

**Mortalität und Morbidität von chronischen Dialysepatienten bei
Besiedlung mit Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus
sowie Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von Susanne Weiß, geboren am 23. 07. 1986 in Leipzig

angefertigt am KfH-Dialysezentrum Leipzig im Klinikum St. Georg

Betreuer: Prof. Dr. med. Joachim Beige

Prof. Dr. med. Tom H. Lindner

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 26.01.2016

Für meine Großeltern
Dr.-Ing. Adolf und Inge Möller

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Bedeutung von MSSA- und MRSA-Kolonisationen in der Dialysepopulation	2
1.2	Bedeutung von MSSA- und MRSA-Infektionen in der Dialysepopulation	3
1.3	Eigenschaften von S. aureus.....	9
1.4	Eigenschaften von MRSA.....	10
1.5	Spezielle Nierenersatztherapie unter Bezug auf mikrobiologische Aspekte	11
1.5.1	Hämodialyse	12
1.5.2	Hämofiltration.....	13
1.5.3	Hämodiafiltration	13
1.5.4	Hämoperfusion.....	13
1.5.5	Peritonealdialyse.....	14
1.5.6	Nierentransplantation	14
1.5.7	Gefäßzugänge	15
2	AUFGABENSTELLUNG	19
3	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1	Hämodialyse-Population.....	20
3.2	Studiendesign.....	21
3.2.1	Klinikums-bezogenes Screening.....	21
3.2.2	Dialyse-bezogenes Screening	21
3.3	Mikrobiologische Untersuchungen.....	23
3.4	Vorgehen bei positiven Screening-Befunden	25
3.5	Statistische Analysen	26
4	ERGEBNISSE	28
4.1	Anthropometrische und epidemiologische Daten	28
4.2	Ergebnisse des MSSA- und MRSA-Screenings	29
4.2.1	Mortalität bei MSSA-Besiedlung	30
4.2.2	Morbidität bei MSSA-Besiedlung	32
4.3	Behandlungsablauf bei Katheter-assoziierten Infektionen.....	33
5	DISKUSSION	34
6	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	37
7	LITERATURVERZEICHNIS	39
8	ANLAGEN	52
	Staphylococcus colonization, mortality and morbidity in hemodialysis patients: 10 years of observation.....	52

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Weiß, Susanne

Mortalität und Morbidität von chronischen Dialysepatienten bei Besiedlung mit Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA) sowie Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)

Universität Leipzig, Dissertation

73 S., 104 Lit., 2 Abb., 6 Tab., 1 Anlage

Referat:

Besiedlungen mit Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA) und Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) werden häufig bei chronischen Hämodialyse-Patienten gefunden. Die Bedeutung von MSSA für Morbidität und Mortalität ist unklar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte einerseits die Prävalenz von MSSA und MRSA in einer typischen Population chronischer Hämodialyse-Patienten. Das zweite Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, wie sich eine Besiedlung mit MSSA und MRSA auf die Morbidität und Mortalität dieser speziellen Patientenpopulation auswirkt.

Seit 1995 werden im Klinikum St. Georg in Leipzig bestimmte Risikopopulationen bei jedem Krankenhausaufenthalt auf MRSA-Besiedlung gescreent. Von 2000 bis 2010 wurden für diese Arbeit 156 Patienten untersucht. Es konnten fünf MRSA- und MSSA-Querschnittscreenings durchgeführt werden. Prospektiv wurden alle Todesursachen registriert. Es erfolgte eine retrospektive Aufarbeitung aller Hospitalisierungen.

Hierbei wurde festgestellt, dass die MSSA-Prävalenz in chronischen Dialysepopulationen hoch ist, aber nicht mit Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

Als Ergebnis dieser Arbeit erschien eine Publikation im „International Journal of Hygiene and Environmental Health“. Diese wurde dieser Arbeit als Anlage beigelegt.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomografie
d. h.	das heißt
et al.	et alteri (lat.: und andere)
HD	Hämodialyse
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylokokkus aureus
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
Permkath	tunnellierter Doppel-Lumen-Silikonkatheter
PCR	Polymerasekettenreaktion
S.	Staphylokokkus
SIRS	Systemisches inflammatorisches <i>Response</i> -Syndrom
sog.	Sogenannte
St.	Sankt
system.	systemisch
Tab.	Tabelle
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VRS	Vancomycin-resistente Staphylokokken
VRSA	Vancomycin-resistenter Staphylokokkus aureus
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	zentralvenöser Katheter

EINHEITENVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
KBE	Kolonie bildende Einheit
g	Gramm
kPa	Kilopascal
min	Minute
ml	Milliliter
µm	Mikrometer
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

TABELLENVERZEICHNIS

Tab 1: Studienlage über Staphylococcus aureus-Infektionen bei Dialysepatienten (2000 bis 2014).....	5
Tab 2: Punktprävalenz der HD-Einleitung und des HD-Abbruchs im KfH-Dialysezentrum Leipzig am Klinikum St. Georg zwischen 2004 und 2010	20
Tab 3: Auswertung der Kulturmedien	24
Tab 4: Anthropometrische und epidemiologische Charakterisierung der einbezogenen Patienten	28
Tab 5: Todesursachen.....	31
Tab 6: Häufigkeiten des ersten infektiösen Ereignisses	32

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Gesamtpatientenüberleben in Abhängigkeit vom MSSA-Status von 2000 bis 2002 mit Darstellung der Patienten unter Beobachtung (alle Tests).....	31
Abb. 2: Verhältnis von Patienten ohne infektiöses Ereignis in Anlehnung an den MSSA-Status von 2000 bis 2002 mit Darstellung der Patienten unter Beobachtung (alle Tests).....	33

1 EINLEITUNG

Im Jahr 2012 waren in Deutschland 71.000 dialysepflichtige Patienten gemeldet (1). In den Vereinigten Staaten von Amerika erhielten im Jahr 2011 112.788 Patienten eine Dialysetherapie (2). Der Großteil dieser Patienten leidet an einer chronischen Niereninsuffizienz. Die häufigste Ursache hierfür ist in 27% der Fälle die diabetische Nephropathie, gefolgt von der vaskulären (20%) und der glomerulären Nephropathie (18%). Weniger häufig sind interstitielle Nephropathien, Zystennieren und Systemerkrankungen für die Entstehung eines Nierenversagens verantwortlich (1). Die Drei-Jahres-Überlebensrate nach Behandlungsbeginn mit einem Nierenersatzverfahren betrug im Jahr 2006 in den Vereinigten Staaten von Amerika 52% bei HD (Hämodialyse)-Patienten und 61% bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhielten (2). Die meisten Dialysepatienten versterben an einem kardiovaskulären Ereignis oder an einer Infektion. Angeführt wird die Liste der Todesursachen mit rund 50% von kardiovaskulären Erkrankungen. Ursächlich dafür ist die Tatsache, dass die Mehrzahl der Dialysepatienten zu Beginn ihrer Dialysetherapie Risikofaktoren bereits mitbringen, die kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen. Neben wichtigen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Nikotinabusus, waren im Jahr 2006 in Deutschland 34% der Dialysepatienten Diabetiker (3) und 37% der Patienten waren im Jahr 2012 über 75 Jahre alt (1). An zweiter Stelle der Todesursachen befinden sich Infektionskrankheiten. In 48 bis 73% sind Gefäßzugänge in Verbindung mit einer Bakteriämie bei HD-Patienten zu sehen (4). Die Liste der Krankheitserreger wird von Staphylokokkus aureus (S. aureus) angeführt (5). In 76 bis 79% der Fälle führt eine Sepsis durch Infektion zum Tod des Patienten (6). Infektionen zählen somit, neben kardiovaskulären Erkrankungen, zu den Haupttodesursachen bei Dialysepatienten. Als dritthäufigste Todesursache ist die Beendigung der Dialysebehandlung zu nennen (7).

1.1 Bedeutung von MSSA- und MRSA-Kolonisationen in der Dialysepopulation

Innerhalb der Allgemeinbevölkerung Europas lassen sich große Unterschiede in der Kolonisationsrate mit Methicillin-resistentem Staphylokokkus aureus (MRSA) finden. Während MRSA in den skandinavischen Ländern mit 1 bis 5% vertreten ist, reicht die MRSA-Rate in Deutschland von 10 bis 25% und in Südeuropa sowie Großbritannien von 25 bis 50% (8). Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 von Zacharioudakis et al. beträgt die Prävalenz für MRSA-Kolonisation bei Dialysepatienten 6,2%. Die Prävalenz nahm mit der Zeit zu, bleibt aber nach dem Jahr 2000 stabil. Die Prävalenz für MRSA-Kolonisation unterscheidet sich in Abhängigkeit von dem angewandten Dialyseverfahren. So beträgt sie bei HD-Patienten 7,2% und bei Patienten mit Peritonealdialyse 1,3% (9).

Der wohl wichtigste Risikofaktor für eine Kolonisation mit *S. aureus* in der untersuchten Kohorte dieser Arbeit ist die prolongierte Verwendung eines Dialysekatheters. Die Zerstörung der intakten Hautbarriere ermöglicht bakteriellen Erregern einen erleichterten Zugang zum Herz-Kreislauf-System. Somit stellen auch vorherige chirurgische Behandlungen mit der damit verbundenen Wundentstehung ein Risiko für eine Keimbesiedlung dar.

HD-Patienten erhalten mehrmals wöchentlich in der ambulanten Einrichtung eines Krankenhauses oder einer Arztpraxis eine Dialysebehandlung. Hierbei ist der Patient den typischen Keimen einer medizinischen Einrichtung, so auch *S. aureus*, ausgesetzt sind.

Chronisch niereninsuffiziente Patienten, vor allem urämische Patienten, haben zudem eine supprimierte Immunität, welche beste Voraussetzungen für eine Kolonisation und Infektion bietet. Dieses Immundefizit wird verursacht durch urämische Toxine, wie z. B. das Granulozytenhemmprotein, die unzureichend oder gar nicht ausgeschieden werden. Urämische Toxine erhöhen die Apoptose der Lymphozyten, hemmen die Granulozytenaktivität, vermindern die Anzahl an Cofaktoren für die T-Lymphozyten-Aktivierung und sie reduzieren das Ansprechen auf Nicht-Polysaccharidimpfstoffe (10).

Neben Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium weisen auch Diabetiker und Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, ebenfalls ein

Immundefizit auf (11). Da 38% der Dialysepatienten Diabetiker sind, treffen hier gleich zwei schwerwiegende Risikofaktoren zusammen (12).

Dialysepatienten sind somit einem erhöhten Risiko für eine Kolonisation mit Methicillin-sensiblen Staphylokokkus aureus (MSSA) und MRSA ausgesetzt. Zacharioudakis et al. wiesen in einer Metaanalyse nach, dass eine Kolonisation mit MRSA mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist. Die Langzeitwahrscheinlichkeit, dass HD-Patienten eine MRSA-Infektion entwickeln, liegt für Patienten mit MRSA-Kolonisation bei 19%, während sie für nicht kolonisierte Patienten bei zwei % liegt (9).

Eine weitere Studie, die sich mit dem Einfluss von MRSA-Kolonisation auf die Mortalität von HD-Patienten auseinandersetzt ist eine chinesische Studie aus dem Jahr 2010. Hierbei wurden signifikante Überlebensunterschiede zwischen HD-Patienten mit und ohne MRSA-Kolonisation nachgewiesen. 29 (9,48 %) Patienten waren mit MRSA kolonisiert. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MRSA-Kolonisation, im Gegensatz zu Patienten ohne MRSA-Kolonisation, ein erhöhtes Risiko für MRSA-Infektionen haben (17,24% vs. 2,17%). Das Ergebnis der Studie war, dass mit MRSA kolonisierte Patienten ein 2,46fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne MRSA-Kolonisation haben. MRSA-Kolonisation ist nach diesen Daten also mit einem erhöhten Risiko für Tod durch Infektion verbunden (13). MRSA stellt somit eine Gefahr für HD-Patienten dar, die Beachtung verdient. Es ist allerdings nicht klar, ob eine Kolonisation mit MSSA ein relevantes Risiko für Infektionsepisoden bedeutet oder sogar das Mortalitätsrisiko erhöht.

1.2 Bedeutung von MSSA- und MRSA-Infektionen in der Dialysepopulation

Bedingt durch die zunehmende Verwendung von Fremdkörpern in der Medizin, wie Katheter und Graft, sind die Patienten einem erhöhten Risiko, sich mit einem potenziellen Krankheitserreger zu infizieren, ausgesetzt. Lee et al. konnten zeigen, dass nach einer sechsmonatigen Liegezeit eines Katheters bei HD-Patienten die Wahrscheinlichkeit für eine katheterassoziierte Infektion bei 48% liegt (14). Andere Arbeiten zeigen, dass die jährlichen Infektionsraten für Gefäßzugänge bei Dialysepatienten für Katheter bei 10% (15) und für Fisteln und Grafts bei 0,1 bis 1%

liegen (16). Cohen et al. konnten nachweisen, dass Shuntinfektionen bei 22 der 50 untersuchten Patienten (44 %) mit einem arteriovenösen Shunt für HD oder Plasmaaustausch auftraten. 13 der 22 Patienten (59%) mit einem infizierten Shunt entwickelten eine Sepsis. Bei Patienten ohne Shunt war eine Sepsis selten (17). Auch die Dialyse an sich birgt Infektionsrisiken in sich. Von Bedeutung ist die Gefahr der Eisenüberladung, welche mit einem erhöhten Risiko für Bakteriämien einhergeht (18). Auch eine Hypoalbuminämie stellt ein Risiko für Infektionen dar (19).

Vierzehn bis 67% aller *S. aureus*-Bakteriämien entfallen auf Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (20, 21, 22, 23, 24). Von allen Bakteriämien bei Dialysepatienten werden 27 bis 42% durch *S. aureus* verursacht (5, 24, 25). Das Risiko eines Dialysepatienten jemals an einer *S. aureus*-Bakteriämie zu erkranken, beträgt 8,1 bis 8,6% (26, 27). Somit kann festgestellt werden, dass Bakteriämien durch *S. aureus* häufig bei Dialysepatienten gefunden werden und dass *S. aureus* der Keim ist, welcher am häufigsten Infektionen bei Dialysepatienten verursacht (24, 26, 27).

In Europa beträgt die Prävalenz für eine Infektion durch MRSA bei Dialysepatienten 12 bis 30%, in den USA 33 bis 65%. Das Risiko für eine invasive MRSA-Infektion ist bei Dialysepatienten 100fach höher als in der Gesamtbevölkerung (45,2/1000 versus 0,2 bis 0,4/1000) (28). Von 80.461 invasiven MRSA-Infektionen im Jahr 2011 entfielen 18,9% auf Dialysepatienten (29).

Verschiedene Studien zur Problematik, ob eine MRSA-Infektion mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko einhergeht als eine Infektion durch MSSA, ergaben hierzu widersprüchliche Ergebnisse. Mylotte et al. wiesen nach, dass eine Bakteriämie, verursacht durch MRSA, mit einer signifikant höheren Mortalität (42%) verbunden ist als eine MSSA-Bakteriämie (28%) (30). Im Gegensatz dazu steht die Aussage von Cosgrove et al. Für die Mortalitätsrate fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen MRSA- und MSSA-Infektionen (22,9% vs. 19,8%). Diese Studie zeigte, dass die mittlere Hospitalisationsdauer (7 vs. 9 Tage) und die Kosten für den Krankenhausaufenthalt (19.212 \$ vs. 26.424 \$) bei einer MRSA-Infektion im Vergleich zu einer MSSA-Infektion signifikant höher waren. Die Hospitalisationsdauer bei MRSA-Infektion ist also laut dieser Studie um das 1,29fache länger als bei einer MSSA-Infektion und die Krankenhauskosten sind um das 1,36fache höher (31).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die derzeitige Studienlage (2000 bis 2014) zu der Fragestellung, ob *S. aureus* die Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten beeinflusst.

