

Multiresistente Keime in der Unfallchirurgie

Problem oder Übertreibung?

Multiresistente Erreger stellen zunehmend ein Problem für die antibiotische Therapie dar. Hier spielen nicht nur Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) eine Rolle, sondern auch multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN). Deswegen wurde Ende 2012 von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut eine Empfehlung zu einer neuen Nomenklatur von MRGN mit entsprechenden Hygienemaßnahmen publiziert [9]. Daten zur Häufigkeit und Relevanz dieser Keime für die Unfallchirurgie fehlen bislang.

Betrachtet man multiresistente Keime in der Unfallchirurgie, sind 2 Gruppen von Bakterien besonders wichtig: zum einen die grampositiven Kokken mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus* (*S.* *aureus* (MRSA), den Methicillin-resisten-

ten koagulasenegativen Staphylokokken (MRKNS) und den VRE. Auf der anderen Seite spielen die gramnegativen Stäbchen eine große Rolle, wobei in dieser Gruppe multiresistente Stäbchen als MRGN bezeichnet werden. Hier sind Enterobakterien, *Pseudomonas* (*P.* *aeruginosa* und *Acinetobacter* (*A.* *baumannii*) von besonderer Bedeutung. Für beide Gruppen gibt es aktuelle, interessante Aspekte, die in diesem Beitrag behandelt werden.

Grampositive Kokken

Die häufigsten Keime in der Knochenchirurgie sind nach wie vor Staphylokokken mit einem Anteil von 45 % der nachgewiesenen Keime, wobei *S. aureus* überwiegt (Abb. 1). Die Rate von MRSA aus Knochenbiopsaten (gemessen an der Gesamtzahl aller *S.-aureus*-Isolate vom Knochen) ist in den letzten 5 Jahren in unserem Kollektiv von 13% auf 21 % tendenziell angestiegen ($p=0,052$) (Abb. 2). Der Anteil

der MRKNS an allen Isolaten koagulasenegativer Staphylokokken lag – wie zu erwarten – mit ca. 60 % deutlich höher, hat sich in den letzten Jahren aber nicht wesentlich verändert (Abb. 2). Hingegen waren VRE selten und Knochenisolate eine Rarität. Von 204 Enterokokken-Isolaten wiesen nur 12 (5,8 %) eine Vancomycin-Resistenz auf und davon stammte nur ein einziges Isolat vom Knochen (0,5 %).

Für die Therapie der Osteomyelitis durch multiresistente grampositive Kokken stehen uns heute verschiedene Alternativen zur Verfügung. Die parenterale Therapie im stationären Bereich bietet selbst bei Antibiotikaunverträglichkeiten mehrere Ausweichstrategien (Tab. 1), aber auch im ambulanten Bereich sind einige Optionen verfügbar. Studien für die orale Therapie belegen z. B. eine gute Wirksamkeit von Linezolid plus Rifampicin [11], von hochdosiertem Cotrimoxazol plus Rifampicin [11] oder gegen Staphylokokken von Fusidinsäure plus Rifampicin

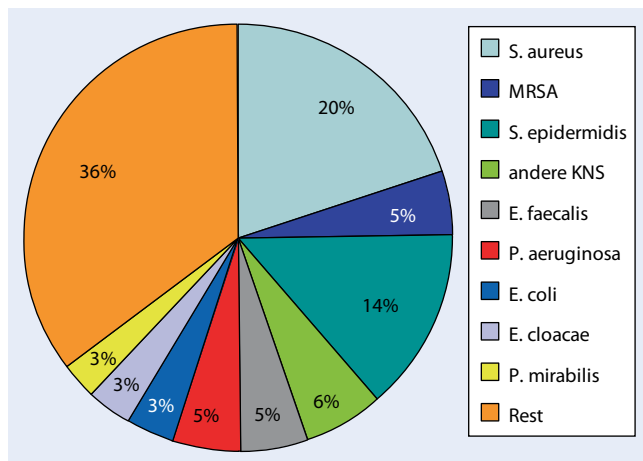


Abb. 1 ◀ Bakterienisolate mit einem Anteil $\geq 3\%$ aus Knochen- und Gewebebiopsien. MRSA Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, KNS koagulasenegative Staphylokokken

