

MRSA in der ambulanten Patientenversorgung

K. Flohrs, G. Höll, I. Ehrhard, D. Beier, A. Hofmann, S. Hebestreit

Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist als Erreger nosokomialer Infektionen gefürchtet. Krankenhäuser sind auf sein Auftreten vorbereitet und haben in der Regel hygienische Maßnahmen festgelegt, um eine Weiterverbreitung zu verhindern. Doch wie begegnet der behandelnde Arzt Besiedelungen oder Infektionen mit MRSA im Alten- und Pflegeheim oder im ambulanten Bereich? Was bedeutet ein hospital-acquired und was ein community-acquired MRSA, wodurch unterscheiden sie sich und was bedeutet das für die Therapie?

1. Vorkommen von *Staphylococcus aureus*

Staphylokokken sind weit verbreitete grampositive Bakterien, die beim Menschen sowohl als Kommensalen als auch als Krankheitserreger vorkommen. Die bedeutendste Spezies in der Humanmedizin ist *S. aureus*. Seinen Namen „der Goldene“ verdankt er der gelblichen Pigmentierung seiner Kolonien auf Blutagar. Bei 30 bis 40 Prozent aller Menschen besiedelt *S. aureus* dauerhaft oder vorübergehend Haut oder Schleimhäute, vornehmlich den Nasen-Rachenraum, ohne dass dies Krankheitswert erlangt. Ca. 70 Prozent des medizinischen Personals und beinahe 100 Prozent der Menschen mit ekzematöser Haut sind kolonisiert. Bei invasiven Infektionen durch *S. aureus* handelt es sich überwiegend um endogene, also von der patienteneigenen Flora ausgehende Infektionen. In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen werden jedoch 10 bis 20 Prozent der *S.-aureus*-Infektionen durch die Hände des medizinischen Personals übertragen.

2. Resistenzentwicklung bei *Staphylococcus aureus*

Bei *S. aureus* wurden schon bald nach Einführung der Antibiotikatherapie in den 40er Jahren zahlreiche Resistenzphänotypen beobachtet. Die ersten Penicillinase-(Beta-Laktamase)-

bildenden Stämme wurden nur drei Jahre nach Einführung des Penicillins beschrieben. In Deutschland bilden inzwischen 70 bis 80 Prozent der *S.-aureus*-Stämme Penicillinase.

1961 wurde der erste Methicillin-resistente *S. aureus* beschrieben, in den 70er Jahren die ersten MRSA-Stämme mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotikaklassen. MRSA sind resistent gegen alle Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme). Sie bilden ein verändertes Penicillin-Bindeprotein PBP2a mit einer stark verminderten Affinität zu Beta-Laktam-Antibiotika. Das *mecA*-Gen, das für die Beta-Laktam-Resistenz kodiert, wird oft gemeinsam mit anderen Resistenzgenen erworben, die zusammen auf einer Staphylokokken-Genkassette (SCCmec) liegen. Deshalb handelt es sich bei MRSA häufig um multiresistente Stämme. Weitere Resistenzen sind am häufigsten gegen Chinolone, Makrolide, Lincosamide, Aminoglykoside und Tetracycline gerichtet.

In den USA, wo die Prävalenz von MRSA unter *S.-aureus*-Isolaten inzwischen bei 35 bis 70 Prozent liegt, treten bereits Vancomycin-resistente MRSA (VRSA) auf. Die verbleibenden therapeutischen Möglichkeiten sind hier drastisch eingeschränkt.

In der Vergangenheit dauerte es (Ausnahme: Vancomycin) von der Einführung neuer Substanzklassen bis zum Auftreten resistenter *S.-aureus*-Stämme durchschnittlich nur etwa vier Jahre – ein ständiger Wettlauf zwischen der Entwicklung neuer Chemotherapeutika auf der einen und neuen Mutanten auf der anderen Seite.