Tab 1: Studienlage über Staphylococcus aureus-Infektionen bei Dialysepatienten (2000 bis 2014)

Autor	Zeitpunkt der Veröffentlichung	Patientenanzahl	Untersuchte Erreger	Erreger hat Einfluss auf		
				Mortalität	system. Morbidität	lokale Morbidität
Zacharioudakis IM (9)	09. 2014	5596	MRSA	k. A.	ja	ja
Sinangil A (32)	04. 2013	301	MRSA, MSSA	ja	k. A.	k. A.
Wu HS (33)	04. 2013	57	MRSA	ja	k. A.	k. A.
Fitzgerald SF (34)	11. 2011	304	<i>S. aureus</i>	ja	ja	ja
Lai CF (13)	01. 2011	306	MRSA	ja	ja	ja
Grothe C (35)	01. 2010	156	MRSA, MSSA	ja	ja	ja
Grothe C, (36)	11. 2009	94	<i>S. aureus</i>	ja	ja	k. A.
Li Y (37)	02. 2009	279	<i>S. aureus</i>	ja	ja	k. A.
Kamalakannan D (38)	06. 2007	40	<i>S. aureus</i>	ja	ja	k. A.
Greiner W (39)	03. 2007	109	<i>S. aureus</i>	k. A.	ja	ja

Troidle L (40)	01. 2007	72	S. aureus	ja	ja	k. A.
Johnson LB (41)	10. 2006	553	MRSA	k. A.	ja	k. A.
Inrig JK (42)	05. 2006	143	S. aureus	ja	k. A.	k. A.
Danese MD (5)	01. 2006	5975	S. aureus	ja	ja	k. A.
Nissenson AR (43)	08. 2005	11.572	S. aureus	ja	ja	k. A.
Engemann JJ (44)	06. 2005	210	S. aureus	ja	ja	ja
Reed SD (45)	02. 2005	143	MRSA, MSSA	ja	ja	k. A.
Lee SC (46)	08. 2004	50	MRSA, MSSA	nein	k. A.	k. A.
Chang CF (47)	04. 2004	12	MRSA	ja	ja	k. A.
Selvey LA (48)	10. 2000	504	MRSA, MSSA	nein	ja	k. A.

Zusammenfassend zeigen die meisten bisher vorliegenden Studien (Tab. 1), dass *S. aureus*, inklusive MRSA und MSSA, die Mortalität sowie lokale und systemische Morbidität von Dialysepatienten beeinflusst.

S. aureus-Infektionen können in systemische und lokale Infektion unterteilt werden. Diagnostisch sind Blutkulturen, Abstriche, eventuell Gewebepunktionen, bildgebende Verfahren (Sonografie, CT, MRT) sowie die Echokardiografie von Bedeutung (39). Zu klären ist auch das Ausmaß der gefäßnahen bzw. „*peri-graft*“-Infiltrationen. Eine putride Einstichstelle, Rötung, Druckschmerz, Verhärtung des Gewebes sowie die Darstellung einer Flüssigkeitsansammlung um das Prothesenmaterial sind deutliche Zeichen für eine gefäßzugangsassoziierte Infektion. Ist dies der Fall, wird empfohlen, die Prothese zu entfernen (49).

Mit *S. aureus* infizierte Patienten präsentieren als pathophysiologisches Charakteristikum Fieber (99%); rund 20% zeigen einen septischen Schock mit hypotonen Blutdruckwerten kleiner als 90 mmHg systolisch. Damit verbunden sind die typischen Zeichen einer Sepsis (siehe unten). Weiterhin kann es zu ZNS-Symptomen (5%) und Herzinsuffizienz (4%) sowie Dysfunktionen des Gefäßzugangs kommen (39).

Behandelt werden MRSA-Infektionen aufgrund ihrer hohen Resistenzrate gegenüber üblichen Antibiotika mit sogenannten Reserveantibiotika. Dazu gehören Vancomycin, Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin und Quinupristin/Dalfopristin. Seit kurzem ist bekannt, dass *Staphylococcus epidermidis* bei der Bekämpfung von MRSA hilfreich sein kann. Es verfügt über die Serin-Protease Esp, welche *S. aureus*-Biofilme und eine nasale Besiedlung mit *S. aureus* hemmt (50).

Verantwortlich für die hohe Mortalitätsrate bei MRSA-Infektionen ist die hohe Komplikationsrate. In einer Studie an 210 HD-Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie fand man bei 31% aller Patienten eine Komplikation. Die häufigste Komplikation ist mit 17,1% die infektiöse Endokarditis, gefolgt von Abszessen bei 5,7% der Patienten und septischen Embolien oder Arthritiden in 4,8% der Fälle (5). Auch Osteomyelitis, Meningitis, Schlaganfall und Wundinfektion sind gefürchtete Komplikationen (39). An einer *S. aureus*-Bakteriämie versterben 8% der HD-Patienten. Die Sterblichkeit bei einer Sepsis, verursacht durch eine *S. aureus*-Infektion, betrug nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen 34% und ist damit um 20% höher als die Mortalität bei Bakteriämien, die durch andere Erreger bedingt sind (5).

Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Wochen traten bei 12,9% der untersuchten HD-Patienten rezidivierende Infektionen auf (44). Katheterassoziierte Bakteriämien in der Vergangenheit stellen ein erhöhtes Risiko für eine erneute Bakteriämie bei HD-Patienten dar (51).

Definition Bakteriämie

Eine Bakteriämie ist das zeitweise Vorkommen von Bakterien im Blut. Die Bakterien vermehren sich hierbei nicht und siedeln auch nicht in andere Organe ab. Ursächlich für eine Bakteriämie ist ein bakterieller Infekt oder ein medizinischer Eingriff, wie eine Zahnextraktion oder ein Verbandswechsel. Bei einer supprimierten Immunabwehr und regelmäßiger Einschwemmung der Bakterien, beispielsweise durch Zahnpflege,

wird deren Vermehrung gefördert. Eine Sepsis kann die Folge sein. Als Nachweis hierfür dient die Blutkultur (52).

Definition Sepsis

Der Begriff Sepsis stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Fäulnis“.

Die klassische Formulierung von Schottmüller (1914) lautet: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (53).

Die moderne Definition von Schuster und Werdan (2005) besagt folgendes: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen“ (54).

Die Sepsis kann eingeteilt werden in Systemisches inflammatorisches *Response*-Syndrom (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis sowie septischer Schock (55).

Die Kriterien für die Diagnosestellung eines SIRS wurden 1992 auf der internationalen Konsensuskonferenz festgelegt. Demnach spricht man von einem SIRS, wenn zwei oder mehr der nachfolgenden Befunde erhoben wurden:

- Hypo- oder Hyperthermie: $< 36^{\circ}\text{C}$ oder $> 38^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie: Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe: Atemfrequenz $> 24/\text{min}$ oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$ bzw. 32 mmHg)
- Leukozytose ($> 12.000/\mu\text{l}$) oder Leukopnie ($< 4.000/\mu\text{l}$) oder $> 10 \%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Die Diagnose einer Sepsis kann gestellt werden, wenn ein SIRS mit nachgewiesener oder vermuteter infektiöser Genese vorliegt.

Von einer schweren Sepsis spricht man, wenn eine durch die Sepsis bedingte akute Organdysfunktion hinzukommt.

Ein septischer Schock ist eine Sepsis mit einem systolischen arteriellen Blutdruck unter 90 mmHg oder 40 mmHg unter dem individuellen Normaldruck über

mindestens eine Stunde, die nicht auf Volumengabe anspricht oder die Notwendigkeit des Einsatz von Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck von mindestens 90 mmHg oder einen mittleren arteriellen Druck von mindestens 70 mmHg aufrecht zu erhalten. Der septische Schock gehört zur schweren Sepsis, hat jedoch aufgrund seiner kardialen Dekompensation eine deutlich schlechtere Prognose als diese (56).

1.3 Eigenschaften von *S. aureus*

Der Name dieses Bakteriums stammt aus dem Lateinischen und besteht aus drei Teilen. *Staphylé* bedeutet „Weintraube“, *kókkos* steht für „Kern“ bzw. „Korn“ und *aureus* kann mit „der Goldene“ übersetzt werden (57). „Der Goldene“ leitet sich von der orangegelben Färbung dieser Bakterienkolonien auf Agargelplatten ab. Außerdem wurde *S. aureus* als Verursacher des „goldgelben“ Eiters angesehen. *S. aureus* erscheint als gram-positives, kugelförmiges, unbewegliches, nicht sporenbildendes, 0,8 bis 1,2 µm großes Bakterium, welches sich zu unregelmäßigen Haufen (Traubenform) anordnet. Es kommt ubiquitär vor, so auch auf der Haut sowie in den oberen Atemwegen einiger Menschen. *S. aureus* gehört zu den fakultativ anaerob lebenden Bakterien.

Dieser „goldene Keim“ besitzt zahlreiche Pathomechanismen. Zunächst seien seine Pathogenitätsfaktoren erwähnt. Es besitzt eine Polysaccharidkapsel mit Protein A zum Schutz vor Phagozytose durch Makrophagen. Mit Hilfe von Fibronektin bindenden Proteinen stellt es einen Zellkontakt zum Integrin $\alpha 5\beta 1$ her, wodurch seine Integration in die Wirtszelle ermöglicht wird (58). Der Clumping-Faktor vermittelt die Bindung zwischen Staphylokokken und Fibrinogen in verletztem Gewebe, auf medizinischen Implantaten und Kathetern, an die sich zuvor Fibrinogen angelagert hat. Die Koagulase, weshalb dieses Bakterium zur Untergruppe der koagulasepositiven Staphylokokken gehört, und der Clumping-Faktor A lösen um das Bakterium herum die Gerinnung von Fibrin aus, welches als Schutzwall dient, so dass es von den Antikörpern der Wirtszelle nicht angegriffen werden kann. *S. aureus* verfügt auch über zahlreiche Enzyme, wie Hyaluronidase, DNase, Lipase sowie Hämolyse. Diese lysieren Bindegewebe und Parenchymzellen und erleichtern somit das Eindringen in das Wirtsorgan. Weiterhin verfügt das Bakterium über Toxine.

Enterotoxine verursachen aufgrund ihrer Hitzebeständigkeit Lebensmittelvergiftungen, die nach einer kurzen Inkubationszeit zu einer Gastroenteritis mit Durchfall und Erbrechen führen. Exfoliatine A und B lösen das sogenannte „staphylococcal scalded skin syndrome“ (SSSS) aus, welches durch eine Ablösung des Stratum corneums der Haut gekennzeichnet ist und sich durch die Bildung von flüssigkeitsgefüllten Blasen auf geröteter Haut bemerkbar macht (59). Panton-Valentine Leukozidin bildet Poren in den Membranen unterschiedlichster Zellen. Dadurch zerstört es Leukozyten und Makrophagen und kann nekrotisierende Pneumonien mit hoher Letalität verursachen (60).

S. aureus lebt intrazellulär oder formiert sich zu so genannten „Biofilmen“ an prothetischem Material oder menschlichem Gewebe. In einem solchen Film sammeln sich Bakterien an und umhüllen sich mit einer selbst produzierten Matrix, bestehend aus extrazellulären polymeren Substanzen und Hydrogelen. In einem Biofilm lebende Bakterien weisen optimale Voraussetzungen für ein langes Überleben auf (61). Der Erreger ist somit hochpathogen und spielt gerade in der Dialysepopulation eine herausragende Rolle.

Es gibt drei Arten von *S. aureus*-Kolonisationen. Eine permanente Besiedlung mit ein und demselben Stamm findet man bei rund 20% (12-30%) der gesunden Erwachsenen. Eine intermittierende Besiedlung mit verschiedenen Stämmen weisen 30% (16-70%) der Erwachsenen auf. Permanent frei von *S. aureus* sind somit 50% (16-69%) (62, 63).

S. aureus kann entsprechend seiner unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika weiter unterteilt werden.

1.4 Eigenschaften von MRSA

Einige *S. aureus*-Stämme haben Resistenzen gegenüber Antibiotika entwickelt. Es werden Resistenzen gegenüber Methicillin und gegen weitere β -Laktam-Antibiotika beschrieben. Deshalb erhielten sie den Namen „Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus“. Diese Resistenz erreicht *S. aureus* durch die Bildung von Penicillinase, welche Penicilline hydrolysiert. Oft sind sie sogar multiresistent, das heißt (d. h.) widerstandsfähig gegen andere Antibiotikaklassen, so dass diese als „Multi-resistenter Staphylokokkus aureus“, kurz MRSA, bezeichnet werden. Diese

Resistenz verdankt MRSA dem Resistenzgen *mecA*. Das Gen kodiert für eine bakterielle Transpeptidase. Es enthält ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein (PBP2a), an welches β -Laktame nur schwach binden können. Außerdem verfügt MRSA, wie einige andere Bakterien auch, über das Enzym β -Laktamase, welches Penicillin abbauen kann (59).

Ein besonderes Risiko für eine MRSA-Infektion weisen Patienten mit offenen Wunden, invasiven Eingriffen und einem schwachen Immunsystem auf. Die meisten MRSA-Infektionen kommen in Krankenhäusern und anderen Krankeneinrichtungen vor. Üblich ist eine Übertragung der Infektion durch die Mitarbeiter des Krankenhauses, insbesondere wenn die Mitarbeiter auf das notwendige Händewaschen und –desinfizieren verzichten (64).

1.5 Spezielle Nierenersatztherapie unter Bezug auf mikrobiologische Aspekte

Die Indikation zur Einleitung einer Dialysebehandlung ergibt sich bei Vorliegen urämischer Symptome, einer Hyperkaliämie oder Hyperphosphatämie, die nicht auf konservative Maßnahmen ansprechen, einer extrazellulären Volumenzunahme trotz diuretischer Therapie, einer therapierefraktären Azidose, einer hämorrhagischen Diathese, einer Kreatinin-Clearance bzw. geschätzten glomerulären Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min/1,73 m², einem akuten Nierenversagen, z. B. aufgrund einer Sepsis, nach einem Trauma oder einem umfassenden operativen Eingriff sowie einer Intoxikation mit dialysablen Substanzen, wie Lithium und Acetylsalicylsäure. Für den Ersatz der lebenswichtigen Nierenfunktion gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten: die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation. Bei den Dialyseverfahren werden Blut und Dialysatlösung durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt. Entlang eines osmotischen Gradienten diffundieren Teilchen in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße und elektrischen Ladung, angetrieben durch ein Konzentrationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeitskompartimenten, von einem Kompartiment in das andere. Das Ziel dieses Verfahrens ist die Entfernung von harnpflichtigen Substanzen, wie Harnstoff und Harnsäure, sowie Wasser und Elektrolyten aus dem Blut. Verwendung findet es vor allem in der Nephrologie als Blutreinigungsverfahren bei akutem und chronischem

Nierenversagen. Die erste Hämodialyse bei einem Menschen wurde 1924 in Gießen durchgeführt (65). Im Folgenden sollen die verschiedenen Dialyseverfahren erläutert werden.

