

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

**Untersuchungen zur Bedeutung des Toxins  
Panton - Valentine - Leukozidin  
bei ambulant erworbenen Hautinfektionen  
durch *Staphylococcus aureus***

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius- Maximilians- Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefanie Maria Kaspar

aus Oberwesel - Dellhofen

Würzburg, Mai 2018

**Referentin:** Prof. Dr. Dr. Annette Kolb- Mäurer

**Korreferent / Korreferentin:** Prof. Dr. Ulrich Vogel

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 24. Mai 2017

Die Promovendin ist Ärztin.

meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1.	Ziel der Arbeit .....	2
1.2.	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	2
1.2.1.	Beschreibung des Bakteriums .....	2
1.2.2.	Aufbau.....	3
1.2.3.	Pathogenitätsfaktoren .....	3
1.2.3.1.	Plasmakoagulase.....	3
1.2.3.2.	Protein A .....	4
1.2.3.3.	Clumping-Faktor.....	4
1.2.3.4.	Panton - Valentine - Leukozidin (PVL) .....	4
1.3.	Resistenzlage des <i>S. aureus</i> .....	5
1.3.1.	Methicillin sensibler <i>S. aureus</i> (MSSA) .....	5
1.3.2.	Methicillin resistenter <i>S. aureus</i> (MRSA).....	5
1.3.2.1.	HA - MRSA ( <i>hospital acquired</i> MRSA).....	5
1.3.2.2.	CA - MRSA ( <i>community acquired</i> MRSA).....	6
1.3.2.3.	PVL bei MSSA bzw. MRSA.....	7
1.4.	<i>Staphylococcus aureus</i> bedingte Erkrankungen.....	7
1.4.1.	Haut - und Weichteilinfektionen .....	7
1.4.1.1.	Abszess.....	7
1.4.1.2.	Furunkel .....	7
1.4.1.3.	Impetigo contagiosa .....	8
1.4.2.	Systemische <i>S. aureus</i> bedingte Erkrankungen .....	8
2	Material und Methoden .....	9
2.1.	Verwendete Software .....	9
2.2.	Patientenauswahl .....	9



2.3.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.4.	Fragebogen .....	10
2.5.	PVL- Bestimmung.....	11
2.6.	<i>Spa</i> - Typisierung.....	11
2.7.	Statistische Auswertung .....	11
3	Auswertung.....	12
3.1.	Wichtige Daten der Studienteilnehmer .....	12
3.2.	Patientenverteilung.....	13
3.3.	Diagnose .....	15
3.4.	Bakterielle Nachweise in den Proben .....	16
3.5.	PVL - Nachweis und Schwere der Infektion.....	17
3.6.	<i>spa</i> - Typen.....	19
3.7.	Alter .....	23
3.8.	Geschlecht.....	25
3.9.	Chronische Vorerkrankungen .....	26
3.10.	Atopie .....	26
3.11.	Körpergewicht.....	27
3.12.	Rauchen .....	28
3.13.	Körperschmuck.....	28
3.14.	Hautinfektionen in der Familienanamnese.....	29
3.15.	Pflegeberufe in der Familienanamnese .....	29
3.16.	Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung .....	30
3.17.	Sportverhalten .....	31
3.18.	Besitz von Haustieren.....	32
3.19.	Adhärenz .....	33
3.20.	Reinfektionen.....	34

3.21. Hautinfektionen zum Datenerhebungszeitpunkt .....	34
4 Diskussion .....	35
5 Zusammenfassung .....	44
6 Literaturverzeichnis.....	45
7 Abbildungsverzeichnis .....	53
8 Tabellenverzeichnis .....	55
Anhang.....	
Danksagung .....	
Lebenslauf.....	

# 1 Einleitung

Bei der Abwehr von Krankheitserregern spielen Haut und Schleimhäute als Grenzorgane zwischen dem Menschen und seiner Umwelt eine zentrale Rolle. Die Haut ist bereits physiologisch mit einer Vielzahl von verschiedenen Bakterien besiedelt. Eine Sonderstellung nehmen hier Staphylokokken ein, da sie wie zum Beispiel *Staphylococcus epidermidis* einerseits als apathogene Kommensale die Haut und Schleimhäute permanent besiedeln, andererseits aber auch *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) als weltweit häufigster Erreger kutaner Pyodermien angesehen wird [1]. In 60% besiedelt das Bakterium gesunde Haut nur passager, kann aber bei bis zu 20% der Bevölkerung permanent in der Nasenschleimhaut nachgewiesen werden [2] und von hier aus auch Hautinfektionen verursachen. Ein Grund hierfür ist die Ausstattung des Bakteriums mit einer Vielzahl verschiedener Enzyme und Toxine, die es außerordentlich anpassungsfähig an Umwelteinflüsse machen und helfen, der Immunabwehr des Wirtes zu entkommen. In der Altenpflege, ambulanten und vor allem stationären Patientenversorgung stellt die rasche Resistenzentwicklung des Erregers ein großes Problem dar. Gerade Methicillin resistente *S. aureus* Stämme (MRSA) verursachen eine enorme Kostenexpansion, sind gelegentlich schwierig zu sanieren und vor allem für immungeschwächte Patienten bedrohend. Die MRSA - Rate unter *S. aureus* Infektionen liegt mittlerweile in Deutschland bei über 20% [3].

Seit einigen Jahren breitet sich weltweit hauptsächlich bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen ein neuer *S. aureus* Stamm aus, der durch besondere Aggressivität gekennzeichnet und meist zusätzlich mit einer Methicillinresistenz vergesellschaftet ist. Dieser Panton - Valentine - Leukozidin (PVL) positive, ambulant erworbene (*community - acquired, CA*) MRSA ist verantwortlich für die rasch ansteigende Anzahl von Hautinfektionen [4] - vor allem rezidivierende Follikulitiden, Abszesse und Phlegmonen, schweren nekrotisierenden Pneumonien [5] und nekrotisierenden Faszitiden [6] bei zuvor gesunden Menschen. Die Infektionen treten daher auch größtenteils unabhängig von den üblichen MRSA - Risikofaktoren wie höheres Lebensalter, stationäre Aufenthalte in dem

Jahr vor Infektionsbeginn oder auch antibiotische Vorbehandlungen [7] auf. Als Risikofaktoren für die Übertragung einer PVL positiven *S. aureus* Hautinfektion gelten enge Kontakte im familiären bzw. befreundeten Umfeld [8, 9] oder Sportarten mit engen Körperkontakten [10].

Der erste Meilenstein in der Geschichte des PVL begann im Jahr 1894 mit der Entdeckung durch den belgischen Arzt Dr. Honoré Van der Velde, dass einige *S. aureus* Stämme ein Gift bilden können, welches Leukozyten zerstören kann. Er nannte es seiner Funktion entsprechend Leukozidin [11]. 1932 beschrieben die Forscher Philipp Noel Panton und Francis Valentine, dass *S. aurei* sowohl Kaninchenerythrozyten hämolysieren als auch Leukozyten in humanem Blut zerstören können. Erstmals wurde hier der Zusammenhang zwischen Leukozidin und schweren Hautinfektionen erläutert [12]. Benannt wurde das Leukozidin nach den beiden Forschern Philipp Noel Panton und Francis Valentine als 'Panton – Valentine - Leukozidin' erstmals 1936 durch J. Wright [13].

## **1.1. Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse krankheitsrelevanter Risikofaktoren ambulant erworbener *S. aureus* bedingter Hautinfektionen im Hinblick auf die Häufigkeit und Relevanz des PVL- Toxins anhand einer Umfrage der Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg sowie der Auswertung von Patientenakten. Schwerpunktmäßig werden hierbei Pyodermien wie Abszesse, Furunkel und Impetigo contagiosa betrachtet. Zur Analyse des Vorherrschens eines oder mehrerer klonaler *S. aureus* Stämme und der daraus resultierenden Identifikation möglicher Infektketten wurde das *spa*- Gen typisiert.

## **1.2. *Staphylococcus aureus***

### **1.2.1. Beschreibung des Bakteriums**

*Staphylococci aurei subsp. aureus* sind grampositive, fakultativ anaerobe Kugelbakterien, die sich zumeist wegen ihrer Unbeweglichkeit traubenförmig (staphyle = Traube) in Haufen zusammenlagern [14]. Sie sind nicht sporenbil-

dend, haben einen Durchmesser von fast 1  $\mu\text{m}$ , teilen sich in allen Ebenen des Raumes [15] und können durch ihre Vielzahl an differenten Pathogenitätsfaktoren unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen. *S. aureus* unterscheidet sich von den übrigen Koagulase negativen Staphylokokken durch die Fähigkeit, Koagulase zu bilden und somit Plasma zu koagulieren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da nur Koagulase positive Staphylokokken als Erreger von Hautinfektionen angesehen werden. Koagulase negative Staphylokokken wie zum Beispiel *S. epidermidis* gehören als Kommensale zur gesunden Hautflora. Mit einem Anteil von 70 - 80% an allen Wundinfektionen gilt *S. aureus* als weltweit häufigster Erreger von Pyodermien [16]. Das Bakterium kolonisiert vorübergehend bei ca. 60% der gesunden Bevölkerung die Haut bzw. Schleimhaut, insbesondere den Nasenvorhof; die nasale Schleimhaut ist bei 15 - 20% gesunder Personen permanent besiedelt [2, 17]. Die Bandbreite der verursachten Krankheitsbilder reicht hierbei von einfachen, oberflächlichen Hautinfektionen bis hin zu komplizierten Gewebsinfektionen, ausgedehnten Knochen- und Gelenkinfektionen und nekrotisierenden Pneumonien [18] mit Multiorganversagen.

### **1.2.2. Aufbau**

Die Zellwand des *S. aureus* besteht aus einer dicken, mehrlagigen Peptidoglykanschicht. Zum Schutz vor Phagozytose bilden einige Stämme eine Kapsel aus Polymeren der Glukosaminuronsäure oder Mannosaminuronsäure. Das Ausmaß dieser Kapselbildung ist abhängig von den Wachstumsbedingungen *in vivo* und dem vorherrschenden Selektionsdruck [16].

### **1.2.3. Pathogenitätsfaktoren**

#### **1.2.3.1. Plasmakoagulase**

Die Koagulasebildung ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium der verschiedenen Staphylokokken - Spezies. Koagulase bindet im Serum an Prothrombin, dieser Komplex wirkt proteolytisch und löst die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aus [15]. Auf diese Weise ist die freie Koagulase als Virulenzfaktor an der Bildung der charakteristischen Fibrinkapsel um Läsionen durch *S. aureus* herum beteiligt, v. a. bei Abszessbildung [16].

#### 1.2.3.2. Protein A

Fast alle Stämme besitzen auf ihrer Oberfläche mit Protein A eine Proteinstruktur, an die Immunglobuline mit ihrem F<sub>c</sub> - Fragment binden. Durch diese „verkehrte“ Bindung entzieht sich das Bakterium der Phagozytose, da das F<sub>c</sub> - Stück als Opsonin, d.h. als Rezeptor für Makrophagen, nicht mehr zur Verfügung steht. Diese Eigenschaft kann in der Labordiagnostik zur Identifizierung von *S. aureus* verwendet werden [15].

#### 1.2.3.3. Clumping-Faktor

Ein weiterer Schutz vor der Immunabwehr des Wirts ist der so genannte „Clumping - Faktor“. Ein zellwandständiges Protein dient hierbei als Rezeptor für Fibrinogen und vermittelt so die Bindung von Staphylokokken an Fibrinogen. Fibrinogen an sich ist als Bestandteil der Gerinnungskaskade letztendlich mit für die Quervernetzung der Thrombozyten und der Bildung des Thrombus verantwortlich. Dadurch können sich Staphylokokken u.a. an verletztem Gewebe, auf medizinischen Implantaten sowie Kathetern anheften [16].

#### 1.2.3.4. Panton - Valentine - Leukozidin (PVL)

Das Toxin PVL bindet an polymorphkernige Leukozyten und Makrophagen und bildet Poren in der Zellmembran. Durch sie werden chemotaktische Faktoren freigesetzt, die zu Vasodilatation und vermehrtem Einstrom von weiteren Leukozyten führen. Letztendlich wird die Zelle lysiert und stirbt. Die freigesetzten lysosomalen Enzyme tragen konsekutiv zur Gewebsnekrose bei [19]. Großflächige Gewebsnekrosen können die Folge sein [17]. Bereits 1980 wurde gezeigt, dass PVL nach intradermaler Injektion eine dermale Nekrose auslöst [20].

Das Toxin PVL besteht aus zwei Komponenten. Bakterien sezernieren die beiden Untereinheiten LukS-PV und LukF-PV. Diese bilden auf polymorphen Leukozyten ein porenformendes Heptamer. Die Bedeutung von LukS und LukF geht hierbei auf die Entdeckung von A. M. Woodin in 1959 zurück, der eine *slow fraction* und eine *fast fraction* identifizierte [21]. Initial bindet LukS-PV an einen bisher nicht identifizierten Rezeptor auf der Membran der Granulozyten. Anschließend kommt es zu einer Dimerisierung mit LukF-PV, gefolgt von ab-

wechselnden Bindungen von LukS-PV bzw. LukF-PV bis zur Vervollständigung des Heptamers. Gleichzeitig wird bei der ersten Bindung von LukS-PV an den Rezeptor eine Proteinkinase (A oder C) phosphoryliert und es kommt zu einer Induktion von Kalziumkanälen. Dies wiederum induziert eine Signaltransduktion und triggert die Produktion von Interleukinen und Entzündungsmediatoren. Abhängig von der PVL - Konzentration kommt es entweder zur Lyse oder Apoptose der Leukozyten [22].

Der PVL – Abschnitt wird durch Bakteriophagen ( $\Phi$ SLT = *phi Staphylococcal Leukocytolytic Toxin*) in das Genom der Bakterien integriert. Abhängig von der Resistenzlage des *S. aureus* liegt bei einem MRSA zusätzlich noch eine SCCmec IV - oder V - Kasette im Genom vor, bei einem Methicillin sensiblen *S. aureus* (MSSA) fehlt sie.

### **1.3. Resistenzlage des *S. aureus***

#### **1.3.1. Methicillin sensibler *S. aureus* (MSSA)**

Bei einem Methicillin sensiblen *S. aureus* liegt eine Sensibilität gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin vor.

#### **1.3.2. Methicillin resistenter *S. aureus* (MRSA)**

Eine Methicillin Resistenz entsteht durch Aufnahme einer so genannten SCCmec (*Staphylococcal cassette chromosome mec*) - Genkasette in das Genom des *S. aureus* [22]. Acht verschiedene SCCmec Typen (SCCmec I-VIII) wurden bisher identifiziert.

##### **1.3.2.1. HA - MRSA (*hospital acquired* MRSA)**

Diese Untergruppe des MRSA tritt vornehmlich bei immundefizitären Patienten mit Krankenhausanamnese auf. Als Risiko für das Auftreten einer HA - MRSA gelten laut Robert Koch - Institut von 2011 folgende Faktoren [23]:

- Patienten mit bekannter MRSA - Anamnese
- Patienten aus Regionen / Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA - Prävalenz

- Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten
- Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben
- Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA - Trägern hatten (z. B. bei Unterbringung im selben Zimmer)
- Patienten mit zwei oder mehr der nachfolgenden Risikofaktoren:
  - Chronische Pflegebedürftigkeit
  - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten
  - Liegende Katheter (z.B. Harnblasenkatheter, PEG - Sonde)
  - Dialysepflichtigkeit
  - Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen
  - Brandverletzungen.

Die Symptome bei HA - MRSA sind sehr unterschiedlich. Es gibt einerseits viele asymptomatische HA - MRSA Träger, andererseits kann das Vorhandensein eines MRSA gerade bei Immungeschwächten wie älteren oder schwerkranken Menschen zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild führen.

#### 1.3.2.2. CA - MRSA (*community acquired* MRSA)

Der CA - MRSA tritt in der Regel nicht bei den unter HA - MRSA genannten Risikofaktoren auf. Eine Ausbruchshäufung wurde allerdings bei sexuellen (sowohl homo- als auch heterosexuell), engen körperlichen Kontakten (Schulen, Sportvereine, Sauna) [23], mangelnder Eigenhygiene und vor allem beim Teilen von persönlichen Gegenständen wie Rasierer, Handtücher, Kleidung und Sportausrüstung beobachtet [24]. CA - MRSA wird häufig in Zusammenhang mit tiefgehenden Haut- und Weichteilinfektionen wie rezidivierenden Furunkeln, Karbunkeln oder Abszessen gebracht [23].