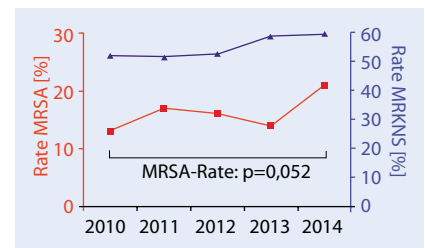


Abb. 2 ▲ Rate von Methicillin-resistenten Staphylokokken in Knochenmaterialien. MRSA Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, MRKNS Methicillin-resistente koagulasenegative Staphylokokken

Tab. 1 Therapieoptionen für multiresistente grampositive Kokken bei Knocheninfektionen

Substanz	Stationär	Ambulant
Vancomycin	2-mal 1 g i.v. (+ Rifampicin)	–
Linezolid	2-mal 600 mg i.v./p.o.	2-mal 600 mg p.o. (+ Rifampicin)
Daptomycin	1-mal 6–8 mg/kgKG i.v. (+ Rifampicin oder Fosfomycin)	1-mal 6–8 mg/kgKG i.v.
Cotrimoxazol + Rifampicin	Siehe ggf. rechts	8 mg/kgKG/Tag Trimethoprim-Komponente ≙ z. B. 2-mal 2 Tabl. Cotrimoxazol forte + 1-mal 600 mg Rifampicin p.o.
Teicoplanin	1-mal 6–12 mg/kgKG i.v. (+ Fosfomycin)	12 mg/kgKG i.v. 3-mal wöchentlich
Fusidinsäure	Siehe ggf. rechts	3- bis 4-mal 500 mg p.o. (+ Rifampicin)
Tigecyclin	2-mal 50 mg i.v.	–

Tab. 2 Nachweis von multiresistenten gramnegativen Stäbchen (MRGN)

Keim	Tiefe intraoperative Isolate		
	Gesamt (n)	Davon MRGN (4MRGN)	Rate in %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	2 (0)	5
<i>Escherichia coli</i>	28	2 (0)	7
<i>Klebsiella</i> spp.	15	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	0	0
Keim	Isolate aus oberflächlichen Abstrichen		
	Gesamt (n)	Davon MRGN (4MRGN)	Rate in % (4MRGN %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	6 (4)	9 (6)
<i>Escherichia coli</i>	64	9 (0)	14 (0)
<i>Klebsiella</i> spp.	48	6 (0)	13 (0)
<i>Acinetobacter</i> spp.	22	5 (2)	23 (9)

[19]. Parenterale Möglichkeiten als 1-mal tägliche Gabe bietet Daptomycin [17], wobei aber erfahrungsgemäß im ambulanten Bereich das Wochenende ein großes Problem darstellt, weil die Therapie auch dann fortgesetzt werden muss. Teicoplanin mit einer 3-mal wöchentlichen i.v.-Gabe (z. B. Montag/Mittwoch/Freitag) hat hier logistische Vorteile [12, 18].

Gramnegative Stäbchen

Im gramnegativen Bereich gilt seit Ende 2012 in Deutschland eine eigene Nomenklatur für multiresistente Stäbchen [9]. Für die Klassifizierung der Keime werden 4 Gruppen von Antibiotika mit jeweils unterschiedlichen Markersubstanzen herangezogen. Bewertet werden die Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone. Sind bei einem Keim drei dieser vier Antibiotikagruppen resistent, sprechen wir von einem 3MRGN, sind alle vier Gruppen resistent, handelt es sich um einen 4MRGN. Ein 4MRGN-Keim ist also aus klinischer und hygienischer

Sicht deutlich kritischer zu sehen, weil hier kaum noch therapeutische Optionen verbleiben und ein großes Ausbreitungspotenzial, z. B. im Krankenhaus, besteht.

