert, ist bei sinkenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem eine allgemeine Zunahme von cMRSA Infektionen und -Besiedlungen zu befürchten.

6. Literaturverzeichnis

1. Chambers H.F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg. Infekt. Dis.* 2001; 7: 178-182
2. Herold B.C., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA.* 1998; 279:593-598.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota und North Dakota, 1997-1999. *JAMA.* 1999; 282:1123-1125.
4. Fridkin S.K., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N. Engl. J. Med.* 2005;1436-1444.
5. Moran G.J., et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 666-674
6. Udo, E.E., Pearman, J.W., and Grubb W.B. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J. Hosp. Infect.* 1993; 25:97-108
7. Vandenesch, F., et al. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentin leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9:978-984
8. Salmenlinna S. Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infekt Dis.* 2002. 8:602-7
9. Lomholt, H., et al. *Staphylococcus aureus* clonal dynamics and virulence factors in children with atopic dermatitis. *J. Investig. Dermatol.* 2005. 125:977-82
10. Lowy, F.D. *Staphylococcus aureus* Infections. *N. Engl. J. Med.* 1998. 339:520-532
11. Jarraud S., Mougél C., Thioulouse J., Lina G., Meugnier H., Forey F., Nesme X., Etienne J., and Vandenesch F. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles) and human disease. 2002. *Infekt. Immun.* 70(2) 631-641.
12. Kim, SH, WB Park, KD Lee, CL Kang, HB Kim, MD Oh, EG Kim, und KW Choe. 2003. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus non-eradicable foci. 2003. *Clin. Infect. Dis.* 37(6):794-799.
13. Kumar, A., P. Ray, M. Kanwar, M. Sharma, S. Varma. Analysis of genetic diversity among *Staphylococcus aureus* isolates from patients with deep-seated and superficial staphylococcal infections using pulsed-field gel electrophoresis. 2006. *Scand. J. Infekt. Dis.* 38(6-7): 418-426.

14. Wertheim, H.F, von Leeuwen W.B, Snijders S., Voss M.C, Vandenbroucke-Grauls C.M., Kluytmans J.A., Verbugh H.A. and van Belkum A. Associations between *Staphylococcus aureus* Genotype, Infection, and In-Hospital Mortality: A Nested Case-Control Study. 2005. *J. Infect. Dis.* 192(7): 1196-1200
15. Ogston A. Micrococcus poisoning. 1882 *J. Anat.* 17:24-58.
16. Choi S.C., Yin S.C., Bakar A.A., Sakewi, Naing N.N., Jamal F, Othman N. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39:458-464
17. Peacock, S.J., de Silva, I., and Lowy, F.D. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbio.* 2001. 9:605-610.
18. von Eiff, C., Becker, K., Machka, K., Stamer, H. and Peters, G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. 2001. *N. Engl. J. Med.* 344:11-16.
19. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: Zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother.* 2008. 62:1181-1187
20. Diekema D.J., et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. 1997-1999. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(Suppl.2): 114-132
21. Croze M., Dauwalder O., Dumitrscu O., Badiou C., Gillet Y., et al. Serum antibodies against Pantón Valentin leukocidin in a normal population and during *Staphylococcus aureus* infection. 2009. *Clin Microbiol Infect.* 15: 144-148
22. Tacconelli E., Pop-Vicas E.A., D'Agata E.M. Increased mortality among elderly patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect.* 2006. 64: 251-256
23. Benton B.M., Zhang J.P, Bond S., Papst C., Christ T., Lee L., Winterberg K.M, Schmid M.B, Buysse J.M. Large-scale identification of genes required for full virulence of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 2004. 186:8487-8489.
24. Gill S.R. et al. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermis* strain. *J. Bacteriol.* 187(7): 2426-2438
25. Hussain F.M. et al. Evidence for a continuum of decreased vancomycin susceptibility in unselected *Staphylococcus* clinical isolates. 2002. *J. Infect. Dis.* 186:661-667.
26. Lindsay J.A. et al. Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes. *J. Bacteriol.* 188:669-676.