1.5.1 Hämodialyse

Die HD ist ein extrakorporales Verfahren. Hierbei wird dem Patienten Blut über einen Gefäßzugang entnommen und heparinisiert. Über einen arteriellen Schenkel wird das Blut in das Dialysegerät gepumpt, im Dialysator „gereinigt“ und anschließend über einen venösen Schenkel in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeführt. Das Dialysegerät überwacht dabei den Blutfluss (ca. 200 bis 300 ml/min), die Zusammensetzung, die Temperatur, die Durchflussmenge (ca. 500 ml/min), die Druckverhältnisse und eventuelle Luftbeimengungen im venösen Schenkel. Während dieses Vorgangs wird das Dialysat ständig durch neues ersetzt, um das notwendige Konzentrationsgefälle aufrecht zu erhalten. Eine Überwässerung des Patienten kann durch Herstellung eines Überdrucks im Blutkompartiment bzw. Unterdrucks im Dialysatkompartiment und dadurch Entzug von Flüssigkeit behandelt werden (65). Bei der gängigsten Form der HD wird dreimal wöchentlich für vier bis fünf Stunden dialysiert. Es gibt auch die Möglichkeit der kurzen täglichen HD. Hierbei wird an fünf bis sieben Tagen pro Woche über zwei bis drei Stunden dialysiert. Eine Dialyse kann auch nachts durchgeführt werden. Die nächtliche intermittierende HD wird an drei Tagen der Woche über sechs bis acht Stunden durchgeführt. Auch hier gibt es die Möglichkeit einer täglichen nächtlichen HD, welche fast immer zu Hause durchgeführt wird. Die Teilnahme am normalen Berufs- und Schulleben ist ein Vorteil der nächtlichen HD. Intensivierte HD-Verfahren, wie die kurze tägliche HD, die nächtliche intermittierende HD und die tägliche nächtliche HD, sind besser geeignet, um den arteriellen Blutdruck, die linksventrikuläre Hypertrophie sowie den Medikamentenbedarf zu reduzieren (66).

Zu den häufigeren akuten Komplikationen zählen Hypo- und Hypertonie, Schock, akute Blutungen, pyrogene Reaktionen sowie Elektrolytstörungen mit Wadenkrämpfen (65).

Diese Arbeit greift auf Daten von Patienten zurück, die mithilfe dieses Verfahrens dialysiert wurden.

1.5.2 Hämofiltration

Ein weiteres extrakorporales Blutreinigungsverfahren ist die Hämofiltration. Hierbei wird keine Dialysatflüssigkeit benötigt. Der Hämofilter besitzt größere Poren. Dadurch ist eine Elimination nieder- und mittelmolekularer Stoffe mit einem hohen Spüleffekt möglich. Die treibende Kraft bei diesem Verfahren ist nicht, wie bei der HD, ein Konzentrationsgefälle, sondern ein Druckgradient. Es werden zwei Formen unterschieden. Bei der kontinuierlichen arteriovenösen Hämofiltration wird der Druck einer großen Körperarterie ausgenutzt, um das Blut über einen Hämofilter filtrieren zu lassen. Bei der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration wird über eine pumpengetriebene Druck- und Ultrafiltration über eine hochpermeable Membran ein Ultrafiltrat ausgeschieden. Bei beiden Formen werden Elektrolytlösungen infundiert. Anwendung findet die Hämofiltration auf Intensivstationen bei akutem Nierenversagen (67).

1.5.3 Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration ist ebenfalls ein extrakorporales Verfahren, bei dem HD und Hämofiltration miteinander kombiniert werden. Dieses Verfahren findet vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz Anwendung. Es ermöglicht die Elimination von nieder- und mittelmolekularen Substanzen. Das Ultrafiltrat wird durch Elektrolytlösungen ersetzt und im Dialysator wieder entfernt, was einen höheren transmembranen Fluss nach sich zieht. Somit können effektiv Giftstoffe eliminiert werden (65).

1.5.4 Hämo-perfusion

Die Hämo-perfusion wird angewendet, wenn toxische Substanzen aus dem Blut entfernt werden müssen, z. B. bei Intoxikation mit bestimmten Medikamenten, Insektiziden oder Pilzgiften. Es ist somit kein Nierenersatzverfahren im eigentlichen Sinne. Es werden Adsorbentien, wie Aktivkohle oder Austauschharze, verwendet, die ein hohes Adsorptionsvermögen für lipophile und eiweißgebundene Substanzen besitzen (67).

1.5.5 Peritonealdialyse

Ein anderes Verfahren ist die Peritonealdialyse. Es handelt sich um ein intrakorporales Verfahren. Hierbei wird das sterile Dialysat über einen implantierten Katheter in die freie Bauchhöhle geleitet. Zwischen den Kapillaren des Peritoneums und der Dialysatlösung herrscht ein Konzentrationsgradient, so dass niedermolekulare Substanzen aus dem Blut in das Dialysat diffundieren können. Die Dialyselösung muss je nach Verfahren nach 30 bis 60 Minuten oder alle vier bis acht Stunden gewechselt werden. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die Unabhängigkeit des Patienten vom Dialysegerät und somit die weitgehende Unabhängigkeit vom Dialysezentrum. Nachteilig ist, dass das Peritoneum auch für Proteine durchlässig ist, ein Proteinmangel entsteht. Eine gefürchtete Komplikation ist die Peritonitis durch unsteriles Arbeiten (65).

1.5.6 Nierentransplantation

Transplantate können von hirntoten Organspendern und von Lebendspendern entnommen werden. Patienten, die ein Nierentransplantat erhalten haben, haben im Durchschnitt ein geringeres Mortalitätsrisiko, als Patienten, die zur Transplantation gemeldet sind (Sterberate 3,8/100 Patientenjahre vs. 6,3/100 Patientenjahre) (68). Somit stellt die Nierentransplantation ein erstrebenswertes Ziel dar, falls der Patient es wünscht und es möglich ist. Nach erfolgreicher Transplantation in Deutschland sind nach fünf Jahren noch 74,3% der transplantierten Organe funktionsfähig. In Deutschland werden Nieren durch Eurotransplant vergeben. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 2272 Nieren transplantiert. Weniger als die Hälfte aller Transplantate stammen von Lebendspendern. Aktuell sind rund 8.000 Patienten für eine Transplantation gemeldet (69). Diese Zahlen zeigen, dass es deutlich weniger Spender als potenzielle Empfänger gibt. Daher stellt die Dialyse trotz schlechterer Ergebnisse in Bezug auf die Erhöhung der Lebenserwartung ein bedeutsames Verfahren dar.

1.5.7 Gefäßzugänge

Für alle extrakorporalen Dialyseverfahren werden hohe Blutflussraten benötigt. Da hierfür ausreichend große Arterien jedoch zu tief im Gewebe lokalisiert sind und Punktionen dieser mit einer hohen Komplikationsrate verbunden wären, verwendet man für die Dialyse entweder Katheter oder man verbindet in einem chirurgischen Eingriff eine Vene mit einer großen Arterie zu einer arteriovenösen (AV)-Fistel, kurz Shunt. Es werden vier Dialysezugänge unterschieden und im Folgenden erläutert. Der temporäre zentralvenöse Katheter (ZVK) wird in der Vena jugularis interna oder in der Vena subclavia (Shaldon-Katheter) platziert. In seltenen Fällen wird ein Vorhofkatheter, welcher bis in den rechten Vorhof reicht, verwendet. Diese Zugangsart hat die schlechtesten Langzeitergebnisse, da einerseits die Stenosierungsrate erhöht ist und andererseits mit einer Bakteriämieinzidenz von 3,8 bis 12,8 pro 1000 Kathetertage die Infektionsgefahr sehr hoch ist (70).

Erwartet man, dass ein ZVK länger als drei Wochen benötigt wird, so sollte ein getunnelter Doppellumen-Silikonkatheter (Permkath) verwendet werden, da die Bakteriämieinzidenz mit 0,5 bis 5,5% pro 1000 Kathetertage unter der des ZVKs liegt. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Anlage sowohl eines ZVKs, als auch eines Permkaths nur in Ausnahmefällen vorgenommen werden sollte, da beide hohe Thrombosierungs- und Infektionsraten aufweisen. Ihre Anwendung sollte sich auf Fälle beschränken, bei denen die Zeit, in der eine neu angelegte AV-Fistel „reifen“ muss, überbrückt werden muss oder bei Patienten mit einer kurzen verbleibenden Lebenserwartung (70).

Der Zugang mit den langfristig besten Ergebnissen und der niedrigsten Komplikationsrate ist die native AV-Fistel (Cimino-Fistel, Shunt). Sie stellt die bevorzugte Form dar. Hierbei wird eine End-zu-Seit-Anastomose hergestellt. Hierfür werden in der Regel die Arteria radialis (Handgelenk) oder die Arteria brachialis (Ellenbeuge oder Oberarm) und die Vena cephalica verwendet. Dadurch kommt es zu einem starken Anstieg des Drucks und des Blutflusses in den oberflächlichen Venen, welche sich dadurch erweitern und somit leichter punktiert werden können und einen ausreichenden Blutfluss für die Dialyse bieten. Nach ca. sechs Monaten kann die AV-Fistel verwendet werden (70). Die Erstfunktionsrate lag bei Unterarm-AV-Fisteln jedoch nur bei 34% und bei Oberarm-AV-Fisteln bei 59%. Ursächlich hierfür waren vor allem anastomosennahe Stenosen und ungünstige anatomische

Voraussetzungen. Die Funktionsfähigkeit von AV-Fisteln war bei Diabetikern, Patienten über 65 Jahren und übergewichtigen Patienten geringer. Gleiches konnte für Patienten weiblichen Geschlechts festgestellt werden. Hier jedoch nur in Bezug auf die Anlage von AV-Fisteln am Unterarm (71).

Einfach anzulegen und schnell anwendbar, nach drei bis sechs Wochen, ist der Polytetrafluoroethylen-Graft (Goretex-Shunt, -Graft). Er kann am Unterarm, Oberarm, Hals oder Brustkorb implantiert werden. Hierbei können Arterie und Vene über große Distanzen miteinander verbunden werden. Nachteilig ist jedoch seine hohe Stenosierungs-, Thrombosierungs- und Infektionsrate. Im ersten Jahr beträgt die Durchgängigkeit lediglich 23 bis 50%. Verantwortlich hierfür ist die Entstehung von Stenosen mit anschließender Thrombosierung. Häufig treten diese Stenosen an der Verbindungsstelle zwischen Graft und Vene oder im Graft selbst auf (70). Das Infektionsrisiko ist höher als bei Verwendung einer nativen AV-Fistel (72).

Wichtig ist die Auswahl des für den jeweiligen Patienten besten Dialysezugangs und eine optimale Erhaltung dessen, da Manipulationen und Komplikationen an den Zugängen wichtige Ursachen für Hospitalisierung, Morbidität und erhöhte Kosten bei Dialysepatienten darstellen.

Im Falle von Infektionen bei Patienten mit künstlichen Dialysezugangswegen umfasst das Vorgehen üblicherweise den Ausschluss eines Infektfokus in anderen Bereichen als dem Blutkreislauf. Wenn kein solcher Fokus außerhalb des Blutstroms als primäre Ursache der Infektion angenommen werden kann, konzentriert sich der klinische Verdacht auf den Gefäßzugang. Staphylokokken sind hierbei der bedeutendste Keim, vor allem *S. aureus* und koagulase-negative Staphylokokken (73) und benötigen daher eine kalkulierte Antibiotikatherapie. Es gibt mehrere Antibiotikastrategien, welche an die generelle und standortbezogene antimikrobielle Umwelt angepasst werden müssen. Allgemein wird eine pathogen-spezifische Verwendung von einem β -Laktam-Antibiotikum und Vancomycin als Mittel der ersten Wahl empfohlen (74, 75). Neuere Substanzen, wie Linezolid (76, 77), Quinupristin/Dalfopristin (78) und Daptomycin (79) sind Behandlungsalternativen bei resistenten Pathogenen oder klinisch komplizierten Verläufen.

Vancomycin kann vor allem bei Patienten mit Bakteriämie und vorhandenem Dialysezugang zu Problemen führen. Zu beachten ist, dass Vancomycin erhebliche nephrotoxische Eigenschaften aufweist (80, 81, 82), sobald es in Dosen appliziert wird, die für die Steigerung des nur moderaten bakteriellen *killing* notwendig ist (83).

Dies ist vor allem bei Patienten mit einer schätzenswerten Restnierenfunktion von erheblicher Bedeutung. Zudem muss wegen der variablen Dialysemodalitäten die Elimination von Substanzen über einen extrakorporalen Kreislauf berücksichtigt werden. Therapeutisches Drug-Monitoring ist daher unerlässlich (84). Die empfohlenen Zielspiegel vor Dialysebeginn reichen von fünf bis 20 ng/ml und werden derzeit noch stark diskutiert. Kürzlich wurde über eine wachsende Inzidenz an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) (85) und Staphylokokken (VRS) (86) berichtet, welche mit der Anwendung von Vancomycin assoziiert ist (87). Ein anderer Diskussionspunkt ist das Vorkommen von MRSA bei der Verwendung von Vancomycin (88, 89, 90). Diesen Überlegungen folgend wurde eine wirksame Vancomycin-freie Therapie eingeführt, um Infektionen mit gram-positiven Kokken zu therapieren. Beta-Laktam-Antibiotika zeigen eine zeitabhängige Dosis-Effekt-Korrelation. Die minimale bakterizide Konzentration sollte in einem Dosisintervall über 50% liegen. Um dies zu erreichen ist üblicherweise vier bis sechsmal täglich die Gabe eines β -Laktamase-resistenten Penicillin, wie Flucloxacillin, notwendig. Bei Infektionen des Gefäßzugangs war es das Ziel, möglichst hohe bakterizide Substanzkonzentrationen direkt in den betroffenen Zugang zu bringen. Daher wurde der Dialysezugang als Infusionsleitung benutzt, vorausgesetzt, dieser musste nicht entfernt werden. Die Lebensfähigkeit von pathogenen Keimen in Biofilmen ist ein substanzielles Problem bei Infektionen künstlicher Gefäßzugänge. Rifampicin stellt ein wirksames Antibiotikum gegen Biofilmgefüge dar (91, 92, 93). Zur Behandlung katheterassoziierter Infektionen mit Biofilmbildung wurde daher Rifampicin mit einem β -Laktam-Antibiotikum kombiniert.

Im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie über ZVK-Infektionen wurden zwei unterschiedliche Therapien bei HD-Katheter-Infektionen miteinander verglichen. Der eine Therapieversuch bestand aus der Gabe von zweimal täglich 600 mg i. v. Linezolid (n=368). Bei einem zu vergleichenden Therapieversuch wurde zweimal täglich 1 g Vancomycin i. v. verabreicht (n=367). Die Mortalitätsrate der Linezolid-Gruppe betrug 10,4% und die der Vancomycin-Gruppe 10,1%. Der Behandlungserfolg beider Therapien ist also als gleichwertig zu betrachten (94). Bei akuten Infektionen des Shaldon-Katheters muss dieser entfernt werden. Mit der Neuanlage eines Katheters sollte dann so lang wie möglich gewartet werden. Ein infizierter Permkath kann belassen werden und als Infusionsleitung für Antibiotika dienen (95) oder mit einem antibiotischen Block behandelt werden. Wenn der

Katheter oder ein anderer Fremdkörper im Gefäßsystem, z. B. Herzschrittmacher, nicht entfernt wird, so sollte die i. v.-Behandlung zwei Wochen betragen. Im Fall einer Herzklappeninfektion muss sämtliches artefizielles Material entfernt werden. Die Patienten werden dann entsprechend den Leitlinien zur Therapie einer Endokarditis behandelt. Vancomycin und Gentamycin kommen in einem solchen Fall nicht zur Anwendung. Falls klinische Symptome, wie Hypotension, Tachykardie und Fieber, während einer Behandlungszeit über zwei bis drei Tage nicht regredient sind, d. h. sich eine Sepsis ohne Vorliegen einer Endokarditis manifestiert, werden alle Fremdkörper entfernt.