Welche Rolle spielen diese Keime derzeit in der Unfallchirurgie? Bei knochenchirurgischen Eingriffen waren hochresistente 4MRGN-Keime im Jahr 2014 in unserem Kollektiv nicht nachweisbar und auch 3MRGN-Keime hatten in Knochen- und tiefen Gewebematerialien nur geringe Raten: *P. aeruginosa* 5 % und *E. coli* 7 % (■ Tab. 2). Interessant ist, dass von den nachgewiesenen *Klebsiella*- oder *Acinetobacter*-Knochenisolaten 2014 keines eine Multiresistenz aufwies.

Völlig anders sah die Situation bei oberflächlichen Wund- oder Hautabstrichen aus, in denen *Acinetobacter* spp. nicht nur relativ häufig nachweisbar waren, sondern mit 23 % auch einen hohen Anteil an Multiresistenz hatten (■ Tab. 2). In diesen oberflächlichen Abstrichen fanden sich auch *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. mit 4MRGN-Resistenzmuster.

Bei *Pseudomonas* kam noch erschwerend hinzu, dass *P. aeruginosa* sehr häufig als Partnerkeim in Mischinfektionen auftrat. In unserer Auswertung im Zeitraum 2010–2014 waren von 141 *Pseudomonas*-Osteomyelitiden 98 (70 %) Mischinfektionen. Verglichen mit *S. aureus*-Infektionen, bei denen von 719 Patienten 286 (40 %) eine Mischinfektion aufwies, waren Osteomyelitiden durch *P. aeruginosa* signifikant häufiger Koinfektionen mit anderen Keimen ($p < 0,0001$). So hatten auch beide Patienten mit intraoperativem Nachweis von 3MRGN-*Pseudomonas* (■ Tab. 2) eine Mischinfektion: der eine mit *Stenotrophomonas maltophilia*, der andere mit *Candida albicans* und *S. haemolyticus*. Dies führt bei multiresistenten *Pseudomonaden* nicht nur zu einer komplizierten Therapie des *P. aeruginosa*, sondern der gesamten Osteomyelitis. Häufig sind dann Kombinationstherapien mit 2, 3 oder mehr Antibiotika notwendig.

Grundsätzlich ist die antibiotische Therapie von MRGN-Keimen am Knochen sehr schwierig. Derzeit stehen nur 3 Ausweichsubstanzen zur Verfügung, nämlich Aztreonam, Tigecyclin und Colistin. Voraussetzung ist, dass diese Substanzen im Antibiogramm als sensibel getestet wurden. Alle drei müssen mehrfach täglich parenteral appliziert werden, was i.d.R. einen stationären Aufenthalt notwendig macht. Fosfomycin ist eine sehr gut knochengängige Substanz, sollte aber wegen der Resistenzentwicklung bei gramnegativen Stäbchen v. a. adjuvant eingesetzt werden [3]. Eine Kombinationstherapie muss aber auch unbedingt beim Einsatz von Aztreonam (z. B. mit Amikacin), Tigecyclin (z. B. mit Amikacin oder Colistin) und Colistin (z. B. mit Amikacin, Rifampicin, Carbapenem oder Fosfomycin) erwogen werden, um der weiteren Resistenzentwicklung bei ohnehin schon multiresistenten Bakterien entgegenzuwirken.

