

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Therapie und Hygienemaßnahmen

H. Linde
N. Lehn

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) – therapy and hygienic measures

Eine Kolonisation oder Infektion durch MRSA ist als schwere Komplikation zu werten: Im Vergleich zu Infektionen mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* bestehen für den Patienten viele Nachteile, die der Grund für die besonderen hygienischen Maßnahmen sind:

1. schlechtere Prognose und verlängerte Krankenhausverweildauer bei Infektionen,
2. erhöhte Mortalität bei Bakteriämie,
3. Behandlung mit höherer Nebenwirkungsrate.

Auch eine Kolonisation ist nicht harmlos, da ein erhebliches Risiko für eine Infektion durch MRSA besteht. Ein weiterer Nachteil sind die spezifischen Hygienemaßnahmen, die für die betroffenen Patienten eine enorme psychische Belastung sind. Die Therapie einer oft vorhandenen Grunderkrankung ist wegen der aufwändigen Isolierungsmaßnahmen oft nicht optimal möglich. Für das Krankenhaus steigen die Kosten stark (z.B. Kosten pro Liegetag eines Patienten mit MRSA auf einer chirurgischen Intensivstation ca. 1600 EUR (3)). Bislang ist im Rahmen des DRG-Systems der Nachweis von MRSA kodierbar, führt jedoch nicht zu einem höheren Entgelt. Dies könnte zu einer Verwässerung der notwendigen Maßnahmen führen. In den USA hat der 10-fach höhere Verbrauch von Vancomycin (wg. MRSA-Raten von 30–70%) zur Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken geführt, deren Resistenzmechanismus per Gentransfer wiederum für die Vancomycinresistenz bei *S. aureus* verantwortlich ist.

Infektspezifische Therapie

Die Prinzipien der Therapie von MRSA unterscheiden sich nicht von denen für *S. aureus*. Im Vergleich zu Methicillin-sensiblen *S. aureus* sind die Therapieoptionen wegen der Multiresistenz der Erreger allerdings deutlich eingeschränkt, und die verbleibenden Alternativen weisen schlechtere Eigenschaften bzgl. Bakterizidie, Penetrationsvermögen und Verträglichkeit im Vergleich zu den Therapieoptionen bei Methicillin-sensiblen *S. aureus* auf.

Lokale Wundbehandlung

Die lokale Wundbehandlung sollte mit den üblichen Maßnahmen wie Wundrevision, Spülung (ggf. antiseptisch) und regelmäßige

Verbandswechsel durchgeführt werden. Wegen der ausgeprägten Neigung zur Bildung von Abszessen ist die chirurgische Entlastung besonders wichtig. Ggf. müssen bei mangelnder Entfieberung oder persistierendem Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur septische Herde mittels bildgebender Verfahren gesucht und entlastet werden (z.B. im Retroperitoneum) (6).

Systemische Therapie

Zur systemischen Therapie bei schweren Infektionen mit MRSA kommen in erster Linie die **Glykopeptide Vancomycin** und **Teicoplanin** in Frage. Letzteres ist wegen der langen Halbwertszeit auch in der ambulanten Therapie einsetzbar, etwa bei Osteomyelitis. Obwohl aussagekräftige Studien fehlen, wird bei schweren Infektionen (Sepsis, Osteomyelitis, fremdkörperassoziierte Infektion, Endokarditis) die Kombination eines Glykopeptids mit einer anderen Substanzklasse empfohlen. Ziel ist die Verbesserung der Bakterizidie (Glykopeptide wirken langsamer als Penicilline) und die Verbesserung der antimikrobiellen Aktivität in pharmakologisch „schwierigen“ Kompartimenten. Bevorzugte **Kombinationspartner** sind **Substanzen mit guter Bakterizidie** und guter Gewebepenetration wie Rifampicin (keinesfalls Monotherapie mit Rifampicin). Als weitere Kombinationspartner können Fusidinsäure (in Deutschland über internationale Apotheke), Fosfomycin, Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Chinolone geeignet sein. Resistenzen gegen Makrolide, Clindamycin oder Chinolone sind allerdings unter MRSA-Stämmen weit verbreitet. Clindamycin sollte trotz Empfindlichkeit *in vitro* bei schon bestehender Makrolidresistenz (Erythromycin) wegen einer schnellen Resistenzentwicklung nicht eingesetzt werden.

