

# Problemkeime sind im Kommen

Von Joachim Dissemond, Essen

*In den letzten Jahren tauchen immer häufiger Problemkeime bei Patienten mit chronischen Wunden auf, insbesondere der methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA). Ob die bakterielle Kontamination mit MRSA tatsächlich die Wundheilung verzögert, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings sind sowohl die logistischen als auch therapeutischen Konsequenzen, die sich aus dem Nachweis von MRSA ergeben, für den Patienten und die behandelnde medizinische Institution erheblich.*

Schätzungsweise leiden zwei bis drei Millionen Deutsche an einer chronischen Wunde. In der Schweiz leiden 4 Prozent aller über 80-Jährigen unter einem Ulcus cruris. Entsprechend der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung und der mit dem Lebensalter steigenden Inzidenz chronischer Wunden kann man davon ausgehen, dass die Anzahl der betroffenen Patienten in den kommenden Jahren weiter zunimmt. Die Heilung chronischer Wunden hängt von zahlreichen Faktoren ab. Meist sind Bakterien nicht die primäre Ursache für die Entstehung einer chronischen Wunde, allerdings können sie die Wundheilung verzögern.

## Erster MRSA Anfang der Sechzigerjahre

1945 wurde der erste Stamm von Staphylococcus aureus (*S. aureus*) beschrieben; er war gegen das 1928 von Sir Alexander Flemming entdeckte Penicillin resistent. Später konnten lactamasestabile  $\beta$ -Laktamantibiotika wie Methicillin entwickelt werden. 1961 wurde jedoch ein *S. aureus*-Stamm nachgewiesen, der Resistenzen gegen dieses sowie die meisten anderen verfügbaren Antibiotika aufwies: der erste MRSA.

Die intrinsische Methicillinresistenz von *S. aureus* beruht auf der Bildung des zusätzlichen Penicillinbindeproteins (PBP) 2a. Bisher wurden vor allem Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin als Reserveantibiotika bei Infektionen mit MRSA eingesetzt.

1997 konnten in Japan und 1998 auch in Deutschland Vancomycin-/Glykopeptid-intermediär empfindliche Stämme von *S. aureus* (VISA/GISA) beschrieben werden. Die ersten Berichte über eine vollständige Resistenz eines *S. aureus* gegen Vancomycin (VRSA) folgten im Juni 2002 aus den USA.

## Community MRSA (cMRSA)

Neben dem überwiegend in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen erworbenen MRSA werden auch zunehmend bei ambulanten Patienten, beispielsweise mit dermatologischen Krankheitsbildern, MRSA-Fälle beobachtet. Der erstmalig Ende 2002 in Deutschland nachgewiesene Community MRSA (cMRSA) wird von den nosokomialen, auch als Hospital Acquired MRSA bezeichneten Bakterien differenziert.

Die cMRSA besitzen meist die Determinaten lukS-lukF für Panton-Valentin-Leukozidin (PVL). PVL ist eines von drei bei *S. aureus* bekannten Leukozidinen; es vermittelt eine zusätzliche Virulenzeigenschaft der Bakterien. PVL gehört zur Gruppe der Zweikomponenten-Toxine, die eine Porenbildung in der Membran der Makrophagen verursachen. Neben der obligaten Resistenz gegen Methicillin beziehungsweise Oxacillin besitzen cMRSA deutlich weniger weitere Resistenzen als nosokomiale MRSA.

### cMRSA in Deutschland und der Schweiz noch selten

In Deutschland beträgt der Anteil der cMRSA an allen nachgewiesenen MRSA derzeit lediglich 1,4 Prozent. In den USA lag der Anteil von cMRSA 2002/03 jedoch bereits bei bis zu 20 Prozent. Betroffen waren insbesondere Patienten mit Pyodermien; bei den Betroffenen verlaufen diese gehäuft nekrotisierend.

Problematisch ist insbesondere die sich bei PVL-Nachweis häufiger ergebende Komplikation einer nekrotisierenden Pneumonie, die bei bis zu 37 Prozent der Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden letal verlaufen kann. Interessanterweise können cMRSA seltener in Nasenabstrichen nachgewiesen werden.

Etwa 10 bis 50 Prozent der Normalbevölkerung weisen eine Kontamination mit *S. aureus* auf; ungefähr 10 Prozent sind dauerhaft besiedelt. Höhere Trägeraten werden beispielsweise bei hospitalisierten Patienten, Atopikern, Krankenhauspersonal und insbesondere bei Patienten mit chronischen Wunden gefunden. In Europa existiert bei der Kolonisation von Patienten mit MRSA ein Nord-Süd-Gefälle mit regionalen Unterschieden von unter 2 Prozent in Skandinavien, etwa 25 Prozent in Deutschland und bis zu rund 40 Prozent in Südeuropa.