27. Sakoulas G., Eliopoulos G.M, Moellering R.C, Jr., Novick R.P, L. Venkataraman L., Wennersten C., DeGirolamai P.C, .Schwaber M.J and HS Gold H.S. S. aureus accessory gene regulator (agr) group II: Is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance? 2003. J. Infect. Dis. 187:929-93
28. Fey P.D., Said-Salim B., Rupp M.E., Hinrichs S.H., Boxrud D.J., Davis C.C., Kreiswirth B.N., Schlievert P.M.: Comparitive molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents* 2003; 47: 196-203
29. Herrmann M, Peters G: Virulence factors in *Staphylococcus aureus*. In: Brun-Buisson C, Casewell M, El-Solh N, Regnier B (eds). *Flammarion Medecin Sciences*, Paris, 1995
30. Heczko P.B., Höffler U., Kasprowicz A., Pulverer G. Quantitative studies on the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *S. aures*. *J Med Microbiol*. 1981. 14:233-241
31. Höffler U., Burkhardt U., Heczko P.B.: Staphylokokken. Tenazität, Kolonisation, Infektionsprävention. *Praxis* 2002. 60:3-14
32. Kasprowicz A., Ziolkowska-Hance B., Höffler U., Pulverer G., Heczko P.B. The in vitro and in vivo interactions between *Propionibacterium acnes* and *S. aureus*. Jeljascewicz J (Ed.). *Staphylococci and staphylococcal infections. Zentralbl Bakteriol* 1983. Suppl. 10: 967-973
33. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Mikrobiol Rev*. 1997. 10:505-520
34. Fournier J. Capsular polysaccharides of *staphylococcus aureus*. In:Wadstrom T, Ingwar E, Holder I, Ljungh A (ed.). *Pathogenesis of wound and biomaterial-associated infections*. Springer-Verlag, 1990: 533-544
35. Weidenmaier C. et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcal aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat. Med*. 2004. 10: 243-245.
36. Roche F.M., Meehan M., and Foster T.J. The *staphylococcus aureus* surface protein SasG and its homologues promote bacterial adherence to human squamous nasal epithelial cells. *Microbiology*. 2003. 149:2759-2767
37. O'Brien L.M., Walsh E.J., Massey R.C., Peacock S.J., and Foster TJ. *Staphylococcus aureus* clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytokeratin 10: implications for nasal colonization. *Cell. Micobiol*. 2002 4:759-770
38. von Eiff C., Heilmann C., Herrmann M., Peters G: Basic aspects of the pathogenesis of staphylococcal polymer-associated infections. *Infection* 1999; (27) 7-10
39. Foster, T.J. and Höök M. Surface protein adhesions of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 1998.6:484-488

40. Bohach G.A, and Foster, T.J. 1999. Staphylococcus aureus exotoxins. In Gram positive bacterial pathogens. V.A. Fischetti, R.P. Novick, J.J. Ferretti, and J.I. Rood, editors. American Society for Microbiology. Washington, D.C., USA. 367-378.
41. Grundei S. Vergleichende Untersuchungen zum Direktnachweis von Methicillin-Resistenten Staphylococcus Aureus (MRSA) aus Nasenabstrichupfern mittels PCR-gestützter Verfahren und chromogener Medien 2009. Dissertation
42. Linde H.J, Lehn N. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)-Diagnostik. Dtsch.Med. Wochenschr. 2005. 130:582-585.
43. Goodyear C.S., and Silverman G.J. Death by a B cell superantigen: in vivo VH-targeted apoptotic supraclonal B cell deletion by a staphylococcal Toxin. J. Exp. Med. 2003. 197: 1125-1139
44. de Haas C.J et al. Chemotaxis inhibitory protein of Staphylococcus aureus, a bacterial anti-inflammatory agent. J. Exp. Med. 2004. 199: 687-695
45. Novick R.P. Mobile genetic elements and bacterial toxinoses: the superantigen-encoding pathogenicity islands of Staphylococcus aureus. 2003. Plasmid. 49:93-105
46. Narita S. et al. Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in Staphylococcus aureus: molecular analyses of a PVL-converting phage, phiSLT. 2001. Gene. 268:195-206
47. Trindade P.A., Pacheco R.L, Costa S.F., Rossi F., Barone A.A, Mamizuka E.M and Levin A.S. Prevalence of SCCmec typ IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. 2005. J. Clin. Microbiol. 43(7): 3435-3437
48. Wylie J.L. and Nowicki D.L. Molecular epidemiology of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Manitoba, Canada. 2005. J Clin Microbiol. 43(6):2830-6
49. Frank R. De Leo und Henry F. Chambers. Reemergence of antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in the genomics era. 2009. J Clinical Investigation. 119:2464-2472
50. Klevens R.M. et al. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. 2006. Clin. Infect. Dis. 42:389-391
51. Klein E., Smith D.L, Laxminarayan R. Hospitalizations and deaths caused by MRSA, United States, 1999-2005. Emerg Infect Dis. 2007. 13 (12):1840-6
52. Jarvis W.R, Schlosser J., Chinn R.Y., Tweeten S., M. Jackson. National prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in inpatients at US health facilities 2006. Am. J. Infect. Control. 2007. 35: 631-637
53. Klevens R.M., et al. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. JAMA. 2007. 298:1763-1771

54. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929 Br. J. Exp. Pathol. 10:226-236
55. Kirby W. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. Science. 1944. 99:452-453
56. Abraham E.P, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Nature 1146, 758-759.
57. Tomasz A. Weapons of microbial drug resistance abound in soil flora. 2006. Science 311, 342-343
58. Brumfitt W., Hamilton-Miller J.T. The Challenge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 1994. Drugs Exptl. Clin. Res. 20(6):215-224
59. Witte W, MRSA in Praxis, Pflegeheim und im häuslichem Umfeld, Bayerisches Ärzteblatt 3/2008
60. Jevons M.P. „Celbenin“-resistant staphylococci. 1961. Br. Med. J. 1, 124-125
61. Jevons M.P, Coe A.W., Parker M.T. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. 1963. Lancet 1 (7287), 904-907
62. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. 1961. J. Clin. Path. 14, 385-393
63. Nathwani D et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother. 2008. 61:976-94
64. Nübel U., Roumagnac P., Feldkamp M., Song J.H., Ko K.S., Huang Y.C., Coombs G., Ip M, Westh H, Skov R, Struelens MJ, Goering RV, Strommenger B, Weller A, Witte W, Achtman M. Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci USA 2008. 105:14130-14135
65. Schmitz F.J, Lindenlauf E., Hoffman E. et al. The prevalence of low- and high level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. 1998. Br. Soc. Antimicrob. Chemother. 42, 489-495
66. Hiramatsu K., Hanaki H., Ino T. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced Vancomycin susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 40: 135-136 (1997)
67. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to Vancomycin- United States 2002. MMWR Morb. Mortal. 2003. Wkly Rep. 51, 902
68. Bartels M.D., Boye K., Rhod Larsen A., Skov R., Westh H. Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Copenhagen, Denmark. Emerg Infect Dis. 2007. 13: 1533-1540
69. Naimi, T.S., et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. 2003. JAMA. 290:2976-2984

70. Witte W. Antibiotic resistance in gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J Antimicrob Chemother* 1999. 44 Suppl A: 1-9
71. Witte W, Bräulke C., Cuny, Strommenger B., Werner G., Heuck D. et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin genes in central Europe. 2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 24(1): 1-5
72. Witte W., Kresken M., Bräulke C., Cuny C. Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe with special reference to German hospitals. 1997. *Clin Microbiol Infect* 3(4): 414-422
73. Witte W. Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI. Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; 30. Januar 2004(5):33-36
74. Witte W. Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI. Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2004: Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 41:376-380.
75. Witte W. MRSA in Praxis, Pflegeheim und häuslichem Umfeld. 2008. *Bayerisches Ärzteblatt* 3/2008:176-181.
76. Linde H., and N. Lehn. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)- Der Prototyp eines nosokomialen multiresistenten Infektionserregers. *Der Hausarzt* 53: 690-699
77. Linde H., Lehn N. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*: Bedeutung des Pathogenitätsfaktors Panton-Valentine Leukozidin. *Dtsch Med Wochenschr* 2005. 130(42):2397-2401
78. Linde H., Wagenlehner F., Strommenger B., Drubel I., Tanzer J., Reischl U. et al. Healthcare-associated outbreaks and community-acquired infections due to MRSA carrying the Panton-Valentine leukocidin gene in southeastern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005. 24(6):419-422
79. Vandenesch, F. T. Naimi, M.C. Enright, G. Lina, G.R. Nimmo, H. Heffernan, N. Liassine, M. Bes, T. Grenland, M.E. Reverdy, and J. Etienne: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: a world wide emergence. 2003. *Emerg.Infect.Dis*. 2003. 9:978-984
80. Saravolatz L.D., Markowitz N., Arking L., Pohlod D., Fischer E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med*. 1982. 96:11-16
81. O'Brien, F.G., et al. Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. 2004. *J. Clin. Microbiol*. 42:3185-3190