3. haMRSA

Die MRSA-Stämme, die sich seit den 70er Jahren weltweit zum Problemkeim in Krankenhäusern entwickelt haben, nennt man haMRSA (hospital-acquired MRSA). In Deutschland liegt ihr Anteil an allen *S.-aureus*-Isolaten heute bei etwa 21 Prozent (1). Sie zeigen die Tendenz zur epidemischen Ausbreitung im Krankenhaus und können schwere Infektionen wie Wundinfektionen, Beatmungspneumonien und Sepsisfälle verursachen. Dabei sind sie nicht virulenter als

Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA), aber wesentlich schwieriger zu behandeln. Sie tragen meist die Resistenz-codierenden SCCmec-I,II- oder III-Genkassetten.

In einer Studie aus den USA (2) wurden die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Therapiekosten und der Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer MRSA-Septikämie mit denen von Patienten mit einer MSSA-Septikämie (MSSA = Methicillin-sensibler *S. aureus*) verglichen. MRSA-Patienten wurden demnach durchschnittlich 6,4 Tage länger stationär behandelt und verursachten ca. doppelt so hohe Therapiekosten (22.735 bzw. 11.205 US-\$). Die etwa dreifach erhöhte Letalität bei MRSA-Septikämien war allerdings bei multivariater Analyse der Daten nicht mehr statistisch signifikant, das heißt, die Risikofaktoren für eine Infektion mit MRSA waren auch entscheidend für die ungünstigere Prognose der Patienten mit einer Septikämie durch MRSA.

Risikofaktoren für eine Besiedelung oder Infektion mit MRSA sind:

- längerer Aufenthalt im Krankenhaus, insbesondere auf Intensivstation,
- vorangegangener chirurgischer Eingriff,
- Vorliegen einer oder mehrerer Grunderkrankungen,
- vorangegangene Behandlung mit Antibiotika,
- Wundflächen (vor allem Verbrennungen) und chronische Hautläsionen (zum Beispiel *Ulcus cruris*, *Dekubitus*),
- Vorhandensein von intravasalen Kathetern (zum Beispiel ZVK, Dialyse-Shunt) und Wunddrainagen.

Die volkswirtschaftlichen Kosten von Erkrankungen und Kolonisierungen durch MRSA in Deutschland werden auf ca. 430 Millionen EUR jährlich geschätzt.

4. caMRSA

Seit den 90er Jahren wurden vor allem in Nordamerika und Australien vermehrt ambulant erworbene Infektionen durch MRSA beobachtet. Die ersten Fälle wurden bei nationalen Minderheiten beschrieben, doch bald traten Infektionen in allen Bevölke-

rungsschichten auf, auch bei jungen und gesunden Menschen ohne erkennbare Risikofaktoren. Als in den USA vier Kinder an einer nekrotisierenden Pneumonie durch ambulant erworbenen MRSA starben, erlangte der Erreger als Verursacher einer sogenannten „new emerging disease“ vermehrte Aufmerksamkeit, und der Begriff community-acquired MRSA (caMRSA) wurde eingeführt.

2001 wurde in Europa der erste caMRSA-Fall beschrieben, retrospektive Studien zeigen allerdings, dass es auch schon in den 90er Jahren unerkannte Infektionen mit caMRSA gab. In Deutschland stieg der Anteil von caMRSA an allen MRSA-Isolaten, die am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken untersucht wurden, von 1,1 Prozent im Jahr 2004 auf 2,7 Prozent im Jahr 2006 (1). Studien aus Regensburg legen nahe, dass es sich hierbei um eine Untererfassung handelt, da bei ambulanten Infektionen oft keine Erregerbestimmung durchgeführt wird.

In den USA haben sich caMRSA-Stämme schnell ausgebreitet und verursachen heute schon 15 bis 75 Prozent der ambulant erworbenen Haut- und Weichteilinfektionen (3, 4). Zur Übertragung kommt es zwischen Menschen, die engen körperlichen Kontakt haben oder Hygieneartikel gemeinsam benutzen, also beispielsweise zwischen Familienmitgliedern, Geschlechtspartnern, Sportlern, Gefängnisinsassen, medizinischem Personal und Patienten (5, 6).

caMRSA wurde mehrmals als Erreger einer nekrotisierenden Pneumonie mit einer hohen Letalität bei jungen Menschen beschrieben, oft im Zusammenhang mit einem grippalen Infekt (7).