### 1.3.2.3. PVL bei MSSA bzw. MRSA

PVL tritt sowohl bei einem MSSA als auch bei einem MRSA auf. Im Falle eines MRSA ist der PVL - Nachweis überdurchschnittlich häufig bei einem CA - MRSA anzutreffen, kann jedoch in Ausnahmefällen auch mit einem HA - MRSA assoziiert sein [24].

## 1.4. *Staphylococcus aureus* bedingte Erkrankungen

### 1.4.1. Haut - und Weichteilinfektionen

#### 1.4.1.1. Abszess

Ein Abszess ist eine fast immer bakteriell bedingte Pusansammlung in einer nicht präformierten Körperhöhle im Korium oder der in der Subkutis. Er zeigt sich als schmerzhafte, pralle, überwärmte Schwellung. Abszesse können einerseits ohne äußerlich sichtbare Ursache entstehen, andererseits aber auch nach Spritzenapplikationen, Operationen oder Verletzungen auftreten.

#### 1.4.1.2. Furunkel

Ein Furunkel ist eine tiefe bakterielle Entzündung, die von einem Haarfollikel (Follikulitis) und seiner Talgdrüse (Perifollikulitis) ausgeht. Prädilektionsstellen sind somit die gesamte behaarte Haut, vor allem Nacken, Gesäß, Oberschenkelinnenseiten und äußerer Gehörgang [25]. Klinisch findet sich eine bis zu mehreren Zentimetern große, überwärmte Schwellung mit zentralem, schmerzhaften Knoten, aus dem sich durch Gewebsnekrose nach kurzer Zeit ein zentraler Eiterpfropf entwickelt. Besonders häufig sind Furunkel bei geschwächter Abwehrlage (z. B. bei Diabetes mellitus, chronischen Infektions- und Stoffwechselerkrankungen oder Immundefekten) [25] oder gestörter Barrierefunktion der Haut (z.B. bei Atopikern oder chronischen Ekzemen) anzutreffen. Das schubförmige Auftreten teils multipler Furunkel wird als Furunkulose bezeichnet, treten viele Furunkel nebeneinander auf und laufen sie ineinander über, spricht man von einem Karbunkel. Prädilektionsstellen hierfür sind Nacken und Rücken.

#### 1.4.1.3. Impetigo contagiosa

Die Impetigo contagiosa ist eine besonders im Kindesalter auftretende, durch Schmierinfektionen hoch ansteckende, oberflächliche Entzündung der Haut. Kennzeichnend sind die sich - nach dem zügigen Platzen der Bläschen und Pusteln auf einem umschriebenen Erythem - bildenden goldgelben Krusten.

#### 1.4.2. Systemische *S. aureus* bedingte Erkrankungen

Neben den oben genannten Erkrankungen ist *S. aureus* für viele andere Erkrankungen wie zum Beispiel Sepsis, Endokarditis, *Toxic - Shock - Syndrom* und Lebensmittelvergiftungen verantwortlich. Gefürchtet sind vor allem auch die durch einen PVL positiven *S. aureus* bedingten nekrotisierenden Pneumonien oder Faszitiden, die mit einer hohen Mortalität verbunden sind.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1. Verwendete Software**

Die Datenerfassung und tabellarische Aufarbeitung erfolgte mit dem Programm *Microsoft Office Excel* (Version 2010). Hier wurden alle zu erhebenden Kategorien in einer entsprechenden Spalte angelegt und konnten jedem einzelnen Patienten genau zugeordnet werden.

Die Promotion wurde mit dem Programm *Microsoft Office Word 2010* verfasst.

### **2.2. Patientenauswahl**

Nach positivem Votum der Ethikkommission bezüglich einer Befragung von Patienten mittels Fragebogen wurden 112 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg, bei denen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg während der Jahre 01/2005 – 12/2011 eine Bestimmung des Panton - Valentine - Toxins im Anschluss an einen positiven *S. aureus* - Keimnachweis aus dem erkrankten Gewebe durchgeführt wurde, in die Untersuchungen aufgenommen.

Anhand der vorliegenden Krankenakten wurden die Patienten für die Aufnahme in die klinische Studie ausgewählt. Es erfolgte eine Aufarbeitung der Anamnese nach den Faktoren: Dermatologische Diagnose, Alter, Geschlecht, chronische Vorerkrankungen, Atopie, Körpergewicht, Rauchen, Körperschmuck, Hautinfektionen in der Familienanamnese, Pflegeberufe in der Familienanamnese, Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung, Sportverhalten, Besitz von Haustieren, Adhärenz, Reinfektionsrate und Hautinfektion zum Datenerhebungszeitpunkt. Dazu wurden die mikrobiologischen Befunde der Resistenzlage des *S. aureus* - MSSA oder MRSA – und der positive bzw. negative Nachweis des Pathogenitätsfaktors PVL aufgelistet. Abschließend wurden die Patienten mit folgenden Dermatosen in die Studie zugelassen: Abszess, Furunkel und Impetigo contagiosa.

## 2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden wie folgt für die Studie ausgewählt:

<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patientin oder Patient der Dermatologie des Universitätsklinikums Würzburg</li><li>▪ Hautinfektion mit positivem <i>S. aureus</i> Keimnachweis</li><li>▪ PVL Bestimmung im Zeitraum von 01/2005 bis 12/2011</li><li>▪ Erkrankungen:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Abszess</li><li>▪ Furunkel</li><li>▪ Impetigo contagiosa</li></ul></li></ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abb. 1 Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ andere Hautinfektionen als die in den Einschlusskriterien erwähnten</li></ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abb. 2 Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

## 2.4. Fragebogen

Der Aktendurchsicht folgend wurden die Fragebögen spezifiziert, einige Fragen geändert bzw. ergänzt und im Jahr 2011 an insgesamt 112 Patienten versendet.

36 Patienten sendeten einen ausgefüllten Fragebogen zurück, was einem Rücklauf von 32 % entsprach. Von den fehlenden 76 Patienten waren zwischenzeitlich zwei - durch Angehörige übermittelt - verstorben und sieben Patienten unbekannt verzogen. Die Aktenauswertung erfolgte aus dem gesamten Patientengut. Da nicht zu allen Themen Daten aller Probanden vorlagen, variiert die Anzahl der ausgewerteten Patienten.

## 2.5. PVL- Bestimmung

Die Detektion des lukSF-PV Gens erfolgte mittels *real - time* PCR (*Polymerase Chain Reaction*) durch das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg [26].

## 2.6. Spa - Typisierung

Mit dem Ziel, die Häufigkeit der Stämme in der Region Nordbayern (Einzugsgebiet des Uniklinikums Würzburg) zu eruieren und eine gegebenenfalls stattfindende z.B. intrafamiliäre Ausbreitung zu detektieren, wurde zur Differenzierung der *S. aureus* - Isolate die *spa* - Typisierung durch das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg nach dem von Harmsen *et al.* publizierten Verfahren durchgeführt [27]. Das Protein - A - Gen enthält eine Repeat - Region, deren Repeats üblicherweise eine Länge von 24 Basenpaaren aufweisen. Ihre Anzahl schwankt zwischen 1 und 20. Die Repeat - Region kann zuverlässig mittels PCR amplifiziert und sequenziert werden und bietet somit die Möglichkeit der Differenzierung einzelner *S. aureus* - Stämme. Jede Repeat - Sequenz enthält eine eigene Nummer, die abhängig von Abfolge und Anzahl der Repeats ist [28].

## 2.7. Statistische Auswertung

Nach Vervollständigung der *Excel* - Tabellen mit allen Daten wurden die Parameter in das Programm *STATISTICA* (10. Version) der Firma *StatSoft* eingefügt. Die Auswertung erfolgte dann je nach Datenlage mit dem «Fisher's exact test», dem «Chi- Quadrat- Test» und dem «t-Test».

Grenzwertig signifikant war der Test, wenn der p - Wert kleiner als 0,1 war, ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem p - Wert kleiner 0,05 angenommen und ein hochsignifikantes Testergebnis lag bei einem p - Wert kleiner als 0,01 vor.

Diagramme und Tabellen wurden ebenfalls *Excel* und dem Statistikprogramm *STATISTICA* erstellt.

## 3 Auswertung

### 3.1. Wichtige Daten der Studienteilnehmer

Tab. 1 Daten der Studienteilnehmer im Überblick

<b>Patientenanzahl</b>	<b>n = 112</b>
MSSA : MRSA	n = 93 : 19
PVL + : PVL -	n = 54 : 58
Furunkel : Abszess : Impetigo contagiosa	n = 59 : 43 : 10
Geschlechterverteilung (männlich : weiblich)	n = 60 : 52
Altersverteilung	7 - 93 Jahre; Mittelwert 32,3 Jahre
Einzugsbereich	Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg aus der Region Nordbayern
Atopiker : Nicht - Atopiker	n = 22 : 53
Nichtraucher : Raucher	n = 42 : 28
stationär : ambulant	n = 46 : 66
OP : konservative Therapie	n = 26 : 86

### 3.2. Patientenverteilung

Die Gliederung der Patienten erfolgte primär in zwei Hauptgruppen: Patienten mit MSSA oder MRSA bedingten Hautinfektionen. Diese beiden Gruppen wurden wiederum unterteilt in Patienten mit einem positiven bzw. negativen PVL - Nachweis.

83% (n=112) der Patienten litten an einer Methicillin sensiblen *S. aureus* Hautinfektion. Von den 93 Patienten erkrankten 51 an einem PVL negativem *S. aureus* - das entspricht 55% - und 42 an einem PVL positiven (45%). Bei den übrigen 17% wurde ein Methicillin resistenter *S. aureus* in der Hautinfektion nachgewiesen. Hier lag der Anteil an PVL positiven *S. aureus* bei 63%.

Es ergab sich ein p- Wert von 0,15. Überprüft wurde hierbei der Einfluss von PVL auf das Vorhandensein eines MSSA oder MRSA am Gesamtkollektiv. Der Anteil von Methicillin resistenten *S. aureus* Hautinfektionen lag bei weniger als 1/5 in Bezug auf die Gesamtpatientenzahl.

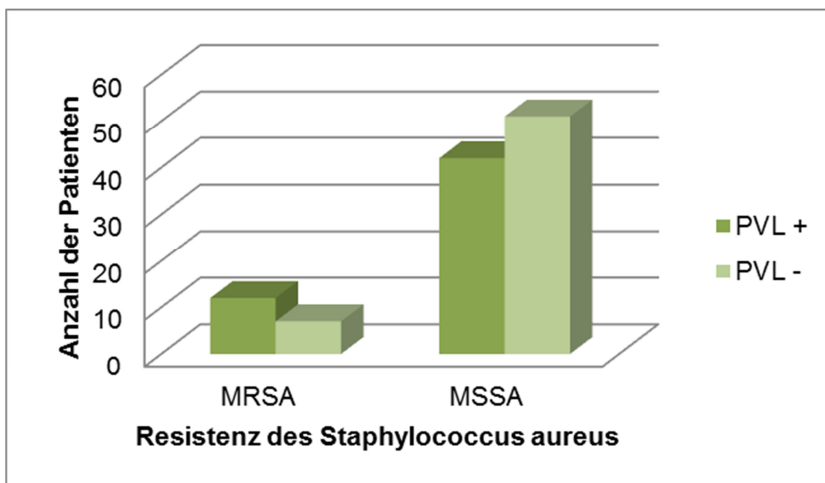


Abb. 3 Anzahl der Patienten nach Resistenzlage des *S. aureus* und PVL- Nachweis

Von insgesamt 112 Studienteilnehmern lag der Anteil der Patienten mit einer PVL positiven *S. aureus* Hautinfektion bei 48%. 58 Studienteilnehmer waren PVL negativ.

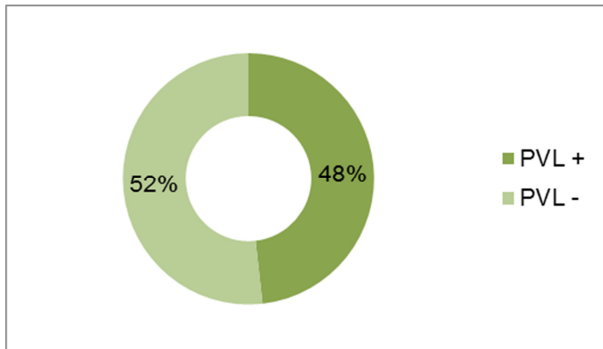


Abb. 4 Prozentuale Verteilung von PVL beim Gesamtkollektiv



### 3.3. Diagnose

Es wurden Patienten mit den folgenden Erkrankungen zur Studie zugelassen: Furunkel, Abszess und Impetigo contagiosa.

59 von 112 Patienten litten unter Furunkeln. Hierbei wurde bei 31 Erkrankten (53%) ein PVL positiver *S. aureus* nachgewiesen, bei 28 (47%) war es ein PVL negativer.

Unter einem Abszess litten insgesamt 43 Studienteilnehmer (38%). In dieser Gruppe waren 22 Patienten (51%) PVL positiv und 21 (49%) negativ.

Die Impetigo contagiosa war mit zehn Patienten (9%) die kleinste Gruppe. Es konnte in einem Fall (10%) ein PVL positiver *S. aureus* identifiziert werden, bei neun Studienteilnehmern (90%) wurde PVL nicht nachgewiesen.

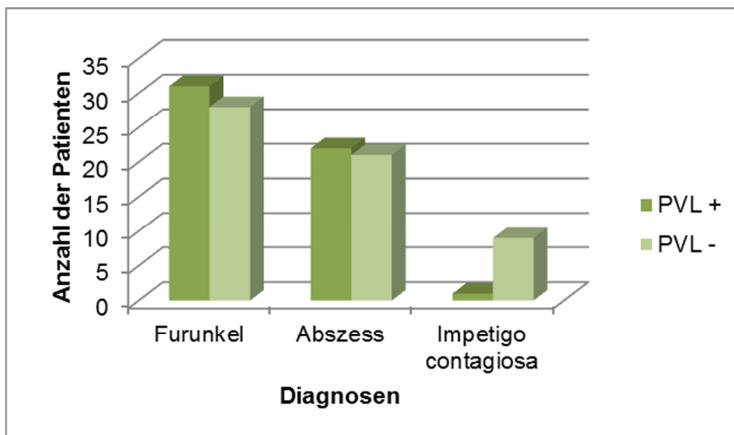


Abb. 5 Diagnoseverteilung bei *S. aureus* Hautinfektionen

### 3.4. Bakterielle Nachweise in den Proben

Nur bei einem Fall wurde bei einem PVL positiven *S. aureus* ein *Stenotrophomonas maltophilia* als zusätzlicher Keim nachgewiesen.

Bei 17 PVL negativen Proben (15%) zeigten sich neben *S. aureus* weitere Bakterien: hiervon sieben Mal Streptokokken der Gruppe B, vier Mal der Gruppe A. Bei drei Abstrichen ließen sich Streptokokken der Gruppe C und / oder Enterokokken nachweisen. Zusätzlich fanden sich in fünf Fällen gram - negative Bakterien (*Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

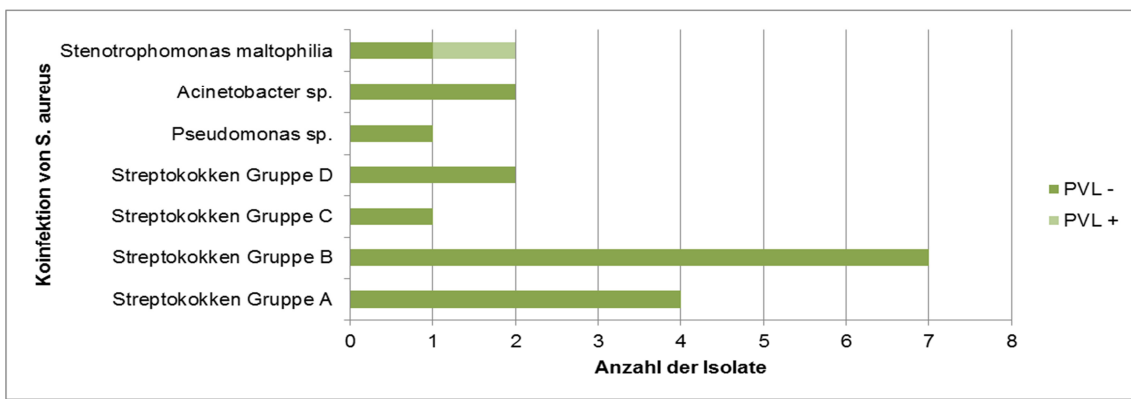


Abb. 6 Übersicht der bakteriellen Begleitflora bei *S. aureus* Hautinfektionen

### 3.5. PVL - Nachweis und Schwere der Infektion

Das Verhältnis der ambulant versus stationär behandelten Patienten wurde zur Beurteilung des Schweregrades der Hautinfektion betrachtet. Von den 66 ausschließlich ambulant behandelten Patienten (59%) waren 37 PVL positiv (56%) und 29 negativ (44%). Bei den hospitalisierten Patienten war der PVL Nachweis 17 Mal (37%) positiv und in 29 Fällen (63%) negativ (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,05$ ).

