

Kolonisation und Infektion durch methicillinresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme

Konsequenzen nicht nur für den klinisch tätigen Arzt

Mit der Einführung der ersten penicillina-sefesten Penicilline in die Klinik und der Entwicklung der Klasse der Cephalosporine wenige Jahre später, schien das Resistenzproblem bei *Staphylococcus aureus* für den klinisch tätigen Arzt von eher untergeordneter Bedeutung zu sein, obwohl bereits 1961 erstmals ein methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*(MRSA)-Stamm beschrieben wurde. In der Folge konzentrierten sich Anstrengungen zur Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen auf den Bereich der gramnegativen Erreger mit der Konsequenz, dass der Selektionsdruck insbesondere auf *Staphylococcus aureus* deutlich zunahm. So war es letztlich nicht überraschend, dass zu Beginn der 1980er Jahre zunächst in den USA zunehmend MRSA-Klone auftraten, die parallel Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie den Aminoglykosiden, Lincosamiden, Makroliden, Tetrazyklinen, Fluorochinolonen und den Sulfonamiden aufwiesen, und damit die Behandlungsmöglichkeiten von MRSA-Infektionen deutlich einschränkten.

Epidemiologie

Trotz des inzwischen weltweiten Anstiegs der MRSA-Prävalenz sind beträchtliche Unterschiede zwischen europäischen Ländern, innerhalb Deutschlands zwi-

schenden verschiedenen Krankenhäusern und selbst innerhalb verschiedener Abteilungen eines Krankenhauses zu beobachten. Bei einer 1996–1999 durchgeführten multizentrischen Studie zu Blutkulturisolaten (1448 *Staphylococcus aureus*-Isolate) konnte ein MRSA-Anteil von 13,5% gefunden werden, wobei Unterschiede in der Prävalenz von 1,7–41,0% zwischen verschiedenen Krankenhäusern dokumentiert wurden [5].

In den USA, Japan und den südeuropäischen Ländern muss derzeit von einer hohen MRSA-Prävalenz ausgegangen werden (zwischen 30 und 80%), während sie in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern (noch) sehr niedrig ist.

Aktuell wird die Situation durch das Auftreten so genannter „community-acquired MRSA“ (CA-MRSA, exprimieren meist, jedoch nicht immer das Panton-Valentine-Leucocidin [17]) bei Patienten ohne bekannte MRSA-Risikofaktoren, insbesondere in den USA, z. T. dramatisch verschärft [22]. In Deutschland stieg der Anteil von MRSA – im Verhältnis zu allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten – innerhalb einer Dekade um mehr als das 10-Fache von 1,7% (1990) auf 22,6% (2004) [9].

Therapie

Infektionen mit MRSA bedeuten für den Patienten, dass dieser für oberflächliche bis tiefe bzw. systemische Infektionen verantwortliche Erreger nicht mehr mit den gegen ihn wirksamsten Antibiotika therapierbar ist [18]; denn grundsätzlich gilt für MRSA, dass alle derzeit verfügbaren β -Laktam-Antibiotika, zu denen die Penicilline, Cephalosporine und Peneme gezählt werden, unabhängig vom Ausfall des Resistenztestes als unwirksam einzustufen sind. Als Antibiotikaklasse der Wahl gelten daher Glykopeptide, v. a. Vancomycin, wobei jedoch die nur mäßige Gewebegängigkeit dieser Substanz zu beachten ist [2]. Während in einigen Regionen der Welt, insbesondere in Japan, bereits eine hohe Prävalenz von *Staphylococcus aureus*-Stämmen mit verminderter Vancomycinempfindlichkeit (VISA) zu verzeichnen ist bzw. bereits erste vancomycinresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (VRSA) in den USA isoliert werden konnten, ist in Mittel- und Nordeuropa zurzeit noch von einer hohen Wirksamkeit von Vancomycin auszugehen.