2 AUFGABENSTELLUNG

Das Ziel dieser Studie war es, die Rate an MSSA- und MRSA-Kolonisationen innerhalb einer HD-Population zu ermitteln. Es sollte die weit verbreitete Annahme überprüft werden, dass Dialysezentren epidemiologische *hotspots* für die Verbreitung von MRSA sind.

Es sollte zudem untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen MSSA-Kolonisation bzw. -Infektion und Morbidität bzw. Mortalität bei HD-Patienten besteht. Dafür wurde ein retrospektiver Ansatz gewählt. In einem Screeningprogramm einer HD-Population (n=156) wurde eine Risikopopulation für MRSA-Besiedlung bei jedem Krankenhausaufenthalt untersucht. Außerdem wurden Querschnittsuntersuchungen durchgeführt. Um die Kolonisationsrate zu erfassen, wurden Querschnitts- und Punktprävalenz-Screeningmethoden verwendet. Es wurde die Rate an MRSA-Kolonisationen einer HD-Population mit der Population des gesamten Klinikums verglichen. In den Patientenakten wurden Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse bei jedem einzelnen HD-Patienten erfasst. Diese Daten wurden verwendet, um das *Outcome* der HD-Patienten bei MSSA-Kolonisation beurteilen zu können.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Hämodialyse-Population

Im Dialysezentrum des Klinikums St. Georg wurden im Untersuchungszeitraum von 2000 bis 2010 110 bis 160 Patienten behandelt. Insgesamt stehen 44 Behandlungsplätze zur Verfügung. Zum Einzugsgebiet des Klinikums gehören der Norden und das Zentrum Leipzigs. Pro Jahr werden in diesem Klinikum im Schnitt 35 bis 60 Nierenerkrankungen im Endstadium, die eine Nierenersatztherapie benötigen, diagnostiziert. Bei drei bis fünf dieser Patienten kommt die Peritonealdialyse und bei 40 bis 50 dieser Patienten kommt die HD zum Einsatz, um die Nierenfunktion zu ersetzen.

Die Mortalitätsrate lag in den letzten fünf Jahren bei 11 bis 20%.

Patienten mit einem akuten Nierenversagen, die nur temporär auf eine Dialysetherapie angewiesen waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Tab 2: Punktprävalenz der HD-Einleitung und des HD-Abbruchs im KfH-Dialysezentrum Leipzig am Klinikum St. Georg zwischen 2004 und 2010

Jahr	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Alle Patienten (n)	103	108	114	130	142	143	155
Einweisung (n)	33	38	46	66	63	49	52
Lost of follow-up (n)	12	19	16	34	28	29	10
Verstorben (n)	18	22	21	16	23	17	20
Mortalitätsrate (%)	17.5	20	18	12	16	11	13

Ziel war es, neuen HD-Patienten den Einstieg in ihre Dialysebehandlung mit einer AV-Fistel zu ermöglichen, wie es auch in den aktuellsten Therapierichtlinien empfohlen wird. In der Realität beginnen jedoch 50% der Patienten ihre Dialyse mit einem Überbrückungskatheter. Ursächlich ist hierfür meist, dass bei diesen Therapieentscheidungen, die vor dem Hintergrund akuter Ereignisse stattfinden, ungenügend Zeit für die operative Anlage und Reifung einer AV-Fistel zur Verfügung steht. Wenn bei der Anlage einer Fistel oder eines Grafts Komplikationen auftreten,

so wird sich für die Anlage eines getunnelten Katheters als permanenten Zugang entschieden. Die Prävalenzrate hierfür lag bei 11%.

3.2 Studiendesign

Die Überprüfung von Patienten des Dialysezentrums am Klinikum St. Georg auf MSSA- oder MRSA-Kolonisation findet auf unterschiedlichen Ebenen statt.

3.2.1 Klinikums-bezogenes Screening

Im Rahmen eines Klinik-weiten Indikationsscreeningprogramms wurden seit 1995 alle Patienten mit besonderer Risikokonstellation für MSSA- und MRSA-Kolonisation bei jeder Hospitalisierung auf MRSA gescreent. Zu diesen Risikopatienten gehören immunsupprimierte Patienten, Patienten, die aus anderen Kliniken zugewiesen wurden, Patienten aus Pflegeheimen, Dialysepatienten, Patienten mit positivem MRSA-Abstrich in der Vergangenheit sowie Vorhandensein von Wunden und Kathetern.

Das Screening wurde, unabhängig von den klinischen Symptomen, die zur Krankenhauseinweisung führten, durchgeführt.

3.2.2 Dialyse-bezogenes Screening

Für HD-Patienten gibt es am Klinikum St. Georg folgende zwei verschiedene Screeningverfahren: Einerseits erfolgte eine generelle klinikweite Screeninguntersuchung von Dialysepatienten. Andererseits fanden Querschnittsuntersuchung aller prevalenten HD-Patienten aus den Jahren 2000 bis 2002 und 2010 statt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die systematischen Untersuchungen von 2000 bis 2002 und 2010 ausgewertet. Dieser Arbeit liegt somit ein retrospektiver Ansatz zugrunde.

Insgesamt wurden 288 Patienten der ambulanten Dialysestation des Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) im Klinikum St. Georg in Leipzig untersucht. Von Dezember 2000 bis einschließlich Dezember 2002 wurde halbjährlich ein Abstrich von den Patienten genommen, sodass innerhalb dieses Zeitraums fünf Abstrichuntersuchungen erfolgten. Ende des Jahres 2010 wurde von jedem zu diesem Zeitpunkt mit HD behandelten Patienten jeweils ein Abstrich entnommen. Insgesamt wurden somit sechs Abstrichuntersuchungen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Abstriche, eingeteilt in MSSA-/MRSA-positive und MSSA-/MRSA-negative Gruppen, wurden tabellarisch (Excel-Datenbank) dokumentiert. Patienten, deren Abstrichergebnisse aus dem Zeitraum 2000 bis 2002 mindestens einmal MSSA-/MRSA-positiv waren, erhielten die Bezeichnung „positiv“. Wichtige Basisdaten sowie relevante Informationen für diese Untersuchung, die den elektronischen und Papier-gebundenen Patientenakten entnommen wurden, wurden ergänzt. Bei den Patientendaten handelt es sich um folgende: Name; Geschlecht; Alter; Leben im Pflegeheim; Erkrankung an Diabetes; Art des Dialysezugangs, unterteilt in Fistel, Katheter und Graft; Hospitalisierungsepisoden mit Hauptaugenmerk auf Zeitpunkte infektiöser Ereignisse sowie verantwortlicher Erreger; Art der Infektion, unterteilt in lokale Komplikation (eine lokale Infektion, die zum Verschluss des Dialysezugangs führte, ohne systemische Spätkomplikation), Bakteriämie ohne Sepsis und ausgeprägte Sepsis einschließlich SIRS-Kriterien. Zusätzlich wurden Informationen über folgende Endpunktdaten gesammelt: Zeitpunkt des Dialysebeginns und –endes; Todesursachen, unterteilt nach infektiöser, kardiovaskulärer, onkologischer, sonstiger sowie unklarer Natur.

Diese Daten wurden ebenso tabellarisch zusammengestellt.

Patienten, welche eine Nierentransplantation erhielten oder an ein anderes Dialysezentrum wechselten, wurden bis zum Zeitpunkt der Operation bzw. des Wechsels untersucht. Das Ende der Beobachtung wurde statistisch als „*lost of follow-up*“ gewertet.

3.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde seit dem Jahr 2000 am Klinikum St. Georg ein Screeningprogramm durchgeführt. Das Ziel der mikrobiologischen Untersuchung war der Nachweis von MSSA und MRSA. Als Untersuchungsmaterialien wurden Abstriche von Nasenvorhof und Rachen sowie inguinale Hautabstriche und, falls vorhanden, von Wunden entnommen und im Transportmedium (Amies) ins mikrobiologische Labor eingeschickt. Die Auswertung dieses Materials erfolgte im Zentrallabor des Klinikums St. Georg.

Der kulturelle Ansatz der Proben erfolgte auf Selektiv- und Anreicherungsmedien. Unterschieden werden hierbei folgende: Der Columbia-Blutagar mit CNA (heipha Diagnostika, Eppelheim, Deutschland) ist ein Selektivagar für die Anzucht von Staphylokokken und Streptokokken. Dieser Agar enthält die Antibiotika Colistin und Nalidixinsäure. Resistente Keime können unter diesen Bedingungen gut wachsen, während Mikrokokken, die meisten Enterobacteriaceae sowie andere gramnegative Bakterien in ihrem Wachstum gehemmt werden. 2010 wurde der Ansatz durch ein weiteres Selektivmedium ergänzt, welches ausschließlich für die Anzucht von MRSA geeignet ist. Hierbei handelt es sich um ein chromogenes Medium, chromID MRSA (bioMérieux, Nürtingen, Deutschland). Das Prinzip der selektiven Anzucht besteht auf einer Grünfärbung von α -Glucosidase produzierenden Bakterien. Durch Zusatz des Antibiotikums Cefoxitin werden die meisten, nicht zum Genus Staphylokokkus gehörenden Bakterien sowie Hefen selektiv gehemmt. Als weiteres Nährmedium wurde eine sog. Hirn-Herz-Bouillon (heipha Diagnostika) verwendet. Dabei handelt es sich um ein flüssiges Medium für die Anzüchtung anspruchsvoller aerober und anaerober Mikroorganismen. Dieses Medium dient zur Anreicherung von Bakterien, falls die Anzucht auf den festen Agarmedien nicht gelingt. Alle Nährböden wurden bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ für 18 bis 48 Stunden inkubiert¹.

Die folgende Tabelle zeigt, welche Schlussfolgerungen in Abhängigkeit von den Ergebnissen der einzelnen Kulturmedien gezogen werden können.

¹ Anwendungsprotokoll Firma heipha Diagnostika

Tab 3: Auswertung der Kulturmedien

Columbia-Blutagar mit CNA	Chromogenes Medium	Hirn-Herz-Bouillon	Schlussfolgerung
-	-	+	Ausimpfung Subkultur*
+	-	+	Verdacht auf MSSA
+	+	+	Verdacht auf MRSA + MSSA

+ = positives Ergebnis

- = negatives Ergebnis

Bei ausschließlichem Wachstum in der Hirn-Herz-Bouillon (siehe *) wurden diese Proben auf Columbia-Blutagar mit CNA und einem chromogenes Medium subkultiviert, um nochmals zu überprüfen, ob es zu einem bakteriellen Wachstum auf diesen Platten kommt mit dem Ziel eines Ausschlusses bzw. Nachweises von MRSA und MSSA.

Verdächtige Staphylokokken-Kolonien wurden einer weitergehenden Diagnostik unterzogen. Mittels Plasmakoagulasetest (Clumpingfaktor) erfolgte die Differenzierung in Koagulase-negative Staphylokokken und Koagulase-positive Staphylokokken.

Koagulase-positive Staphylokokken wurden anschließend mittels biochemischer Verfahren als *Staphylococcus aureus* identifiziert. Parallel erfolgte eine Resistenzbestimmung für eine gezielte Auswahl von Antibiotika, einschließlich des Oxacillins. Die Identifizierung und die Resistenzbestimmung wurden mittels eines VITEK 2 -Automaten (bioMérieux) unter Verwendung spezieller VITEK-Identifizierungs- und Resistenzbestimmungskarten durchgeführt. Verdächtige grüne Kolonien auf dem chromID-Agar wurden in einem Schnelltest (indirekter mecA- Test) auf die Anwesenheit des mecA-Gens, welches für die Resistenzmechanismen von MRSA kodiert, überprüft, d. h. es erfolgte eine Agglutination der Bakteriensuspension mit an Latexartikel gebundenes Penicillinbindeprotein 2a (PBP2a).

Oxacillinresistente und auf chromogenem Agar verdächtige Isolate wurden endgültig mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) durch Nachweis des mec-A-Gens und des *S. aureus*-Gens als MRSA bestätigt.

Für die PCR dienten die kultivierten Staphylokokken als Probenmaterial. Die PCR wurde mit dem hyplex StaphyloResist-Testsystem (Amplex Biosystems, Gießen, Deutschland) als Multiplex-PCR durchgeführt. Zuvor wurde die Probe vorbehandelt, um enthaltenes Zellmaterial aufzuschließen. Bei der Multiplex-PCR ist mithilfe von markierten Oligonukleotidprimern eine spezifische Amplifikation verschiedener Staphylokokken-DNA-Bereiche in einer einzigen PCR möglich. Es wurden auch spezifische Amplifikate des für die Oxacillinresistenz verantwortlichen *mecA*-Gens gebildet, sofern diese in der Probe vorhanden waren.

Die Amplifikation erfolgte mittels Spezies-spezifischer Gensonden für *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* und *mecA*. Ein MRSA-Verdacht bestand, wenn die *S. aureus*- und die *mecA*-Kavitäten eindeutig positiv und die beiden anderen Hybridisierungen negativ ausgefallen waren. Wenn *S. aureus*-DNA und das *mecA*-Gen nicht nachgewiesen wurden, konnte das Vorhandensein von MRSA mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Es kann jedoch niemals eine absolut sichere Aussage über die Präsenz von Staphylokokken im Probenmaterial getroffen werden. Das Ergebnis des hyplex-StaphyloResist-Systems ist maßgeblich abhängig von der Qualität und Quantität der DNA in der Probe. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt bei 4×10^3 KBE/ml (Kolonie bildende Einheiten). Ist diese Menge in der Probe nicht vorhanden oder beeinflussen inhibitorische Stoffe den Reaktionsverlauf, kann das Ergebnis falsch negativ ausfallen. Das Testsystem kann das Vorhandensein des *mecA*-Gens nachweisen, dies bedeutet jedoch nicht, dass das Gen tatsächlich auch exprimiert wird. Die untersuchten Keime besitzen aber das genetische Potenzial dazu. Es lassen sich auch keine Aussagen über die minimale Hemmkonzentration der Erreger gegenüber Methicillin treffen.

3.4 Vorgehen bei positiven Screening-Befunden

Patienten, die lediglich ein positives Screeningergebnis, aber keines der SIRS-Kriterien aufwiesen, wurden nicht antibiotisch behandelt. Traf jedoch bei einem Patienten mit einer Infektion des Gefäßzugangs mindestens ein positives SIRS-Kriterium zu, so erhielt er eine kalkulierte Therapie. Solange keine mikrobiologischen Ergebnisse vorlagen, wurde von einer gram-positiven Infektion ausgegangen. Der Patient erhielt täglich kontinuierlich acht Gramm (g) Flucloxacillin und 600 Milligramm

(mg) Rifampicin. Mithilfe dieser Therapie können auch Bakterien innerhalb eines Biofilms abgetötet werden. Die genannte Therapie wurde in den ersten drei bis fünf Tagen intravenös (i. v.) appliziert und anschließend, in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und dem Auftreten von systemischen Komplikationen, auf orale Gaben umgestellt. Im Durchschnitt betrug die Behandlungsdauer 10 Tage. Nach Erhalt eines mikrobiologischen Befundes, der das Vorliegen einer gram-positiven Infektion nicht bestätigte, erfolgte in Abhängigkeit von den Ergebnissen des AntibioGRAMMS eine Anpassung der antibiotischen Therapie.

3.5 Statistische Analysen

Die Angabe aller Daten der vorliegenden Arbeit erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder in Relation zu einer Bezugsgröße.