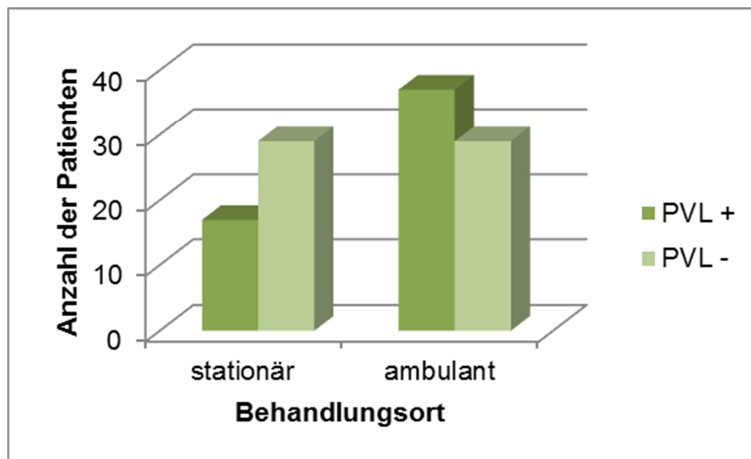


Abb. 7 Anzahl der Patienten mit stationärer vs. ambulanter Behandlung

Eine Manifestation der Hautinfektion trat bei 25 (22%) der 112 untersuchten Patienten im Gesichtsbereich auf, bei den übrigen 87 (78%) verteilten sie sich auf andere Regionen des Integuments. Der Anteil lag bei Patienten mit und ohne PVL etwa gleich verteilt vor: 13 (24%) von 54 PVL positiven Patienten hatten Infektionen im Gesichtsbereich, zwölf (21%) von 58 PVL negativen ebenfalls ( $p=0,67$ ).

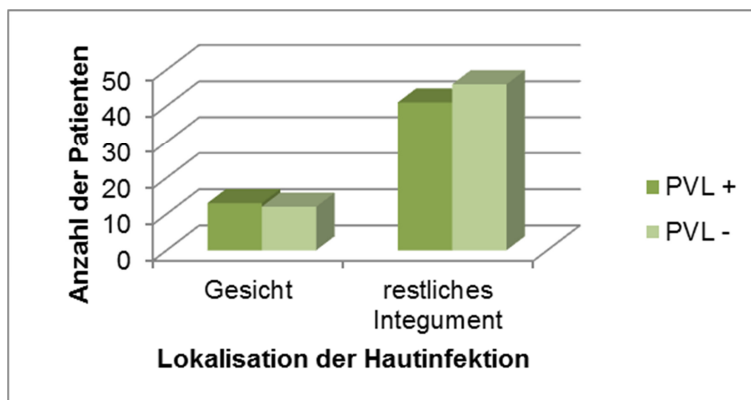


Abb. 8 Lokalisation der Hautinfektion am Integument

Eine operative Intervention (Inzision des Furunkels / Abszesses) wurde als Indikator für eine schwere Infektion gewertet. Dies traf bei 15 (28%) der 54 PVL positiven und elf (19%) der 58 PVL negativen Patienten zu (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,27$ ).

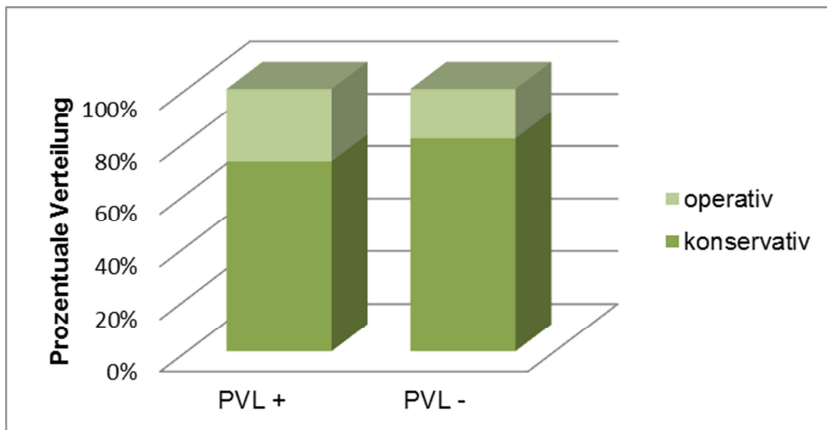


Abb. 9 Operative versus konservative Behandlung bei PVL + / - Hautinfektion

Bei MRSA wurde bei acht von 19 Patienten eine Hospitalisierung erforderlich (42%), bei MSSA bei 38 von 93 (41%).

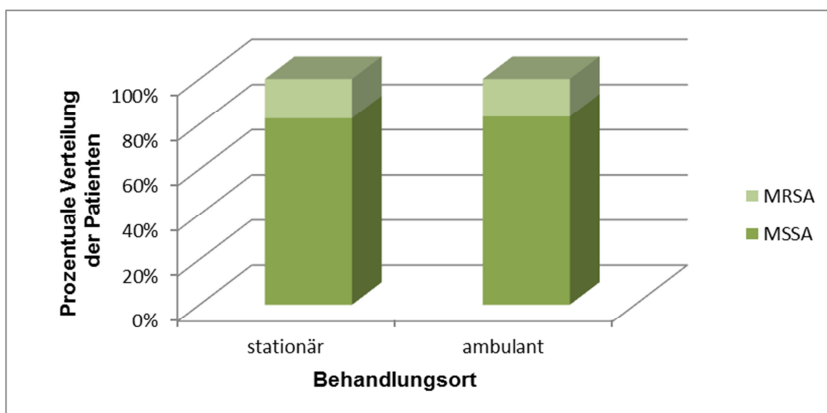


Abb. 10 Stationäre versus ambulante Behandlung nach Resistenzlage des *S. aureus*

### 3.6. *spa* - Typen

Bei positivem PVL Nachweis wurde eine *spa* - Typisierung des *S. aureus* durchgeführt, ebenfalls zur Kontrolle bei einigen PVL negativen Stämmen. Es fanden sich in 55 typisierten Fällen der 112 Patienten 34 unterschiedliche *spa* - Typen. 27 verschiedene *spa* - Typen wurden bei den PVL positiven Patienten (n = 45) nachgewiesen (Abb. 12) und zwar: sieben Mal der *spa* - Typ t435, vier Mal *spa* - Typ t008, jeweils drei Mal t308 und t284 und je zwei Mal t1614, t005, t021, t314 und t2387. Die restlichen *spa* - Typen traten überwiegend sporadisch auf. Eine Familie mit zwei Patienten sorgte für eine regionale Häufung: Beide trugen den *spa* - Typ t2387. Bei den PVL negativen Patienten (n = 10) lagen alle zehn *spa* - Typen sporadisch vor. Bei drei *spa* - Typen (t085, t008, t005) traten sowohl PVL positive als auch PVL negative *S. aureus* auf (Abb. 12).

Im Blick auf die Methicillin - Resistenz zeigte sich, dass bei MSSA 38 Isolate 23 verschiedene *spa* - Typen aufweisen. *Spa* - Typ t008 (n=5) war bei MRSA mit 29% etwas häufiger. Bis auf *spa* - Typ t005 (n=2) lagen alle weiteren sporadisch vor. Es konnten bei MRSA insgesamt zwölf verschiedene *spa* - Typen isoliert werden (Abb. 13).

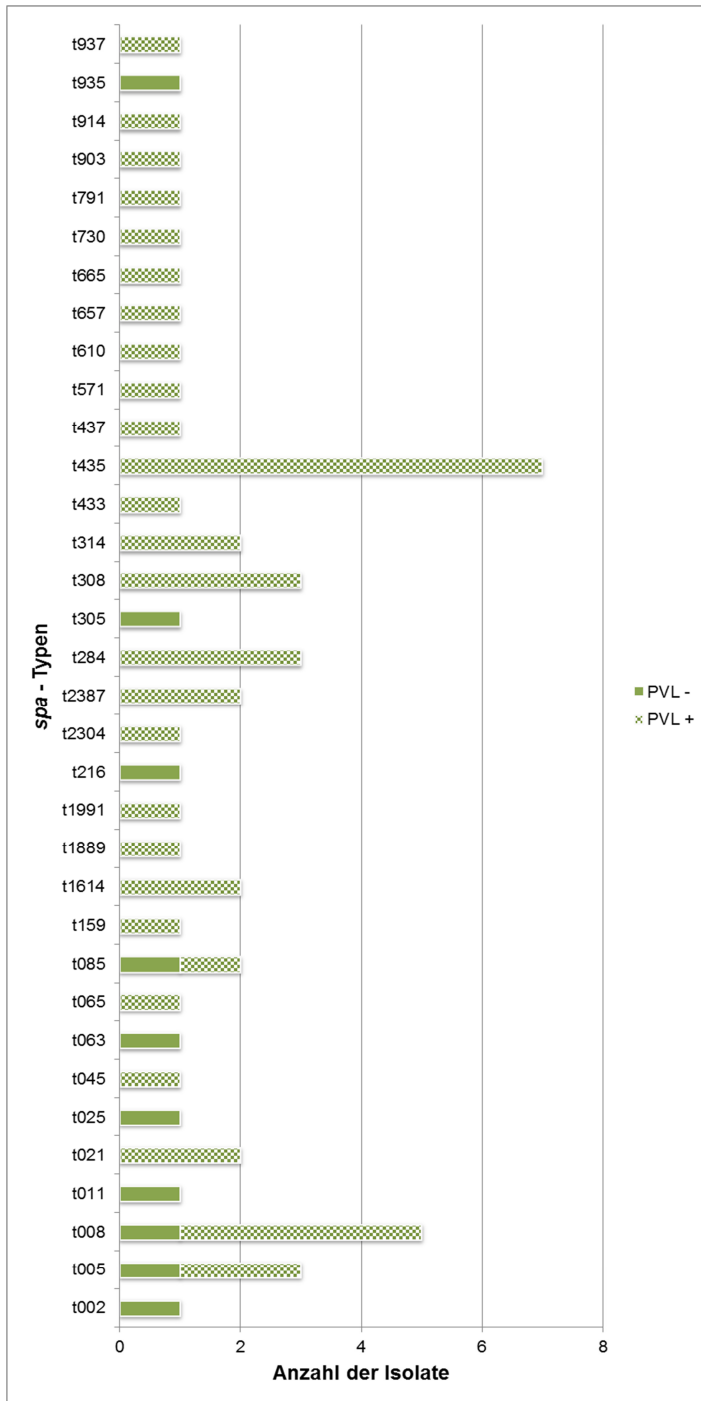


Abb. 11 Darstellung der *spa* - Typen der isolierten *S. aureus* Stämme in Bezug zu der Häufigkeitsverteilung von PVL

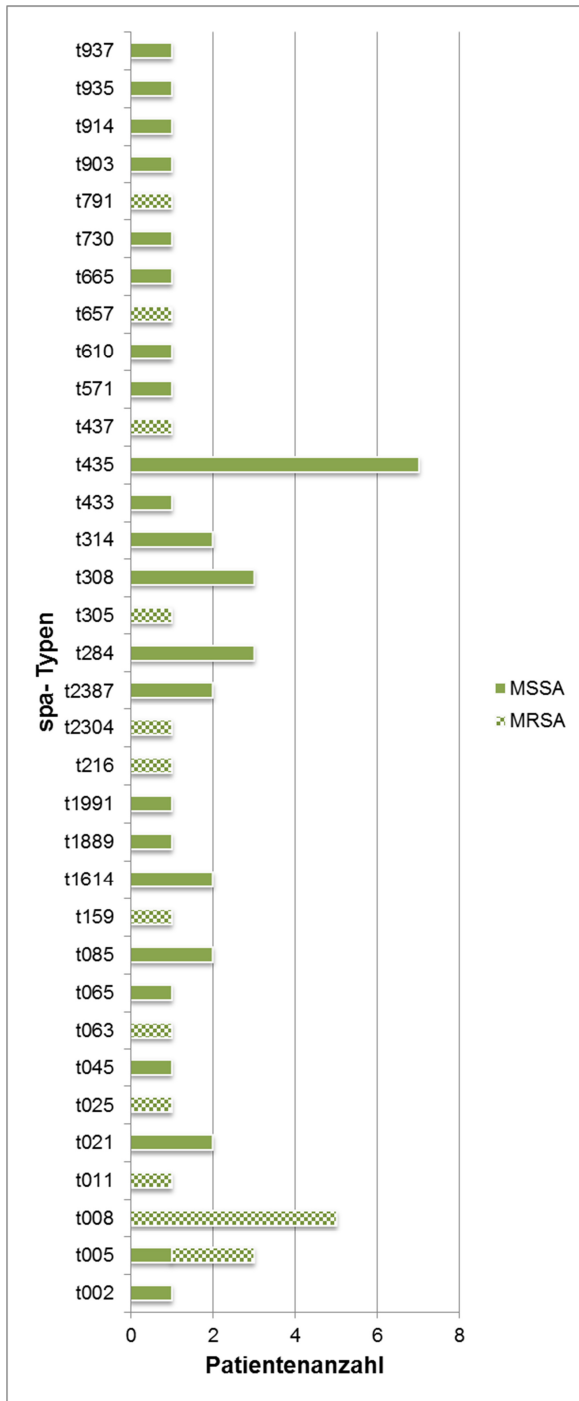


Abb. 12 Darstellung der *spa* - Typen in Bezug zu der Häufigkeitsverteilung bei MRSA bzw. MSSA

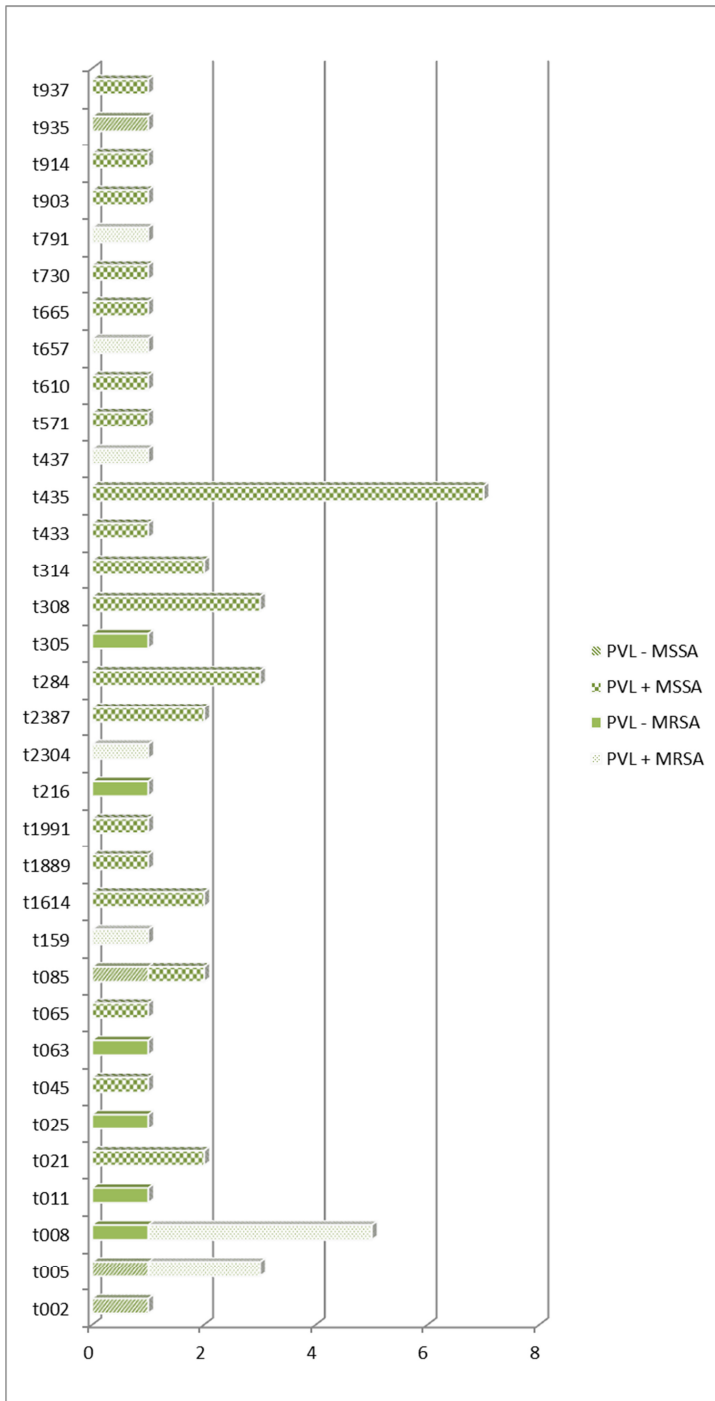


Abb. 13 spa - Typisierung der *S. aureus* - Isolate aus Häufigkeiten



### 3.7. Alter

Das Alter wurde ebenfalls zur Frage der Häufigkeitsverteilung von PVL betrachtet. Die Altersspanne betrug sieben bis 93 Jahre. 30,9 Jahre ( $\pm 17,1$  Jahre) war das Durchschnittsalter bei PVL positiven Patienten; 44,2 Jahre ( $\pm 18,2$  Jahre) bei PVL negativen ( $p < 0,01$ ).