Die in den vergangenen Jahren bzw. kürzlich zugelassenen Vertreter neuer Antibiotikaklassen, z. B. Quinupristin/Dalfopristin als erstes injizierbares Pristinamycin, Linezolid als erstes Oxazolidi-

C. von Eiff · F. Kipp

Kolonisation und Infektion durch methicillinresistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme. Konsequenzen nicht nur für den klinisch tätigen Arzt

Zusammenfassung

Infektionen mit methicillinresistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA-Stämmen) bedeuten für den Patienten, dass dieser für ein breites Spektrum von pyogenen Infektionen verantwortliche Erreger nicht mehr mit den gegen ihn wirksamsten Antibiotika therapierbar ist. Zahlreiche Studien belegten, dass Infektionen durch MRSA neben einer längeren Verweildauer im Krankenhaus mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. Vielfältige Strategien zur Prävention konnten nicht verhindern, dass weltweit – von wenigen Ländern abgesehen – ein Anstieg der MR-

SA-Prävalenz zu beobachten ist. Zurzeit wird die Situation durch die in einigen Ländern dramatische Ausbreitung von so genannten „community-acquired MRSA“ weiter verschärft. In diesem Übersichtsartikel werden die vielfältigen Konsequenzen nach Kolonisation bzw. Infektion durch MRSA vorgestellt.

Schlüsselwörter

Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* · MRSA · „community-acquired MRSA“ · Mortalität · Prävention

Colonisation and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Implications for physicians inside and outside the hospital

Abstract

Infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains have a major impact on antimicrobial therapy as they cannot be treated with the most effective compounds. Numerous studies have shown that MRSA infections are associated with increased mortality as well as a longer stay in the hospital. Various strategies for preventing MRSA have been shown to be successful, but only a few countries have rigorously applied these strategies. At present, the situation is

becoming worse due to the emergence of so-called „community-associated MRS“. This review highlights the multifarious implications of colonisation and infections due to this pathogen.

Keywords

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* · MRSA · Community-acquired MRSA · Mortality · Prevention

non, Daptomycin als erstes zyklisches Lipopeptid und Tigecyclin als erster Vertreter der Glykylzykline, stellen mögliche Alternativen zu den bislang angewendeten Glykopeptiden dar, wobei sich die einzelnen Spektren deutlich unterscheiden [2]. Gleiches kann zukünftig für neue Generationen der Cephalosporine mit MRSA-Wirkung, z. B. für Ceftobiprol (zurzeit noch nicht verfügbar) zutreffen [1]. Ihre Einsatzgebiete liegen je nach Klasse und aktueller Zulassung insbesondere bei schweren Pneumonien, Endokarditiden, intraabdominellen Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen und/oder Osteomyelitiden. Erste resistente Stämme auch gegenüber diesen neuen Antibiotika konnten jedoch z. T. schon beobachtet werden.

Diese Einschränkungen der therapeutischen Optionen bei Infektionen durch MRSA bedingen, dass ggf. auf weniger wirksame, pharmakodynamisch ungünstigere und/oder nebenwirkungsreichere Mittel ausgewichen werden muss. Die Situation wird dadurch kompliziert, dass 20–30% der Bevölkerung immer mit *Staphylococcus aureus* (kolonisiert ohne Zeichen der Infektion) und weitere 60% intermittierend mit dem Erreger besiedelt sind. Ausgehend vom Vestibulum nasi kann sich der Erreger dann auf weitere Bereiche der Haut und Schleimhäute ausbreiten. Der Nasenvorhof gilt somit als Reservoir und Quelle für nachfolgende *Staphylococcus-aureus*-Infektionen (sowohl für MRSA als auch für methicillinsensible Stämme) [4], wobei als Hauptübertragungsweg die Hände des medizinischen Personals gelten.

Aspekte zur Prävention

Zahlreiche Studien belegten, dass Infektionen durch MRSA-Stämme eine höhere Mortalität zeigen (wobei auch Studien publiziert wurden, die keine Assoziation aufzeigen konnten), zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus führen und höhere direkte Kosten für Diagnostik und Therapie verursachen [10, 11]. Betrachtet man z. B. die durch MRSA-Stämme verursachten nosokomialen Wundinfektionen und Septikämien und die daraus entstehenden Kosten, wird deutlich, dass hier deutliche Einsparpotenziale vor-

handen sind, die für ein Krankenhaus der maximalen Versorgungsstufe sicher im 6-stelligen Eurobereich pro Jahr liegen [15, 19, 20, 21].