Als Alternative zu den Glykopeptiden stehen durch Linezolid (Oxazolidinone), Quinopristin/Dalfopristin (Streptogramine) und Daptomycin drei weitere Substanzklassen zur Verfügung. Linezolid wirkt bakteriostatisch, hat eine hervorragende Gewebegängigkeit und ist oral wie parenteral applizierbar. Die Wirksamkeit bei Pneumonien war in einer ersten Studie (7) mit der von Vancomycin vergleichbar. In zwei sehr ähnlichen retrospektiven Auswertungen ergab sich eine Überlegenheit (8). Dagegen war Linezolid in Tiermodellen der Osteomyelitis und Endokarditis nicht zufriedenstellend wirksam.

Institut

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jörg Linde, Prof. Dr. med. Norbert Lehn · Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg · Franz-Josef-Strauss-Allee 11 · 93043 Regensburg · Tel.: 0941/9446414 · Fax: 0941/9446402 · E-Mail: Hans-Joerg.Linde@klinik.uni-regensburg.de

eingereicht: 29.11.2004 · akzeptiert: 18.2.2005

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-865067

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130:586–588 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Quinopristin-Dalfopristin wirkt bakterizid und hat eine gute Gewebegängigkeit. Es hat jedoch den Nachteil erheblicher Interaktionen (Cytochrom P450 3A4) sowie unerwünschter Wirkungen (u. a. Venenwandreizungen, Exantheme). Gegen beide Substanzgruppen wurden nach längerer Anwendung schon resistente MRSA-Stämme von Patienten isoliert. Daptomycin ist derzeit zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Haut und Hautweichteile durch MRSA zugelassen. Zur Behandlung einer MRSA-Pneumonie ist Daptomycin wegen unzureichender Wirkspiegel nicht geeignet.

Für alle Substanzen sollte die Therapiedauer bei schweren Infektionen 3 Wochen nicht unterschreiten, weil es ausgehend von Mikroabszessen nicht selten zu Rezidiven kommt. Zusätzlich zur Therapie sollte durch entsprechende Maßnahmen (Mupirocin-Nasensalbe, bei weiterer Besiedlung antiseptische Waschung) eine Sanierung des Trägerstatus versucht werden. Eine systemische Therapie mit Glykopeptiden erfasst die Kolonisierung der Schleimhäute nicht.

kurzgefasst: Zur systemischen Therapie stehen zunächst Glykopeptide und Oxazolidinone zur Verfügung. Bevorzugte Kombinationspartner sind Substanzen mit guter Bakterizidie.

Maßnahmen gegen MRSA

Die Bekämpfung von multiresistenten nosokomialen Keimen fußt auf drei Strategien, die kombiniert werden müssen:

1. verbesserte Umsetzung von bestehenden allgemeinen Hygienrichtlinien,
2. Verminderung des Selektionsdrucks durch Antibiotika durch einen rationalen Gebrauch und
3. Erkennung und spezifischen Behandlung von MRSA-Patienten (Isolierung, Sanierung des Trägerstatus, Behandlung).

Im Sinne einer Prophylaxe muss den ersten beiden Strategien in Zukunft mehr Platz eingeräumt werden, da die Erkennung von MRSA-Patienten der Verbreitung des Keimes immer „hinterher hinkt“. Die Wirksamkeit aller drei Strategien ist durch Studien gut belegt.

Allgemeine Maßnahmen

Die allgemein empfohlenen Standardhygienemaßnahmen sind die Grundlage, um eine Verschleppung von MRSA bei unbekanntem MRSA-Status, wie auch anderer nosokomialer Keime, zu verhindern. In der jeweiligen medizinischen Institution neu übertragene MRSA-Keime können als Indikator für den Stand der Hygiene in dieser Einrichtung interpretiert werden. Der Händedesinfektion des Personals kommt hierbei wegen ihrer Effektivität und Einfachheit der Durchführung die Schlüsselrolle zu. Ausreichende Personal-Stellenschlüssel und Fortbildung aller beteiligten Berufsgruppen verbessert die Anwendungsrate. Art und Umfang routinemäßiger Hygienemaßnahmen sind den entsprechenden Hygieneplänen zu entnehmen.

