



Epidemiologisches Bulletin

4. Februar 2005 / Nr. 5

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Fachtagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA

Die Entwicklung der epidemiologischen Situation bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) mit einem seit Jahren ungebrochen ansteigenden Trend der Verbreitung gibt Anlass zur Sorge und ist ein infektiologisches Problem höchsten Ranges. Nicht zuletzt hat die Verbreitung des Erregers den immer breiteren Einsatz von solchen Antibiotika zur Folge, die ihrerseits neue Resistenzprobleme schaffen (z. B. Vancomycin-resistente Enterokokken, VRE).

Die medizinisch und ökonomisch dringend notwendige Begrenzung des Problems erfordert von allen Betroffenen ein konsequentes und abgestimmtes Handeln, da der Erfolg von Präventionsbemühungen in Einrichtungen mit gutem MRSA-Management durch weniger umsichtigen Umgang in anderen Zusammenhängen gefährdet bzw. ihr Umfang unnötig erhöht wird. Aus diesem Grund fand auf Einladung der Arbeitsgruppe Nosokomiale Infektionen am RKI am 16. und 17.12.2004 ein Fachgespräch zum Thema MRSA am Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken in Wernigerode statt, zu dem alle auf Landesebene zuständigen Vertreter des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie Vertreter der Landeskrankenhausgesellschaften eingeladen waren. Über Inhalte der Tagung und Schwerpunkte des Vorgehens zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien wird nachfolgend berichtet.

Der erste Block der Veranstaltung widmete sich der Darstellung der infektiologischen Grundlagen.

Zur Bedeutung von MRSA als Erreger nosokomialer Infektionen

S. aureus besiedelt typischerweise den Nasenvorhof des Menschen, und zwar in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Haut bei 20% der untersuchten Personen mit gesunder Haut bis zu 100% bei Personen mit z. B. durch atopische Dermatitis vorgeschädigter Haut und gehört zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen.¹ Das Vorkommen von Stämmen mit Resistenz gegenüber üblicherweise eingesetzten Antibiotika hat daher im Zusammenhang mit Pneumonien und Sepsis sowie dem Befall von Implantaten mit diesem Bakterium eine besondere Brisanz. Bei MRSA handelt es sich um den bedeutendsten Erreger von solchen nosokomialen Infektionen, an denen Patienten versterben und die in Form von Ausbrüchen auftreten. Besondere Risikobereiche sind chirurgische Intensivstationen sowie Einheiten für die Betreuung von Neugeborenen und Brandverletzten.

Seit dem ersten Auftreten im Jahr 1963 ist die Häufigkeit von MRSA weltweit angestiegen. In **Europa** erfolgte dies bereits in den 1980er Jahren in Spanien, Portugal, Frankreich und Italien, in den 1990er Jahren dann auch in Großbritannien und Deutschland. Hier gab es von 1995 bis 2001 einen Anstieg von ~8% auf ~20% des Anteils von MRSA an allen *S.-aureus*-Isolaten. Im Unterschied dazu blieb der prozentuale Anteil von MRSA in bestimmten Ländern, wie den Niederlanden, Dänemark, Schweden und Finnland über Jahre auf sehr

Diese Woche

5/2005

MRSA:

Bericht über eine Tagung der AG Nosokomiale Infektionen am RKI zu Präventionsstrategien

Gesundheit der Kinder und Jugendlichen:

Zu den bisher von KiGGS an den Studienorten genutzten Untersuchungsräumen

Veranstaltungshinweise

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik anonymer Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen November 2004 (Stand: 1. Februar 2005)
- ▶ Aktuelle Statistik 2. Woche 2005 (Stand: 2. Februar 2005)

Salmonellose:

Zum vermehrten Auftreten von *Salmonella Bovismorbificans*



niedrigem Niveau (< 2 %) oder stieg nur geringfügig an. In Slowenien wurde zuletzt nach verstärkten Präventionsbemühungen über einen Rückgang von MRSA berichtet.^{1,2}

Der Anstieg der Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Krankenhäusern ist verbunden mit der Ausbreitung von Epidemiestämmen, die durch molekulare Typisierung definiert sind. Diese Verbreitung erfolgt überwiegend durch Verlegung oder Aufnahme von Patienten, die mit MRSA-Epidemiestämmen besiedelt oder infiziert sind.⁴ Nosokomiale MRSA-Stämme haben in Europa eine weite Verbreitung erfahren, einige weltweit.⁵ Es gibt diesbezüglich keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Ländern mit hohen und niedrigen Häufigkeiten von MRSA. Um die grenzüberschreitende Verbreitung von MRSA zu erkennen, sind standardisierte Methoden der molekularen Typisierung unerlässlich, dazu bietet die Sequenz-basierte Typisierung (z. B. für den variablen Bereich des Gens für Protein A, *spa*) sehr gute Möglichkeiten.⁶

Zur ungleichen Häufigkeitsverteilung von MRSA in Deutschland

Die Häufigkeit von MRSA ist in Deutschland nicht gleichmäßig hoch. Sie variiert je nach Erhebung (EARSS; PEG; GENARS; SARI; KISS) und insbesondere bei verschiedenen Krankenhäusern sowie innerhalb eines Krankenhauses je nach Risikobereich von 0 bis 35 %, in Einzelfällen bis zu 60 %; dies wurde auch für verschiedene Krankenhäuser einer Region wie z. B. Berlin beobachtet.^{7,8,9,10,11}

In den Krankenhäusern sind verschiedene klinische Disziplinen unterschiedlich häufig von MRSA betroffen, dabei stehen die intensivmedizinischen Bereiche, insbesondere chirurgische Intensivstationen, im Vordergrund.^{10,13}

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erfasst Daten aus über 200 Intensivstationen (ICU) in Deutschland. Die Häufigkeit von MRSA als Anteil an allen *S. aureus*-Isolaten innerhalb dieses Erfassungssystems stieg im Mittel von 8 % im Jahr 1997 auf 30 % im Jahr 2003; dabei lag der Anteil von MRSA bei der primären *S. aureus*-Sepsis bei 37,8 % und bei der nosokomialen Pneumonie bei 21,5 %. Um die Belastung von Abteilungen/Stationen mit MRSA auszudrücken, werden im freiwillig durchgeführten Erfassungssystem KISS auch Daten zum Anteil betroffener Patienten und Inzidenzdichten errechnet. So wurden auf 108 Intensivstationen bei 1.390 von insgesamt 132.050 Patienten MRSA nachgewiesen; dies entspricht 1,1 % der Patienten.