Um der weiteren Zunahme der MRSA-Rate entgegenzuwirken, wurden daher bereits 1999 von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (RKI) entsprechende Richtlinien für den Umgang mit MRSA verfasst [8]. Die sehr unterschiedlichen MRSA-Raten in deutschen Krankenhäusern begründen sich offenbar u. a. auf die unterschiedliche Herangehensweise bei der Umsetzung der RKI-Richtlinien, die von Ignoranz bis hin zu effizienten Strategien in enger Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Hygienikern und Mikrobiologen reicht.

Zur Verhinderung von MRSA-Übertragungen sind besondere präventive Maßnahmen zu treffen. Basierend auf einer gründlichen Schulung und Motivation des gesamten Personals umfassen diese:

- das frühzeitige Erkennen resistenter *Staphylococcus-aureus*-Stämme (Screening bei stationärer Aufnahme und in regelmäßigen, z. B. wöchentlichen Intervallen),
- die konsequente Isolierung MRSA-kolonisierter bzw. -infizierter Patienten (evtl. auch Kohortenisolierung),
- die strikte Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen (v. a. der Händedesinfektion) und
- die Sanierung einer MRSA-Besiedlung.

Ein Eingangsscreening zum Nachweis von MRSA, d. h. Abstrich der Nasenvorhöfe und von Wunden, evtl. auch Rachen und Perinealregion, ist insbesondere dann zu empfehlen, wenn der Patient bereits anamnestisch MRSA-besiedelt oder -infiziert war oder aus Einrichtungen mit bekanntem oder vermutetem MRSA-Vorkommen (Dialyseeinrichtungen, Brandverletzententren, Pflegeheime, Einrichtungen in Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz) kommt. Kosten-Nutzen-Analysen ergaben, dass Screeningprogramme zur Identifizierung unerkannter MRSA-Träger bei der Krankenhausaufnahme effektiv sind. Sie tragen zur Senkung der MR-

SA-Übertragung bei und senken dadurch die erheblichen Kosten für zusätzliche Isolierungsmaßnahmen [3, 12, 16].

Bei MRSA-Ausbrüchen, die laut IfSG §6 in Deutschland meldepflichtig sind, ist – nach Ermittlung der MRSA-Träger unter den Patienten der betroffenen Behandlungseinheit sowie unter dem ärztlichen und Pflegepersonal mit Kontakt zu MRSA-Patienten – die Sanierung von MRSA-Trägern bei Patienten und Mitarbeitern der wichtigste Bestandteil krankenhaushygienischer Maßnahmen. Das topische Antibiotikum Mupirocin stellt das Mittel der Wahl zur Eradikation einer nasalen MRSA-Kolonisation dar. Alternativ werden antiseptische Wirkstoffe oder andere lokal applizierbare Antibiotika insbesondere bei Mupirocinresistenz angewendet. Zur Sanierung einer Hautkolonisation sind bei intakter Haut antiseptisch wirkende Seifen und Lösungen zur Ganzkörperwaschung zu empfehlen. Nach Abschluss von Sanierungsmaßnahmen, d. h. frühestens nach 3 Tagen, ist der Erfolg durch 3 negative Untersuchungsergebnisse zu kontrollieren.

Auch darüber hinaus gehende Maßnahmen können bei der MRSA-Bekämpfung eine wichtige Rolle spielen. Die Entwicklung automatisierter „Frühwarnsysteme“ durch molekulare Typisierung der Erreger („genetischer Fingerabdruck“) kann zur rechtzeitigen Erkennung von Ausbruchssituationen führen und Hinweise auf die generelle lokale und regionale MRSA-Situation geben [13, 14].

Beispiele aus den Niederlanden und skandinavischen Ländern, aber auch von einzelnen deutschen Einrichtungen zeigten, dass eine konsequente Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer Eindämmung oder deutlichen Reduzierung der MRSA-Raten führt. Durch in den 1980er Jahren initiierte Kontrollprogramme, die u. a. ein Eingangsscreening (anfangs generell, dann für Risikopatienten) in allen Krankenhäusern, eine standardisierte Dekolonisierung und eine strukturierte Nachversorgung (auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, inklusive Registrierung von Dauerträgern beim Gesundheitsamt) vorsahen, konnte in Dänemark die MRSA-Rate um 15–20% gesenkt werden.