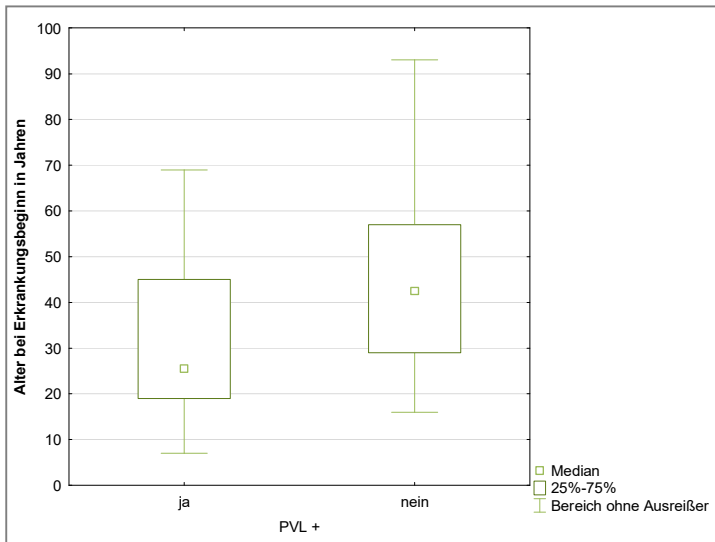


Abb. 14 PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter

Mit durchschnittlich 32,2 Jahren ( $\pm 14,1$  Jahre) waren die Patienten mit MRSA jünger (t-Test,  $p=0,09$ ). Dabei lag das Durchschnittsalter von PVL positiven MRSA - Patienten bei 27,5 Jahren ( $\pm 11,0$  Jahre), bei PVL negativen Patienten bei 40,3 Jahren ( $\pm 15,9$  Jahre) (t-Test,  $p=0,05$ ).

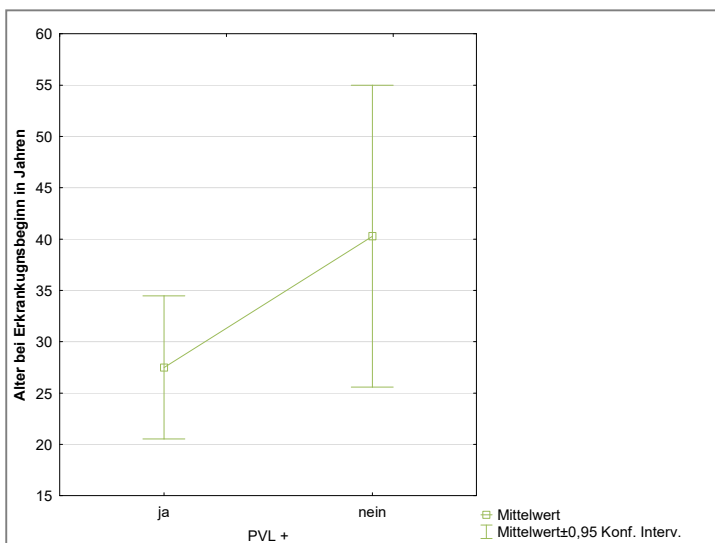


Abb. 15 PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Nachweis eines MRSA

Das Durchschnittsalter in der Gesamtgruppe mit Methicillin sensiblen *S. aureus* lag bei 38,9 Jahren ( $\pm 19,5$  Jahre) (t-Test,  $p=0,09$ ).

Die Patienten mit PVL positivem MSSA hatten ein Durchschnittsalter von 31,9 Jahren ( $\pm 18,5$  Jahre); bei PVL negativen MSSA bedingten Hautinfektionen lag es bei 44,7 ( $\pm 18,6$ ) (t-Test,  $p<0,01$ ).

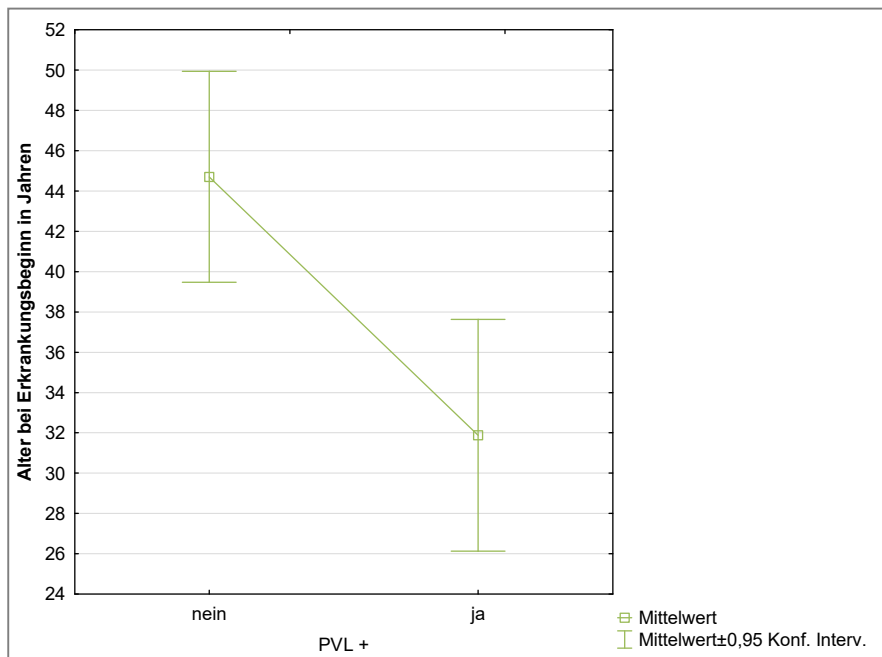


Abb. 16 PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Nachweis eines MSSA

### 3.8. Geschlecht

Von 52 weiblichen Probanden waren 31 (60%) PVL positiv, von 60 männlichen 23 (38%). Diese Differenz ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,02$ ).

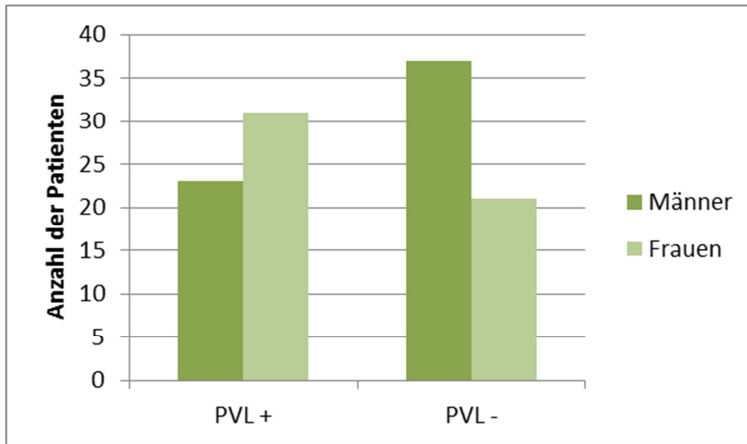


Abb. 17 PVL- Anteil nach Geschlechterverhältnis

Acht weibliche und elf männliche Patienten hatten MRSA - Infektionen. Bei den Patientinnen waren sieben PVL positiv und eine negativ. Bei den männlichen Patienten litten fünf an einem PVL positiven *S. aureus*, sechs waren PVL negativ (Abb. 19).

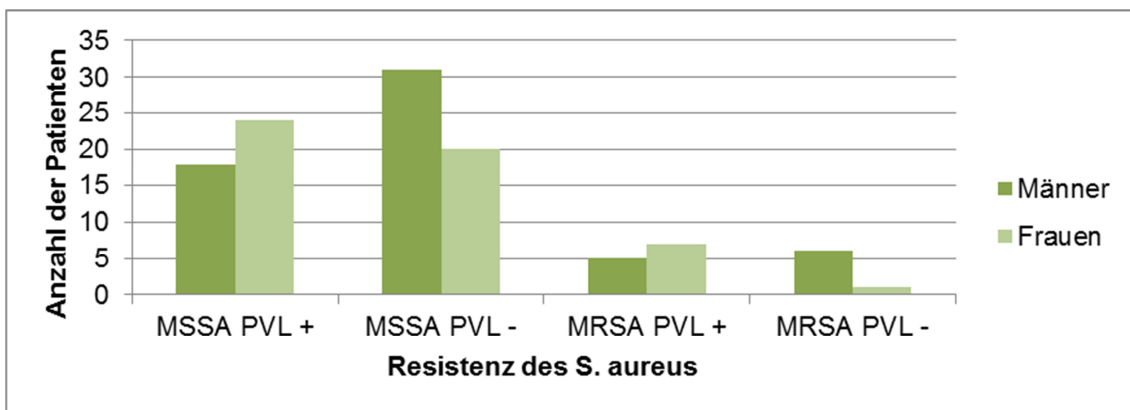


Abb. 18 PVL - Status und Methicillin Resistenz in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.9. Chronische Vorerkrankungen

Es lagen insgesamt 40 Angaben hierfür vor. Von den 23 gesunden Studienteilnehmern wurde in 65% der Fälle ein positiver PVL Nachweis erbracht. Bei den 16 chronisch Kranken war es ein Anteil von 44% ( $p=0,2$ ).

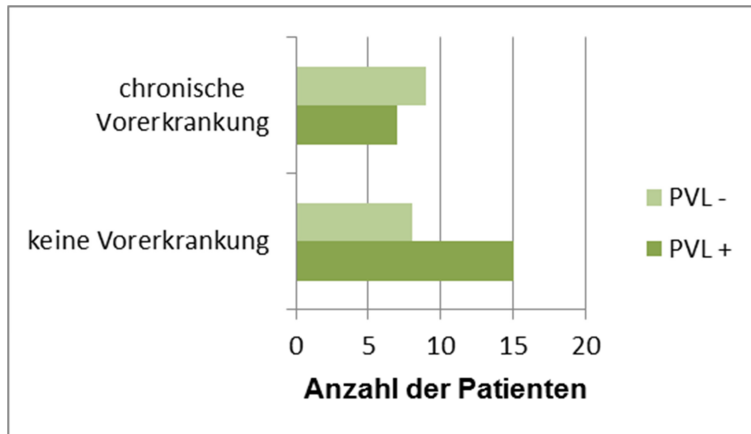


Abb. 19 Auftreten von PVL bei chronischen Vorerkrankungen

### 3.10. Atopie

Bei 75 der 112 Patienten konnte eine Auswertung zu atopischen Vorerkrankungen (atopisches Ekzem, Heuschnupfen, Asthma bronchiale) erfolgen. 22 (29%) der Patienten hatten eine atopische Vorerkrankung. Hiervon zeigten sich in 59% ( $n=13$ ) PVL positive *S. aureus* bedingte Hautinfektionen. Von den Patienten mit in dieser Hinsicht negativer Eigenanamnese (71%) waren 23 (43%) PVL positiv und 30 (57%) PVL negativ (Chi- Quadrat- Test,  $p=0,22$ ).

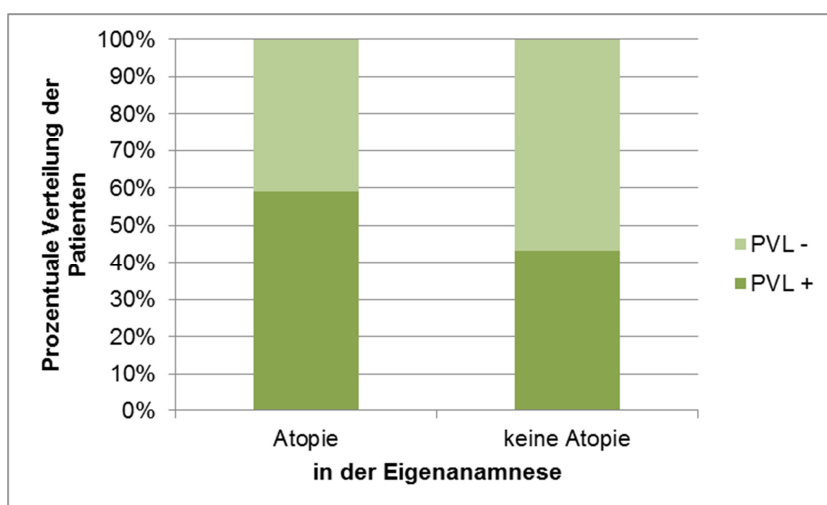


Abb. 20 Abhängigkeit einer Atopie bei Auftreten von PVL

### 3.11. Körpergewicht

Von 36 Patienten lagen Daten bezüglich ihres Körpergewichtes und der Körpergröße zum Erkrankungszeitpunkt vor. Hieraus wurde der *Body – Mass - Index* (BMI) nach der Formel

$$\text{BMI} \left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Körpergewicht} [\text{kg}]}{\text{Körperlänge} [\text{m}^2]}$$

berechnet und die Ergebnisse danach verglichen.

In der Gruppe der Patienten mit positivem PVL Nachweis ergab sich ein Durchschnitts-BMI von  $22,4\text{kg/m}^2$  ( $\pm 6,1\text{kg/m}^2$ ), in der Vergleichsgruppe lag er bei  $25,0\text{kg/m}^2$  ( $\pm 4,6\text{kg/m}^2$ ) (t-Test,  $p=0,2$ ).

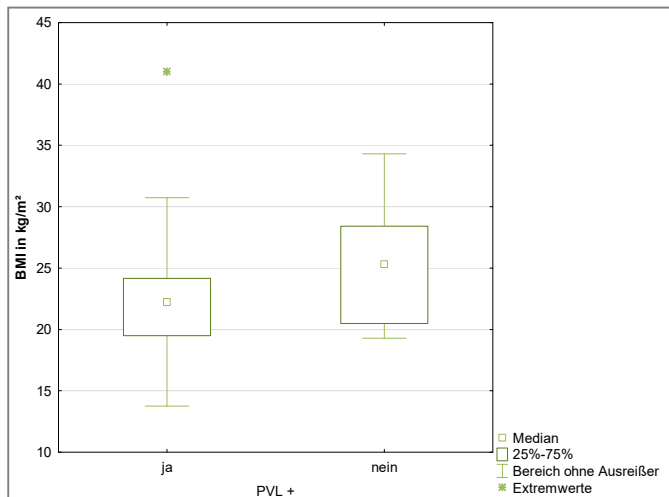


Abb. 21 Vergleich des BMI bei PVL positiven versus PVL negativen Patienten

### 3.12. Rauchen

Die Verteilung der 42 Nichtraucher lag bei 27 PVL positiven (64%) und 15 PVL negativen (36%) Befunden, bei den 28 Rauchern waren acht PVL positiv (29%) und 20 PVL negativ (71%) (Chi- Quadrat- Test,  $p < 0,01$ ).