82. Baggett H.C., et al. Community-Beginn Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* verbunden mit einem Antibiotika-Einsatz und das Zellgift Leukozidin Furunkulose während eines Ausbruchs im ländlichen Alaska. *J. Infect. Dis.* 2004. 189: 1565-1573
83. Centers for Disease Control and Prevention. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders Hawaii, 2001-2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2004. 53:767-770
84. Begier E.M. et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin. Infect. Dis.* 2004. 39:1446-143.
85. Aiello A.E., Lowy F.D., Wright L.N. and Larson E.L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations fo future studies. 2006. *Lancet Infect. Dis.* (6):335-341
86. Diep B.A., et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. 2008. *Ann. Intern. Med.* 148:249-257.
87. Adcock P.M., Pastor P., Medley F., Patterson J.E., Murphy T.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. 1998. *J. Infect. Dis.* 178:577-58
88. Liu C., et al. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46:1637-1646
89. Seybold U., et al. Emergence of commnity-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of jealth care-associated blood stream infections. 2006. *Clin. Infect. Dis.* 42:647-656
90. Faria N.A., et al. Epidemiology of emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection. 2005. *J. Clin. Microbiol.* 43:1836-1842
91. Kaplan S.L., et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 40:1785-1791
92. Mongkolrattanothai K., Boyle S., Kahana M.D., Daum R.S. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. 2003. *Clin Infect Dis.* 37:1050-1058
93. Miller L.G., Perdreau-Remington F., Rieg G., et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. 2005. *N Engl J Med.* 352:1445-1453
94. Gonzalez B.E., Teruya J., Mahoney D.H. Jr., et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. 2006. *Pediatrics.* 117:1673-1679.

95. Pannaraj PS, Ulten KG, Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:953-960
96. Adem P.V., Montgomery C.P., Husain A.N., et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. 2005. *N Engl J Med*. 353:1245-1251
97. Lina G., Piémont Y., Godail-Gamot F., Bes M., Peter M.O., Gauduchon V., Vandenesch F., Etienne J. :Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. 1999. *Clin Infect Dis*. 29: 1128-1132
98. Gillet Y., Issartel B., Vanhems P., Fournet J.C, Lina G., Bes M., Vandenesch F., Piémont Y., Brousse N., Floret D., Etienne J. 2002. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. 2002. *Lancet*. 359: 753-759
99. Panton P.N., Valentin F.C.O. *Staphylococcus-Toxin*. 1932. *Lancet*. 506-508
100. Baba T., Takeuchi F., Kuroda M., Yuzawa H., Aoki K., Oguchi A., et al: Genome and virulence determinants of high virulence community acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359(9320): 1819-1827.
101. Salgado C.D., Farr B.M., Calfe DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors.2003. *Clin Infect Dis*. 36: 131-139
102. Frank A.L., Marcinak J.F., Mangat P.D., Schreckenberger P.C. Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 18:993-1000
103. Lodise M, McKinnon P: Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Daign. Microbiol Infect Dis* 2005; 52:113-122
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2003. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants-Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 52:793-795
105. Ma X.X., Ito T., Tiensasitorn C., et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:1147-1152
106. Rybak M.J., Pharm D.K. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. 2005. *Pharmacotherapy*. 25(1): 74-85
107. Deurenberg R.H., Vink C., Kalenic S., Friedrich AW., Bruggeman C.A., Stobberingh E.E. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2007. *Clinical Microbiology and Infection*.13(3):222-235