Antibiotikagebrauch

Der rationale Gebrauch von Antibiotika wird durch eine genaue Indikationsstellung, der medizinischen Einrichtung gemäße Empfehlungen zur kalkulierten Therapie sowie der Anpassung der Therapie nach Eingang der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse verbessert. Ist der Infektionserreger bekannt oder kalkulierbar, sollten möglichst „schmal“ wirkende Antibiotika eingesetzt werden. Aktuelle Empfehlungen wurden z.B. von der Paul Ehrlich-Gesellschaft 2004 erarbeitet (www.p-e-g.de).

Tab. 1 Hygienemaßnahmen bei MRSA.

Maßnahme	Hinweise zur Durchführung
Einzelzimmer	Mehrere Patienten – auch mit verschiedenen MRSA-Stämmen – können in einem Zimmer untergebracht werden (Kohortenisolierung)
Handschuhe, Kittel, Mund-Nasenschutz für Personal	– bei Patientenkontakt – Mund-Nasenschutz, um die Übertragungskette „Hand-Gesicht“ zu verhindern
Wisch-Desinfektion der unmittelbaren Umgebung des Patienten	z.B. Nachttisch, Einschaltknopf des Fernsehers, Badezimmer, etc.; täglich
Mupirocin-Nasensalbe	3×täglich über 5 Tage
Ggf. antiseptische Waschung	1×täglich über 5 Tage + frische Wäsche + frisches Bett + Umgebungsdesinfektion
Funktionelle Isolierung	Behandlung von ambulanten Patienten bzw. nicht-dringliche diagnostische Maßnahmen im Krankenhaus jeweils am Ende des Arbeitstages, anschließend Wisch-Desinfektion der Gegenstände/Stellen mit Patientenkontakt

Hygienemaßnahmen

MRSA-spezifische Hygienemaßnahmen leiten sich aus den bekannten Übertragungswegen ab (v.a. Haut-Haut, Haut-Umwelt; Personal als „Vektor“, oft ohne Kolonisation). Patienten mit schuppigen Hauterkrankungen setzen über die ständige Abschilferung vermutlich besonders viele Erreger frei (besondere Indikation zur Hautpflege). Bei einer Studie zur Effektivität von Isolierungsmaßnahmen auf einer neonatologischen Intensivstation war die Übertragungsrate in der Gruppe der räumlich isolierten Säuglinge 16-fach geringer. Die Isolierungsmaßnahmen sind umfangreich (Tab. 1) und sind eine große Belastung für Patienten und Personal. Bei schon bestehendem relativen oder absoluten Personalmangel kann es durch den Mehraufwand zu einer Verschlechterung der hygienischen Situation kommen, so dass die Schließung von Betten notwendig werden kann. Eine aktuelle und umfassende Darstellung der Maßnahmen ist auf der Homepage des Robert Koch-Instituts (<http://www.rki.de>) zu finden. Der mit MRSA besiedelte Patient kann nach entsprechender Instruktion das Zimmer auch verlassen. Er muss bei nasopharyngealer Besiedlung einen Mund-Nasenschutz tragen (wg. der Nase-Hand-Kontakte) und eine hygienische Händedesinfektion durchführen. Der Transport im Krankenhaus erfolgt am einfachsten nach Abdeckung des Patienten mit einem frischen Betttuch. Verlegungsziele sind zu informieren. Die Maßnahmen sollten den Patienten und den Angehörigen erklärt werden. Für Besucher empfehlen wir das Tragen eines Schutzkittels (in der Literatur nicht belegt) sowie (nach vorheriger Anleitung) die Durchführung einer Händedesinfektion vor Verlassen des Zimmers. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus sind in der häuslichen Umgebung in der Regel keine Isolationsmaßnahmen nötig, wenn die Übertragung des Keimes auf andere (Risiko-)Patienten nicht zu befürchten ist. Im familiären Umfeld und entsprechend engen Kontakten ist im Verlauf von Wochen mit einer hohen Übertragungsrate von bis zu 50% zu rechnen (1).