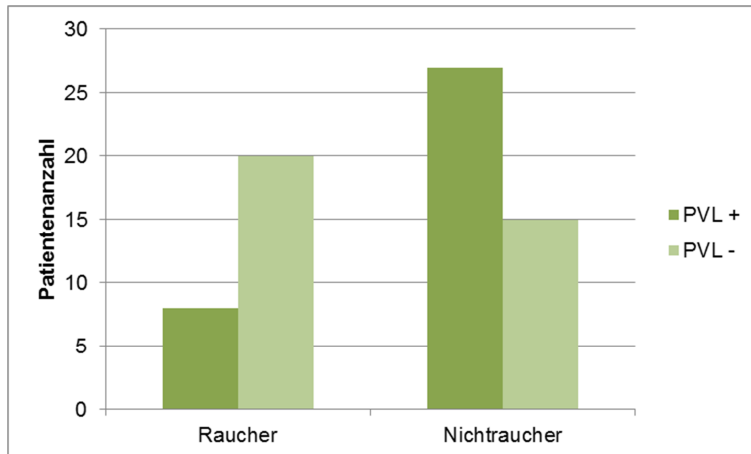


Abb. 22 Einflussfaktor Rauchen und Auftreten von PVL

### 3.13. Körperschmuck

Die Probanden wurden zum Tragen von Körperschmuck (Tattoo, Piercing) befragt. Bei insgesamt 38 auswertbaren Antworten lag die Aufteilung bei 21 PVL positiven (55%) und 17 PVL negativen Patienten (45%) (Chi- Quadrat- Test,  $p = 0,9$ ).

89% (34 Patienten) verneinten das Tragen von Tattoos. Von den übrigen vier Patienten litten drei an PVL negativen Hautinfektionen und nur einer war tätowiert und hatte einen positiven Nachweis von PVL (Chi- Quadrat- Test,  $p = 0,2$ ).

Bei der Aussage bezüglich des Tragens von Piercings ist die Verteilung umgekehrt. Es verneinten ebenfalls 34 Patienten. Drei trugen ein Piercing und hatten nachweislich einen PVL positiven *S. aureus*. Nur ein Patient hatte ein Piercing und wurde PVL negativ getestet (Chi- Quadrat- Test,  $p = 0,4$ ).

### 3.14. Hautinfektionen in der Familienanamnese

Elf von 37 Patienten (30%) hatten eine positive Familienanamnese bezüglich Hautinfektionen. Der Anteil PVL positiver Probanden war mit 64% (n=7) nicht signifikant erhöht.

Bei negativer Familienanamnese (n=26), war die Verteilung von PVL positiven bzw. PVL negativen *S. aureus* Hautinfektionen ausgeglichen (1:1) (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,4$ ).

### 3.15. Pflegeberufe in der Familienanamnese

Es wurde ermittelt, bei wie vielen Erkrankten Angehörige in Pflegeberufen (Kranken - bzw. Altenpflege) arbeiten.

Der Anteil in der Pflege tätiger Angehöriger lag bei 34% (n=13). Fünf der 13 Probanden (38%) litten unter einer PVL positiven *S. aureus* bedingten Hautinfektion. Der PVL - Anteil bei nicht in der Pflege arbeitenden Angehörigen (n=25) lag bei 64% (16 Probanden) (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,1$ ).

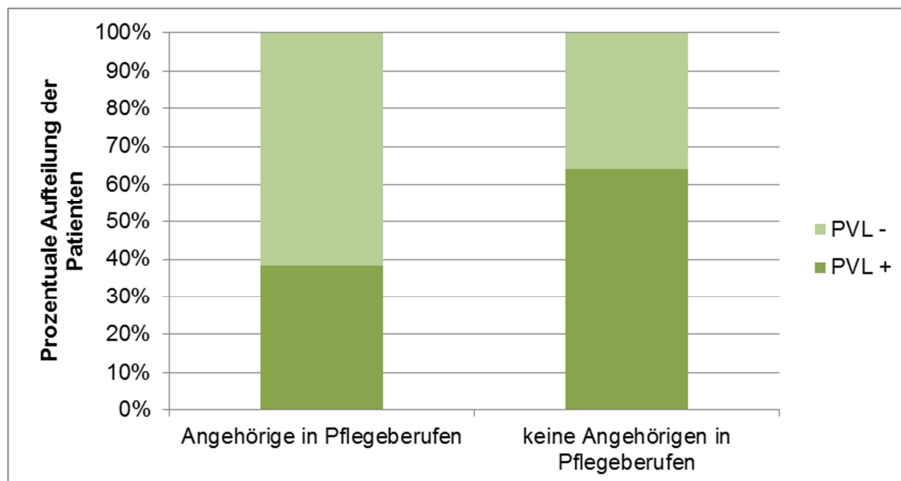


Abb. 23 Einflussfaktor Angehörige in Pflegeberufen

### 3.16. Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung

Von 38 Patienten gaben acht (21%) an, in einem Zeitraum von maximal sechs Monaten vor Infektionsbeginn in einer Pflegeeinrichtung (Krankenhausaufenthalt, Aufenthalt in Altenbetreuungseinrichtung) gewesen zu sein. Der Anteil PVL positiver versus PVL negativer Probanden war hier gleich verteilt (jeweils n=4). 30 Probanden verneinten den Aufenthalt. Hier lag der Anteil bei PVL positiven Hautinfektionen bei 57% (n=17) (Chi-Quadrat- Test, p=0,7).

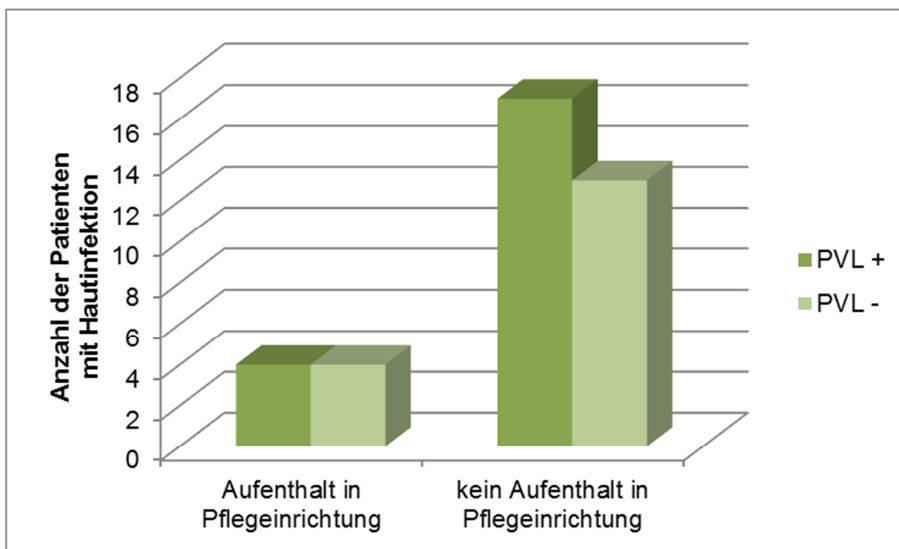


Abb. 24 Aufenthalt in Pflegeeinrichtung in Bezug auf PVL Positivität



### 3.17. Sportverhalten

24 von 36 Patienten (67%) betätigten sich regelmäßig sportlich. Der Anteil PVL positiver versus PVL negativer Probanden war hierbei gleich (je n=12). Insgesamt zwölf Patienten (33%) verneinten sportliche Aktivitäten. 67% hiervon waren PVL negativ (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,3$ ).

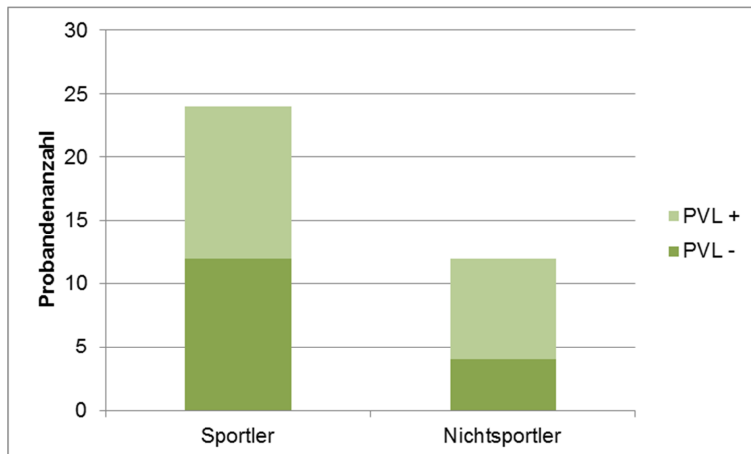


Abb. 25 PVL und Sport

### 3.18. Besitz von Haustieren

Primär wurde nach dem Einfluss von PVL bei Haus- bzw. Nutztieren gesucht. Sekundär erfolgte die Aufteilung in die Untergruppen: Katzen / Hunde, Vögel, Nagetiere und Nutztiere. 47% der Befragten (n=18) gaben zum Infektionszeitpunkt Kontakt zu Tieren an. Der Anteil PVL positiver bzw. PVL negativer *S. aureus* Hautinfektionen war identisch (Chi- Quadrat- Test,  $p = 0,54$ ).

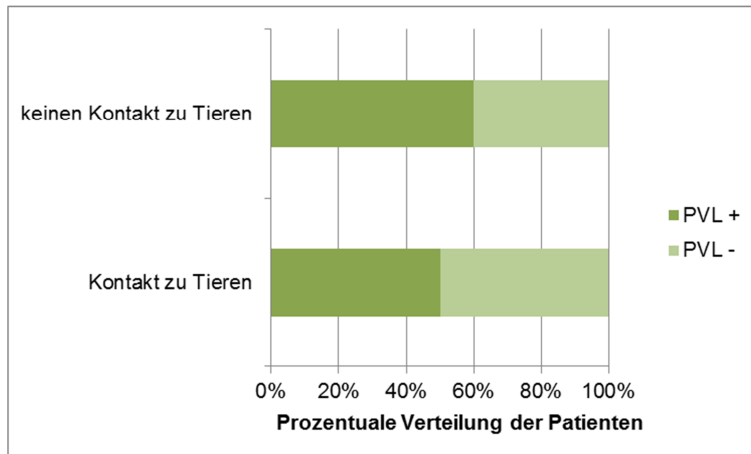


Abb. 26 Einfluss von Tieren auf PVL Positivität

Bei der Auswertung gaben insgesamt zehn Patienten (26%) an, Hunde oder Katzen zu besitzen. Der Anteil PVL positiver Probanden (n=3) lag bei 30% (Chi-Quadrat- Test,  $p=0,06$ ). Beide Probanden (5% des Kollektivs), die Kontakt zu einem Nagetier hatten, waren PVL positiv (Chi- Quadrat- Test,  $p=0,19$ ). Die Verteilung der Patienten, die einen Vogel besaßen, war mit je einem PVL positiven und einem PVL negativen Probanden gleich verteilt (Chi- Quadrat- Test,  $p=0,88$ ). 16% (n=6) der Teilnehmer bejahten den Kontakt zu Nutztieren. Hier lag der Anteil PVL positiver Patienten bei 67% (Chi- Quadrat- Test,  $p=0,54$ ).

### 3.19. Adhärenz

Von insgesamt 37 Probanden lag die Therapie-Adhärenz in der Gruppe der PVL positiven Patienten (n=21) bei 90%. In der Kontrollgruppe lag der Anteil PVL positiver Patienten, die die vorgeschlagene Therapie befolgten, bei 69% (n=11) Chi - Quadrat - Test, p=0,09).

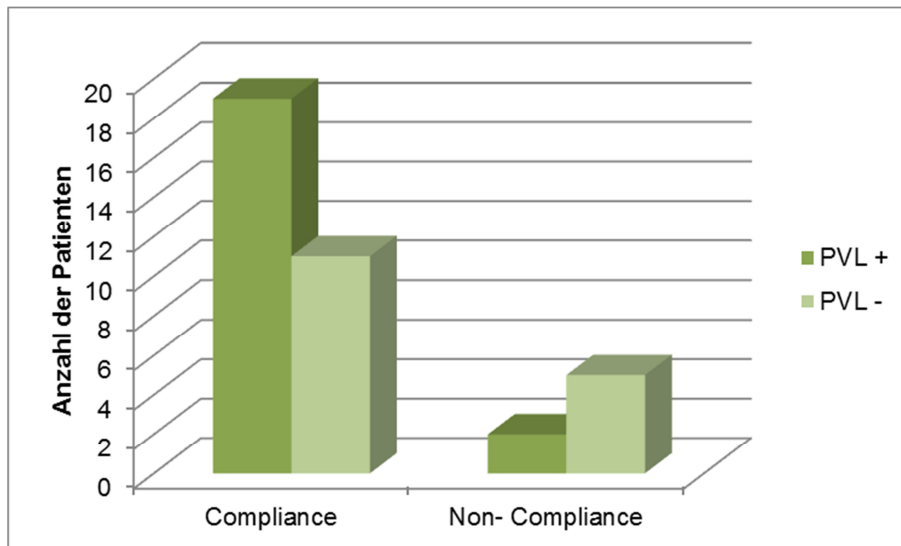


Abb. 27 Therapieadhärenz bei *S. aureus* Hautinfektionen

### 3.20. Reinfektionen

Die Reinfektionsrate nach PVL positiver *S. aureus* Hautinfektion lag bei 57% (n=12/21). Bei zwölf von 17 PVL negativen Patienten lag die Reinfektionsrate mit 71% höher (Chi- Quadrat- Test, p=0,39).

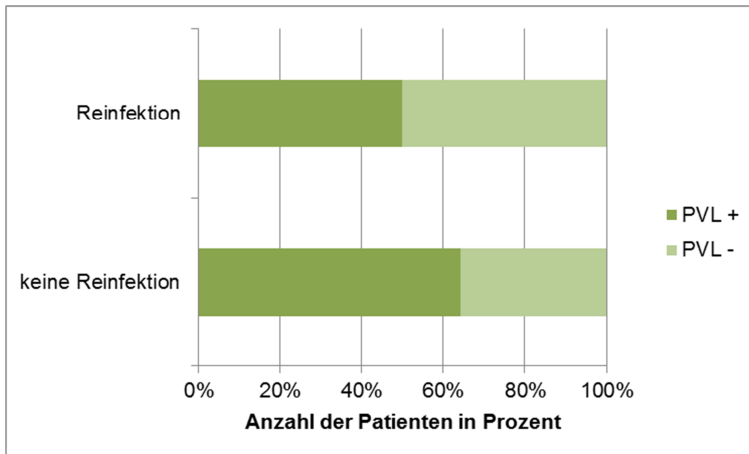


Abb. 28 Reinfektionsraten nach *S. aureus* bedingter Hautinfektion

### 3.21. Hautinfektionen zum Datenerhebungszeitpunkt

Drei der 21 (14%) PVL positiven Patienten litten nach eigenen Aussagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Hautinfektion. In der Gegengruppe lag der Anteil bei 53% (n=9) (Chi- Quadrat- Test, p=0,01). Insgesamt hatten 32% der Probanden zum aktuellen Zeitpunkt eine Reinfektion.

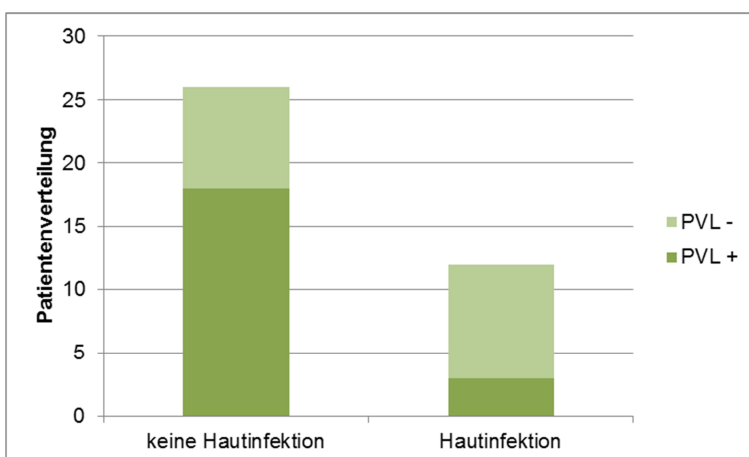


Abb. 29 Hautinfektionen zum Zeitpunkt der Datenerhebung

## 4 Diskussion

Alle bei uns eruierten Ergebnisse sind nur bedingt auf ein Gesamtkollektiv übertragbar, da der Untersuchungszeitraum der Studie insgesamt nur sieben Jahre betrug und die Patienten aus einem definierten Gebiet, nämlich der Region Unterfranken, dem Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg, stammten. Eine Einschränkung der Prädiktion stellt zusätzlich die niedrige Rücklaufquote der Fragebögen und darauf basierend die teils sehr niedrigen Fallzahlen einzelner Aussagen dar.