108. Naimi T.S., LeDell K.H., Como-Sabett K., Borchardt S.M., Boxrud D.J., Etienne J., et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22):2976-2984
109. Chambers HF Deconstructing virulence of the community MRSA clone USA 300. in NARSA 8th Annual Meeting. 2007. Reeston, VA, USA, March 5-6.
110. Wang R., Braughton K.R., Kretschmer D., et al.: Identification of novell cytolytic peptides as key virulence determinants. 2007. *Nature Med.* 13: 1510-1514
111. Loeb M., Main C., Walker-Dilks C. et al. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003340
112. Linde H.J. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme: Community-acquired MRSA. *Dtsch Ärzteblatt*. 2005. 102 (15).
113. Kipp F., Friedrich A.W., Becker K., von Eiff C. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter-aureus-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. 2004. *Dtsch Ärzteblatt* 101 (28-29).
114. Meyer E., Schwab F., Gastmeier P. Jonas D., Rueden H Dachner F.D., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in German Intensive Care Units During 2000-2003: Data from Project SARI. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 2006; 27: 146-154
115. Paul-Ehrlich-Gesellschaft: www.p-e-g.org
116. Witte W., Cuny C., Strommenger B., Bräulke C., Heuck D. Emergence of a new community acquired MRSA strain in Germany. *Eurosurveillance*. 2004.
117. Linde H.J., Wagenlehner F., Kleingütl E., Reischl U., Raab U., Höller C., Naber K.G., Lehn N., Witte W. Community-acquired MRSA (cMRSA) emerging in Germany: Two major hospital (HOSP)/nursing home (NN)-related outbreaks paralleled by sporadic cases from the community setting (CS). *Int J Med Microbiol* 2004; 168: 135-138.
118. Witte W., Strommenger B., Klare I., Werner G. Antibiotika-resistente Erreger nosokomialer. Teil I: Diagnostik und Typisierung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47:352-362
119. Patel M., Kumar R.A., Stamm A.M., Hoesley C.J., Moser S.A., Waites K.B. USA 300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infections. 2007. *J Clin Microbiol.* 45: 3431-3433
120. Witte W., Strommenger B., Cuny C., Heuck D., Nübel U: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Pantón-Valentin leucocidin gene in Germany in 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1258-1263.
121. Salgado S, Farr BM, Calfee D: Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131-139

122. RKI: Epidemiologisches Bulletin 2009: Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland. 2008. 17: 155-160
123. Egeria J.M., Chambers H.F.: Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and potential virulence factors. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2003. 5:131-139
124. Kipp F., Friedrich A.W., Becker K., von Eiff C. 2004. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter-aureus-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention
125. Patrick Powell J, Richard P Wenzel: Antibiotic options for treating community-acquired MRSA. 2008. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 6 (3): 299-307.
126. Linde H., N.Lehn. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*: Bedeutung des Pathogenitätsfaktors Panton-Valentine Leukozidin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005. 130: 2397-2401
127. Hamoudi A.C., Palmer R.N., King T.L. Nafcillin resistant *Staphylococcus aureus*: a possible community origin. *Infect Control.* 1983. 4:153-157
128. Riley T.V., Pearman J.W., Rouse I.L. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *Med J Aust.* 1995. 163: 412-414
129. RKI: Epidemiologisches Bulletin 2008. Zum Auftreten von cMRSA "USA300" bei MSM in Deutschland. 2008. 11: 88-89
130. Currie A. Davis L., Odrobina E., Waldman S., White D., Tomasi J., Katz K.C. Sensitivities of Nasal and Rectal Swabs for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in an Active Surveillance Program. *J. Clin Microbiol.* 2008. 46: 3101-3103
131. Timothy J. Foster. The *Staph. aureus* "superbug". *The Journal of Clinical Investigation.* 2004. 12: 1693-1696.
132. Benner E.J., Kayser F.H. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 1968. 2(7571): 741-4
133. Townsend DE et al. 1987. The international spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infekt.* 1987. 9(1): 60-71
134. Todd J. Kowalski et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Community-Acquired Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections. *Mayo Clin Proc.* 2005. 80(9): 1201-1208
135. Daum R.S. Clinical practice. Skin and soft-Tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2007. *N Engl J Med.* 357(4):380-90.
136. Kluytmans J. Stuelens M. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital. *BMJ.* 2009. 338:b364.