Wie aus Daten von anderen Untersuchungen zur MRSA-Besiedlung ersichtlich ist, handelte es sich im Jahr 2004 in mehr als der Hälfte der MRSA-Nachweise um Besiedlungen ohne Infektion. Nimmt man den Wert des Nachweises innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme als Kriterium für bereits bei der Aufnahme vorhandene MRSA, dann wurde nur etwa die Hälfte aller MRSA nosokomial erworben. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der Verbreitung von MRSA durch Verlegung betroffener Patienten zwischen Krankenhäusern und anderen stationären Einrichtungen.

Die Daten aus KISS bestätigen Ergebnisse aus früheren Studien¹² in anderen Ländern: je höher die mittlere tägliche MRSA-Prävalenz (MRSA-Tage/100 Patiententage), desto häufiger erfolgt die Besiedlung weiterer Patienten mit MRSA („Kolonisationsdruck“).

Zur Mehrfachresistenz von MRSA gegen Antibiotika

MRSA, die im Zusammenhang mit Krankenhäusern verbreitet werden, sind zu mehr als 90 % resistent gegen **Fluorchinolone**. Isolate, die zu den bereits seit den 1980er Jahren aufgetretenen klonalen Linien gehören (entsprechend der Multilocus-Sequenz-Typisierung ST239, ST247, ST254, ST228) zeigen zumeist auch Resistenz gegen **Makrolide** und **Linkosamide**, gegen **Gentamicin** und zum Teil gegen **Oxytetracyclin**.

Seit Ende der 1990er Jahre ist ein Rückgang der älteren, „breit“ resistenten MRSA-Epidemiestämme zugunsten der erst seit Mitte der 1990er Jahre auftretenden Epidemiestämme zu verzeichnen, die weniger breite Resistenztypen besitzen.³

MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegen **Glykopeptide** (GISA) sind nach wie vor ausgesprochen selten, auch Resistenzen gegen Antibiotika als mögliche Kombinationspartner der Glykopeptide sind ebenfalls nicht häufig (**Rifampicin** etwa 2 %, **Fusidinsäure-Natrium** etwa 2,5 %).

Gegen **Quinupristin/Dalfopristin** waren 0,05 % der untersuchten Isolate resistent. Alle 21.000 bisher vom NRZ für Staphylokokken aus Deutschland untersuchten MRSA waren empfindlich gegen **Linezolid** (Übersicht bei 13). Im Herbst 2004 wurde ein Fall eines Linezolid-resistenten MRSA aus einem Universitätsklinikum bekannt.

Aus mehreren vergleichenden Untersuchungen, die zum Teil an stratifizierten Patientengruppen durchgeführt wurden, geht eindeutig hervor, dass Infektionen mit MRSA mit einer höheren Mortalität belastet sind,¹⁴ das trifft vor allem für die Herz-Thorax-Chirurgie¹⁵ zu. Ursache für die erhöhte Mortalität ist die geringere klinische Wirksamkeit der therapeutischen Alternativen.

Nach heutigem Kenntnisstand sollten Glykopeptide aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (geringer Spiegel in Lungen- und Gewebe sowie in den Sekreten des Respirationstraktes und im Knochengewebe) mit ihrer geringen bakteriziden Wirkung möglichst nur in Kombination gegeben werden. Erythromycin-resistente *Staphylococcus aureus* (und damit auch MRSA) sind aufgrund des Resistenzmechanismus immer auch potenziell resistent gegen Clindamycin.

Cotrimoxazolresistenz tritt bei den in Deutschland verbreiteten MRSA nur zu etwa 4 % der Isolate auf, infolge der geringen bakteriziden Wirkung ist es für eine Monotherapie jedoch wenig geeignet, wohl aber als Kombinationspartner für Rifampicin. Dieses Antibiotikum sollte aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung (Resistenzmutationen) ebenfalls nicht allein verabreicht werden. Das gleiche gilt für Fusidinsäure-Natrium.

Das Oxazolidinonpräparat Linezolid erreicht vergleichsweise hohe Spiegel im Haut-Weichteil-Gewebe und ist deshalb für eine Behandlung diesbezüglicher Infektionen mit MRSA sehr gut geeignet. Inzwischen liegen auch Studien zur klinischen Wirksamkeit bei Pneumonien und bei Knocheninfektionen vor.^{16,17} Infolge der möglichen Resistenzentwicklung durch Akkumulation von Resistenzmutationen (es müssen mindestens 3 der bis zu 7-fach in *S. aureus* vorhandenen 23Sr RNA-Gene betroffen sein)¹⁸ sollte die durchschnittliche Behandlungsdauer nicht länger als zwei Wochen betragen.