Kontinuierliche Variablen wurden in einem zweiseitigen T-Test verglichen. Der Vergleich diverser univariater Verteilungen (z. B.: MSSA-positiv oder -negativ) hinsichtlich der Häufigkeit ihrer Ausprägungskategorien (z. B.: Tod durch Infektion, ein kardiovaskuläres Ereignis, eine Tumorerkrankung, andere oder unbekannte Ursachen) erfolgte mittels χ^2 -Analyse.

Neben univariaten Datenanalysen nach Kaplan-Meier auf das Vorhandensein oder die Abwesenheit von mindestens einem positiven MSSA-Test in der entsprechenden Testperiode kamen Ereigniszeitanalysen zur Anwendung. Hierbei wurden der Tod oder eine Erstinfektion als Analysbedingungen gewählt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS®, Version 13. Im Speziellen wurden Überlebensfunktionen ermittelt und der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt des ersten Screenings bzw. der ersten Dialyse und dem Ende der Dialyse betrachtet.

Alle Ereignisse, die zu einem Abbruch der Beobachtung führten (Transplantation, Wechsel in eine andere HD-Einheit, Wiedererlangen der lebenserhaltenden Nierenfunktion, Ende des Beobachtungszeitraums Ende 2010), mit Ausnahme von Endpunkten, wurden zensiert und für die Survival-Analyse auf 10 Jahre definiert. Neben den im Fokus stehenden Einflüssen auf die Mortalität oder die Zeit bis zur Erstinfektion gibt es weitere, für diese Arbeit unrelevante, Einflussgrößen. Um den Einfluss dieser Kovariablen auf die Endpunkte beschreiben und anschließend ausgleichen zu können, wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Hierzu

wurden zunächst die Kovariablen mittels eines unabhängigen vollständigen Modells in mehreren Schritten untersucht. Kovariablen mit signifikanter Verbindung aus dem ersten Schritt wurden anschließend einer vorwärtsgerichteten bedingten schrittweisen Regressionsanalyse unterzogen. Diejenigen Kovariablen, die in diesem zweiten Vergleich in der Regressionsgleichung verblieben, wurden als signifikant betrachtet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Anthropometrische und epidemiologische Daten

Die Charakterisierung der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die Patientenpopulation wurde hierfür anhand ihres MSSA-Kolonisationsstatus in zwei Gruppen geteilt. Der eine Patientenanteil hatte immer negative MSSA-Abstrichergebnisse. Der zweite Teil hatte mindestens ein positives MSSA-Screeningergebnis.

Im Durchschnitt waren die Patienten Mitte 60 Jahre alt und benötigten zum Zeitpunkt des Eintritts in diese Screeninguntersuchung seit mehr als einem Jahr eine Dialysetherapie.

Tab 4: Anthropometrische und epidemiologische Charakterisierung der einbezogenen Patienten

	MSSA alles negativ N = 68 (43,6%)	MSSA mind. 1 positiv N = 88 (56,4%)
Alter (Jahre)	66.3 ± 13.1	63.9 ± 15.7
Dialysevorlaufzeit vor Test (Jahre)	1.30 ± 0.28	1.17 ± 0.20
Anteil an Männern (%)	47	56 ⁺
Anteil an Diabetikern (%)	34	47 [*]
Anteil an Pflegeheimbewohnern (%)	16	15
Anteil an orthotopen Fisteln zum Ereigniszeitpunkt (%)	75	66

*p=0.051, ⁺p=0.056

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit keinem und mindestens einem positiven MSSA-Abstrich-Ergebnis. Assoziationstrends wurden dahingehend festgestellt, dass Diabetiker und Männer häufiger mit MSSA kolonisiert waren. Patienten mit orthotopen Fisteln als Dialysezugang waren seltener mit MSSA besiedelt. Bei Pflegeheimbewohnern kommt MSSA offensichtlich nicht häufiger vor.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurden das Alter, die Zeit an der Dialyse vor Beginn des Screenings und die Diabeteserkrankung der Probanden einer mehrdimensionalen Regressionsanalyse unterzogen, um deren Einfluss auf das Mortalitätsrisiko beschreiben zu können.

MSSA-Test-Status, das Vorhandensein eines Nicht-Fistel-Zugangs, Geschlecht und Pflegeheimbewohnerstatus trugen in den Cox-Multivarianzmodellen nicht zur Signifikanz des Modells bei.

4.2 Ergebnisse des MSSA- und MRSA-Screenings

Im Zeitraum von 2000 bis 2002 wurden in der Ambulanz für chronische HD-Therapie des Klinikums St. Georg insgesamt 169 Patienten behandelt. Von diesen 169 Patienten wurden 156 Patienten für diese Analyse rekrutiert. Von jedem Patienten wurden in der Regel drei Abstriche entnommen. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 429 Patientenproben gesammelt werden. Von den 429 Proben waren 169 MSSA-positiv (Proben-positiv-Rate: 39%). Diese 169 positiven MSSA-Proben stammten von insgesamt 88 Patienten (Patienten-positiv-Rate: 56%, wenn mindestens zwei Proben oder 37%, wenn nur die erste Probe berücksichtigt wurde).

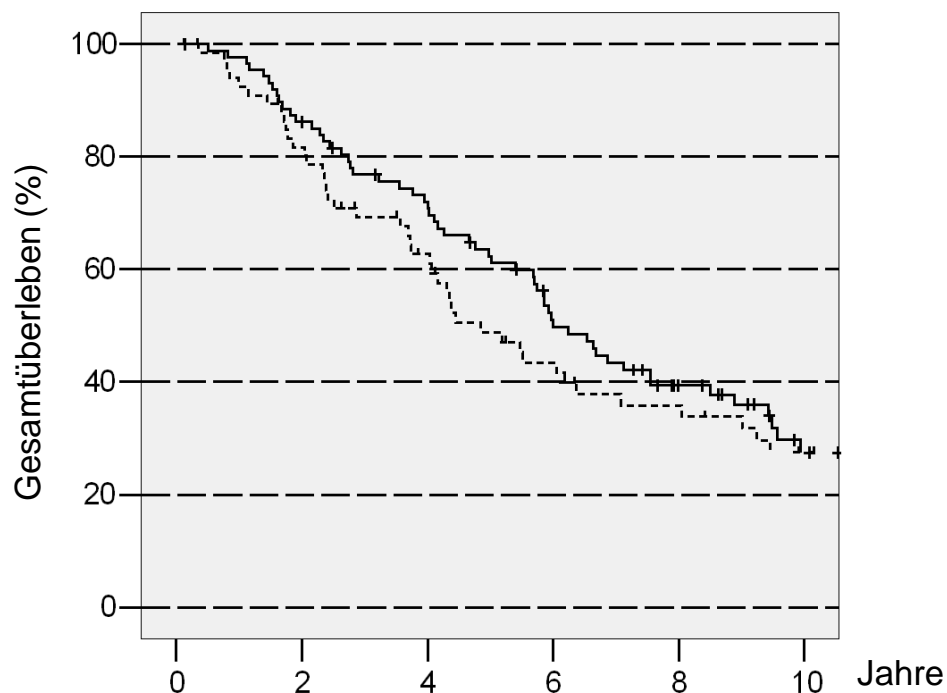
Im Jahr 2010 konnte von 141 Patienten je ein Abstrich gewonnen werden, der auf das Vorhandensein von MSSA und MRSA untersucht wurde. Hierbei zeigten 48 Proben ein positives MSSA-Ergebnis (Patienten- = Proben-positiv-Rate (eine positive Probe) 34%).

Von den 156 Patienten aus dem Beobachtungszeitraum 2000 bis 2002 konnten 22 Patienten im Jahr 2010 nochmals auf eine Besiedlung mit MSSA und MRSA untersucht werden. Von diesen 22 Patienten hatten sechs Patienten ein positives MSSA-Screeningergebnis, wovon fünf Patienten bereits im ersten Beobachtungszeitraum MSSA-positiv waren und ein Patient zunächst MSSA-negativ war. 16 der 22 Patienten hatten ein negatives MSSA-Screeningergebnis, wovon sechs Patienten im ersten Beobachtungszeitraum MSSA-positiv waren und 10 Patienten schon damals MSSA-negativ waren. Zusammenfassend ist zu bemerken, dass sich ein Patient von 22 Patienten (4,5%) in einem Zeitraum von rund zehn Jahren eine Besiedlung mit MSSA zuzog, während bei sechs Patienten (27,3%) die Besiedlung mit MSSA verschwand.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es nicht, wie ursprünglich angedacht, Untersuchungen über die Morbidität und Mortalität bei Besiedlung bzw. Infektion mit MRSA durchzuführen. Ursächlich dafür ist, dass lediglich ein Patient ein positives MRSA-Testergebnis hatte. Es wurde versucht, mit MRSA besiedelte HD-Patienten aus einem Pool von Krankenhausaufnahmen zu rekrutieren. Mit den Abstrichen dieser Patienten wurden MRSA-Screeningtests mittels Kultur (n=218) und PCR (n=119) durchgeführt. Dieser eine MRSA-positive Patient wurde aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stationär behandelt und erwarb dabei die Besiedlung mit MRSA. Der Patient erhielt einen femoro-poplitealen Graft sowie einen Venenbypass zur Verbesserung der Extremitätenperfusion. Die MRSA-Kolonisation wurde mittels lokal antiseptischer Desinfektion behandelt. Nach acht Monaten war die Besiedlung mit MRSA erfolgreich eliminiert.

4.2.1 Mortalität bei MSSA-Besiedlung

Unter Berücksichtigung aller Testergebnisse im Zeitraum von 2000 bis 2010 konnte kein signifikanter Einfluss des MSSA-Status auf das Überleben während des 10-Jahres-Verlaufes festgestellt werden. Abbildung 1 belegt dies graphisch. Für die Untersuchung wurde ein Log-Rank-Test mit Freiheitsgrad 1 und alpha 5 % angewandt (LogRank 0,5). Die Untersuchung auf eine mögliche Signifikanzsteigerung durch Verwendung der Anzahl der positiven MSSA-Proben oder die Nutzung des Datums der mikrobiologischen Testung anstelle des Zeitpunktes Dialysebeginnes brachte keine anderen Erkenntnisse (LogRank 4,3). Auf die graphische Darstellung der Ergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet.



MSSA negativ gestrichelte Linie	68	52	36	23	17	11
mind. 1 MSSA positiv durchgezogene Linie	88	73	59	39	24	11

Abb. 1: Gesamtpatientenüberleben in Abhängigkeit vom MSSA-Status von 2000 bis 2002 mit Darstellung der Patienten unter Beobachtung (alle Tests)

MSSA-positive und -negative Patienten unterscheiden sich nicht bezüglich der zum Tode führenden Ursachen. Tabelle 5 veranschaulicht die Verteilung der Todesursachen.

Tab 5: Todesursachen

	MSSA alle negativ N = 68 (%)	MSSA mind. 1 positiv N = 88 (%)
Infektiös	7 (53.8)	6 (46.2)
Kardiovaskulär	13 (41.9)	18 (58.1)
Tumor	5 (41.7)	7 (58.3)
Andere	4 (40)	6 (60)
Unbekannt	16 (43.2)	21 (56.8)
Gesamt	45 (43.7)	58 (56.3)

4.2.2 Morbidität bei MSSA-Besiedlung

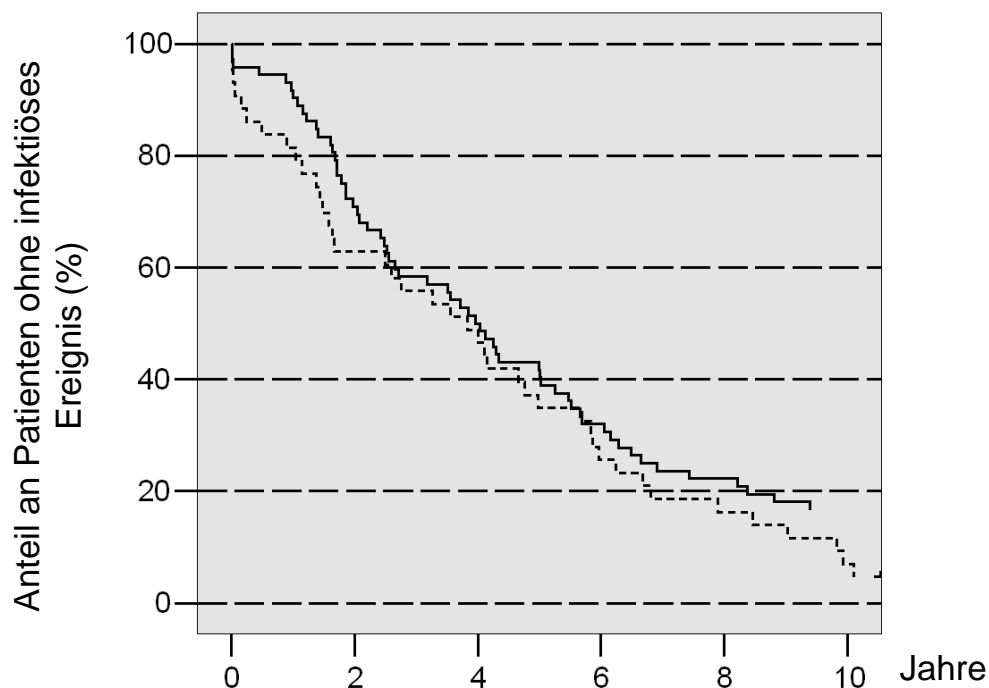
Von den 156 in diese Analyse eingeschlossenen Patienten hatten 144 Patienten mindestens ein infektiöses Ereignis. Somit hatte fast jeder Patient mindestens eine infektiöse Episode. Im 10-Jahresverlauf wurden 268 infektiöse Ereignisse registriert (144 Erst-Ereignisse, 59 Zweit-, 41 Dritt-, 24 Viert-Ereignisse). Die Häufigkeit einmaliger Ereignisse ist in Tabelle 6 dargestellt.

In den ersten sechs Jahren dieser Analyse konnten etwas weniger infektiöse Ereignisse in der MSSA-negativen Gruppe verglichen mit der MSSA-positiven Gruppe registriert werden. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Verbindung zwischen einer Kolonisation mit MSSA und der Zeit bis zur Infektion festgestellt werden (Abb. 2). Ebenso konnte keine statistisch signifikante Verbindung zwischen einer Kolonisation mit MSSA und den drei Arten infektiöser Ereignisse (lokal, Bakteriämie oder Sepsis) festgestellt werden. Auf die Darstellung dieser Daten wird an dieser Stelle verzichtet.

Folgende Bakterien befanden sich neben Staphylokokken in den Abstrichen der Patienten dieser Analyse: Escherichia coli (n = 2), Enterokokkus faecalis (n = 1), Enterokokkus faecium (n = 1), Enterokokkusspezien, die nicht genauer spezifiziert wurden (n = 3), Pneumokokkus (n = 3), Pseudomonas (n = 1), Salmonellen (n = 2) und Streptokokken (n = 2).