137. RKI: Epidemiologisches Bulletin 2004. Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. 2004/Nr. 5
138. Centers for Disease control and Prevention. 2007. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *Engl J Med*. 2006. 355: 666-74.
139. Charlebois E.D. et al. Origins of Community Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2004. 39:47-54
140. W. Witte et al. Emergence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* with Pantone-Valentine leukocidin genes in central Europe. *Eur J clin Microbiol Infect Dis* 2005. 24:1-5.
141. Cooper B.S. et al. Isolation measures in the hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. 101: 10223-8.
142. Miller L.G. and Diep B.A. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis*. 2008. 46:752-760.
143. Charlebois ED et al. Origins of community strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect Dis*. 2004; 39: 47-52
144. Baggett H.C. et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Pantone-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis*. 2004. 189: 1565-1573
145. Yamamoto T et al. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis and drug resistance. 2010. *J Infect Chemother*.(epub ahead of print).
146. Maier J., et al. Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Germany associated with travel or foreign family origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005. 24(9):637-9
147. Cuny C., et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol*. 2010. 300 (2-3):109-17.
148. Rankin S., et al., Pantone valentine leukocidin (PVL) toxin positive MRSA strains isolated from companion animals. *Vet Microbiol*, 2005. 108(1-2):145-8
149. Saiman L., et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 37: 1313-1319
150. Gorwitz R.J., et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*, 2008. 197(9): 1226-34
151. Kazakova S.V., et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*, 2005. 352(5): 468-75

152. Diep, B.A., et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2006. 367(9512):731-9
153. Linde H.J. et al. Healthcare-associated outbreaks and community-acquired infections due to MRSA carrying the Pantone-Valentine leukocidin gene in southeastern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005. 24(9):419-22.
154. Gastmeier P., Witte W. Zum management des Management des MRSA-Screenings. *Epidemiologisches Bulletin*. 2005; 305-9
155. Wernitz M.H. et al. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA Infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005. 11: 457-65
156. Karchmer T.B. et al. Cost effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2002. 51: 126-32
157. Safdar N. et al. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *J Infect Control* 2006. 34:476-83
158. Harbath S. et al. Evaluation of rapid screening and preemptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R25
159. Levin B.R. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3):161-9
160. Deleo, F.R., et al., Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 2010
161. Reischl, U. et al. Rapid detection of Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* by real-time PCR targeting the *lukS-PV* gene. *Eur J clin Microbiol Infect Dis*. 2007. 26 (2):131-5
162. Leedom J.M. et al. Observations of the staphylococcal nasal carrier state. *Ann N Y Acad Sci* 1965. 128:381-403
163. Höffler U. A comparison of staphylococcal nasal carrier rates in Germany and Poland. *Med. Microbiol. Immunol*. 1978. 164:285-290.
164. Höffler U., Burkhardt U., Heczko P.B. Staphylokokken. Tenazität, Kolonisation, Infektionsprävention. *Praxis*. 2002. 60:3-14.
165. Höffler U., Burkhardt U., Heczko P.B. Sanierung von *Staphylococcus aureus* Keimträgern. *Arzneiverordnung in der Praxis* 4/2002-1/2003:7-8.

166. Dumitrescu et al. Effect of antibiotics on Staphylococcus aureus producing Panton-Valentin-leukocide. Antibicrob Agents Chemother. 2007. 51:1515-9
167. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): EARSS Annual Report 2008
168. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. www.destatis.de
169. Robert Koch Institut Berlin. www.rki.de
170. Reiseanalyse RA 2009. Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen, Kiel

7. Abkürzungsverzeichnis

ATM: Aztreonam

CDC: Centers of Disease and Control

cMRSA: community acquired Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

Cp-Wert: Crossing-Point

haMRSA: hospital acquired MRSA

KONS: koagulase-negative Staphylokokken

MHK: Minimale Hemmkonzentration

MLST: Multilocus-Sequenz-Typisierung

MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MSSA: Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus

NCLLS: National Committee of Clinical Laboratory Standard

NRZ: Nationales Referenzzentrum

PBP2a: Penicillin-binding-Protein 2a

PCR: Polymerase-chain-reaction

PSM: Phenol-soluble-modulins

PVL: Pantan Valentin Leukocidin

RKI: Robert Koch Institut

SCC*mec*: Staphylococcal Chromosomal Cassette *mec*

8. Lebenslauf

Wird nicht veröffentlicht

9. Danksagung

Ich danke allen, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank Dr. Frank Hanses für die Überlassung des Themas und für die gute und zuverlässige Betreuung, auch während seines Auslandsaufenthaltes in Boston.

Abschließend möchte ich auch meinen Eltern danken die mich immer begleitet und bestärkt haben.