Bei unseren Probanden wurden bei 83% eine MSSA - sowie bei 17% eine MRSA - Hautinfektion nachgewiesen, was in etwa dem gegenwärtigen Anteil von MRSA bei nachgewiesenen *S. aureus* Isolaten in Deutschland entspricht. Von 1990 bis 2009 stieg der prozentuale Anteil von MRSA an allen *S. aureus* aus klinischem Material von 1,1% (1990) über 20,3% (2007) [29], 19,2% (2008) bis zu 21,9% (2009) [30]. 2003 lag der MRSA - Anteil in Deutschland laut einer Studie bei *S. aureus* bedingten Haut- und Weichteilinfektionen bei 12,4% [31]. Während für Deutschland die Daten des europäischen EARS- Net bis einschließlich 2012 einen rückläufigen Trend zeigten [29], wurde bei einem 2013 publizierten Paper aus den USA in 35,7% eine Methicillinresistenz der *S. aureus*- Isolate ambulanter Patienten einer dermatologischen Klinik gefunden [32].

In unserer Studie lag der PVL - Anteil der MSSA - Infektionen statistisch nicht signifikant niedriger als bei MRSA - bedingten Hautinfektionen. Es erfolgte ein positiver PVL Nachweis bei MSSA in 45% der Fälle. Folglich liegt bei *S. aureus* bedingten Haut - und Weichteilinfektionen unabhängig von der Resistenz des Bakteriums (MSSA oder MRSA) in etwa der Hälfte der Fälle ein PVL - Toxin vor.

Initiale Studien zu dem Pathogenitätsfaktor PVL aus den USA zeigten eine deutliche Koinzidenz von PVL mit einer Methicillinresistenz [33]. Kontrovers hierzu liegen neuere Studienergebnisse vor, die einen Zusammenhang zwischen PVL und einer Sensibilität für Methicillin bei *Staphylococcus aureus* Erkrankungen vermuten lassen. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in den hier

dargelegten Ergebnissen unserer Untersuchung wider. In einer 2010 veröffentlichten Publikation aus Neuseeland war in einem Drittel der klinischen Isolate der MSSA PVL positiv, während bei Betrachtung der MSSA bedingten Hautinfektionen dieser Anteil bei sogar etwa 50% lag. Des Weiteren wurde hier ein Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zur pazifischen Bevölkerungsgruppe vermutet [34]. Zhao C *et al.* untersuchten im Jahr 2012 den PVL - Status von *S. aureus* Infektionen in vier Pekinger Krankenhäusern. Bei MSSA - Isolaten aus Hautinfektionen lag die Prävalenzrate des PVL Gens bei 66 von 159 Isolaten, was einem Anteil von 41,5% entspricht [35]. Ein deutlicheres Ergebnis ergab die CANVAS- Studie: In 56,2% der Fälle wurde hier das PVL - Gen detektiert. Der Umfang der Untersuchung lag bei insgesamt 473 Isolaten, allerdings wurden MSSA und MRSA nicht getrennt voneinander betrachtet [36]. Interessanterweise liegt die niedrigste in der Literatur beschriebene Inzidenz von PVL positiven MSSA bei Hautinfektionen in Michigan bei 6,8% [37]. Innerhalb den USA wird eine Zunahme der Erkrankung durch PVL positive CA - MRSA laut einer 2012 veröffentlichten Literaturrecherche über rezidivierende Furunkulosen festgestellt; im Gegensatz dazu werden außerhalb der USA – wie auch unsere Studienergebnisse zeigen – vor allem Methicillin sensible Stämme bei Erkrankungen mit Nachweis des PVL Gens gesehen [38].

Bei den Untersuchungen zeigten sich neben *S. aureus* in einigen Abstrichen weitere, zum Teil gramnegative Bakterien. Hier stellt sich die Frage, ob sie als ursächlich für die Infektion angesehen werden können, handelt es sich doch um opportunistische Erreger, die sich ubiquitär in der Umwelt (Nahrungsmittel, Wasserproben, Erdboden) und auch auf der Haut bzw. Schleimhaut gesunder Menschen nachweisen lassen. Sie sind kaum virulent und führen daher nur bei immungeschwächten Patienten zu manifesten Infektionen. Eine Koinfektion von Streptokokken der Gruppe A ist nicht untypisch und konnte auch in unserer Untersuchung in vier Fällen nachgewiesen werden. Interessant ist, dass nur in einem Fall weitere Bakterien bei einer Infektion mit PVL positivem *S. aureus* auftraten. Dies könnte auf eine bakterizide Wirkung des PVL Toxins hinweisen.

Die *spa* - Typisierung in unseren Isolaten ergab konträre Ergebnisse zu den Studien aus den USA. In der *Calgary Health Region* wurde ein Ausbruch an

Haut- und Weichteilinfektionen beobachtet. Alle 40 Isolate wurden hier als PVL positiver CA – MRSA (USA<sub>300</sub>) mit dem *spa* - Typ t008 identifiziert [39]. Bereits im Vorfeld der Typisierung wurde in unserer Untersuchung weder eine echte regionale Häufung noch ein endemischer Verlauf bei den *S. aureus* bedingten Hautinfektionen beobachtet. Somit war auch eine etwaige Klonalität des *spa* - Gens in unserem Kollektiv nicht zu erwarten.

Bei jeweils zwei Personen waren *spa* - Typ und Wohnort identisch - hierbei handelte es sich zum einen um einen Vater mit seinem kleinen Sohn - zum anderen konnte keine Verbindung eruiert werden. In unserer Studie zeigte sich somit eine geringe familiäre Häufung ohne Anhalt einer lokalen Verbreitung. Im Gegensatz hierzu werden in der Literatur endemische Ausbreitungen beschrieben [10, 40]. Laut einer Studie von Rolo *et al.* [41] besteht in Europa eine große genetische Vielfalt von CA - MRSA. Auch in unserer Arbeit ließ sich zeigen, dass sich die *spa* - Varianten in PVL positiven und PVL negativen Isolaten mit hoher Variabilität unterschiedlich verteilen. Daraus kann abgeleitet werden, dass auf Grund der Diversität der *spa* - Typen in unserem Kollektiv PVL positive MSSA vermutlich keine Grundlage für die Entstehung PVL positiver MRSA bilden.

Ferner sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen PVL und der Art bzw. der Schwere der Hautinfektionen untersucht werden. Mit mehr als 50% waren Furunkel die häufigste Hauterkrankung in unserem Kollektiv. Es folgten der Häufigkeit nach Abszesse und Impetigo contagiosa. Wie verschiedene Studien eine Assoziation von PVL mit Furunkeln und Karbunkeln zeigen [42-45], ließ sich auch bei unseren an Furunkeln erkrankten Patienten PVL in etwa der Hälfte der Fälle nachweisen. Anscheinend ist das PVL Toxin mit dem Auftreten von Furunkeln und Abszessen verknüpft. Laut einer Arbeit von Del Giudice befähigt PVL *S. aureus* zur Penetration des Haarfollikels und begünstigt somit die Entstehung eines tiefer gelegenen Furunkels aus einer oberflächlichen Follikulitis [42].

Zunächst nahmen wir an, dass als zusätzlicher Indikator für die Schwere der Erkrankung die Hospitalisierungsrate gelten kann. Mehr als 50% der Patienten

benötigten keine stationäre Behandlung. Von diesen ambulant therapierten Patienten litten 56% an einem PVL positiven *S. aureus*, während sich PVL Positivität nur bei 37% der Hospitalisierten zeigte. Die Erkrankung an einem Furunkel führt normalerweise selten zur stationären Aufnahme eines Patienten, es sei denn, es bestehen weitere schwerwiegende Komorbiditäten, wie sie in höherem Alter häufiger anzutreffen sind. Somit ist die Hospitalisierungsrate in unserer Studie auch wegen des niedrigeren Lebensalters PVL positiver Patienten geringer. Folglich ist der Hospitalisierungsstatus als Surrogatparameter für die Erkrankungsschwere nur von bedingter Aussagekraft.

Auch liegt bei Betrachtung der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention bei dermatologischen Infektionen als Maß für die Erkrankungsschwere keine Korrelation mit einer PVL Positivität vor. E. Boakes *et al.* veröffentlichten vergleichbare Ergebnisse: Auch sie sahen keinen Zusammenhang zwischen dem PVL - Status und der Infektionsschwere [46]. Von konträren Ergebnissen berichten Lina *et al.* [33], die das PVL Toxin als ursächlich für die nekrotisierende Pneumonie und die nekrotisierende Faszitis ansehen. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen spiegelt sich die kontroverse Studienlage wider. Während in einer Untersuchung PVL - Menge und Abszessausdehnung bei Mäusen als gleichläufig angesehen werden [47], zeigte sich in einem anderen Abszess- bzw. Sepsis-Modell bei CA - MRSA - infizierten Mäusen kein Unterschied hinsichtlich der Krankheitsschwere in An- oder Abwesenheit von PVL [48]. Laut Experimenten von Diep und Otto zeigte sich [49], dass nicht das PVL, sondern andere Faktoren wie das Arginine katabolische mobile Element, alpha-Hämolyisin und phenollösliche Moduline die besonderen Eigenschaften mancher aggressiver *S. aureus* Stämme begünstigen. Relevante Tiermodelle, der Nachweis anderer bedeutsamer Toxine sowie auch unsere Daten sprechen gegen einen Einfluss des PVL-Toxins auf die Virulenz, obgleich epidemiologischen Daten auf einen entscheidenden Virulenzfaktor des PVL-Toxins im Krankheitsprozess hinwiesen.

Die Untersuchung bezüglich einer Korrelation zwischen Patientenalter und PVL Positivität bei *S. aureus* bedingten dermatologischen Infektionen zeigte, dass bei den PVL positiven Patienten der Altersdurchschnitt statistisch hochsignifi-



kant niedriger lag als in der Kontrollgruppe. Demnach sind die PVL positiven Patienten jünger. Gleiches wurde nach Untersuchungen von Tong *et al.* berichtet [36]. Eine mögliche Ursache für dieses Phänomen könnten die engeren sozialen Kontakte der Jüngeren sein, was auch das vermehrte Auftreten von PVL bei Familienangehörigen, Soldaten oder Mannschaftssportlern erklärt [24, 39, 44, 50-52]. R.- P. Vonberg berichtet, dass vor allem bei immunkompetenten, in der Regel jungen Patienten der Pathogenitätsfaktor PVL für Hautinfektionen verantwortlich ist [53]. Kinder sind in unserem Patientenkollektiv vermutlich sogar unterrepräsentiert, da die Erziehungsberechtigten in dieser Alterskohorte primär einen Pädiater konsultieren. Daher dürfte der aufgezeigte Altersunterschied bei Nachweis des PVL Toxins tatsächlich deutlicher ausgeprägt sein.

In unserem Patientenkollektiv war die Geschlechtsverteilung mit 52 weiblichen und 60 männlichen Probanden fast ausgeglichen. Die PVL positiven Dermatitis traten bei den weiblichen mit 60% häufiger auf als bei den männlichen Patienten (38%). Als ein denkbarer Grund hierfür könnte die zum Teil vermehrte Anwendung von Duft- und Reinigungsstoffen bei Frauen angesehen werden, die den Schutzfilm der Haut strapaziert, verletzt und daher eventuell für Krankheitskeime empfänglicher macht. A. Kaltsas *et al.* fanden im Gegensatz hierzu heraus, dass die PVL positiven MSSA Hautinfektionen mit 71% bei Männern häufiger waren; bei MRSA bedingten Hautinfektionen war dieser Anteil mit 39% geringer [54].

Des Weiteren wurde nach einem Zusammenhang zwischen einer Atopie und PVL gesucht. Von den Atopikern waren insgesamt 13 (59%) PVL positiv, bei 9 (41%) wurde kein PVL nachgewiesen. Die Gruppe stellte allerdings nur 29% aller Befragten dar. In der Kontrollgruppe (keine Atopie) lag der Anteil PVL positiver Patienten bei 43% (n=23) und der PVL negativer bei 57% (n=30). Der p - Wert lag bei 0,22. Eine signifikante Aussage bezüglich eines Zusammenhanges zwischen PVL und einer Atopie konnte aufgrund der geringen Anzahl der auswertbaren Patienten nicht bewiesen werden. Da jedoch bei fast 60% der Atopiker ein positiver PVL Nachweis vorlag, kann ein Zusammenhang vermutet werden. Heelan *et al.* berichtet von vier Geschwistern mit einem atopischen Ekzem und einer PVL positiven *S. aureus* Infektion [55]. Lo *et al.* beschreiben

ebenfalls einen Zusammenhang zwischen PVL und einer atopischen Dermatitis. Der Anteil PVL positiver MRSA bei Kindern mit positiver Anamnese lag bei 65% (15/23) [56]. Ein Grund hierfür liegt vermutlich in der geschädigten Hautbarriere, die als Eintrittspforte für einen *S. aureus* fungieren kann. Studien belegen die höhere Besiedelung von *S. aureus* bei Patienten mit atopischer Anamnese und sehen hierin auch einen Ursprung für die Entstehung von Furunkeln [38, 57, 58].

Der Body-Mass-Index (BMI) der Studienteilnehmer wurde zu Beginn der Hautinfektion mittels Körpergröße und Körpergewicht errechnet. Hierfür lagen Daten von insgesamt 36 Patienten vor. Es wurde ein Durchschnitts-BMI in der Gruppe der PVL positiven Probanden von 22,44 kg/m<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von +/- 6,06 kg/m<sup>2</sup> ermittelt. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnitt bei 25,02 kg/m<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von +/- 4,65 kg/m<sup>2</sup>. Der p-Wert lag bei 0,17. Ein signifikanter Unterschied konnte daher nicht nachgewiesen werden. Tendenziell ist die Gruppe der Patienten ohne nachgewiesenes PVL allerdings schwerer. Der Hauptgrund hierfür liegt wahrscheinlich an dem jüngeren Lebensalter PVL positiver Probanden. Statistisch gesehen nimmt der Durchschnitts-BMI im Lauf des Lebens zu [59]. PVL positive Patienten sind durchschnittlich deutlich jünger als PVL negative. Folglich liegt der BMI bei PVL positiven Patienten auch in einem niedrigeren Bereich als bei PVL negativen Probanden. Betrachtet man den BMI der beiden Gruppen als einen absoluten Wert, so liegen die Patienten beider Fraktionen unter dem deutschlandweiten Mittelwert, der für 30 – 35 jährige (Altersdurchschnitt PVL positive Probanden: 30,2 Jahre) bei 24,7 kg/m<sup>2</sup> und für 45 – 50 jährige (Altersdurchschnitt PVL negative Probanden: 46,4 Jahre) bei 25,9 kg/m<sup>2</sup> liegt [59]. Somit kann ein höheres oder niedrigeres Gewicht weder als Risikofaktor für noch als Schutz vor dem Auftreten einer PVL positiven *S. aureus* bedingten Hautinfektion angesehen werden. Eine Studie von El-Gilany *et al.* [60] führt jedoch Fettleibigkeit als Risikofaktor einer Furunkulose an.

Der Risikofaktor Rauchen wurde ebenfalls bezüglich eines Zusammenhangs mit PVL geprüft. Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern ergab in der Studie 40 : 60 [%]. Bei einer deutschlandweiten Studie des Statistisches Bun-

desamtes von 2009 liegt das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern bei 26 : 74 [%] [61]. Das bedeutet, dass bei den Erkrankten überdurchschnittlich häufig Rauchen als Suchtmittel angegeben wurde. Bei den Rauchern waren allerdings nur 29% der Probanden PVL positiv. Ein Zusammenhang zwischen PVL und dem Rauchen wurde nicht nachgewiesen, Rauchen könnte allerdings als ein möglicher Risikofaktor für das Auftreten einer Hautinfektion bedacht werden. Diese Vermutung unterstreicht eine Publikation aus dem Jahr 2004 von Arcavi *et al.*, die Rauchen als einen wichtigen Risikofaktor für virale und bakterielle Infektionen sehen [62]. In einem Paper von 2013 erkennen auch Picard *et al.* einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Neigung zur Abszessbildung [63].

Bei den Sporttreibenden ist der Anteil von PVL positiven und negativen gleich, bei den Nichtsporttreibenden beträgt das Verhältnis 67 : 33 [%]. Eine moderate sportliche Aktivität wird als Schutz vor Infektionen gesehen [64], was dieses Ergebnis möglicherweise bestätigt. Allerdings ist gerade auch bei Teamsportarten das Risiko einer Übertragung durch körperlichen Kontakt höher [23]. Die Intensität der sportlichen Aktivität und die genaue Sportart wurden allerdings in der Studie nicht so erfragt, dass eine Auswertung möglich wäre.