Panton-Valentine-Leukozidin und Resistenzen

caMRSA verursachen zwar überwiegend Infektionen im ambulanten Bereich, können aber auch in Krankenhäuser sowie Alten- und Pflegeheime eingeschleppt werden (8). Der Ort des Auftretens allein ist also kein ausreichendes Unterscheidungskriterium gegenüber haMRSA.

Charakteristisch für caMRSA-Stämme ist das Vorhandensein der im Vergleich zu haMRSA kleineren SCC-

mec-IV-Einheit in den meisten Fällen sowie die Fähigkeit, den Pathogenitätsfaktor Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) zu produzieren. PVL ist ein porenbildendes Zellgift, das hochspezifisch an polymorphkernige Leukozyten und Makrophagen bindet und sie lysiert. Das lukF-lukS-Gen, das für PVL kodiert, ist auf einem Plasmid lokalisiert, das durch Bakteriophagen zwischen verschiedenen *S. aureus*-Stämmen übertragen werden kann. *S. aureus*-Stämme mit PVL sind virulenter als solche ohne PVL (9, 10). Neuere Studien lassen allerdings vermuten, dass bei der Entstehung großflächiger Gewebnekrosen noch weitere Pathogenitätsfaktoren eine Rolle spielen (11, 12).

Das Resistenzspektrum von caMRSA ist in der Regel schmäler als das von haMRSA. Neben der mecA-Gen-vermittelten Beta-Laktam-Resistenz verfügen caMRSA meist lediglich über eine weitere Resistenz. Der in Mitteleuropa am häufigsten vorkommende Stamm weist eine Fusidinsäure-Resistenz auf. Da Fusidinsäure vor allem in der Dermatologie als Lokal-Antibiotikum Anwendung findet, muss hier die Möglichkeit einer Selektion resistenter caMRSA-Stämme besonders beachtet werden (13).

Klinik und Diagnostik

Infektionen durch caMRSA manifestieren sich meist als multiple und rezidivierende, oft familiär gehäuft auftretende Abszesse und tiefgehende Haut- und Weichteilinfektionen. Hier sollte auch im ambulanten Bereich immer eine gezielte Diagnostik auf caMRSA erfolgen. Seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankungen, bei denen immer an caMRSA gedacht werden sollte, sind die nekrotisierende Faszitis und die nekrotisierende Pneumonie (7, 14).

An erster Stelle der Diagnostik bei *S. aureus*-Nachweis steht die Analyse des Resistenzmusters. Die gleichzeitig vorliegende Methicillin- und Fusidinsäure-Resistenz ist immer caMRSA-verdächtig (13). Die weiterführende Diagnostik umfasst den Nachweis des mecA-Gens (Methicillin-Resistenz) und des lukF-lukS-Gens (PVL) mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Sinnvoll ist auch eine molekularbiologische Typisierung,

durch die Erregerisolate den verschiedenen MRSA-Stämmen zugeordnet und epidemiologische Zusammenhänge (Infektionsketten) aufgeklärt werden können (15).

5. Vorgehen bei Besiedelung mit MRSA

Sanierungsmaßnahmen

Im Krankenhaus wird im Allgemeinen eine Sanierung von haMRSA-Trägern angestrebt. Dies gelingt jedoch vor allem bei Patienten mit chronisch offenen Wunden nicht immer nachhaltig. In Alten- und Pflegeheimen sowie im ambulanten Bereich wird eine Sanierung nicht grundsätzlich, sondern in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation und vom individuellen Risiko empfohlen, da eine Weiterverbreitung – bei Einhaltung der basishygienischen Maßnahmen – hier selbst bei Unterbringung im Zweibettzimmer nur selten vorkommt. Unter konsequenter Einhaltung aller Standardhygienemaßnahmen ist eine Teilnahme am Gemeinschaftsleben und an Therapieangeboten möglich. haMRSA-Träger sollten jedoch nicht mit Bewohnern das Zimmer teilen, die durch offene Wunden sowie Katheter-, Sonden- oder Tracheostoma besonders infektionsgefährdet sind.