Antibiotikatherapie und Selektionsdruck zugunsten von MRSA

Mehr als 90 % aller MRSA sind auch resistent gegen Fluorchinolone. Es hat deshalb nicht überrascht, wenn in früheren Studien der therapeutische Einsatz von **Ciprofloxacin als Risikofaktor für den Erwerb von MRSA** ermittelt wurde.¹⁹

Die SARI-Studie in Deutschland hat das anhand eines Vergleichs der Risikofaktoren für den Erwerb einer MSSA-Infektion (Methicillin-empfindliche *S. aureus*) und denen für eine MRSA-Infektion für Ciprofloxacin und Levofloxacin bestätigt.⁹ Weiterhin wurde eine positive Korrelation mit dem Imipenem-Verbrauch festgestellt. In ICU mit einem Anstieg von MRSA korrelierte dies mit steigendem Verbrauch an 3.-Generations-Cephalosporinen, Aminoglykosiden und Glykopeptiden – letzteres nicht als Ursache, sondern als Folge der Zunahme von MRSA.

Die SARI-Studie zeigt, dass es möglich und auch sinnvoll ist, in Krankenhäusern Resistenzstatistiken und Antibiotikaverbrauchsdaten zusammen zu analysieren und daraus Schlussfolgerungen für eine Verminderung des Selektionsdruckes zu ziehen.

Zum Vorkommen von MRSA außerhalb der Krankenhäuser

Alten- und Pflegeheime können wegen der Aufnahme von Patienten, die mit MRSA besiedelt oder infiziert sind, und deren Rückverlegung in Krankenhäuser Bedeutung für die Verbreitung von MRSA haben. Im Ergebnis mehrerer, in den vergangenen 5 Jahren in Deutschland durchgeführter Studien sind zwischen 1 und 3 % der Bewohner deutscher Alten- und Pflegeheime mit MRSA besiedelt. Eine Verbreitung von MRSA zwischen den Bewohnern wurde nur selten beobachtet, und nur dann, wenn mehrere Bewohner ein Zimmer miteinander teilten.^{20,21}

Bei der Analyse der Häufigkeit des Vorkommens von MRSA in der Bevölkerung (außerhalb der Krankenhäuser) ist zwischen Betroffenen mit und ohne Krankenhaus-assoziierten Risikofaktoren zu unterscheiden.

Bei einer im Süden Niedersachsens im Jahr 2003 durchgeführten Studie lag bei 8 von 632 diesbezüglich untersuchten Patienten von zwei großen ambulanten Facharztpraxen eine nasale Besiedlung mit MRSA vor, in 7 Fällen hatten die Patienten vorhergehende Krankenhausaufenthalte. Die Typisierung der nachgewiesenen Isolate ergab Übereinstimmung mit Epidemiestämmen, die in den umliegenden Krankenhäusern verbreitet waren.²²

Community acquired MRSA (cMRSA) ohne nosokomiale Risikofaktoren unterschieden sich vom Genotyp her eindeutig von den epidemischen nosokomialen MRSA, sie besitzen die genetische Determinante *lukS-lukF* für Panton-Valentin-Leukozidin (Pathogenitätseigenschaft, die assoziiert ist mit nekrotisierenden Haut-Weichteilinfektionen und nekrotisierender Pneumonie²³) und oft nur wenige Resistenzeigenschaften zusätzlich zur Oxacillinresistenz. cMRSA bildeten im Jahr 2004 einen Anteil von ~ 1,1 % aller an das NRZ für Staphylokokken zur Typisierung eingesandten

Isolate. Am häufigsten war dabei der auch in anderen europäischen Ländern verbreitete MLST-Typ ST80 vertreten, der gegen Oxacillin, Ciprofloxacin, Fusidinsäure-Natrium und z. T. auch gegen Oxytetracyclin resistent ist.²⁴ Mit Ausnahme einer besonderen Situation im Südosten Bayerns²⁵ traten Fälle von Infektionen mit cMRSA in Deutschland bisher vereinzelt auf, dabei aber über das gesamte Bundesgebiet verteilt. Reservoirs für cMRSA sind bisher nicht bekannt.

Zur Diagnostik von MRSA

Bei den gegenwärtig weltweit verbreiteten MRSA erfolgt in vitro die phänotypische Ausprägung der durch das *mecA*-Gen kodierten Methicillin-Resistenz (Testpräparat bisher Oxacillin) heterogen, d. h. nur ein kleiner Teil der Testpopulation prägt sie in vitro aus. Der Agardiffusionstest mit Oxacillin-Testblättchen nach DIN oder NCCLS^{26,27} allein ist deshalb für die Diagnostik von MRSA unzureichend und muss durch parallel mitgeführte Grenzkonzentrationstests, die ein hohes Inokulum verwenden, ergänzt werden. Wesentlich sensitiver ist der Agardiffusionstest mit Cefoxitin.²⁸

Mittels Mikrobouillonverdünnungstest nach DIN oder NCCLS werden MRSA zwar ausreichend erfasst, aber auch hier sollte ein Grenzkonzentrationstest mitgeführt werden.

Der Zeitaufwand für die konventionelle mikrobiologische Diagnostik (Ausstrich des klinischen Materials auf Blutagar; von der Kultur ausgehend phänotypische Resistenzbestimmung) beträgt 36–48 Stunden und ist damit im Hinblick auf Screening-Untersuchungen und Absicherung der Antibiotikatherapie von schweren Infektionen eigentlich zu hoch. Durch das Verwenden von Screening-Verfahren (Nähragar mit Antibiotikazusatz) könnten zumindest 12–18 Stunden eingespart werden. Allerdings sind Kulturmedien, die Oxacillin enthalten (z. B. Mannit-Kochsalz-Agar) aufgrund der Heteroresistenz weitgehend ungeeignet. In-vitro-Untersuchungen zeigen für Selektivmedien, die Cefoxitin enthalten, eine deutlich höhere Sensitivität, allerdings müssen noch Ergebnisse klinischer Vergleichsstudien abgewartet werden.