Tab 6: Häufigkeiten des ersten infektiösen Ereignisses

	MSSA alle negativ N = 68 (%)	MSSA mind. 1 positiv N = 88 (%)
Lokal	23 (37.7)	38 (62.3)
Bakteriämie, keine Sepsis	3 (50)	3 (50)
Sepsis	9 (39.1)	14 (60.9)
Nicht klassifizierbar	26 (48.1)	28 (51.9)
Gesamt	61 (42.4)	83 (57.6)



MSSA negativ gestrichelte Linie	68	37	23	14	11	10
mind. 1 MSSA positiv durchgezogene Linie	88	51	32	28	14	4

Abb. 2: Verhältnis von Patienten ohne infektiöses Ereignis in Anlehnung an den MSSA-Status von 2000 bis 2002 mit Darstellung der Patienten unter Beobachtung (alle Tests)

4.3 Behandlungsablauf bei Katheter-assoziierten Infektionen

Als Beispiel sei das klinische Outcome nach der Behandlung von 32 katheterassoziierten Infektionen zwischen 2004 und 2008 angeführt. MRSA wurde nie als Ursache für die stattgehabten Infektionen identifiziert. Die Patienten wurden entweder mit Flucloxacillin und Rifampicin oder durch Gabe von Linezolid oder Vancomycin behandelt. Die Therapieversuche mit Linezolid und Vancomycin wurden später in der oben bereits erwähnten multizentrischen Studie von Wilcox et al. genauer untersucht (94). Die Infektionen konnten in allen Fällen erfolgreich behandelt werden. Rezidive traten nicht auf.

5 DISKUSSION

Diese prospektive Analyse liefert unter anderem Ergebnisse zur Frage, inwieweit MSSA die Morbidität und Mortalität von HD-Patienten beeinflusst. MSSA-Kolonisation wurde häufig nachgewiesen. Sie ist jedoch nicht mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität assoziiert. Darüber hinaus reduzierte sich die MSSA-Kolonisation innerhalb der 10 Jahre und es gab mehr Patienten, die MSSA eliminierten, als solche, die sich mit MSSA infizierten. Die Tatsache, dass neu aufgetretene MSSA-Kolonisationen im Rahmen dieser Analyse nicht detektiert werden konnten, ist als Hauptschwäche dieser Arbeit zu werten. Somit gelang es nicht, zwischen MSSA-Stämmen während der Infektion und MSSA-Stämmen, mit denen die Patienten bereits vor der Infektion besiedelt waren, zu unterscheiden. In einer Studie von von Eiff et al. konnte diese Idee aufgegriffen werden. Es wurden 1278 mit MSSA kolonisierte Patienten untersucht, wovon 14 Patienten eine MSSA-Bakteriämie entwickelten. Von allen Isolaten aus der Nase waren 86% identische Klone der Erreger, die im Blut gefunden wurden. Somit stammten 86% der Erreger im Blut aus der eigenen Flora (63). Diese Studie wurde in einer Durchschnitts-Krankenhauspopulation durchgeführt. Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten HD-Patienten standen keine Daten der MSSA-Genotypisierung zur Verfügung. Der Vorteil dieser Studie ist, dass Morbidität und Mortalität direkt mit MSSA-positiver und –negativer Kolonisierung verglichen werden konnte. Darüber hinaus wurden andere Variablen mit bekannten Auswirkungen auf die Mortalität (Diabetesstatus, Alter, bisherige Zeit unter Dialysetherapie) in Verbindung zur Mortalität gesetzt. Auch die Ergebnisse eines mehrdimensionalen Abgleichs diese Variablen änderten nichts an der nicht bestehenden Verbindung zwischen MSSA und Mortalität. Es konnte keine Verbindung zwischen MSSA-Kolonisationsstatus und Morbidität oder Mortalität festgestellt werden. Es wurde somit indirekte Evidenz gegen Eradikationsversuche bei HD-Patienten mit MSSA-Kolonisation nachgewiesen.

Das Hauptergebnis dieser Analyse zeigt, dass im Gegensatz zur bekannten Literatur in dem betrachteten Dialysezentrum fast keine MRSA-Kolonisationen vorlagen. Die einzige Erklärung für dieses Ergebnis scheint zu sein, dass unter Verwendung des vorgestellten Antibiotikaregimes ohne Verwendung von Vancomycin MRSA-Infektionen weitgehend ausbleiben.

Weiterhin kann vermutet werden, dass für den geringen Anteil an Patienten mit MRSA-Besiedlung im Rahmen dieser Studie das seit 1995 bestehende, bei Aufnahme ins Krankenhaus, routinemäßig durchgeführte Screeningprogramm sowie die sich daran anschließende Isolation des Patienten und Behandlung im Falle einer Besiedlung mit MRSA ursächlich sind.

Dieses Ergebnis steht in deutlichem Gegensatz zur verfügbaren Literatur, welche MRSA-Kolonisations-Raten zwischen 10 und 22% angeben (28, 35, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102). Daher entsteht die Frage nach der Sensitivität der angewendeten Tests. Mithilfe eines krankenhausesweiten MRSA-Screening-Programms am Klinikum St. Georg wurden Patienten auf eine Besiedlung mit MRSA untersucht. Die MRSA-Kolonisations-Rate konnte von 15% im Jahr 2000 auf 4% im Jahr 2010 reduziert werden. Im Jahr 2010 wurden hierfür 9087 Screeningproben untersucht.

Die Validierung der von uns verwendeten Screeningtests erfolgte auf zwei Ebenen. Wir verwenden Standards entsprechend der Herstellerrichtlinien und werden durch ein externes Labor-Qualitäts-Überwachungs-Management überprüft. Die Screeningmethodik wurde als effektiv befunden. Somit ist das Ergebnis, dass nahezu kein HD-Patient mit MRSA besiedelt ist, von der methodischen Seite gesehen als realistisch einzustufen.

Diese beachtenswerte Beobachtung verglichen mit Daten aus der Literatur (28, 35, 97, 98, 99, 100, 101, 102) verlangt weitere Aufklärung.

Eine hypothetische Möglichkeit der Resistenzentwicklung stellt die Aufnahme tierischer resistenter Stämme dar. Geflügel oder Schweine erwerben das Gen für Vancomycinresistenz wahrscheinlich von Erdbodenbakterien über bakterielle Zwischenwirte unter dem Selektionsdruck von Futterzusätzen. Eine Häufung von VRE-Stämmen findet sich unter anderem in universitären Zentren der medizinischen Maximalversorgung (103).

Die geringe Zahl der zur Verfügung stehenden Antibiotikaklassen bei einigen Erregergruppen stellt einen weiteren Ansatz der Resistenzentwicklung dar. Es kommt zum frühen therapeutischen Einsatz einiger Antibiotika. Das Resultat ist unter anderem eine frühe Gabe von Vancomycin gegen Staphylokokken und Enterokokken. So werden in der Herzchirurgie Glykopeptide bereits zur perioperativen Prophylaxe gegeben (103).

Ein Bericht über einen Patienten mit Vancomycin-resistentem *S. aureus* (VRSA) beschreibt eine weitere Möglichkeit der Resistenzentwicklung. Aus dem Bericht geht

hervor, dass der Patienten vor dem Nachweis dieses Erregers lange Zeit mit Vancomycin therapiert wurde und dass bei dem Patienten vorher bereits MRSA und VRE in einer Wunde nachgewiesen wurden. Die Übertragung des vanA-Gens der Enterokokken, welches Glykopeptid-Resistenz kodiert, auf den MRSA-Stamm führte in vivo zu einer Entwicklung von VRSA. Dieses Beispiel zeigt die Fähigkeit von Mikroorganismen zum speziesübergreifenden Austausch genetischer Informationen, um ein Überleben der Population zu sichern (103).

Ob MRSA-Infektionen verstärkt unter Vancomycintherapie auftreten, bleibt Gegenstand von Debatten. Die hier gezeigten Daten unterstützen diese Argumentation. Diese Studie gibt Hinweise für eine epidemiologische Evidenz zu einem reduzierten Gebrauch von Vancomycin bei bis dahin MRSA-negativen HD-Patienten.

MRSA-Besiedlung ist ein Problem mit schweren medizinischer Komplikationen. Angesichts dessen, dass MRSA in der hier untersuchten Population von Patienten mit Nierenersatztherapie „eliminiert“ wurde und dass MRSA bei bis zu 22% der Patienten anderer HD-Populationen gefunden wurde (104), konnten die Risikofaktoren für Mortalität in der hier untersuchten Population erheblich reduziert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte während des Zeitraums von 10 Jahren durch Schutz von jährlich 30 Patienten vor MRSA-Kolonisation, welche immerhin das Mortalitätsrisiko zu verdoppeln vermag, ca. 60 Todesfälle durch MRSA vermieden werden konnten. Ursprünglich war es im Rahmen dieser Arbeit angedacht, Aussagen zum Einfluss von MRSA auf die Morbidität und Mortalität von HD-Patienten zu treffen. Mit nur einem positiven MRSA-Abstrichergebnis können dazu jedoch keine Ergebnisse geliefert werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese Studie die weit verbreitete Annahme, dass Dialysezentren als epidemiologischer Fokus in der Übertragung von MRSA zu sehen sind, nicht bestätigen kann. Es kann vermutet werden, dass das verwendete Antibiotikaregime mit der Vermeidung von Vancomycin dazu beiträgt. Bei Infektionen sollten bestimmte Standards von Antibiotikaregimen befolgt werden. MSSA-Kolonisation erhöht nicht das Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko für HD-Patienten und stellt somit kein sonderliches Risiko für diese Patienten dar.

6 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

„Mortalität und Morbidität von chronischen Dialysepatienten bei Besiedlung mit Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* sowie Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*“

eingereicht von Susanne Weiß

angefertigt am KfH-Dialysezentrum Leipzig im Klinikum St. Georg

betreut von Prof. Dr. med. Joachim Beige und
Prof. Dr. med. Tom H. Lindner

eingereicht im März 2015

Systemische Infektionen mit *S. aureus* (MSSA und MRSA) und Infektionen des Gefäßzugangs bei HD-Patienten sind eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in dieser speziellen Population. Infektionsrisikos stellen die zunehmende Verwendung von Fremdkörpern, wie Katheter und Graft als Gefäßzugänge, sowie die intensivmedizinische Behandlung bei älteren und multimorbiden Patienten dar. Unter den bakteriell bedingten Infektionen bleiben Staphylokokken der am häufigsten nachgewiesene Stamm. Mit dem zunehmenden Gebrauch von Vancomycin zur Behandlung von MSSA-Infektionen hat das Vorkommen von MRSA zugenommen. Dies macht die Entwicklung von alternativen Antibiotikaregimen nötig, die eine Selektion von MRSA-Spezies verhindern. Unter dieser Überlegung wurde auf die Behandlung mit Vancomycin bei Zugangsbezogenen Infektionen verzichtet. Es wurde im Jahr 2000 durch ein Standardregime bestehend aus Flucloxacillin und Rifampicin ersetzt. Mithilfe eines Screeningprogramms wurde nach MSSA- (n=88) und MRSA- (n=1) Kolonisationen

gesucht. Dies gelang mit Hilfe von Querschnitts-Screenings und Indikations-Screeninguntersuchungen bei Aufnahme über den Zeitraum von 2000 bis 2010. Eine Besiedlung mit MRSA wurde bei nur einem Patienten während des 10-Jahres-Screenings registriert. Die gefundenen MSSA-Kolonisationen bei HD-Patienten beeinflussten die Morbidität und Mortalität nicht. Die Anzahl an HD-Patienten mit MSSA-Kolonisation nahm während des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren ab. Behandlungen mit dem Vancomycin-freien Regime waren generell erfolgreich und resultierten in einem Rückgang der klinischen und laborativen Infektionsmarker und/oder negativen Blutkulturen.

Es konnte gezeigt werden, dass mit dem Gebrauch von vancomycinfreien Antibiotikaregimen ein erfolgreiches Management von Staphylokokkus-assoziierten Zugangsinfektionen bei HD-Patienten möglich ist.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Frank Potthoff. MNC Jahresbericht 2012 [online]. Verfügbar unter:
http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3495/2013-07-18_MNC-Jahresbericht-2012_mEinleitung.pdf
2. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report [online]. Verfügbar unter: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch1_13.pdf
3. U. Frei, H.-J. Schober-Halstenberg. Nierenersatztherapie in Deutschland [online]. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006|2007, 2008. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf
4. Nassar GM, et al. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):1-13
5. Danese, MD, et al. Mortality differences among organisms causing septicaemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10:56-62
6. Bloembergen WE, et al. Epidemiological perspective on infections in chronic dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 1996 Jul;3(3):201-7
7. Lionel U Mailloux und William L Henrich. Patient survival and maintenance dialysis, 2014.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2005 - 2014. Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2012 [online]. Verfügbar unter:
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx

9. Zacharioudakis IM, et al. Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep;25(9):2131-41.
10. Bonomini M, et al. Zinc and cell-mediated immunity in chronic uremia. Nephron. 1993;65(1):1-4.
11. Vandecasteele SJ, et al. Staphylococcus aureus infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Aug;4(8):1388-400. Epub 2009 Jul 9.
12. United States Renal Data System (USRDS). Incident and Prevalent counts by quarter [online]. Verfügbar unter: <http://www.usrds.org/qtr/default.aspx>
13. Lai CF, et al. Nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus is associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;6(1):167-74. Epub 2010 Oct 14.
14. Lee, T, et al. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. Am J Kidney Dis. 2005 Sep;46(3):501-8.
15. Lemaire, Xavier, et al. Analysis of Risk Factors for Catheter-Related Bacteremia in 2000 Permanent Dual Catheters for Hemodialysis. Blood Purif. 2009;28(1):21-8. Epub 2009 Mar 27.
16. Saeed A. et al. A prospective study of hemodialysis access-related bacterial infections. J Infect Chemother. 2002 Sep;8(3):242-6.
17. Cohen J, et al. Infection and immunosuppression. A study of the infective complications of 75 patients with immunologically-mediated disease. Q J Med. 1982;51(201):1-15

18. Boelaert JR, et al. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(2):130-4.
19. Tanriover B, et al. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int*. 2000 May;57(5):2151-5.
20. Mylotte JM, Tayara A Staphylococcus aureus bacteremia: Predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 31: 1170–1174, 2000
21. Romero-Vivas J, et al. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 21: 1417–1423, 1995
22. Chang FY et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: Incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 82: 322–332, 2003
23. Fowler VG Jr. et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med* 163: 2066–2072, 2003
24. Sanavi S. et al. Catheter associated infections in hemodialysis patients. *Saudi J kidney Dis Transpl*. 2007 Mar;18(1):43-6.
25. Hoen B, et al. EPIBACDIAL: A multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 869–876, 1998
26. Fluck R, et al. The UK Vascular Access Survey: Follow-up data and repeat survey (chapter 5). *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug;22 Suppl 7:vii51-7. Epub 2007 Jul 17.
27. Quarles LD, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1985 Dec;6(6):412-9.

28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Mar 9;56(9):197-9.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Active Bacterial Core Surveillance Report: Emerging Infections Program Network, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, 2011. <http://www.cdc.gov/abcs/reports/finding/survreports/mrsa11.pdf>.
30. Mylotte JM et al. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Department of Medicine, State University of New York at Buffalo. 1987 Sep-Oct;9(5):891-907
31. Cosgrove SE, et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Feb;26(2):166-74
32. Sinangil A, et al. Effects of infectious complications on patients' survival in peritoneal dialysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Apr;17(8):1064-72.
33. Wu HS, et al. Comparison between patients under hemodialysis with community-onset bacteremia caused by community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013 Apr; 46(2):96-103.
34. Fitzgerald SF, et al. A 12-Year review of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in hemodialysis patients: more work to be done. *J Hosp Infect.* 2011 Nov;79(3):218-21.
35. Grothe C, da Silva Belasco AG, et al. Incidence of bloodstream infection among patients on hemodialysis by central venous catheter. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2010 Jan-Feb; 18(1):73-80

36. Grothe C, Belasco A, et al. Lethality of endocarditis due to *S. aureus* among patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2009 Nov-Dec;36(6):613-9, 632.
37. Li Y, et al. Outcomes of *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):428-34.
38. Kamalakannan D, et al. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):2081-6.
39. Greiner W, et al. Clinical outcome and costs of nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in haemodialysis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Mar;13(3):264-8.
40. Troidle L, et al. Complications associated with the development of bacteremia with *Staphylococcus aureus*. *Hemodial Int*. 2007; Jan;11(1):72-5
41. Johnson LB, Venugopal AA, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among patients with end-stage renal disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Oct;27(10):1057-62. Epub 2006 Sep 18.
42. Inrig JK, et al. Relationship between clinical outcomes and vascular access type among hemodialysis patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May; 1(3):518-24. Epub 2006 Mar 22.
43. Nissenson AR, et al. Clinical and economic outcomes of *Staphylococcus aureus* septicemia in ESRD patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):301-8.
44. Engemann JJ, et al. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Jun;26(6):534-9.