Bei einer Besiedelung mit caMRSA sollte sowohl in medizinischen Einrichtungen als auch ambulant immer eine Sanierung angestrebt werden. Zur Sanierung eines haMRSA- oder caMRSA-Trägertums sollten über 5 Tage folgende Maßnahmen erfolgen:

- Dekolonisation der Nasenvorhöfe:
3 x tgl. Mupirocin-Nasensalbe oder Octenidin-Lösung
- Dekolonisation des Rachenraumes:
3 x tgl. Gurgeln mit 0,1%-iger Chlorhexidin- oder Octenidin-Lösung
- Dekolonisation von Wunden:
3 x tgl. Octenidin-Lösung, bei kleineren Läsionen (< 3 cm²) auch Mupirocinalbe möglich
- Dekolonisation anderer Körperstellen:
1 x tgl. Ganzkörperwaschung einschließlich der Haare mit einer antiseptischen Waschlotion

- Flächendesinfektion der Dusche/Wanne nach jeder Benutzung
- Zur Verhinderung der Rekolonisierung während der Sanierung: täglicher Wechsel von Bettwäsche, Kleidung und Körperpflegeutensilien (Waschlappen, Handtücher). Persönliche Gegenstände (zum Beispiel Rasierer) sind nach Anwendung zu desinfizieren bzw. auszutauschen. Verzicht auf Deo-Roller.

Der Erfolg der Sanierung muss durch Kontrollabstriche bestätigt werden. Zur Aufhebung der Isolierung im Krankenhaus sind negative Abstriche an drei aufeinander folgenden Tagen nötig, die frühestens drei Tage nach Abschluss der Sanierungsmaßnahmen bzw. nach Beendigung einer antibiotischen Therapie entnommen werden. Weitere Kontrollabstriche sollten in Abhängigkeit von einer möglichen Gefährdung durchgeführt werden. Auch im ambulanten Bereich und im Alten- und Pflegeheim muss der Sanierungserfolg durch drei negative Abstriche bestätigt werden. Im Fall eines Misserfolgs können die Maßnahmen wiederholt werden (16,17).

Hygieneempfehlungen

Infektionen mit MRSA sind in der Regel Schmierinfektionen. Dementsprechend ist die hygienische Händedesinfektion mit einem VAH-gelisteten alkoholischen Desinfektionsmittel die wichtigste Hygienemaßnahme.

Empfohlene Hygienemaßnahmen:

- strikte Händehygiene des medizinischen Personals,
- Tragen eines bewohnerbezogenen Schutzkittels, von Einmalhandschuhen und gegebenenfalls Mund-Nasen-Schutz bei der Pflege am Bewohner (im Alten- und Pflegeheim),
- mindestens tägliche Wischdesinfektion aller bewohnernahen und potentiell kontaminierten Flächen (im Alten- und Pflegeheim),
- Verwendung bewohnerbezogener Stethoskope und Thermometer (im Alten- und Pflegeheim),
- eventuell Isolierung oder Kohortenisolierung besiedelter und infizierter Bewohner (im Alten- und Pflegeheim),
- Information von Bewohnern und

Angehörigen (im Alten- und Pflegeheim),

- Körperpflegegegenstände (Handtücher, Seife, Rasierer etc.) nicht gemeinsam benutzen,
- Wäsche bei mindestens 60°C waschen,
- Verbandswechsel mit no-touch-Technik,
- in der Regel keine Einschränkung sozialer Kontakte notwendig. Vorsicht ist allerdings im Kontakt mit Menschen geboten, die durch offene Wunden oder chronische Hauterkrankungen besonders infektionsgefährdet sind.