Für den ambulanten Bereich stehen zur einfachen Therapie der Osteomyelitis durch MRGN derzeit kaum Substanzen zur Verfügung. So waren in unserem Kollektiv alle 4MRGN-Isolate der Jahre 2013 und 2014 ($n = 15$) ebenfalls resistent gegenüber den oralen Antibiotika Cotrimoxazol oder Doxycyclin. Isolate mit

3MRGN-Resistenzmuster können noch Sensibilitäten für orale Antibiotika aufweisen. Die Raten sind aber sehr niedrig und lagen in unserer Kohorte für *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* und *Klebsiella* spp. für jeweils Ciprofloxacin, Doxycyclin bzw. Cotrimoxazol kumuliert bei 4 % (4/101), 20 % (18/92) bzw. 23 % (22/95). Eine Austestung der Antibiotikawirksamkeit ist also vor Therapiebeginn dringend angezeigt.

Antibiotika im Knochenzement

Nicht selten kommt präoperativ in der Endoprothetik die Frage auf, ob man dem Knochenzement wirksame Antibiotika beimischen kann, z. B. bei Spacer-Implantationen. Voraussetzung ist die Kenntnis des kausalen Infektionserregers und seines Resistenzmusters. Hier gibt es für multiresistente Keime einige Möglichkeiten. Die besten Daten existieren im grampositiven Bereich für Vancomycin, wobei für MRSA und MRKNS eine Kombination von Vancomycin mit Gentamicin im Knochenzement stark bakterizid wirkt [13]. Wichtig ist, dass die selbst durchgeführte Beimischung von Vancomycin zum Knochenzement einen „off-label use“ darstellt. Dies gilt im Übrigen auch für die meisten anderen Antibiotika. Für Linezolid [5], Daptomycin [15] und Teicoplanin [1] existieren mittlerweile In-vitro-Daten zur Elution der Antibiotika und Stabilität des Zements. Daptomycin wurde in einem Fall auch klinisch erfolgreich bei Hüftprothesenimplantation im Zement eingesetzt [2]. Im gramnegativen Bereich kann gemäß In-vitro-Untersuchungen Aztreonam [7], Tigecyclin [4] oder Colistin [4, 16] dem Zement beigegeben werden, allerdings sind die klinischen Daten zum Teil ernüchternd. So konnte z. B. für Zugabe von Colistin plus Erythromycin keine signifikante Abnahme von tiefen oder oberflächlichen Infektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden [6]. Möglicherweise bietet die Kombination aus Colistin mit Tobramycin hier Vorteile [8]. Für die Kombination Aztreonam/Vancomycin liegen nur eingeschränkte klinische Daten vor [7], sodass die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden müssen.

Trauma Berufskrankh 2016 · [Suppl 1]: 18:S69–S72 DOI 10.1007/s10039-015-0035-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

B. Zöllner · M. Glombitza

Multiresistente Keime in der Unfallchirurgie. Problem oder Übertreibung?

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Inzidenz multiresistenter Keime nimmt in Deutschland zu. Angaben zum Vorkommen und zur Relevanz dieser Keime in der Unfallchirurgie fehlen bislang, insbesondere für multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN).

Fragestellung. Wie hoch ist die Inzidenz von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin-resistenten koagulase-negativen Staphylokokken (MRKNS) und MRGN in unfallchirurgischen Gewebematerialien?

Material und Methode. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Resistenzdaten für Keime, die im Rahmen von unfallchirurgisch-septischen Eingriffen einer spezialisierten Sektion intraoperativ gewonnen wurden. Besonders berücksichtigt wurde die MRGN-Klassifikation für gramnegative Stäbchen.

Ergebnisse. Die MRSA-Rate stieg in tiefen Gewebeprobe oder Knochenbiopsaten zwischen 2010 und 2014 von 13 % auf 21 % ($p=0,052$) an, während die Rate von MRKNS

in diesem Zeitraum nahezu konstant bei ca. 60 % lag. MRGN spielen derzeit eine geringe Rolle bei Knocheninfektionen (3MRGN: *Pseudomonas aeruginosa* 5 % und *Escherichia coli* 7 %, 4MRGN: kein Nachweis), sind aber wegen der eingeschränkten therapeutischen Optionen bedeutsam.