45. Reed SD, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Feb;26(2):175-83.
46. Lee SC, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections to central venous catheters for hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Aug; 25(8):678-84
47. Chang CF et al. Infective endocarditis in maintenance hemodialysis patients: fifteen years' experience in one medical center. *J Nephrol.* 2004 Mar-Apr;17(2):228-35.
48. Selvey LA, et al. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Oct;21(10):645-8.
49. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachweis der Sepsis
50. Tadayuki Iwase et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization, *nature*, 2009.
51. Allon M, et al. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5):779-91.
52. Bhakdi S., Hahn H., Miksits K.: Infektion In Hahn H., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F., Suerbaum S.: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* Springer-Verlag, 2009, ISBN 978-3-540-46359-7, Seite = 23
53. Schottmüller H: *Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin.* Band 31, 1914, S. 257–280

54. Schuster H. P., Müller-Werdan U.: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: K. Werdan, H. P. Schuster (Hrsg.): Sepsis und MODS. Verlag Springer, 2005, ISBN 978-3-540-00004-4, Seite=4
55. Bone R. C., Balk R. A. u.a.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In: Chest. Band 101, Nummer 6, Juni 1992, S. 1644–1655, ISSN 0012-3692. PMID 1303622
56. Uhrig A., Suttorp N.: Sepsis und septischer Schock In Dietel M., Suttorp N., Zeitz M.(Hrsg.): Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag, 2012, ISBN 978-3-940615-20-6, Seite = 2404
57. Wilhelm Gemoll: Griechisch-Deutsches Schul- und Handwörterbuch. München/Wien 1965
58. Hauck Christof R., Franziska Agerer, Petra Muenzner, Tim Schmitter: Cellular adhesion molecules as targets for bacterial infection. In: European Journal of Cell Biology. 3-4, Nr. 85, 2006, S. 235-242, doi:10.1016/j.ejcb.2005.08.00
59. Gatermann S., Miksits K.: Staphylokokken In Hahn H., Kaufmann S. H. E., Schulz T. F., Suerbaum S.: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer-Verlag, 2009, ISBN 978-3-540-46359-7, Seite = 192-199
60. Roux X, et al. Necrotizing pneumonia with Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: An underestimated gravity? Eur J Intern Med. 2012 Jul;23(5):e128-9. epub 2012 Apr 29.
61. Costerton JW, et al. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999 May 21;284(5418):1318-22.

62. VandenBergh MF, et al. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. *J Clin Microbiol.* 1999 Oct;37(10):3133-40.
63. von Eiff C, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):11-6.
64. Muto CA, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 May;24(5):362-86.
65. Liu KD, Chertow GM: Dialyse zur Behandlung des Nierenversagens. In: Dietel M., Suttrop N., Zeitz M. (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*, Band 3, 18. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, 2012, ISBN 978-3-940615-20-6, Seite 2509-2515
66. Thumfart J, et al. Intensified hemodialysis in adults, and in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(14):237-43. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0237
67. Burchardi H.: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren – Bericht aus dem Expertenforum 1995 der Ständigen Kommission „Intensivmedizin“ der DGAI. In: Wanner Ch., Riegel W. (Hrsg.): *Kontinuierliche Eliminationsverfahren in der Intensivmedizin und Nephrologie*. Verlag Pabst, 1997, ISBN 3-931660-53-2, Seite 41-44
68. Wolfe RA, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
69. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Nierentransplantation, Ergebnisse [online]. Verfügbar unter: www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html

70. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz. Nephro Script Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie [online]. ZUGANGSARTEN UND EPIDEMIOLOGIE Der Dialysezugang, 2007. Verfügbar unter: http://www.niere-hochdruck.at/fileadmin/NephroScript/2007/NS_1_07.pdf
71. Miller PE, et al. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Jul;56(1):275-80.
72. Galanopoulos G Infectious complications of prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis: prevention is better than cure. *Ren Fail.* 2014 May;36(4):658-60
73. Fitzgibbons LN, et al. Management of gram-positive coccal bacteremia and hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Apr;57(4):624-40.
74. Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1-45.
75. Tordoir J, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22 Suppl 2:ii88-117.
76. Metallidis S, et al. Comparative in vitro activity of linezolid and five other antimicrobials against nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Chemother.* 2003 Oct;15(5):442-8.
77. Baddour MM, et al. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006 Dec 2;5:30.

78. P  ch  re JC. Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci infections: the role of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Sep;44 Suppl A:11-8.
79. Sader HS, et al. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis.* 2007 Apr 18;7:29.
80. Hermsen ED, et al. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jan;9(1):9-14.
81. Vandecasteele SJ, et al. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010 May;77(9):760-4. Epub 2010 Feb 24.
82. Vandecasteele SJ, et al. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 15;53(2):124-9.
83. Hidayat LK, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 23;166(19):2138-44.
84. Rybak MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2009 Nov;29(11):1275-9.
85. Hsueh PR, et al. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jul;26(1):43-9.

86. McDonald LC, et al. Vancomycin intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*. What the nephrologist needs to know. *Nephrol News Issues*. 2004 Oct;18(11):63-4, 66-7, 71-2 passim.
87. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug;22(4):352-8.
88. Jones RN. Key considerations in the treatment of complicated staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Mar;14 Suppl 2:3-9.
89. Wibbenmeyer L, et al. Risk factors for acquiring vancomycin-resistant *Enterococcus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burn surgery step-down unit. *J Burn Care Res*. 2010 Mar-Apr;31(2):269-79.
90. Noskin GA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: emerging problems and new prospects for management. *Ann Acad Med Singapore*. 2001 May;30(3):320-31.
91. Tang HJ, et al. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov;57(11):5717-20.
92. Rahman M, et al. Characterization of induced *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-26 and its anti-biofilm activity with rifampicin. *Biofouling*. 2011 Nov;27(10):1087-93.
93. Mihailescu R, et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant *staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;58(5):2547-53.

94. Wilcox MH, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 15;48(2):203-12
95. Vanholder R, et al. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1753-6. Epub 2010 Apr 19.
96. Schmid H, et al. Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. *BMC Nephrol*. 2013 Apr 23
97. Brugnaro P, et al. Clustering and risk factors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in two Italian long-term care facilities. *Infection*. 2009 Jun;37(3):216-21. Epub 2008 Dec 9.
98. Lederer SR, et al. Nasal carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. *Eur J Med Res*. 2007 Jul 26;12(7):284-8.
99. Saxena AK, et al. Advancing age and the risk of nasal carriage of Staphylococcus aureus among patients on long-term hospital-based hemodialysis. *Ann Saudi Med*. 2004 Sep-Oct;24(5):337-42.
100. Saxena AK, et al. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. *Ren Fail*. 2002 Nov;24(6):763-77.
101. Simor AE, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection in Canada: National Surveillance and Changing Epidemiology, 1995-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):348-56.

102. Lentino JR et al. Staphylococcus aureus and other bacteremias in hemodialysis patients: antibiotic therapy and surgical removal of access site. Infection. 2000 Nov-Dec;28(6):355-60.

103. Heinzmann W., Heinzmann P.: Vademecum Infektiologie 2011/2012 Infektionen in der Intensivmedizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2011, ISBN 978-3-941468-45-0, Seite = 208-209

104. Johnson LB, Jose J, et al. Prevalence of colonization with community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus among end-stage renal disease patient and healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Jan;30(1):4-8

8 ANLAGEN

***Staphylococcus* colonization, mortality and morbidity in hemodialysis patients: 10 years of observation**

Thomas Grünewald^{a,1}, Margareta Lindner^{c,1}, Susanne Weiß^b, Iris Ruf^b, Till Treutler^a, Bernhard Ruf^a,

Joachim Beige^{a, b}.

- a. Department of Infectious Diseases and Nephrology, Hospital St. Georg, Leipzig, Germany
- b. Kuratorium for Dialysis and Transplantation (KfH) Renal Unit, Hospital St. Georg, Leipzig, Germany
- c. Department of Laboratory Medicine and Microbiology, Hospital St. Georg, Leipzig, Germany

Received 23 May 2012

Revised 21 January 2013

Accepted 16 February 2013

Available online 7 March 2013

Abstract

Colonization with Staphylococci is widely distributed among patients with end-stage renal disease who are receiving hemodialysis (HD). In addition to more intensive care and use of artificial devices, the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization and infection has increased. Such colonization has recently been associated with a more than doubled mortality rate in HD patients. However, it is not clear whether the (presumably increasing) incidence of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) colonization is associated with MRSA and/or morbidity and mortality. We therefore established a screening program in our HD population (n = 156) and followed these patients over 10 years. We discovered eighty-eight MSSA-colonized patients and one MRSA-colonized patient by cross-sectional and admission-related screenings between 2000 and 2010. The morbidity and mortality of the HD patients was not related to MSSA colonization. The MSSA colonization rate decreased slightly during the 10-year observation period. We conclude that the incidence of MRSA colonization in our unit was lower compared to that reported in the literature. The reasons for this finding are complex and require further investigation. The incidence of MSSA colonization was frequent but did not impact morbidity or mortality.

Keywords

Staphylococcus; MRSA; MSSA; Mortality; Catheter; Access; Dialysis

Introduction

In patients with end-stage chronic kidney disease receiving hemodialysis (CKD5; HD), *Staphylococcus* infection MSSA and even MRSA colonization (but not infection, i.e., carriage) are important clinical features (Brugnaró et al., 2009, Lederer et al., 2007, Saxena et al., 2002, Saxena et al., 2004, Simor et al., 2010, Johnson et al., 2006 and Lentino et al., 2000). The MRSA colonization rate ranges between 3 and 40% and is believed to be related to the growing MRSA prevalence rate in health-care related institutions, including nursing homes and hospitals. Another concern related to the increase in MRSA incidence is vancomycin use, which is the recommended first-line treatment under the current guidelines (

Mermel et al., 2009 and Tordoir et al., 2007) for Gram-positive organisms. Vancomycin is not fully bactericidal when dosed with regard to nephrotoxicity (Vandecasteele and De Vriese, 2011 and Hermsen et al., 2010). One of the main reasons for colonization is the growing use of artificial devices. The annual rate of access infection can be estimated at 10% in patients harboring catheters (Lemaire et al., 2009) and at 1% in patients with fistulas or grafts (Saeed Abdulrahman et al., 2002). The association of MRSA colonization with mortality was recently described in a Chinese study (Lai et al., 2011).

It is not clear, however, whether MSSA carriage implies an elevated risk of infection. We employed cross-sectional and high-risk hospital admission MSSA and MRSA screening measures. By reviewing patient files, the association of MSSA and MRSA carriage with morbidity and mortality was measured.

Materials and methods

Study setting

Patients from one HD unit were included in the retrospective data analysis. This outpatient unit services the nephrological demands of 156 patients and is associated with a large community hospital. A gross annual mortality rate ranging from 10 to 18% has been observed during the last six years. Patients with acute renal failure necessitating temporary renal replacement therapy were not included in the study. The patients' clinical courses were followed retrospectively by a review of their paper- and computer-based records, and their clinical data were added to an SPSS database after identifying information was removed. Using these data, infectious events were categorized as follows: (a) local complication, i.e. dialysis access closure due to a local infection without systemic sequelae; (b) bacteremia without sepsis; and (c) full-blown septicemia, as indicated by the presence of sufficient symptoms to diagnose systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Trained nurses in the dialysis unit (cross-sectional) or emergency unit (hospital admission) collected specimen for MSSA and MRSA tests via nasal vestibule, throat or groin swabs. Skin lesions were swabbed if they were present. The specimens were assessed either by conventional culture techniques or polymerase chain reaction (PCR). For culture, selective media similar to Columbia Blood Agar (Heipha Diagnostika, Eppelheim, Germany) or Chromagar plates (bioMérieux™, Nürtingen, Germany) were used, and the bacteria were

cultured at 36 ± 1 °C for 24–48 h, followed by biochemical identification with a VITEK system (bioMérieux). Cultures were used for all tests until 2005 and for cross-sectional screening throughout the entire study.

Beginning in 2005, PCR (Amplex Biosystems, Gießen, Germany) was used for hospital admission screening. After multiplex amplification of different loci, molecular identification was conducted using differential hybridization of PCR products with gene probes specific for either *S. aureus* or oxacillin-resistant genes (*mecA*).

Patients were provided information regarding the collection, analysis and results of the swabs.

Study design

To determine the MSSA and MRSA colonization rates, two different screening strategies were used.

- 1) Complete cross-sectional screening. All prevalent patients in the HD unit were subjected to yearly microbiological swabs in 2000, 2001, 2002 and 2010 to test for MRSA and MSSA colonization. Screening was performed irrespective of clinical status. From the initial period until 2002, the patients' microbiological status was listed as "positive" if at least one swab yielded positive results (for details, see the Results section).
- 2) High-risk hospital admission screening. Patients necessitating hospital admission were subjected to screening (high-risk) for MRSA according to a risk-factor profile that was adapted to national guidelines (Mitteilung der KRINKO und des RKI 2008). Although the factors that indicated the need for screening were adapted over time, the patients' nursing home habitation status, previous hospital stays, MRSA history, immunosuppression status and presence of skin lesions and catheters were important factors in MRSA risk determination. This high-risk screening procedure did not include all HD patients at admission (for details, see the Results section).

Statistics

Descriptive statistics of patient data with pseudonym ID numbers were produced using standard procedures with the SPSS®version 13.0 program package. Univariate analysis (Kaplan–Meier) was performed and stratified for the presence or absence of at least one positive MSSA test in the cross-sectional screening approach. Survival analyses were performed using death or first infectious event as end-points. Start time was either the first dialysis date (survival plots) or the time of first screening (data not shown); end time was the last dialysis date. Survival analyses were conducted for both time periods. All events leading to the loss of follow-up other than the end points (transplantation, change to another HD unit, change to life-sustaining renal function, and end of observation in January 2011) were omitted and indicated by crosses within the survival plot lines. Survival plots were truncated at 10 years. To adjust for the influence of covariates on mortality or time to infection, multivariate Cox regression analyses were performed. First, covariates were analyzed using a non-conditional overall model. Second, covariates with significant associations in the first step were subjected to forward conditional stepwise analyses. Covariates remaining in that second equation were considered significant.

Results

Between 2000 and 2002, 169 patients were treated with maintenance dialysis. In total, 156 patients, from whom at least 3 swabs could be collected, were eligible for analysis. The characterization of these patients using the cross-sectional screening results is shown in Table 1. Other than some non-significant patterns of association between diabetes, gender and presence of access grafts with MSSA carriage, we found no differences among the groups.

Table 1. Anthropometric and epidemiological characterization of patients according to cross-sectional screening results.