Die Einbestellung MRSA-positiver Patienten in die Arztpraxis sollte im Sinne einer funktionellen Trennung am Ende der Sprechzeiten erfolgen, anschließend ist eine gründliche Flächendesinfektion durchzuführen. Alle mit- bzw. nachbehandelnden medizinischen Einrichtungen sowie der Krankentransport müssen über das MRSA-Trägertum eines Patienten vorab informiert werden (16, 17, 18). MRSA-Positive sollten keinen Kontakt zu besonders gefährdeten Personen (zum Beispiel mit offenen Wunden oder Stomata) haben. Ansonsten ist eine Einschränkung der sozialen Kontakte in der Regel nicht angezeigt.

Eine Häufung von zwei oder mehr zusammenhängenden Fällen von MRSA-Infektionen im Alten- und Pflegeheim oder in ambulanten Praxen ist an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig (IfSG § 6, Abs. 3).

Therapie

Systemische Infektionen durch haMRSA können mit einer Kombination aus einem Glykopeptid und Rifampicin therapiert werden. Weitere mögliche Kombinationspartner könnten – abhängig vom Resistenzmuster des MRSA-Stammes – Fosfomycin, Clindamycin, Aminoglykoside, Chinolone und Cotrimoxazol sein. Auch die Reserveantibiotika Linezolid, das parenteral und oral verabreicht werden kann, und Quinupristin/Dalfopristin können eingesetzt werden.

Zur Therapie von Haut- und Weichgewebe-Infektionen durch caMRSA steht zum Beispiel eine Kombination von Cotrimoxazol und Rifampicin zur

Verfügung. Reserveantibiotikum ist Linezolid (MRSA-Pneumonien wegen der besseren Gewebegängigkeit immer mit Linezolid therapieren). Bei Infektionen mit caMRSA müssen auch kleinere Solitärfurunkel systemisch antibiotisch behandelt werden. Bei Betroffenen und ihren Kontaktpersonen sollten Abstriche aus dem Nasenvorhof genommen und gegebenenfalls eine Sanierung durchgeführt werden (17, 19, 20).

6. Zusammenfassung

haMRSA stellen vor allem im Krankenhaus ein Problem dar. Wo vermehrt Antibiotika zum Einsatz kommen, sind sie aufgrund ihrer Resistenzen im Vorteil, und sie werden durch Schmierinfektion, vor allem über die Hände des medizinischen Personals, relativ leicht übertragen. Wo der Selektionsdruck durch Antibiotika fehlt, werden die großen Resistenz-codierenden Staphylokokken-Genkassetten (SCCmec I bis III) der haMRSA-Stämme jedoch zu einem Nachteil, da sie zu energieaufwendigeren Zellteilungen führen und die Generationszeit verlängern (21, 22). Deshalb werden den Gesunden besiedelnde haMRSA im ambulanten Bereich in der Regel nach einigen Monaten von Methicillin-sensiblen S.-aureus-Stämmen (MSSA) verdrängt. Vorsicht ist allerdings geboten, wenn Kontakt zu infektionsgefährdeten Personen besteht. Deshalb muss in Alten- und Pflegeheimen über eine Sanierung situationsabhängig entschieden werden. Auch caMRSA werden durch Schmierinfektion übertragen. Da sie über weniger Resistenzen als haMRSA verfügen und gewöhnlich die kleineren SCCmec-IV-Elemente tragen, besitzen sie ähnliche Wachstumseigenschaften wie MSSA und werden deshalb von diesen nicht verdrängt. Sie sind virulenter und verursachen auch bei Gesunden im ambulanten Bereich hartnäckige Infektionen, typischerweise der Haut und Weichteile. Eine Besiedelung mit caMRSA soll daher immer saniert werden.

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenzanschrift:
Dr. med. Dietmar Beier
Landesuntersuchungsanstalt Sachsen
Zschopauer Straße 87, 09111 Chemnitz