Von der Primärplattenkultur ausgehende Tests mit einem Zeitaufwand von 2–3 Stunden:

Latex-Agglutinationstest mit monoklonalen Antikörpern zum Nachweis von Penicillin-Bindeprotein PBP_{2a}²⁹

► Real-time-PCR für *mecA*³⁰

► PCR für *mecA* und reverser blot mittels Makroarray³¹

Die Einführung von Mikroarrays³² wird den Zeitaufwand noch verkürzen.

Der molekulare Nachweis von MRSA aus Originalmaterialien (z. B. aus Nasenabstrichen, Wundabstrichen, Trachealsekreten) erfordert wegen des häufigen Auftretens einer Mischflora von *S. aureus* und Koagulase-negativer Staphylokokken einen gekoppelten Nachweis von *mecA* und eines Spezies-Merkmals von *S. aureus*. Dies ist möglich durch eine PCR, die sowohl Sequenzen von SCC*mec*-Elementen als auch das chromosomale ORF-X-Gen erfasst: entweder als Multiplex PCR³³ oder durch Verwendung eines kurzen Universal-Vorwärtsprimers am distalen Ende der SCC*mec*-Elemente.³⁴

Unter anhaltendem Selektionsdruck von Glykopeptid-antibiotika können MRSA eine verminderte Empfindlichkeit gegen Glykopeptide entwickeln, den **GISA-Phänotyp**.³⁵ Auch hier liegt zumeist eine heterogene in vitro Ausprägung vor, die für die phänotypische Empfindlichkeitsprüfung Grenzkonzentrationstests³⁶ oder den E-Test (beides mit stärkerem Inokulum) erfordert.³⁷ Für ein solches Erfassen mittels Grenzkonzentrationstests zeigt die Verwendung von Mueller-Hinton-Agar mit Zusatz von Teicoplanin eine höhere Sensitivität.³⁸

Bisher liegen aus den USA drei Berichte über das **Auftreten von MRSA mit *vanA*-determinierter Glykopeptidresistenz** vor.^{39,40,41} In zwei Fällen wurde diese Resistenz bei der Empfindlichkeitsprüfung mit verschiedenen Automaten-Systemen nicht festgestellt.⁴²

Der Nachweis von Glykopeptidresistenz bei *S. aureus* und MRSA in der klinisch-bakteriologischen Routinediagnostik sollte immer durch das Referenzzentrum bestätigt werden.

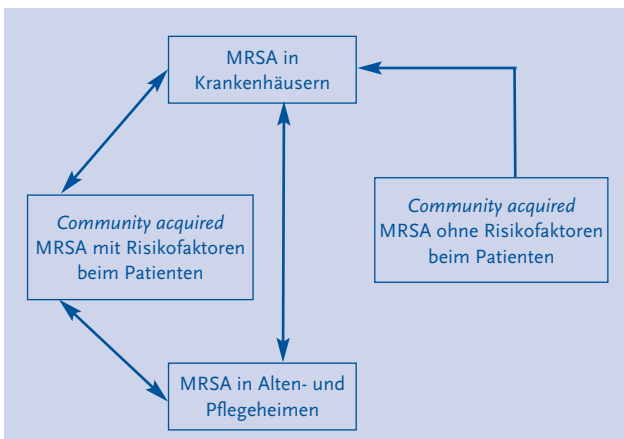


Abb. 1: Schema zur Verbreitung von MRSA

Der zweite Block der Tagung hatte die vorliegenden Empfehlungen sowie diesbezügliche Erfahrungsberichte zum Thema.

Präventionsstrategien

Infektionen mit MRSA, die in der Regel von einer vorausgehenden Kolonisation ausgehen, sind durch eine im Vergleich zu Infektionen mit MSSA höhere Morbidität und Letalität und mit erhöhten Kosten für Pflege und Therapie verbunden.^{43,44,14} Ihre Prävention hat daher höchste Priorität. Entsprechende Richtlinien zur Prävention und Kontrolle liegen in Form von Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut vor (s. Tab. 1, S. 35).

Die grundlegenden Strategien zur Prävention der Weiterverbreitung von MRSA ruhen auf vier Säulen:

- ▶ Identifizierung, Erfassung und Bewertung von MRSA (Screening sowie Surveillance gemäß § 23 IfSG),
- ▶ strikte Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen,
- ▶ Sanierung von MRSA-Trägern und
- ▶ kontrollierter Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung eines die Verbreitung von MRSA fördernden Selektionsdrucks.

Identifizierung, Erfassung und Bewertung von MRSA: Gemäß § 23 Abs. 1 IfSG sind „Leiter von Krankenhäusern und von Einrichtungen für ambulantes Operieren verpflichtet, die vom Robert Koch-Institut nach § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b festgelegten nosokomialen Infektionen und das Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen fortlaufend in einer gesonderten Niederschrift aufzuzeichnen und zu bewerten. Die Aufzeichnungen nach Satz 1 sind 10 Jahre aufzubewahren. Dem zuständigen Gesundheitsamt ist auf Verlangen Einsicht in die Aufzeichnungen zu gewähren.“

Zu diesen aufzuzeichnenden und zu bewertenden Erregern gehört zuvorderst auch MRSA.⁴⁵

Hinsichtlich der praktischen Umsetzung dieser gesetzlichen Forderung wurde ausdrücklich auf die entsprechenden Artikel aus dem *Bundesgesundheitsblatt* vom November 2000⁴⁵ und vom April 2004¹¹ hingewiesen. Die konsequente Umsetzung der Maßnahmen gemäß § 23 IfSG versetzt die Einrichtungen in die Lage:

- ▶ **Cluster** von MRSA rasch zu **erkennen**
- ▶ die hausinterne **Resistenzentwicklung** und den **Kolonisationsdruck** zu **beurteilen**
- ▶ **Risikobereiche** zu **identifizieren** und
- ▶ das medizinische Personal sowie die Kostenträger bzw. die Verwaltung für das Problem zu **sensibilisieren**.