Die Isolierungsmaßnahmen können erst nach einer 3-maligen Kontrolle des Trägerstatus an verschiedenen Tagen mittels Abstrichen des Nasenvorhofs sowie ggf. zusätzlichen Kolonisationsstellen aufgehoben werden. Kontrolluntersuchungen während der Gabe von MRSA-wirksamen Antibiotika sind wegen falsch negativer Ergebnisse nicht sinnvoll. Screening-Untersuchungen des Personals (durch Nasenabstrich) werden nur bei einer Häufung von MRSA-Fällen empfohlen. Bei positivem MRSA-Nachweis bei Personal ist ohne weitere Typisierung der Isolate eine Interpretation eines epidemiologi-

Tab. 2 Topische Sanierung von MRSA-Trägern (nach (2)).*

Lokalisation	Substanz der		
	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
Nasale Träger	Mupirocin	PVP-Iod	Octenidin
Hautkolonisation	PVP-Iod	Octenidin	Chlorhexidin
Infizierte/kolonisierte Hautläsionen	PVP-Iod	Mupirocin	Octenidin

* Die Datenlage ist unbefriedigend.

schen Zusammenhangs nicht möglich. Die Sanierung des Trägerstatus bei Personal muss dokumentiert werden. Nach den Empfehlungen des RKI sollte MRSA-positives Personal nicht in der Patientenversorgung eingesetzt werden (Empfehlung Kategorie II, „für viele Krankenhäuser, Studien liegen vor“). Dies kann jedoch auch zu einer Verschlechterung der hygienischen Situation führen („understaffing“). Im Einzelfall ist die Fortführung der Arbeitstätigkeit bei eingeleiteter Sanierung des Trägerstatus und Fortbildung über ein korrektes hygienisches Verhalten vertretbar. Die Sanierung des Trägerstatus bei Personal folgt dem Vorgehen bei Patienten, hat jedoch wegen der meist nur eingeschränkten Besiedlung bessere Erfolgsaussichten.

Dekolonisierung

Maßnahmen zur Sanierung des Trägerstatus reduzieren das Risiko einer Übertragung und können auch zur Aufhebung der Isolierung führen. Die Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe reduziert die Besiedlung der Nasenvorhöfe und damit die Wahrscheinlichkeit einer Verbreitung. Langzeitbeobachtungen haben aber gezeigt, dass eine nachhaltige Sanierung des Trägerstatus nur bei einem Teil der Patienten gelingt. Eine prophylaktische bzw. mehrmalige Anwendung von Mupirocin wird nicht empfohlen, da es zur Selektion von Stämmen mit „high level“-Mupirocinresistenz kommen kann. Zusätzlich zu Mupirocin wird vom RKI die Durchführung von antiseptischen Waschungen (1×täglich für 5 Tage, dann frische Wäsche und frisches Bett, Austausch von Bedarfsgegenständen + Wisch-Desinfektion der Umgebung) empfohlen. Zur Anwendung kommen PVP-Iod, Chlorhexidin oder Octenidin. Studien zur Wirksamkeit der antiseptischen Waschung liegen nur unzureichend vor (Tab. 2). Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit systemisch wirksamer Antibiotika (Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Doxycyclin, Rifampicin, div. Kombinationen etc.) zur Sanierung des MRSA-Trägerstatus konnte keinen Vorteil einer solchen Behandlung im Vergleich zu Placebo feststellen. Als Nachteil ist mit einer weiteren Resistenzentwicklung zu rechnen (5).