### MRSA in chronischen Wunden

*S. aureus* ist das am häufigsten in chronischen Wunden nachgewiesene Bakterium. So konnte beispielsweise in einer eigenen Untersuchung bei 70,8 Prozent der Patienten mit einer chronischen Wunde *S. aureus* in den Wunden nachgewiesen werden.

Bei der weiteren Differenzierung zeigte sich, dass insgesamt 21,5 Pro-

zent der Patienten einen MRSA aufwiesen. Im Rahmen anderer klinischer Studien bei Patienten mit chronischen Wunden konnte MRSA bei bis zu 50 Prozent der Patienten gefunden werden.

### Mortalitätsrisiko bei MRSA höher

MRSA sind nicht virulenter und somit in chronischen Wunden für Patienten primär nicht gefährlicher als methicillinsensible *S. aureus* (MSSA). Dennoch ergeben sich aus dem MRSA-Nachweis zahlreiche Konsequenzen: Der Patient muss isoliert und unter Wahrung von Hygienevorschriften behandelt werden, die den Umgang komplizieren und erhebliche Kosten sowie logistische Probleme mit sich bringen.

Ausserdem belegt eine Metaanalyse der Studien der letzten 20 Jahre, dass Bakteriämien durch MRSA gegenüber MSSA ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Somit ist immer eine rasche und vollständige Eradikation von MRSA in chronischen Wunden anzustreben. Entsprechend den Empfehlungen des Center for Disease Control (CDC) wurden daher die «12 Gebote der Resistenzkontrolle» formuliert (Tabelle 1).

### Therapie nicht grundsätzlich anders

Die Therapie chronischer Wunden unterscheidet sich durch den Nachweis einer Kontamination mit MRSA nicht prinzipiell von der Behandlung anderer chronischer Wunden. Auch hier gelten die Prinzipien der modernen feuchten Wundbehandlung.

Tabelle 1:

#### Die «12 Gebote der Resistenzkontrolle» entsprechend den aktuellen CDC-Empfehlungen

Impfe Entferne Katheter	Verhüte Infektionen
Ziele auf Erreger Frage Experten	Diagnostiziere und behandle effizient
Kontrolliere Antibiotikagebrauch Beachte lokale Epidemiologie Behandle Infektionen, nicht Kontaminationen Behandle Infektionen, nicht Kolonisationen Vermeide Vancomycin Beende die Therapie zeitig	Verwende Antibiotika klug
Isoliere den Erreger Vermeide Übertragung	Vermeide Transmission

Jedoch sollte bei MRSA-kontaminierten chronischen Wunden wenn möglich eine Versorgung innerhalb des häuslichen Bereichs bevorzugt werden, alternativ in speziellen Räumen der ambulanten Versorgung. Falls es zu einer Infektion kommt, ist die stationäre Therapie der Patienten meist unumgänglich.

**Aktueller Therapiestandard**

Bei Nachweis von MRSA sollte eine regelmässige gründliche Hautreinigung mit desinfizierenden Waschlösungen erfolgen (Tabelle 2). Da diese Antiseptika oft die Zellproliferation hemmen oder sogar zytotoxische Eigenschaften haben, ergibt sich bei Patienten mit chronischen Wunden ein Problem. Für Polihexanid und Octenidin konnte jedoch eine gute MRSA-Eradikation ohne Behinderung der Wundheilung gezeigt werden. Beide Substanzen sind als Wundspüllösung erhältlich, Polihexanid wird auch in Wundauflagen eingesetzt.

Als Mittel der ersten Wahl zur Erregerelimination im Nasenbereich gilt das topisch applizierbare Antibiotikum Mupirocin. Da bereits von Resistenzen berichtet wurde, ist von einer prophylaktischen Anwendung oder der Anwendung in anderen Arealen als der Nase abzuraten.

Tabelle 3:

**Systemische Therapieoptionen bei MRSA-Infektion, die für mindestens sieben bis zehn Tage durchzuführen sind**

	nicht als Mono- therapie empfohlen	auch für die perorale Therapie verfügbar
Vancomycin		
Teicoplanin		
Linezolid		X
Quinupristin/Dalfopristin		
Daptomycin		
Tigecyclin		
Cotrimoxazol	X	X
Fosfomycin	X	
Rifampicin	X	X
Fusidinsäure	X	X

Reserveantibiotika wie das Glykopeptidantibiotikum Vancomycin stellen bei MRSA-Infektionen immer noch die wichtigste systemische antimikrobielle Therapieoption dar (Tabelle 3). Die systemische Therapie erfasst die Kolonisierung der Schleimhäute mit MRSA meist nicht und sollte daher immer zusammen mit einer topischen Therapie eingesetzt werden.