Da in der Literatur von PVL- Übertragungen von Haus - [65, 66] und Nutztieren auf den Menschen ausgegangen wird, wurden auch die Teilnehmer dieser Studie bezüglich des Kontakts zu einem Haus- oder Nutztier befragt. 20 der 38 Studienteilnehmer bejahten dies. Der Anteil der Patienten mit PVL positiven bzw. PVL negativen *S. aureus* Hautinfektionen lag je bei 50%. Ein direkter Zusammenhang konnte daher in der Studie nicht bewiesen werden, wenn auch bei der Betrachtung der Nutztiere 2/3 (n = 6) der Probanden PVL positiv getestet wurden.

Eine Untersuchung bezüglich des Risikofaktors Körperschmuck (Piercing, Tattoo) ist bei sehr kleiner Fallzahl von nur 4 Patienten (11%), die ein Tattoo bzw. 3 (8%), die ein Piercing trugen, nicht sinnvoll. Auch in der Literaturrecherche wurden nach unserem Kenntnisstand bis dato keine Untersuchungen bezüglich Körperschmuck und einer Prädiktion für PVL durchgeführt.

Auch wurde ermittelt, ob die Arbeit der Erkrankten oder ihrer nahen Angehörigen in Pflegeberufen (sowohl in der Kranken- als auch in der Altenpflege) als Risiko gewertet werden kann. 34% der Patienten bzw. Angehörigen arbeiteten zum Zeitpunkt der Hautinfektion als Pflegekraft - im Vergleich mit der Aussage der Bundesagentur für Arbeit von 2011, in der von allen sozialversicherungspflichtig Beschäftigten 10% in Gesundheits- oder Pflegeberufen arbeiten [67] - ist dies ein sehr hoher Anteil. Hiervon konnte nur bei 23% der Patienten ein PVL positiver *S. aureus* isoliert werden. D. Mithoe *et al.* veröffentlichten 2011, dass bei Mitarbeitern im Gesundheitswesen mit *S. aureus* positiven Hautinfektionen (n=10) kein einziger PVL positiv war [68].

Die Prävalenz von MRSA-Trägern bei Beschäftigten im Gesundheitswesen und in Pflegeeinrichtungen (mit direktem Patientenkontakt) wurde in einer internationalen Studie von Albrich and Harbarth 2008 mit 0,3– 7,9% angegeben und damit höher als für die Allgemeinbevölkerung berichtet. Für Deutschland lagen die Besiedlungsraten in verschiedenen Untersuchungen bei ca. 0,4– 5,3% des Personals in medizinischen Einrichtungen [29]. Des Weiteren werden in dieser Publikation als Hauptrisikofaktor für die Übertragung von MRSA und damit auch von PVL die Hände von pflege- und ärztlichem Personal sowie medizinische Hilfsmittel z.B. Stethoskope als wichtigster Faktor für die Übertragung von Infektionen angesehen. Eine Korrelation zwischen Pflegeintensität und Übertragungsrisiko wurde ebenfalls erwähnt [29].

Für eine Aussage bezüglich des vermehrten oder verminderten Auftretens von PVL in Zusammenhang mit einer in den letzten sechs Monaten vorausgegangenen Hospitalisierung (8 Patienten) bzw. Aufenthalt in einer Altenbetreuungs-einrichtung (1 Patient) in den letzten vier Wochen sind die Fallzahlen für eine aussagekräftige Statistik zu gering. Zusammenhänge zwischen PVL und Aufenthalt in Krankenhäusern sind allerdings bereits mehrfach beschrieben, zuletzt 2014 von Duman *et al.* [69].

Die folgenden Untersuchungen zur Adhärenz, Reinfektionen und Hautinfektionen zum Zeitpunkt der Studierhebung werden zusammen betrachtet, da sie einen Überblick über den Erfolg der Therapie geben. Insgesamt führten 81%

der Patienten die Behandlung nach dem Vorschlag des behandelnden Arztes durch. Der Anteil PVL positiver Patienten lag hier bei 63%. Ein Grund hierfür könnte die Aufklärung der Patienten über die hohe Ansteckungsgefahr bei PVL positivem oder Methicillin-resistentem *S. aureus* sein. Trotz hoher Adhärenz lag die Reinfektionsrate (61%) sehr hoch. Hier wurde jedoch kein deutlicher Unterschied in den beiden Gruppen gesehen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag die Hautinfektionsrate nur noch bei 32%, hierbei war nur ¼ PVL positiv, was für eine hohe Eradikationsrate und damit ein suffizientes Therapieregime spricht. Laut Sandri *et al.* aus einer Studie in Brasilien von 2006 liegt die Eradikationsrate bei nasaler Besiedlung mit MRSA bei 69,7 bis 75% [70]. Simor *et al.* berichten 2007 aus Kanada, dass 92% der Patienten kurz nach Therapie MRSA negativ waren, 8 Monate nach Therapieende lag der Anteil von MRSA negativen Patienten bei 54% [71]. Laut Ammerlaan *et al.*, eine Studie, die vom RKI im Bundesgesundheitsblatt 2014 zitiert wurde, wird der Erfolg einer langfristigen MRSA - Eradikation mit ca. 60% angegeben, während bei 40% der primär erfolgreich Behandelten bei späterer Nachuntersuchung MRSA wieder nachweisbar ist [29, 72].

## 5 Zusammenfassung

In der vorgelegten Promotionsarbeit wurden die typischen bakteriellen MSSA bzw. MRSA Hautinfektionen einer dermatologischen Klinik mit dem Einzugsgebiet Nordbayern auf krankheitsrelevante Faktoren von PVL untersucht.

Interessanterweise fand sich bei der Präsenz von PVL keine Korrelation mit Methicillinresistenz oder Krankheitsschwere. Weder atopische Diathese noch Rauchen oder Körpergewicht scheinen das Auftreten des Pathogenitätsfaktors zu begünstigen. Allerdings traten die PVL positiven *S. aureus* Hautinfektionen bevorzugt bei jüngeren und weiblichen Patienten auf. Bei den untersuchten Hauterkrankungen zeigten *S. aureus* Stämme eine ausgeprägte Vielfalt. Es konnte kein spezieller epidemiologischer Stamm identifiziert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch nur eingeschränkt auf ein großes Kollektiv projizierbar, da der Untersuchungszeitraum insgesamt nur 7 Jahre betrug und sich das Patientenkollektiv auf das Einzugsgebiet des Klinikums beschränkte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Krishna S, Miller LS: **Host-pathogen interactions between the skin and Staphylococcus aureus.** *Current opinion in microbiology* 2012, **15**(1):28-35.
2. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: **Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.** *Clinical microbiology reviews* 1997, **10**(3):505-520.
3. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus TA: **Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum - Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. .** In.: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz; 2007: 14.
4. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboonna N, Carleton HA, Perdreau-Remington F: **Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains harboring the genes for Panton-Valentine leucocidin.** *Journal of clinical microbiology* 2004, **42**(5):2080-2084.
5. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D *et al*: **Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients.** *Lancet* 2002, **359**(9308):753-759.
6. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, Tang AW, Phung TO, Spellberg B: **Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles.** *The New England journal of medicine* 2005, **352**(14):1445-1453.
7. Heizmann P, Heizmann WR, Hetzer R: **MRSA: Resistenzmechanismen, Epidemiologie, Risikofaktoren, Prophylaxe, Therapie.** *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2005, **Band 19, Heft 2** 78–88.

8. Huijsdens XW, van Santen-Verheuveel MG, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Eijkelkamp BA, de Neeling AJ, Wannet WJ: **Multiple cases of familial transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***. *Journal of clinical microbiology* 2006, **44**(8):2994-2996.
9. Jaureguiberry S, Caumes E, Perignon A, Tresallet C, Lecso M, Levy B, Bricaire F: **Transmission of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* from returning travelers to household contacts**. *International journal of dermatology* 2011, **50**(6):705-708.
10. Begier EM, Frenette K, Barrett NL, Mshar P, Petit S, Boxrud DJ, Watkins-Colwell K, Wheeler S, Cebelinski EA, Glennen A *et al*: **A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004, **39**(10):1446-1453.
11. **A brief history of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leucocidin** [<http://www.antimicrobe.org/history/PVL-long.asp>]
12. Panton PN, Valentine FCO: **Staphylococcal toxin** *The Lancet* 1932, **1**:506-508.
13. Wright J, Oxon BM: **Staphylococcal Leucodigin (Neisser- Wechsberg Type) and Antileucocidin**. *The Lancet* 1936, **227**(5879):1002-1005.
14. Becker K, Peters G: ***Staphylococcus aureus***: Springer Verlag; 2009.
15. Hof H, Dörries R: **Staphylokokken**, vol. 4. Auflage: Thieme; 2009.
16. Gattermann S: **Staphylokokken**, vol. V: Springer- Lehrbuch; 2012.
17. Kolb-Mäurer A, Hamm H: **Bakterielle Hautinfektionen im Kindesalter**. *consilium dermatologicum* 2012, **1** 1-12.
18. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, Vandenesch F, Etienne J, Lina G: **Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases**. *International journal of antimicrobial agents* 2011, **38**(6):457-464.
19. Loffler B, Hussain M, Grundmeier M, Bruck M, Holzinger D, Varga G, Roth J, Kahl BC, Proctor RA, Peters G: ***Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils**. *PLoS pathogens* 2010, **6**(1):e1000715.
20. Ward PD, Turner WH: **Identification of staphylococcal Panton-Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin**. *Infection and immunity* 1980, **28**(2):393-397.



21. Woodin AM: **Fractionation of a leucocidin from Staphylococcus aureus.** *The Biochemical journal* 1959, **73**:225-237.
22. Boyle-Vavra S, Daum RS: **Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin.** *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2007, **87**(1):3-9.
23. Institut RK: **Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2010.** *Epidemiologisches Bulletin* 2011, **26/2011**:233-244.
24. Witte W: **Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: what do we need to know?** *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009, **15 Suppl 7**:17-25.
25. Pschyrembel W, vol. 263: De Gruyter; 2011.
26. Tappe D, Schulze MH, Oesterlein A, Turnwald D, Muller A, Vogel U, Stich A: **Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus infections in returning travelers.** *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010, **83**(4):748-750.
27. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothganger J, Turnwald D, Vogel U: **Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management.** *Journal of clinical microbiology* 2003, **41**(12):5442-5448.
28. Vogel U, Kurzai O, Claus H, Knaust A, Pitten F-A: **Spa-Typisierung von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus Stämmen am Universitätsklinikum Würzburg,** vol. 15: Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie e.V. ; 2005.
29. RKI: **Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen.** *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2014, **57**(Bundesgesundheitsblatt 2014 ):696–732.
30. Kock R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K: **The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany.** *Deutsches Arzteblatt international* 2011, **108**(45):761-767.
31. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Nathwani D: **Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy.** *International journal of antimicrobial agents* 2003, **22**(4):406-419.

32. Zabelinski M, McLeod MP, Aber C, Izakovic J, Schachner LA: **Trends and Antibiotic Susceptibility Patterns of Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus in an Outpatient Dermatology Facility.** *JAMA Dermatol* 2013:1-6.
33. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J: **Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999, **29**(5):1128-1132.
34. Muttaiyah S, Coombs G, Pandey S, Reed P, Ritchie S, Lennon D, Roberts S: **Incidence, risk factors, and outcomes of Panton-Valentine leukocidin - positive methicillin - susceptible Staphylococcus aureus infections in Auckland, New Zealand.** *Journal of clinical microbiology* 2010, **48**(10):3470-3474.
35. Zhao C, Liu Y, Zhao M, Yu Y, Chen H, Sun Q, Jiang W, Han S, Xu Y, Chen M *et al*: **Characterization of community acquired Staphylococcus aureus associated with skin and soft tissue infection in Beijing: high prevalence of PVL+ ST398.** *PloS one* 2012, **7**(6):e38577.
36. Tong A, Tong SY, Zhang Y, Lamlerthton S, Sharma-Kuinkel BK, Rude T, Ahn SH, Ruffin F, Llorens L, Tamarana G *et al*: **Panton-Valentine leukocidin is not the primary determinant of outcome for Staphylococcus aureus skin infections: evaluation from the CANVAS studies.** *PloS one* 2012, **7**(5):e37212.
37. Jahamy H, Ganga R, Al Raiy B, Shemes S, Nagappan V, Sharma M, Riederer K, Khatib R: **Staphylococcus aureus skin/soft-tissue infections: the impact of SCCmec type and Panton-Valentine leukocidin.** *Scandinavian journal of infectious diseases* 2008, **40**(8):601-606.
38. Demos M, McLeod MP, Nouri K: **Recurrent furunculosis: a review of the literature.** *The British journal of dermatology* 2012, **167**(4):725-732.
39. Gilbert M, MacDonald J, Gregson D, Siushansian J, Zhang K, Elsayed S, Laupland K, Louie T, Hope K, Mulvey M *et al*: **Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant Staphylococcus aureus in people with a history of drug use, homelessness or incarceration.** *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2006, **175**(2):149-154.

40. Kalka-Moll WM, Lee JC, Fabri M, Seifert H: **Intrafamilial outbreak of subcutaneous abscesses caused by PVL-positive methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus***. *The Journal of infection* 2008, **57**(3):278-280.
41. Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, Empel J, Bouchami O, Faria NA, Tavares A, Hryniewicz W, Fluit AC, de Lencastre H: **High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study**. *PloS one* 2012, **7**(4):e34768.
42. Del Giudice P, Bes M, Hubiche T, Blanc V, Roudiere L, Lina G, Vandenesch F, Etienne J: **Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains are associated with follicular skin infections**. *Dermatology* 2011, **222**(2):167-170.
43. Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, Akiyama H, Arata J, Narita S, Chiba J, Kamio Y, Iwatsuki K: **The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying panton-valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005, **40**(3):381-385.
44. Carre N, Herbreteau N, Askeur N, Dabas JP, Sillam F, Pinchon C, Bes M, Tristan A, Vandenesch F: **Outbreak of skin infections due to *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes in pupils and their relatives**. *Medecine et maladies infectieuses* 2011, **41**(7):364-371.
45. Couppie P, Cribier B, Prevost G: **Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study**. *Archives of dermatology* 1994, **130**(9):1208-1209.
46. Boakes E, Kearns AM, Badiou C, Lina G, Hill RL, Ellington MJ: **Do differences in Panton-Valentine leukocidin production among international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones affect disease presentation and severity?** *Journal of clinical microbiology* 2012, **50**(5):1773-1776.
47. Varshney AK, Martinez LR, Hamilton SM, Bryant AE, Levi MH, Gialanella P, Stevens DL, Fries BC: **Augmented production of Panton-Valentine leukocidin toxin in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* is associated with worse outcome in a murine skin infection model**. *The Journal of infectious diseases* 2010, **201**(1):92-96.

48. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, Long RD, Dorward DW, Gardner DJ, Lina G *et al*: **Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease?** *The Journal of infectious diseases* 2006, **194**(12):1761-1770.
49. Diep BA, Otto M: **The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis.** *Trends in microbiology* 2008, **16**(8):361-369.
50. Kola A, Hubschmann K, Behl ES, Moritz RP, Weitzel-Kage D, Hennig G, Lobeck H, Seewald M, Gastmeier P: **Skin abscesses in kindergarten children: severe courses due to Panton-Valentine leukocidin producing *S. aureus*.** *Klinische Padiatrie* 2010, **222**(5):319-320.
51. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N: **Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren.** *Emerging infectious diseases* 2004, **10**(1):121-124.
52. Institut RK: **Ausbruch von Furunkeln durch lukS-lukF-positive *Staphylococcus aureus* in einem Dorf in Brandenburg, 2002–2004,** vol. 10; 2005.
53. Vonberg RP, Sedlacek L, Chaberny IF, Suerbaum S, Gastmeier P, Linde HJ: **Multiple abscesses in immunocompetent patients caused by Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus*.** *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2008, **59**(4):319-322.
54. Kaltsas A, Guh A, Mediavilla JR, Varshney AK, Robiou N, Gialanellia P, Henry M, Levi MH, Fries BC: **Frequency of panton-valentine leukocidin-producing methicillin-sensitive *Staphylococcus* strains in patients with complicated skin and soft tissue infection in bronx, New York.** *Journal of clinical microbiology* 2011, **49**(8):2992-2995.
55. Heelan K, Murphy A, Murphy LA: **Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcal aureus*: report of four siblings.** *Pediatric dermatology* 2012, **29**(5):618-620.
56. Lo WT, Wang SR, Tseng MH, Huang CF, Chen SJ, Wang CC: **Comparative molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with atopic dermatitis and healthy subjects in Taiwan.** *The British journal of dermatology* 2010, **162**(5):1110-1116.
57. Aly R, Maibach HI, Shinefield HR: **Microbial flora of atopic dermatitis.** *Archives of dermatology* 1977, **113**(6):780-782.