Diese Empfehlungen wurden für Krankenhäuser entwickelt und für Altenheime (oder ähnliche Einrichtungen) modifiziert. In Altenheimen lassen sich MRSA-Träger zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichem Übertragungsrisiko zuordnen. Bewohner mit hoher Pflegestufe, engem Patienten-Personal-Kontakt, offenen Wunden oder Antibiotikatherapie sollten im Einzelzimmer mit Handschuhen, Kittel und Mundschutz versorgt werden (4). Der Transport von MRSA-Trägern erfolgt am einfachsten nach Einhüllen des Patienten in ein frisches Betttuch. Das Personal sollte Handschuhe, einen zusätzlichen Schutzkittel und einen Mundschutz tragen. Nach dem Transport müssen die Gegenstände, die mit dem Patienten und dem Personal in Berührung gekommen sind, Wischdesinfiziert werden. In der ambulanten Versorgung wird der Umgang mit MRSA-Trägern durch eine „funktionelle Isolierung“ erleichtert. Dabei werden diese Patienten möglichst am Ende des Arbeitstages versorgt. Das Personal sollte Handschuhe, einen zusätzlichen Schutzkittel und einen Mund-Nasenschutz tragen.

kurzgefasst: Händedesinfektion und Isolierung des Patienten gehören zu den wichtigsten Hygienemaßnahmen bei MRSA.

Ausbruchmanagement

Die Häufung von nosokomialen Infektionen durch MRSA in einer Institution in engem zeitlichen epidemiologischen Zusammenhang (z.B. 2 Fälle auf einer Station) ist nach § 6 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) nichtnamentlich an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig. Zusätzlich besteht die Pflicht zur Dokumentation und Bewertung des Auftretens von multiresistenten nosokomialen Krankheitserregern nach § 23 IfSG. Die Pflicht zur Bewertung sollte eine Dokumentation der eventuell zusätzlich erforderlichen hygienischen Maßnahmen einschließen. Die Anzahl der MRSA-Nachweise sollte auf die Anzahl der Patientenbehandlungstage bezogen werden, um die Daten mit Zahlen aus anderen Einrichtungen vergleichbar zu machen. Bei wiederholten Problemen sollte der Umfang und die Umsetzung von Hygienerichtlinien in Zusammenarbeit mit Hygienefachleuten und dem Gesundheitsamt überprüft werden. Durch die Erfassung von epidemiologischen Daten der betroffenen Patienten und einer molekularen Typisierung der MRSA-Isolate lassen sich in vielen Fällen Hinweise auf die Übertragungswege gewinnen. Nach Einladung durch die medizinische Institution und Zustimmung durch das Gesundheitsministerium des jeweiligen Bundeslandes stellt das RKI eine „Schnelle Eingreiftruppe“ zur Verfügung, die vor Ort eine Analyse von Ausbrüchen vornimmt.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Zur Behandlung von MRSA-Infektionen müssen Antibiotika eingesetzt werden, die schlechter wirken, mehr Nebenwirkungen besitzen, und teurer sind als Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Oxacillin-sensiblen *S. aureus*
- Alle medizinischen Einrichtungen müssen den Selektionsdruck durch Antibiotika vermindern und die allgemeinen und MRSA-spezifischen Hygienerichtlinien verbessert umsetzen
- Zur verbesserten Umsetzung von Hygienemaßnahmen müssen alle medizinischen Berufsgruppen zusätzlich fortgebildet, motiviert und kontrolliert werden

Autorenerklärung: LH und LN haben Unterstützung und Honorare für Vorträge von folgenden Firmen erhalten: Astra-Zeneca, Aventis, Bayer, Cubist, Dade-Behring, MSD, Pfizer, Roche, Schülke und Mayr.

Literatur

- 1 Calfee DP, Durbin LJ, Germanson TP et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 422–426
- 2 Dziekan G, Hahn A, Thune K et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46: 263–270
- 3 Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ et al. Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 409–413
- 4 Heuck D, Nassauer A. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* in Alten- und Pflegeheimen. *Hygiene und Medizin* 1999; 24: 72–80
- 5 Loeb M, Main C, Walker-Dilks C et al. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004
- 6 Ringberg H, Thoren A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* 2000; 28: 132–136
- 7 Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402–412
- 8 Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789–1797