Schlussfolgerungen. Multiresistente Keime sind problematisch in der Unfallchirurgie aufgrund zunehmender Inzidenz von MRSA in tiefen Gewebeprobe und wenigen Therapieoptionen für MRGN. Die zukünftige Resistenzentwicklung von Keimen bei Knocheninfektionen sollte in der Unfallchirurgie durch ein engmaschiges Monitoring überwacht werden.

Schlüsselwörter

Osteomyelitis · Bakterielle Infektionen · Knochenbiopsie · Multiresistenz · Hygiene

Multiresistant pathogens in trauma surgery. Problem or exaggeration?

Abstract

Background. The incidence of multiresistant bacteria in Germany is increasing. Data about the rate and relevance of these pathogens in trauma surgery have not yet been published, particularly for multiresistant gram-negative bacteria (MRGN).

Objective. This study investigated the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MR-CoNS) and MRGN in bone and tissue biopsies obtained during trauma surgery.

Methods. A retrospective analysis of resistance data in bacterial isolates obtained intraoperatively from bone and deep tissue biopsies in a specialized trauma surgery department was carried out with particular emphasis on the MRGN classification of gram-negative bacteria.

Results. In this study the rate of MRSA increased from 13 % to 21 % during the period from 2010 to 2014 in deep tissue and bone

biopsies ($p=0.052$). The rate of MR-CoNS was stable at a high level of 60 % during this period but MRGN played a minor role in infected bone samples (*Pseudomonas aeruginosa* in 5 % and *Escherichia coli* in 7 % multiresistant); however, there were significantly less treatment options for MRGN compared to MRSA and MR-CoNS.

Conclusion. Multiresistant bacteria are a problem in trauma surgery due to an increasing incidence of MRSA in bone biopsies and limited treatment options for MRGN. In the future, the development of resistance patterns in bacteria from deep tissue or bone biopsies in trauma surgery should be closely monitored.

Keywords

Osteomyelitis · Bacterial infections · Bone Biopsy · Multiresistance · Hygiene

Hygienemaßnahmen

Die Hygienemaßnahmen bei Nachweis multiresistenter Keime bestehen im

Krankenhaus neben verschiedenen anderen Faktoren v. a. in der Isolierung betroffener Patienten. Patienten mit MRSA, VRE oder 4MRGN sollten in allen Berei-

chen eines Krankenhauses isoliert werden. Patienten mit 3MRGN-Keimen werden auf Risikostationen wie Intensivstation, Dialyse usw. isoliert. Für den ambulanten Bereich, z. B. Alten- und Pflegeheime, hat das Robert-Koch-Institut für MRSA und VRE eine Isolierung nur bei schwerer Pflegebedürftigkeit empfohlen [14]. Für MRGN-Keime liegen für Alten-/Pflegeheime v. a. Empfehlungen auf Landes- oder Kreisebene vor (z. B. [10]), die nicht einheitlich sind. Wichtig sind Basishygienemaßnahmen, insbesondere die Händedesinfektion. Für MRGN-positive Bewohner ist eine Teilnahme am Gemeinschaftsleben ohne Einschränkungen möglich, eine prinzipielle Isolierung dieser Personen ist im Heim im Gegensatz zum Krankenhaus nicht erforderlich. Selbst Träger von 4MRGN-Keimen können ein Zimmer mit anderen teilen, sofern diese keine Risikofaktoren wie z. B. offene Wunden aufweisen [10].

Fazit

- Die Inzidenz von MRSA nahm in unserem Klientel zwischen 2010 und 2014 bei Knocheninfektionen zu.
- Die Inzidenz von MRKNS blieb auf hohem Niveau stabil.
- MRGN spielen derzeit bei Osteomyelitis eine geringe Rolle.
- Multiresistenter *P. aeruginosa* tritt häufig in Mischinfektionen auf und bedarf i.d.R. einer Kombinationstherapie.
- Die antibiotische Therapie der Osteomyelitis durch multiresistente grampositive Kokken bietet verschiedene Optionen im stationären und ambulanten Bereich, für MRGN steht nur ein eingeschränktes Spektrum an Ausweichantibiotika zur Verfügung.
- Patienten mit MRSA, VRE und 4MRGN-Keimen sollten in allen Bereichen eines Krankenhauses isoliert werden, Patienten mit 3MRGN-Keimen in Risikobereichen (z. B. Intensivstation).