Die Personengruppen, bei denen ein **MRSA-Aufnahmescreening** sinnvoll ist, wurden bereits in der Kommissionsempfehlung aus dem Jahr 1999 genannt und im *Epidemiologischen Bulletin* 46/2004 konkretisiert. Ziel dieser Maßnahmen ist es, den Kolonisationsdruck innerhalb einer Einrichtung unterhalb einer kritischen, die Ausbreitung fördernden Schwelle zu halten.¹² Eine effiziente **MRSA-Surveillance** wird deshalb auch ein geeignetes **Informationssystem** (Alertsystem) mit Hinweis auf einen bekannten MRSA-Trägerstatus umfassen.

Hinsichtlich der **Bewertung der erhobenen Daten** wurde auch auf die Darstellung der Aktivitäten eines regionalen Netzwerkes zur Umsetzung von § 23 IfSG im Schwerpunktthema Krankenhaushygiene des *Bundesgesundheitsblattes* vom April 2004 hingewiesen.¹¹

Die vorgetragenen Erfahrungsberichte zeigten, dass ein **krankenhausweites MRSA-Management mit MRSA-Screening von Risikopatienten** bei stationärer Aufnahme als gangspunkt zur Reduktion der Rate nosokomialer MRSA-Infektionen führt. Allerdings wird im Rahmen des Screenings auch deutlich, dass die MRSA-Inzidenz bei Aufnahme gegenwärtig noch weiter steigt. Die Durchführung konsequenter Hygienemaßnahmen stellt dadurch an die Einrichtungen erhebliche räumliche, personelle und materielle Anforderungen. Dennoch sind die Maßnahmen aufgrund der Vermeidung weiterer nosokomialer Infektionen, insbesondere nach Einführung der DRG, kosteneffektiv.

Darüber hinaus ist ein MRSA-Screening bei Risikopatienten geeignet, eine ggf. erforderliche Antibiotikatherapie dem Trägerstatus adäquat anzupassen.

Zur strikten Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen: Maßnahmen, die geeignet sind, die Weiterverbreitung von MRSA zu kontrollieren, wurden in der diesbezüglichen Empfehlung der KRINKO als Teil der Richtlinie für Krankenhaushygiene im Jahre 1999 veröffentlicht. Die Adressaten der Empfehlung wurden im Rahmen des regelmäßig durchgeführten Anhörungsverfahrens bereits in die Erarbeitung des Standards eingebunden. Dennoch ist zu beobachten, dass die empfohlenen Maßnahmen nicht mit gleicher Konsequenz in allen Einrichtungen umgesetzt werden.

Faktoren, die die konsequente Umsetzung geeigneter Hygienemaßnahmen behindern, sind:

- ▶ Studien mit begrenzter Aussagekraft⁴⁶
- ▶ Complianceprobleme
- ▶ Personalfuktuation und personelle Unterbesetzung (z. B. in Urlaubszeiten)
- ▶ mit der Umsetzung verbundene Kosten für Material, Isolierung, Personal und Schulung
- ▶ mit der Isolierung und der „Stigmatisierung“ verbundene Belastungen für den Patienten.

Hinsichtlich des letzten Aspektes können insbesondere in Einrichtungen der Rehabilitation Probleme auftreten, da hier die Anforderungen an die Hygiene mit denen an die Rehabilitation konkurrieren. In diesem Zusammenhang wurde die Umsetzbarkeit der empfohlenen Maßnahmen unter den Bedingungen einer neurologischen Rehabilitationseinrichtung im Rahmen eines Erfahrungsberichtes dargestellt. Hierbei wurde allerdings auch der damit verbundene erhebliche personelle und materielle Aufwand deutlich. Aufgrund begrenzter Ressourcen gilt es, die Maßnahmen so effektiv wie möglich einzusetzen. In diesem Sinne können sich auch übertriebene Maßnahmen nachteilig auswirken. Hierin besteht eine wichtige Aufgabe der **fachkundigen Schulung des Personals**.

Zur Sanierung von MRSA-Trägern: Die Behandlung der Kolonisation mittels antiseptischer und begleitender desinfizierender Maßnahmen (Sanierung) ist insbesondere in Ländern mit niedriger MRSA-Prävalenz ein bewährter Baustein der Präventionsstrategien (Dutch Workingparty Infection Prevention; 2003; www.wip.nl). Neuere Untersuchungen, über die berichtet wurde, zeigen allerdings, dass der Erfolg der Maßnahmen erheblich von der gesundheitlichen Vorschädigung der betroffenen Personen (d. h. dem Umfang der MRSA-assoziierten Risikofaktoren) und dem angewendeten Sanierungsregime abhängig ist. Dieser Befund ist insbesondere für die Behandlung der überwiegend älteren Menschen mit zahlreichen Vorerkrankungen und Risikofaktoren (z. B. offene Wunden, liegende Katheter) in Pflegeheimen sowie in Einrichtungen der Rehabilitation von Bedeutung, da der Aufwand im Rahmen einer Sanierung groß ist. Es wurde darauf hingewiesen, dass es bisher keine randomisierte klinische Studie gebe, die die Nachhaltigkeit einer systemischen oder topischen antimikrobiellen Therapie zur Eradikation von MRSA zeige. Hinweisende Untersuchungen zeigen jedoch, dass eine **Reduktion der Besiedlung mit MRSA** möglich ist. Für den rationalen Einsatz von Sanierungsverfahren sind somit eine **differenziertere**

Indikationsstellung (Kolonisation ohne weitere Risikofaktoren versus Kolonisation mit Risikofaktoren) und die Anwendung von Mitteln mit klinisch nachgewiesener Wirkung essentiell.