	MSSA, all negative N = 68	MSSA, at least 1 positive N = 88
Age (years)	66.3 ± 13.1	63.9 ± 15.7
Length of time on HD at time of first screening (years)	1.30 ± 0.28	1.17 ± 0.20
Proportion of males (%)	47	56 ⁺
Proportions of diabetics (%)	34	47 [*]
Proportion of nursing home inhabitants (%)	16	15
Proportion of patients with orthotopic fistulas at event time (%)	75	66

* $p = 0.051$.+ $p = 0.056$.

In total, 429 cross-sectional MSSA and MRSA tests from 156 patients were performed between 2000 and 2002, yielding positive MSSA results in 169 specimens from 88 patients. There were 147 MSSA and MRSA tests from 147 patients in 2010, with 48 MSSA-positive results. The patient cohort from 2002 ($n = 156$) was followed until 2010, and 22 patients with MSSA results available at the end of 2002 could be re-identified in 2010. Of these, the MSSA status of 6 patients changed from positive to negative, 9 patients remained MSSA-negative, 5 patients remained MSSA-positive, and the MSSA status of 1 patient changed from negative to positive. Survival, determined by the cross-sectional screening results, of all of the patients from 2002 was not significantly affected by MSSA status during the 10 years of follow up (Fig. 1, logrank 0.5) when all of the tests between 2000 and 2002 were considered. There was no difference if stratification by the number of positive MSSA specimens was performed (logrank 4.3, figure not shown) or if the microbiological test date instead of the HD initiation data was set as the start date. In the multivariate regression analyses, age, time on HD before screening and presence of diabetes were associated with a risk of death (all $p < 0.001$), while MSSA status, presence of non-fistula access, gender and nursing home habitation status did not enter the models of significant covariance.

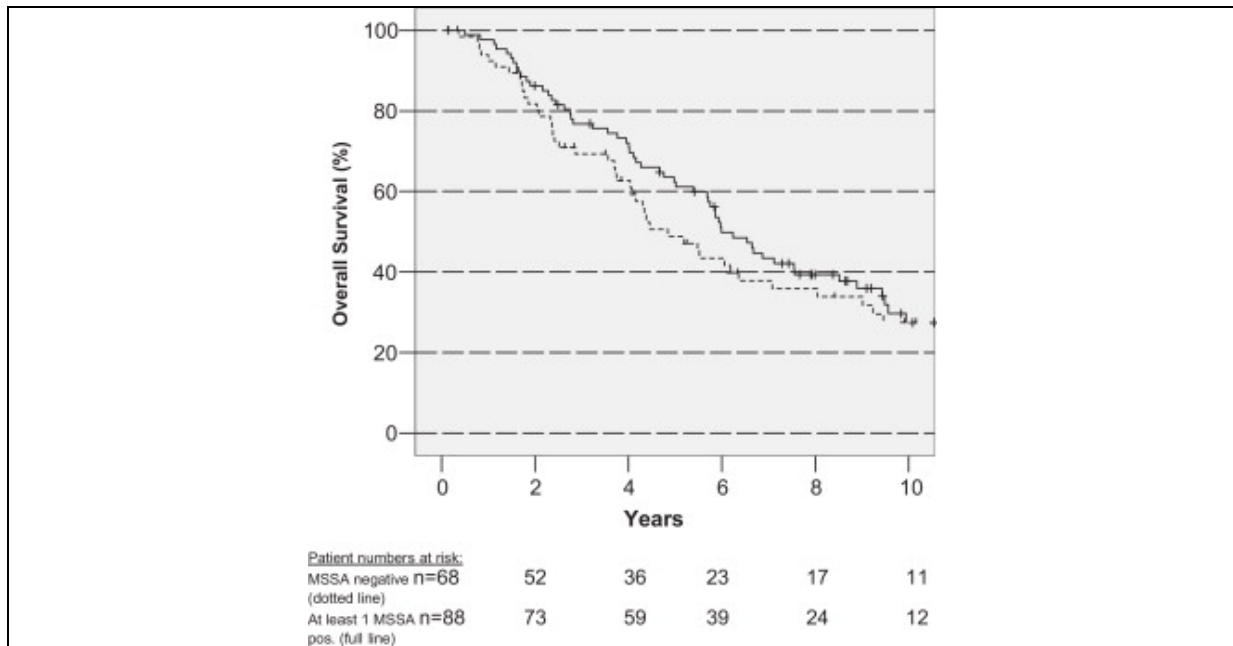


Fig. 1. Patient survival by MSSA carriage status. If any of 3 swabs between 2000 and 2002 was positive, the patient was defined as “MSSA positive”.

The causes of death did not differ between the MSSA-positive and MSSA-negative patients (Table 2).

Table 2. Causes of death.

	MSSA, all negative N = 68	MSSA, at least 1 positive test N = 88 (%)
	(%)	
Infectious [<i>n</i> (%)]	7 (10)	6 (6.8)
Cardiovascular [<i>n</i> (%)]	13 (19)	18 (20.5)
Tumor [<i>n</i> (%)]	5 (7.4)	7 (8.0)
Other [<i>n</i> (%)]	4 (5.9)	6 (6.8)
Unknown [<i>n</i> (%)]	16 (23.5)	21 (23.9)
All	45 (66.2)	58 (65.9)

Overall, 268 infectious events were recorded (144 first events; 59, 41 and 24 second, third and fourth events, respectively) during the 10-year follow up, i.e. an infectious episode occurred in nearly every patient. The frequency of first events is given in Table 3. Although fewer events were notable in the non-MSSA group during the first 6 years of observation, there was no statistically significant association of MSSA colonization with the time-to-infectious-event or any of the other three categories of infectious events (local, bacteremia or sepsis, data not shown). The bacteria other than Staphylococci that were retrieved in the first events included

Escherichia coli ($n = 2$), *Enterococcus faecalis* ($n = 1$), *Enterococcus faecium* ($n = 1$), *Enterococcus* species that were not specified ($n = 3$), *Pneumococcus* ($n = 3$), *Pseudomonas* ($n = 1$), *Salmonella* ($n = 2$) and *Streptococcus* ($n = 2$).

Table 3. Frequency of first infectious event.

	MSSA, all negative $N = 68$	MSSA, at least 1 positive $N = 88$
Local [n (%)]	23 (34)	38 (43)
Bacteremia, no sepsis [n (%)]	3 (4.4)	3 (3.4)
Sepsis [n (%)]	9 (13)	14 (16)
Not gradable [n (%)]	26 (38)	28 (32)
All [n (%)]	61 (90)	83 (94)

Hospital-admittance screening tests for MRSA were performed using culture ($n = 218$) and PCR ($n = 119$) methodologies in 291 patients (negative results in 4 tests: one patient, 3 tests: 9 patients, 2 tests: 67 patients and one test: 142 patients) and in parallel with all cross-sectional MSSA tests via culture techniques ($n = 297$). One patient had two positive PCR results out of 6 PCR and 13 negative culture tests and was considered MRSA negative. One patient had 2 positive culture and one positive PCR results, was considered MRSA positive and treated by local disinfection. Along with re-establishment of limb perfusion by a femoropopliteal graft and vein bypass, the MRSA colonization disappeared after 8 months of treatment and further 8 tests were negative. Because there was only that MRSA-positive patient, the impact on mortality or on infectious events was not calculated.

Discussion

In this retrospective epidemiological observation study, MSSA colonization did not influence either the morbidity or the mortality of HD patients during 10 years of follow up. The main weakness of our study is that we were unable to compare the MSSA strains during infection with those previously carried by the HD patients. One such comparison was employed in a previous elegant study (von Eiff et al., 2001) in which the authors found that in MSSA infection ($n = 14$) after colonization ($n = 1278$), 86% of the isolates were clonally identical.

However, that study was performed in a common hospital population, and MSSA genotyping data in HD patients were not available prior to this study. As such, an advantage of our study is the direct comparisons of morbidity and mortality with MSSA-positive and MSSA-negative carrier status.

The MRSA colonization rate in our dialysis cohort was virtually zero ($n = 1$), while in our hospital-wide MRSA screening program, the overall MRSA positivity rate was 4% of the 9087 screening samples obtained in 2011. These figures are far below the rates reported in the literature, and this difference could be due to problems with testing or epidemiological analysis. As the screening tests were validated using incorporated positive standards and via external laboratory quality surveillance management, there is no methodological reason to challenge the near-zero MRSA carriage rate in our HD population. Understandably, with only a 4% MRSA rate in the general population of high-risk hospital admission patients, the background epidemiological pressure is not as high as has been described in other studies. Our low rate was achieved and maintained via stringent and early screening measures (beginning in 1995 in general hospital admissions) and subsequent isolation and eradication of infections in affected persons. With regard to the use of antibiotics, we sought to establish a robust and simple non-vancomycin-based therapy for the initial and targeted treatment of Gram-positive cocci infections. Flucloxacillin was continuously infused and combined with rifampicin to kill bacteria even in the presence of biofilm residence and then administered orally after 5 days. Although the efficacy of such a regimen was confirmed in a multicenter study (Wilcox et al., 2009), compared to the antibiotic linezolid, we cannot prove that our procedure was the cause of the MRSA carriage rates.

Future research should therefore be aimed at targeting microbiological resistance profiles in dialysis populations using different antibiotic regimens. For example, longitudinal investigations of serial colonization appearances and disappearances may help to further elucidate environment-host interactions. A related issue involves contacts between inpatients and outpatients in dialysis units. It seems reasonable that isolating these populations would be helpful in reducing the MRSA contact burden, and the use of home therapies should be intensified. This possibility certainly requires scientific proof.

In summary, the present study contradicts a widely held belief that HD units are MRSA distribution centers. MSSA carriage is a problem that is not associated with MRSA carriage or with infection and does not present a particular risk in HD patients.

References

Brugnaro et al., 2009

P. Brugnaro, U. Fedeli, G. Pellizzer, D. Buonfrate, M. Rassa, C. Boldrin, S.G. Parisi, A. Grossato, G. Palu, P. Spolaore

Clustering and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in two Italian long-term care facilities

Infection, 37 (2009), pp. 216–221

Hermsen et al., 2010

E.D. Hermsen, M. Hanson, J. Sankaranarayanan, J.A. Stoner, M.C. Florescu, M.E. Rupp

Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections

Expert Opin. Drug Saf., 9 (2010), pp. 9–14

Johnson et al., 2006

L.B. Johnson, A.A. Venugopal, J. Pawlak, L.D. Saravolatz

Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among patients with end-stage renal disease

Infect. Control Hosp. Epidemiol., 27 (2006), pp. 1057–1062

Krinko, 2008

R.K.I. Krinko

Comment on “Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen”

Epidemiol. Bull., 42 (2008), pp. 363–364

Lai et al., 2011

C.F. Lai, C.H. Liao, M.F. Pai, F.Y. Chu, S.P. Hsu, H.Y. Chen, J.Y. Yang, Y.L. Chiu, Y.S. Peng, S.C. Chang, K.Y. Hung, T.J. Tsai, K.D. Wu

Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients

Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 6 (2011), pp. 167–174

Lederer et al., 2007

S.R. Lederer, G. Riedelsdorf, H. Schiffel

Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients

Eur. J. Med. Res., 12 (2007), pp. 284–288

Lemaire et al., 2009

X. Lemaire, M. Morena, H. Leray-Moragues, D. Henriët-Viprey, L. Chenine, C. Defez-Fougeron, B. Canaud

Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis

Blood Purif., 28 (2009), pp. 21–28

Lentino et al., 2000

J.R. Lentino, L.M. Baddour, M. Wray, E.S. Wong, V.L. Yu

***Staphylococcus aureus* and other bacteremias in hemodialysis patients: antibiotic therapy and surgical removal of access site**

Infection, 28 (2000), pp. 355–360

Mermel et al., 2009

L.A. Mermel, M. Allon, E. Bouza, D.E. Craven, P. Flynn, N.P. O'Grady, I.I. Raad, B.J. Rijnders, R.J. Sherertz, D.K. Warren

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America

Clin. Infect. Dis., 49 (2009), pp. 1–45

Saeed Abdulrahman et al., 2002

I. Saeed Abdulrahman, S.H. Al-Mueilo, H.A. Bokhary, G.O. Ladipo, A. Al-Rubaish

A prospective study of hemodialysis access-related bacterial infections

J. Infect. Chemother., 8 (2002), pp. 242–246

Saxena et al., 2004

A.K. Saxena, B.R. Panhotra, R. Chopra

Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis

Ann. Saudi Med., 24 (2004), pp. 337–342

Saxena et al., 2002

A.K. Saxena, B.R. Panhotra, C.K. Venkateshappa, D.S. Sundaram, M. Naguib, W. Uzzaman, K. Al Mulhim

The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis

Ren. Fail., 24 (2002), pp. 763–777

Simor et al., 2010

A.E. Simor, N.L. Gilbert, D. Gravel, M.R. Mulvey, E. Bryce, M. Loeb, A. Matlow, A. McGeer, L. Louie, J. Campbell

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection in Canada: national surveillance and changing epidemiology, 1995–2007

Infect. Control Hosp. Epidemiol., 31 (2010), pp. 348–356

Tordoir et al., 2007

J. Tordoir, B. Canaud, P. Haage, K. Konner, A. Basci, D. Fouque, J. Kooman, A. Martin-Malo, L. Pedrini, F. Pizzarelli, J. Tattersall, M. Vennegoor, C. Wanner, W.P. ter, R.

Vanholder

EBPG on Vascular Access

Nephrol. Dial. Transplant., 22 (Suppl. 2) (2007), pp. ii88–ii117

Vandecasteele and De Vriese, 2011

S.J. Vandecasteele, A.S. De Vriese

Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis

Semin. Dial., 24 (2011), pp. 50–55

von Eiff et al., 2001

C. von Eiff, K. Becker, K. Machka, H. Stammer, G. Peters

Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group

N. Engl. J. Med., 344 (2001), pp. 11–16

Wilcox et al., 2009

M.H. Wilcox, K.J. Tack, E. Bouza, D.L. Herr, B.R. Ruf, M.M. Ijzerman, R.V. Croos-Dabrera,
M.J. Kunkel, C. Knirsch

**Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream
infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study**

Clin. Infect. Dis., 48 (2009), pp. 203–212

Corresponding author at: Department of Infectious Diseases and Nephrology, Hospital St.
Georg, Delitzscher Straße 141, D-04129 Leipzig, Germany. Tel.: +49 341 909 4896; fax: +49
341 909 1493.

1 These authors contributed equally to the work presented in the manuscript.

ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....
Datum

.....
Unterschrift

DANKSAGUNG

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit liegt meine Dissertation nun vor Ihnen. Es ist an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser Phase unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Joachim Beige, für die Vergabe der Promotion und die mir damit ermöglichte große Chance. Ich danke ihm für seine Geduld, die konstruktiven Gespräche und seinen wertvollen akademischen Rat.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Iris Ruf für ihre geleistete Vorarbeit, in der Sie diese Studie veranlasst und eingeleitet hat.

Ebenso geht mein Dank an Frau Dipl. Biol. Margareta Lindner und ihrem Team im Labor.

Meiner Freundin, Dr. med. Eva Müller, danke ich für ihr kritisches Auge beim Korrekturlesen.

Eine besondere Stellung nehmen mein Lebensgefährte, Dipl. Ing. Uwe Müller, und mein Sohn, Viktor Weiß; ein. In den aufreibenden vergangenen Jahren haben beide dieses Werk mit jeder möglichen Unterstützung bedacht und mich mit ihrer liebevollen Fürsorge unterstützt.

Nicht zuletzt danke ich meinen Großeltern, Dr.-Ing. Adolf Möller und Inge Möller, den Wegweisern in meinem Leben. Beiden habe ich Vieles zu verdanken. Ich möchte ihnen dieses Werk widmen.

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Deshalb danke ich allen genannten Personen von ganzem Herzen.