Korrespondenzadresse



PD Dr. B. Zöllner
Abteilung Mikrobiologie,
Molekularbiologie und
Hygiene
Bioscientia Institut für
Medizinische Diagnostik
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
bernhard.zoellner@
bioscientia.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Zöllner und M. Glombitza geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T et al (2005) In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 72:373–378
2. Cortes NJ, Lloyd JM, Koziol L et al (2013) Successful clinical use of daptomycin-impregnated bone cement in two-stage revision hip surgery for prosthetic joint infection. *Ann Pharmacother* 47:e2
3. Delago-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A et al (2013) Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis* 1:49–69
4. Gasparini G, De Gori M, Calonego G et al (2014) Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative in vitro study. *Orthopedics* 37:e999–e1005
5. Gautier H, Plumecocq A, Amador G et al (2012) In vitro characterization of calcium phosphate biomaterial loaded with linezolid for osseous bone defect implantation. *J Biomater Apl* 26:811–28
6. Hinarejos P, Guirro P, Leal J et al (2013) The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *J Bone Joint Surg Am* 95:769–774
7. Hsieh PH, Chang YH, Chen SH et al (2006) High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res* 24:1615–1621
8. Krajewski J, Bode-Böger SM, Tröger U et al (2014) Successful treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis using a colistin- and tobramycin-impregnated PMMA spacer. *Int J Antimicrob Agents* 44:363–366
9. KRINKO am Robert-Koch-Institut (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt* 55:1–44

10. MRE-Netzwerke NRW (2014) Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN). *Infektionsprävention in Alten- und Pflegeheimen*. https://www.lzg.nrw.de/_media/pdf/gesundheitschuetzen/krankenhaushygiene/mre-netzwerk/mrgn_infektionspraevention_altenheime.pdf. Zugegriffen: 7. April 2015
11. Nguyen S, Pasquet A, Legout L et al (2009) Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 15:1163–1169
12. Pensotti C, Nacinovich F, Viadiella G et al (2002) Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections due to methicillin resistant staphylococci. Experience in adult patients. *Medicina (B Aires)* 62(Suppl 2):40–47
13. Regis D, Sandri A, Samaila E et al (2013) Release of gentamicin and vancomycin from preformed spacers in infected total hip arthroplasties: measurement of concentration and inhibitory activity in patients' drainage fluids and serum. *ScientificWorldJournal* 2013:752184
14. Robert-Koch-Institut (2005) *Infektionsprävention in Heimen*. *Bundesgesundheitsblatt* 48:1061–1080
15. Rosslenbroich SB, Raschke MJ, Kreis C et al (2012) Daptomycin: local application in implant-associated infection and complicated osteomyelitis. *ScientificWorldJournal* 2012:578251
16. Ruzaimi MY, Sharhriil Y, Masbah O et al (2006) Antimicrobial properties of erythromycin and colistin impregnated bone cement: an in vitro analysis. *Med J Malaysia* 61:S21–S26
17. Seaton RA, Malizos KN, Viale P et al (2013) Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CoreSM database. *J Antimicrob Chemother* 68:1642–1649
18. Tascini C, Tagliaferri E, Di Paolo A et al (2009) Three-times weekly teicoplanin as outpatient treatment of chronic osteoarticular infections. *J Chemother* 21:421–425
19. Wang JL, Tang HJ, Hsieh PH et al (2012) Fusidic acid for the treatment of bone and joint infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 40:103–107