Zum kontrollierten Einsatz von Antibiotika: Dieser ist ein wesentlicher und bisher zu wenig berücksichtigter Pfeiler der Präventionsstrategien, da so ein die Verbreitung von MRSA fördernder Selektionsdruck vermieden wird. Diesbezügliche Empfehlungen liegen z. B. von Seiten der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft** und der **Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft** vor. Allerdings erfolgt die Indikation und Auswahl von Antibiotika nicht in allen Einrichtungen mit der gleichen Fachkompetenz. Hier besteht ein erhebliches noch auszuschöpfendes Präventionspotenzial.

Wichtige Instrumente sind die Etablierung einer **Arzneimittelkommission**, die **Antibiotikaleitlinien** auf der Basis der lokalen Resistenzsituation erarbeitet und kommuniziert und den **Antibiotikaverbrauch transparent** macht sowie eine kontinuierliche **fachkundige konsiliarische Beratung zum Antibiotikaeinsatz in Risikobereichen**. Diese Maßnahmen sind personalintensiv, aber aufgrund der präventiven Potenz kosteneffektiv. Insbesondere bei hoher Personalfuktuation kann die Bedeutung von Fortbildungsmaßnahmen nicht hoch genug eingeschätzt werden. Im ambulanten Bereich können sich hier auch die **Ärztammer** und **kassenärztlichen Vereinigungen** in die Präventionsbemühungen einbringen.

Empfehlungen der KRINKO mit unmittelbarem Bezug zur MRSA-Problematik

- ▶ Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen
- ▶ Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen
- ▶ Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen

Weitere Informationen des RKI zum Thema MRSA: s. www.RKI.de/Krankenhaushygiene

- ▶ Informationen zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- ▶ Berichte des NRZ für die Surveillance von nosokomialen Infektionen
- ▶ Berichte des NRZ für Staphylokokken am RKI

Tab. 1: Übersicht über vorhandene Empfehlungen/Präventionsmaßnahmen

In der letzten Sitzung des Fachgesprächs wurden die Rolle des Personals bei der Weiterverbreitung von MRSA sowie Fragen zur Untersuchung und Durchführung von Screening-Verfahren beim Personal erörtert.

Diese Themen sind über die infektiologischen Aspekte hinaus auch durch die potenziellen Konsequenzen für die Berufsausübung der Betroffenen und Fragen der Zuständigkeit hinsichtlich der Durchführung der Maßnahmen belastet. Dies bedingt, dass das Vorgehen aufgrund der Organisationshoheit der Einrichtungen stärker von den Spezifika der jeweiligen Einrichtung geprägt ist.

Zur Rolle des Personals bei der Weiterverbreitung von MRSA

Eingangs wurde über die Ergebnisse einer aktuell durchgeführten Fragebogenaktion bei 42 Kliniken berichtet, aus der ein Anstieg des Anteiles MRSA-positiver Beschäftigter im Zeitraum von 1998–2004 hervorging. Im Jahr 2004 betrug danach die Besiedelungsrate 2,8%. Das Ergebnis dieser Online-Umfrage ist im Einzelnen im Internet unter www.uni-duesseldorf.de/HHU/MRSA nachzulesen.

Auch wurde die Frage erörtert, an welchen Körperstellen beim Personal MRSA typischerweise gefunden wird und wie lange eine solche Kolonisation nachweisbar bleibt. Nach einer niederländischen Untersuchung aus dem Jahr 2003 findet sich der Erreger bei Besiedelten zu 100% im Nasenvorhof, zu 25% auf der Kleidung und der Körperoberfläche, in 20% der Fälle war auch der Rachen besiedelt. Bei keinem Beschäftigten konnte der Erreger in Abstrichen am Perineum gefunden werden.⁴⁷

Kluytmans et al. (1997) sahen bei nasaler Kolonisation mit *S. aureus* nur in 20% der Fälle eine persistierende Besiedlung.⁴⁸

Zur Übertragung von MRSA von Personal auf Patienten

In der oben erwähnten niederländischen Untersuchung⁴⁷ kommt der Autor zu dem Schluss, dass bei 17 Ausbrüchen (1992–2002) in 13 Ereignissen Mitarbeiter involviert waren. Bei mindestens vier Häufungen war anzunehmen, dass ein Mitarbeiter der Index-Fall war. Dass während akuter Rhinitis sowie bei chronischer Sinusitis die Ausscheidung von MRSA bei Trägern drastisch erhöht und damit ein vermehrtes Infektionsrisiko assoziiert ist, haben zwei Studien belegen können. Der unstrittig wichtigste Übertragungsweg sind die Hände des Personals.⁴⁹ Hier stellen Dermatosen einen begünstigenden Kofaktor dar:

Faktoren, die eine mangelhafte Händehygiene begünstigen:

Individuelle Ebene⁵⁰

- ▶ Mangelnde Ausbildung, Erfahrung
- ▶ Mangelhafte Kenntnis der geltenden Empfehlungen
- ▶ Beruf: Arzt
- ▶ Männliches Geschlecht
- ▶ Status des „Unbelehrbaren“

Gruppenebene⁵¹

- ▶ Mangelnde Ausbildung, kein Feedback zum Erfolg von Verhaltensänderungen
- ▶ Tätigkeit in Intensivstation
- ▶ Personelle Unterbesetzung
- ▶ Fehlende Motivation durch Vorgesetzte

Zur Nachhaltigkeit der Sanierung von MRSA-kolonisiertem Personal

Hierzu wurde auf Ergebnisse einer Langzeituntersuchung aus dem Jahr 1993 sowie eine an der Universität Düsseldorf über ein halbes Jahr durchgeführte Studie hingewiesen. Beide Erhebungen konnten keinen Anhalt für einen nachhaltigen Sanierungserfolg aufzeigen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch ein entsprechendes **Cochrane-Review** sechs randomisierter kontrollierter Studien.⁵²

Zur Untersuchung von Personal hinsichtlich einer MRSA-Kolonisation

Zu diesem Thema wurde ein differenziertes Vorgehen vorgeschlagen und in einem Vortrag beispielhaft das an der Universitätsklinik Düsseldorf geübte Vorgehen beschrieben.