58. Goodyear HM, Watson PJ, Egan SA, Price EH, Kenny PA, Harper JI: **Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders.** *Clinical and experimental dermatology* 1993, **18**(4):300-304.
59. **Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen in Prozent** [[http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=65325830&nummer=434&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=1108675](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=65325830&nummer=434&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=1108675)]
60. El-Gilany AH, Fathy H: **Risk factors of recurrent furunculosis.** *Dermatology online journal* 2009, **15**(1):16.
61. **Gesundheitsrelevantes Verhalten, Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen, Ergebnisse des Mikrozensus 2009** [<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>]
62. Arcavi L, Benowitz NL: **Cigarette smoking and infection.** *Archives of internal medicine* 2004, **164**(20):2206-2216.
63. Picard D, Klein A, Grigioni S, Joly P: **Risk factors for abscess formation in patients with superficial cellulitis (erysipelas) of the leg.** *The British journal of dermatology* 2013, **168**(4):859-863.
64. Grosset-Janin A, Nicolas X, Saraux A: **Sport and infectious risk: a systematic review of the literature over 20 years.** *Medecine et maladies infectieuses* 2012, **42**(11):533-544.
65. Sing A, Tuschak C, Hormansdorfer S: **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a family and its pet cat.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(11):1200-1201.
66. van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Heck ME, Wannet WJ: **Transmission of a Panton-Valentine leucocidin-positive, methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain between humans and a dog.** *Journal of clinical microbiology* 2005, **43**(12):6209-6211.
67. Bundesagentur für Arbeit, **Arbeitsmarktberichterstattung: Gesundheits- und Pflegeberufe in Deutschland.** Nürnberg 2011.
68. Mithoe D, Rijnders MI, Roede BM, Stobberingh E, Moller AV: **Prevalence of community- associated meticillin- resistant Staphylococcus aureus and Panton- Valentine leucocidin- positive S. aureus in general practice patients with skin and soft tissue infections in the northern and southern regions of The Netherlands.** *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2012, **31**(3):349-356.

69. Duman Y, Tekeroglu MS, Otlu B: **Investigation of the presence of Panton- Valentine leukocidin and clonal relationship of community- and hospital-acquired clinical isolates of Staphylococcus aureus.** *Mikrobiyoloji bulteni* 2013, **47**(3):389-400.
70. Sandri AM, Dalarosa MG, Ruschel de Alcantara L, da Silva Elias L, Zavascki AP: **Reduction in incidence of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in an intensive care unit: role of treatment with mupirocin ointment and chlorhexidine baths for nasal carriers of MRSA.** *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2006, **27**(2):185-187.
71. Simor AE, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin HR, Kiss A: **Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007, **44**(2):178-185.
72. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ: **Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage: a systematic review.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009, **48**(7):922-930.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie .....	10
Abb. 2	Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie .....	10
Abb. 3	Anzahl der Patienten nach Resistenzlage des <i>S. aureus</i> und PVL- Nachweis.....	13
Abb. 4	Prozentuale Verteilung von PVL beim Gesamtkollektiv .....	14
Abb. 5	Diagnoseverteilung bei <i>S. aureus</i> Hautinfektionen.....	15
Abb. 6	Übersicht der bakteriellen Begleitflora bei <i>S. aureus</i> Hautinfektionen .....	16
Abb. 7	Anzahl der Patienten mit stationärer vs. ambulanter Behandlung	17
Abb. 8	Lokalisation der Hautinfektion am Integument .....	17
Abb. 9	Operative versus konservative Behandlung bei PVL + / - Hautinfektion .....	18
Abb. 10	Stationäre versus ambulante Behandlung nach Resistenzlage des <i>S. aureus</i> .....	18
Abb. 11	Darstellung der <i>spa</i> - Typen der isolierten <i>S. aureus</i> Stämme in Bezug zu der Häufigkeitsverteilung von PVL .....	20
Abb. 12	Darstellung der <i>spa</i> - Typen in Bezug zu der Häufigkeitsverteilung bei MRSA bzw. MSSA .....	21
Abb. 13	<i>spa</i> - Typisierung der <i>S. aureus</i> - Isolate aus Häufigkeiten.....	22
Abb. 14	PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter .....	23
Abb. 15	PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Nachweis eines MRSA .....	23
Abb. 16	PVL - Status in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Nachweis eines MSSA .....	24
Abb. 17	PVL- Anteil nach Geschlechterverhältnis .....	25
Abb. 18	PVL - Status und Methicillin Resistenz in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	25
Abb. 19	Auftreten von PVL bei chronischen Vorerkrankungen.....	26
Abb. 20	Abhängigkeit einer Atopie bei Auftreten von PVL.....	26
Abb. 21	Vergleich des BMI bei PVL positiven versus PVL negativen Patienten.....	27

Abb. 22	Einflussfaktor Rauchen und Auftreten von PVL .....	28
Abb. 23	Einflussfaktor Angehörige in Pflegeberufen .....	29
Abb. 24	Aufenthalt in Pflegeeinrichtung in Bezug auf PVL Positivität.....	30
Abb. 25	PVL und Sport.....	31
Abb. 26	Einfluss von Tieren auf PVL Positivität.....	32
Abb. 27	Therapieadhärenz bei <i>S. aureus</i> Hautinfektionen .....	33
Abb. 28	Reinfektionsraten nach <i>S. aureus</i> bedingter Hautinfektion .....	34
Abb. 29	Hautinfektionen zum Zeitpunkt der Datenerhebung.....	34



## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Daten der Studienteilnehmer im Überblick.....	12
--------	-----------------------------------------------	----

# Anhang

## Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktorin: Prof. Dr. E.-B. Bröcker



Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

6. April 2011

1 / 3

**Teilnahme an einer schriftlichen Befragung zur  
"Identifikation krankheitsrelevanter Faktoren und Verlaufsbeobachtung einer  
PVL-positiven Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus Hautinfektion  
verglichen mit einer PVL-positiven Methicillin-sensiblen bzw. PVL-negativen  
Staphylococcus aureus Hautinfektion durch schriftliche Befragung  
entsprechender Patienten "**

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr \_\_\_\_\_

in den letzten fünf Jahren waren Sie/Ihr Kind auf Grund einer Hautinfektion mit dem Bakterium Staphylococcus aureus in unserer Klinik vorstellig.

Diese Bakterien kommen sowohl beim gesunden Menschen als auch als Krankheitserreger vor.

Seit wenigen Jahren breitet sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen weltweit ein neuer Staphylococcus aureus-Stamm aus, der sich durch besondere Eigenschaften auszeichnet.

Bisher sind mögliche Risikofaktoren, die solche Infektionen begünstigen, noch nicht ausreichend bekannt.

Aus diesem Grund haben wir Ihnen einen Fragebogen zugesendet, der uns nach Auswertung Hinweise auf Risikofaktoren und Bewertung des weiteren Verlaufs geben soll. Durch die Erkenntnis von Risikofaktoren und durch die Weiterverfolgung der Verläufe leiten sich möglicherweise verbesserte Prophylaxemaßnahmen und Hygieneempfehlungen ab.

Das Forschungsprojekt besteht zum aktuellen Zeitpunkt nur aus der Auswertung des Ihnen zugesandten Fragebogens. Möglicherweise werden wir uns zu einem späteren Zeitpunkt erneut an Sie wenden und Ihnen eine Nachsorgeuntersuchung anbieten.

Durch Ihre Bereitschaft an der Untersuchung teilzunehmen, leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie-Gebäude D8  
Josef-Schneider-Straße 2  
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 2 67 10  
Fax: (09 31) 2 01 – 2 67 00  
[www.hautklinik.uni-wuerzburg.de](http://www.hautklinik.uni-wuerzburg.de)



Anstalt des öffentlichen Rechts

Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Uniklinikum Bereich D, zu erreichen.

Erforschung möglicher Risikofaktoren für Hautinfektionen.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung freiwillig. Sie können die Befragung ohne Angabe von Gründen ablehnen. Wenn Sie es wünschen, vernichten wir nachträglich Ihren ausgefüllten Fragebogen. Bei Ablehnung der Teilnahme entstehen Ihnen keine Nachteile.

Die im Rahmen unseres Forschungsprojekts erhobenen Daten aus den Fragebogen werden in Computersystemen in pseudonymisierter Form bis zur endgültigen Auswertung gespeichert. Dies bedeutet, dass Ihren Daten ein spezifischer Code zugeordnet wird, mit dessen Hilfe Ihre Angaben ohne Verwendung Ihres Namens gekennzeichnet werden können.

Auch eine Weitergabe an Dritte (z.B. Statistiker) erfolgt nur in pseudonymisierter Form. Die Schlüsselliste, die allein eine Zuordnung der Daten zu Ihrer Person gestattet, verbleibt unter Verschluss in unserer Klinik oder in der jeweiligen Klinik, von der aus die Untersuchung erfolgte. Sobald der Forschungszweck erreicht ist - ein Zeitpunkt lässt sich derzeit nicht angeben - wird die jeweilige Schlüsselliste gelöscht. Bis zu diesem Zeitpunkt wird die Schlüsselliste in einem verschlossenen Raum der jeweiligen Klinik aufbewahrt.

***Name der Kontaktperson***

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Annette Kolb-Mäurer  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie  
Josef-Schneider-Str. 2  
D-97080 Würzburg  
Tel.: 0931/201 26710

Wir möchten uns bei Ihnen für Ihre Mitarbeit ausdrücklich bedanken!

PD Dr. Dr. A. Kolb-Mäurer

### Einwilligung zur Teilnahme an der schriftlichen Befragung

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich (bei Minderjährigen Eltern des Kindes) wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung dieser Befragung schriftlich aufgeklärt.
- Ich habe die Probandeninformation gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur Studie zu stellen.
- Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich jederzeit diese Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir Nachteile entstehen.
- Ich bin geschäftsfähig und in der Lage meinen Willen aufgrund der mir gegebenen Informationen selbst zu bestimmen.

#### Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Daten werden ohne die Namen (d.h. pseudonymisiert) für wissenschaftliche Fragestellungen ausgewertet. Die Auswertungen erfolgen unter Aufsicht von PD Dr. Dr. Annette Kolb-Mäurer durch eine Doktorandin der Medizin. Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

#### Bitte füllen Sie die folgenden Angaben aus:

Name des Studienteilnehmer (bitte Druckbuchstaben): \_\_\_\_\_

Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr) \_\_\_\_\_

.....  
Ort, Datum (Tag, Monat, Jahr)

.....  
Unterschrift des Probanden/  
Eltern des Kindes

1 | \_\_\_\_\_

**Fragebogen zur  
"Identifikation krankheitsrelevanter Faktoren und Verlaufsbeobachtung von  
Staphylococcus aureus Infektion der Haut "**

1. Bestehen oder bestanden bei Ihnen/Ihrem Kind neben der Hautinfektion weitere chronische Erkrankungen?

ja

nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

2. Leiden Sie/Ihr Kind unter einer Erkrankung, die das Immunsystem beeinflusst?

ja

nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

3. Leiden Sie/Ihr Kind unter einer chronischen Ekzemerkrankung (z.B. Neurodermitis)?

ja

nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

4. Leiden Sie/Ihr Kind unter Asthma bzw. Heuschnupfen?

ja

nein

5. Welche Therapien wurden zur Behandlung der Hautinfektionen durchgeführt?

\_\_\_\_\_

6. Führen Sie zum Entfernen des Bakteriums empfohlene Maßnahmen (u.a. desinfizierende Waschungen, Nasensalbe) durch?

ja

nein

Wenn ja, welche Sanierungsmaßnahmen wurden durchgeführt?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2 | \_\_\_\_\_

7. Litten Sie nach Therapie Ihrer Hautinfektion erneut an einer Hautinfektion?

ja

nein

Wenn ja, wie erfolgte die Therapie?

\_\_\_\_\_

8. Leiden Sie/Ihr Kind aktuell noch unter Hautinfektionen?

ja

nein

9. Welchen Beruf üben Sie/Ihr Kind aus?

\_\_\_\_\_

10. Ist ein Familienmitglied/enger Freundeskreis in der Pflege tätig?

a) Krankenpflege

b) Altenpflege

ja

ja

nein

nein

11. Waren Sie/Ihr Kind vier Wochen vor Beginn der Hautinfektion im Ausland?

ja

nein

Wenn ja, wo hielten Sie/Ihr Kind sich auf? \_\_\_\_\_

12. Hielten Sie/Ihr Kind sich innerhalb 4 Wochen vor Beginn der Erkrankung in einer Altenbetreuungseinrichtung auf?

ja

nein

13. Hatten Sie/Ihr Kind innerhalb sechs Monate vor Beginn der Hautinfektion einen Krankenhausaufenthalt?

ja

nein

14. Nahmen Sie/Ihr Kind innerhalb sechs Monate vor Beginn der Hautinfektion ein Antibiotikum ein?

ja

nein

Wenn ja, welches? \_\_\_\_\_

3 | \_\_\_\_\_

15. Besitzen Sie/Ihr Kind Haustiere?

Hund/Katze

Vögel

Nutztiere

Nagetiere

16. Rauchen Sie/Ihr Kind?

ja

nein

wenn ja, wie viele Zigaretten pro Woche? \_\_\_\_\_

17. Wird bei Ihnen in der Wohnung geraucht?

ja

nein

18. Trinken Sie/Ihr Kind Alkohol?

ja

nein

wenn ja, wie viel pro Woche? \_\_\_\_\_

19. Treiben Sie/Ihr Kind Sport?

ja

nein

Wenn ja, welche Sportart? \_\_\_\_\_

20. Hatten Sie/Ihr Kind vor der Hautinfektion Kontakt zu Tieren (insbesondere Schweine/Pferde)?

ja

nein

21. Litten neben Ihnen/Ihrem Kind weitere Familienmitglieder/ enger Freundeskreis unter Hautinfektionen?

ja

nein

22. Litten Sie/ Ihr Kind zum Zeitpunkt der Hauterkrankung unter Übergewicht?

ja

nein

4 | \_\_\_\_\_

23. Wie groß und wie schwer waren Sie / Ihr Kind zum Zeitpunkt der Erkrankung im Vergleich zu heute?

a) während der Hauterkrankung:

b) aktuell:

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

24. Tragen Sie/ Ihr Kind Tattoos?

ja

nein

25. Tragen Sie/ Ihr Kind Piercings?

Ja

nein

26. Welche Medikamente nehmen Sie/ Ihr Kind zurzeit ein?

---

---

---

27. Sind Sie mit telefonischen Rückfragen bei Unklarheiten einverstanden?

ja

nein

Wenn ja, Telefonnummer für Rückfragen: \_\_\_\_\_



# Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. Kolb-Mäurer bedanken, denn sie brachte mir sehr viel Geduld entgegen, war immer erreichbar und sorgte mit stets wertvollen Ratschlägen, Ideen und neuen Aspekten für das Gelingen der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern für die liebevolle und vielseitige Unterstützung bedanken, ohne die das Medizinstudium und diese Arbeit so nicht möglich gewesen wären.

Ein ganz spezieller Dank geht an meinen Ehemann, der immer für mich da war und ist und mich bei dem Erreichen meiner Ziele jederzeit unterstützt hat.

# Lebenslauf

Stefanie Maria Kaspar, geb. Waldenburger

## PERSÖNLICHES

Geburtsdatum 31.03.1986 in Moers  
Familienstand verheiratet, 1 Kind (1 Jahr)

## SCHULAUSBILDUNG

1992 - 1996 Elfenley- Grundschule Oberwesel  
1996 - 2005 Hildegardisgymnasium Bingen (Rhein)  
08.03.2005 Allgemeine Hochschulreife

## BERUFSAUSBILDUNG

2005 Rettungssanitäterin  
DRK Lehranstalt für Rettungsdienst Mainz  
2005 - 2008 Rettungsassistentin  
DRK Lehranstalt für Rettungsdienst Mainz

## STUDIUM

2007 - 2014 Humanmedizin  
Julius- Maximilians- Universität Würzburg  
06.05.2014 Ärztliche Prüfung  
09.05.2014 Approbation

## WEITERBILDUNG

seit 09 / 2014 Weiterbildungsassistentin Anästhesie / Intensivmedizin  
Katholisches Klinikum Koblenz - Montabaur

Oberwesel- Dellhofen, 29.04.2018