Ein Blick auf die Zunahme des Antibiotikaverbrauchs in deutschen Kliniken in den letzten Jahren zeigt parallel zur steigenden Prävalenz multiresistenter Erreger einen beunruhigenden Trend an. Steigender Verbrauch an Glykopeptiden und Carbapenemen aufgrund einer hohen Prävalenz multiresistenter Erreger führt zu einer weiteren Erhöhung des Selektionsdrucks gerade auf MRSA-Stämme, mit der möglichen Konsequenz, dass wir zukünftig ggf. auch in Deutschland mit dem Auftreten von VISA- bzw. sogar VRSA-Stämmen rechnen müssen. Ein gezielter Antibiotikaeinsatz, basierend auf einer qualifizierten mikrobiologischen Diagnostik und infektiologischen Beratung, kann helfen, diesen Selektionsdruck zu vermindern sowie Therapiekosten und die MRSA-Kolonisationsrate zu senken [6, 7].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. von Eiff
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsklinikum Münster,
Domagkstraße 10, 48149 Münster
eiffc@uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Chambers HF (2006) Ceftobiprole: in-vivo profile of a bactericidal cephalosporin. *Clin Microbiol Infect [Suppl 2]* 12: 17–22
2. Deresinski S (2007) Vancomycin: does it still have a role as an antistaphylococcal agent? *Expert Rev Anti Infect Ther* 5: 393–401
3. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A et al. (2007) Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *Int J Hyg Environ Health* in press
4. von Eiff C, Becker K, Machka K et al. (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 344: 11–16
5. von Eiff C, Reinert RR, Kresken M et al. (2000) Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin. *J Clin Microbiol* 38: 2819–2823
6. Hornberg C, Knoop D, Kipp F (2006) [The importance of MRSA in patient care: epidemiology, prevention and therapy.] *Orthopäde* 35: 1159–1168
7. Kipp F, Friedrich AW, Becker K et al. (2004) Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Stämme. *Dtsch Arztebl* 101: A2045–A2050

8. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI (1999) Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42: 954–958
9. Kresken M, Hafner D, Schmitz F et al. (2006) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Rheinbach, <http://www.p-e-g.de>
10. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA et al. (2006) Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. J Infect Dis 193: 172–179
11. Mainous A, III G, Hueston WJ et al. (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in the United States, 2001–2002. Ann Fam Med 4: 132–137
12. Manian FA, Senkel D, Zack J et al. (2002) Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. Infect Control Hosp Epidemiol 23: 516–519
13. Mellmann A, Friedrich AW, Kipp F et al. (2005) [Evidence-based infection control methods using spa genotyping for MRSA spread in hospitals]. Dtsch Med Wochenschr 130: 1364–1368
14. Mellmann A, Friedrich AW, Rosenkotter N et al. (2006) Automated DNA sequence-based early warning system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks. PLoS Med 3: e33
15. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ et al. (2005) The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 nationwide inpatient sample database. Arch Intern Med 165: 1756–1761
16. Papia G, Louie M, Tralla A et al. (1999) Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? Infect Control Hosp Epidemiol 20: 473–477
17. Rossney AS, Shore AC, Morgan PM et al. (2007) The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the panton-valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. J Clin Microbiol 45: 2554–2563
18. Shah PM (2005) The need for new therapeutic agents: what is the pipeline? Clin Microbiol Infect [Suppl 3] 11: 36–42
19. Shitrit P, Gottesman BS, Katzir M et al. (2006) Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decreases the incidence of MRSA bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 27: 1004–1008
20. Smith RD, Yago M, Millar M et al. (2005) Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: the application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance. J Health Econ 24: 1055–1075
21. Sonntag HG, Moller J (1996) [Quality management and quality assurance in the hospital with special reference to hospital public health]. Zentralbl Hyg Umweltmed 199: 143–155
22. Tristan A, Bes M, Meugnier H et al. (2007) Global distribution of panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 13: 594–600