Zusammengefasste Aspekte zur Personaluntersuchung im Rahmen eines Ausbruchs (Vorgehen an der Universität Düsseldorf)

1. Vor dem Personalscreening

- ▶ Schriftlich festlegen, wie im Falle eines MRSA-Nachweises verfahren wird, z. B.
 - Einsatz des MRSA-positiven Personals
 - Einsatz von sanierungsrefraktärem Personal
- ▶ Klären, wer die Sanierungsmaßnahmen finanziert (auch ggf. bei Angehörigen)
- ▶ Organisatorische Vorbereitung, z. B.
 - Informationspolitik (Arbeitgeber, Gesundheitsamt etc.)
 - Absprache mit dem mikrobiologischen Labor
 - Abstriche wo? wann? wie? bei wem? durch wen?

2. Durchführung des Personalscreenings

- ▶ Auf Personal mit engem Kontakt zu Patienten des Ausbruchs beschränken, dieses aber möglichst vollständig erfassen
- ▶ Möglichst ohne längere Vorankündigung (cave „Selbstanierung“)
- ▶ Abstriche vor Arbeitsbeginn durch unabhängigen Untersucher
- ▶ Abstriche der Nasenvorhöfe (des Rachens?) und ggf. von Hautläsionen (Dermatitis, nässende Wunden)
- ▶ Abstrich mit angefeuchtetem Tupfer, im Labor Flüssiganreicherung, Genotypisierung (PFGE, spa)

3. Einberufung eines Entscheidungsgremiums, Information

- ▶ Information des Mitarbeiters
- ▶ Zusammensetzung des Entscheidungsgremiums
 - Dienstvorgesetzter
 - Betriebsarzt
 - Krankenhaushygieniker
 - Vertreter der Personalabteilung
 - Personalrat
- ▶ Ggf. können Betroffene unter bestimmten Auflagen weiter arbeiten (z. B. ohne intensiven Patientenkontakt, konsequente Händedesinfektion, Mund-Nasenschutz)

4. Sanierungsmaßnahmen

- ▶ Enge Kontaktpersonen der betroffenen Mitarbeiter (Partner, Familienangehörige) untersuchen lassen und ggf. gleichzeitig in die Sanierungsmaßnahmen einbeziehen
- ▶ Sanierung mit Mupirocin-Nasensalbe, ggf. Therapie der Hautläsionen bzw. MRSA-infizierter Bereiche
- ▶ Kontrolle des Sanierungserfolgs über mindestens ½ Jahr (z. B. 3 Tage, 1 Woche, 1, 3, 6 Monate nach Sanierung)
- ▶ Dokumentation der Untersuchungsergebnisse (Genotyp!)

5. Kein MRSA-Personalscreening

- ▶ Außerhalb von Ausbrüchen
- ▶ Im Rahmen der Einstellungsuntersuchung

Dieses Vorgehen beinhaltet nach Einschätzung des Vortragenden **offene Fragen**, die von Fall zu Fall durch die Verfahrensbeteiligten erörtert und dann für den Einzelfall beantwortet werden müssen. Diese **offenen Fragen** sind:

- ▶ Sollten eine Sanierung bzw. Auflagen bei Personal erfolgen, deren MRSA-Isolat nicht mit dem Ausbruch assoziiert ist?
- ▶ Wie lässt sich die Effektivität der Sanierung beim Personal erhöhen?
 - Durch eine tägliche antimikrobielle Ganzkörperwaschung?
 - Durch antimikrobielle Mund- bzw. Rachenspülung?
 - Durch täglichen Wechsel von Kleidung, Bettzeug, Zahnbürste?
 - Durch Einbeziehung von Partnern oder Familienangehörigen?
 - Durch mehrfache Wiederholung aller Maßnahmen?
- ▶ Wer bezahlt die Sanierungsmaßnahmen
 - beim Personal?
 - bei deren Angehörigen?
- ▶ Wie sollte bei externem Personal vorgegangen werden?
- ▶ Wie ist das Vorgehen bei Personal, das eine Screening-Untersuchung verweigert?
- ▶ Was geschieht mit sanierungsrefraktärem Personal?
- ▶ Ist MRSA-Kolonisation eine „Berufskrankheit“?

In einem weiteren Vortrag wurde das Personalscreening auf MRSA für Beschäftigte im stationären Bereich am **Universitätsklinikum in Marburg** vorgestellt. Aus Gründen der Qualitätssicherung und unter der Annahme, dass MRSA ein *slow epidemic agent* ist (d.h. bei der Diagnose des Indexpatienten – oder Beschäftigten – sind wahrscheinlich bereits mehrere Kontaktpersonen kolonisiert) hat sich die Uniklinik Marburg entschlossen, schon bei einem Einzelnachweis von MRSA bei einem Patienten ein Screening bei den Mitarbeitern, die direkten Kontakt hatten, durchzuführen.

Das Vorgehen an der Universität Marburg unterscheidet sich damit vom Ablauf z.B. in Düsseldorf, aber auch vom Stand der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.⁵³

Im Jahr 2004 wurden aufgrund der genannten Vorgaben in Marburg 334 Mitarbeiter untersucht und bei 11 (3,2 %) wurde MRSA in mindestens einem Abstrich/einer Probe (Nase, Rachen, Stuhl) nachgewiesen. Nach Auffassung des Vortragenden sind auch in der Routine Untersuchungen von den drei genannten Lokalisationen notwendig, da bei der Gesamtzahl der MRSA-Isolate in den Jahren 2001 bis 2003 (290 Nachweise) 70 (24,1 %) auch aus Stuhlproben erfolgten und 38 Nachweise primär aus Stuhlproben gelangen.