Bevorzugte Kombinationspartner in der systemischen Therapie mit Glykopeptidantibiotika sind Substanzen mit guter Bakterizidie und guter Gewebepenetration wie beispielsweise Rifampicin, Fusidinsäure oder Fosfomycin.

Tabelle 2:

**Topische Therapieoptionen bei MRSA-Nachweis, die für mindestens fünf Tage durchzuführen sind**

Nachweis		Wirkstoff	Applikation
Nase	1. Wahl	Mupirocin	3 x täglich
	2. Wahl	Octenidin	3 x täglich
		Jodophore	3 x täglich
intakte Haut	1. Wahl	Chlorhexidin	3 x täglich
		Polihexanid	1-3 x täglich
		Octenidin	3 x täglich
		Jodophore	1-3 x täglich
		Polihexanid	1-3 x täglich
chronische Wunde	1. Wahl	Octenidin	1-3 x täglich
		Silber	alle 1-3 Tage
		PVP-Jod	1-3 x täglich
		alternativ	z.B. Biochirurgie

**Biochirurgie als topische Alternative**

In den letzten Jahren wurde zunehmend Silber, insbesondere auch nanokristallines Silber in Wundauflagen, für die Behandlung chronischer Wunden eingesetzt. Trotz zahlreicher In-vitro-Daten ist die Eradikation von MRSA in vivo bis jetzt meist nur in Fallberichten beschrieben.

Der Einsatz von steril gezüchteten Fliegenmaden der Gattung *Lucilia sericata* gilt als Alternative in der topischen Therapie. Bezeichnet wird diese Massnahme auch als Biochirurgie. Die Fliegenmaden sezernieren im Rahmen der extrakorporalen Verdauung unter anderem Proteasen, die zu einer direkten Lyse von Mikroorganismen führen.

Weitere Alternativen könnten sich aus dem Einsatz physikalischer Methoden ergeben, die beispielsweise Ultraschall oder Hydrotherapien verwenden.

### Alternativen zur systemischen Therapie

Seit einigen Jahren stehen auch Alternativen zur Gabe systemischer Glykopeptidantibiotika zur Verfügung. Aus der Gruppe der Streptogramine kommen Quinupristin und Dalfopristin infrage. Linezolid ist ein Vertreter der Oxazolidinone und kann bei vergleichbarer Wirksamkeit oral oder parenteral bei einer Bioverfügbarkeit von nahezu 100 Prozent gegeben werden. Damit ist es insbesondere für die ambulante Therapie eine Alternative. Allerdings wurden auch bei diesen Antibiotika nach längerer Anwendung bereits resistente *S.-aureus*-Stämme beschrieben.

Weitere Alternativen sind neuere Chinolone wie Levofloxacin oder Moxifloxacin, die als Monotherapie oder in Kombination mit Glykopeptidantibiotika bereits erfolgreich in der Therapie von MRSA eingesetzt wurden. Seit 2006 sind in Deutschland zudem Daptomycin als erstes zyklisches Lipopeptid und Tigecyclin als erstes Glycylcyclin für die Therapie komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen mit grampositiven Erregern zugelassen.

### Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen sollten frühestens drei Tage nach Abschluss der Sanierungsmassnahmen begonnen werden. Die Betroffenen sind als MRSA-negativ zu betrachten, wenn mindestens drei negative bakteriologische Abstriche aus zuvor positiven

Arealen vorliegen und diese Abstriche in einem Abstand von mindestens 24 Stunden gewonnen wurden.

### Auf einen Blick

Der MRSA-Nachweis bei Patienten mit chronischen Wunden nimmt weltweit zu. Hauptübertragungsweg dieses Bakteriums sind die Hände des medizinischen Personals. Wichtigste prophylaktische Massnahme ist daher die regelmässige Händedesinfektion.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen einer Kontamination beziehungsweise Kolonisation und einer Infektion durch MRSA. Grundsätzlich ist die lokale Eradikation des MRSA anzustreben. Die systemische Gabe von Antibiotika sollte aber lediglich bei Nachweis einer klinisch relevanten Infektion erfolgen und sich an dem jeweils zu erstellenden Resistogramm orientieren. ●

*Korrespondenzadresse:*

**Dr. med. Joachim Dissemond**

*Universitätsklinikum*

*Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie*

*und Allergologie*

*Hufelandstrasse 55*

*D-45122 Essen*

*Interessenkonflikte: keine deklariert*

*Diese Arbeit erschien zuerst in «Pharmazeutische Zeitung» 28/2008.*

*Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.*