Dieses Vorgehen wird auch durch eine Untersuchung aus dem Jahr 1999 gestützt, deren Ergebnisse nahe legen, dass ein gastrointestinaler Trägerstatus ein Grund für Rekolonisation von Nase und Haut nach erfolgreicher Sanierung ist.⁵⁴

Die Akzeptanz des Konzeptes zur **Prävention der Weiterverbreitung von MRSA durch kolonisiertes Personal** beruht in **Marburg** auf der engen Verzahnung der Abteilung Krankenhaushygiene und dem Betriebsarzt: Alle Mitarbeiter mit direktem Kontakt zu einem MRSA-Patienten sind danach betrieblich verpflichtet, sich auf Verlangen untersuchen zu lassen. Dazu können sie wahlweise die Abteilung Krankenhaushygiene oder den Betriebsärztlichen Dienst aufsuchen, der in „Amtshilfe“ tätig wird. Die gute Erreichbarkeit des Betriebsarztes und die Vertrauensstellung, die er regelmäßig genießt, erleichtern Beratung und Führung und fördern die Einsicht in die Notwendigkeit (in meist vorübergehende) berufliche Veränderungen.

Mitarbeiter, bei denen eine Besiedlung nachgewiesen wurde, arbeiten danach „bettfern“, oder, wenn dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich ist, bleiben sie zu Hause, bis durch drei negative Abstrichergebnisse aus Nase, Rachen oder der sonstigen MRSA-Lokalisation eine Tätigkeit unbedenklich wieder möglich ist.

Während der Zeit bis zur Sanierung erfolgt eine Fortzahlung der Löhne, Gehälter und Bezüge „wie im Krankheitsfall“ durch den Arbeitgeber, d.h. weder Krankenkasse noch andere „potenzielle“ Kostenträger werden belastet.

Dieses Vorgehen ist nach Diskussion im Klinikums-Vorstand und Abstimmung mit dem Personalrat als *Dienst-anweisung* allgemein bekannt gemacht worden.

Zusammenfassend machte die Tagung nochmals deutlich, dass die zunehmende MRSA-Problematik nur als Gesamtkomplex aus Antibiotika-Selektionsdruck und Kontaktübertragung verstanden werden kann. Sie ist nur durch konsequente Etablierung eines MRSA-Managements mit den Teilaspekten Screening, Hygienemaßnahmen, Sanierung und kontrolliertem Antibiotikaeinsatz in allen Einrichtungen des Gesundheitswesens zu bewältigen. Dies zu begleiten, konsequent zu fördern und zu fordern ist eine wichtige Funktion des öffentlichen Gesundheitsdienstes bei der Umsetzung von §§ 23 und 36 IfSG.

Erleichtert wird das Vorhaben durch Bildung regionaler Netzwerke – ein Forum, in dem sich die die Einrichtungen betreuenden klinischen Mikrobiologen und Krankenhaushygieniker über die lokale Situation der Antibiotikaresistenz bei klinisch relevanten Erregern und die daraus abzuleitenden Maßnahmen austauschen.

Im ambulanten Bereich können Ärztekammern und kassenärztliche Vereinigungen im Rahmen der Fortbildung und der Verschreibungspraxis von Antibiotika zum Erreichen des Präventionszieles, der Senkung der MRSA-Prävalenz und insbesondere der Inzidenz von MRSA-bedingten Infektionen beitragen.

Gemeinsamer Tagungsbericht der Arbeitsgemeinschaft Nosokomiale Infektionen am RKI: Herr Prof. Dr. W. Witte, Herr Prof. Dr. M. Mielke, Frau Dr. A. Ammon, Herr Dr. A. Nassauer und Frau Dr. N. Wischniewski.

Eine umfangreiche Literaturliste zum Thema findet sich im Internet unter www.rki.de, Rubrik Krankenhaushygiene, Informationen zu MRSA.

Als Grundlage der Erörterungen anlässlich der Fachtagung wurden die im Folgenden aufgeführten Vorträge gehalten:

1. Situationsbeschreibung
 - ▶ Häufigkeit und Verbreitung von MRSA und cMRSA (Herr Prof. Dr. Witte, Wernigerode)
 - ▶ MRSA auf Intensivstationen (Frau Prof. Dr. Gastmeier, Hannover)
2. Chemotherapeutischer Selektionsdruck und MRSA; Ergebnisse der SARI-Studie (Frau Dr. Meyer, Freiburg)
3. Diagnostische Verfahren und Therapie (Herr Prof. Dr. Peters, Münster)
4. Vorliegende Empfehlungen/Maßnahmen (Herr Prof. Dr. Mielke, Berlin)
5. Sanierung (Frau PD Dr. Wendt, Heidelberg)
6. Erfahrungsberichte
 - ▶ Risikobasiertes Screening (Frau Dr. Swidsinski, Berlin)
 - ▶ Allgemeinchirurgie (Herr Dr. Eckmann, Lübeck)
 - ▶ Herz-Thorax-Chirurgie (Herr Dr. Windmeier, Bad Berka)
 - ▶ Neurologische Rehabilitationskliniken (Frau Dr. Helms, Leezen)
7. MRSA-besiedeltes Personal
 - ▶ Personalscreening: Möglichkeiten und Grenzen – auch außerhalb von Ausbruchssituationen (Herr Prof. Dr. Schulze-Roebecke, Düsseldorf)
 - ▶ Personalscreening auf MRSA – Das Vorgehen in der Uni-Klinik Marburg (Herr Prof. Dr. Mutters, Marburg)