

Infektiologie: Der ambulant erworbene methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)

Werner Zimmerli

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Die zwei wohl am meisten diskutierten Themen im Gebiet der Infektiologie waren im vergangenen Jahr die Vogelgrippe und der ambulant erworbene methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Über die Vogelgrippe wurde an dieser Stelle vor einem Jahr berichtet, dieses Jahr soll das Problem des CA-MRSA vorgestellt werden. Bisher war der MRSA ein Erreger, mit dem sich vorwiegend Spitalärzte auseinanderzusetzen hatten (sogenannte «health care-associated» MRSA oder HA-MRSA). Da es sich jedoch beim CA-MRSA um ein Pathogen beim ambulanten Patienten handelt, muss in Zukunft auch der Grundversorger Kenntnisse über die gefährlichen Krankheitsbilder und die epidemiologischen Probleme dieses Erregers haben.

Erreger und Epidemiologie in Grossbritannien und in den USA

Der HA-MRSA ist ein in der Regel multiresistenter Erreger, welcher seit 40 Jahren weltweit endemisch ist. In den letzten 10 Jahren wurden praktische Ärzte immer wieder über das epidemische Potential dieses Keimes aufmerksam gemacht, da Patienten mit diesem Erreger nosokomialen Ursprungs zunehmend auch ausserhalb des Krankenhauses gesehen wurden. In der Grossregion Oxford in England stieg der prozentuale Anteil von MRSA bei Patienten, welche ins Spital zugewiesen wurden, innert sechs Jahren von 14% (1997) auf 26% (2003) [1]. Bei 48% dieser Patienten war die Kolonisation mit MRSA zuvor nicht bekannt. Allerdings waren >90% vorgängig hospitalisiert, weshalb angenommen werden muss, dass diese Patienten anlässlich von früheren Hospitalisationen kolonisiert worden sind.

Anders ist die Situation in den USA, wo vor fünf Jahren ein Klon von MRSA erschienen ist, welcher nicht zu den archetypischen nosokomialen MRSA gehört [2]. Es handelt sich um den sogenannten CA-MRSA («community-acquired» oder «community-associated» MRSA), welcher epidemiologisch dadurch definiert ist, dass der Patient innerhalb des letzten Jahres weder hospitalisiert noch sonst Kontakt zu einer Gesundheitseinrichtung gehabt hat. Genotypisch ist der ameri-

kanische CA-MRSA Klon gekennzeichnet durch das Staphylokokkenkassettenchromosom SCCmec Typ IV und Gene, welche für Membrantoxine von Leukozyten (Panton-Valentine-Leukocidin) kodieren, nämlich *pvl*-, *lukD*- und *lukE*-Gene. Die von diesen Genen kodierten Toxine sind verantwortlich für die speziellen Krankheitsbilder, welche durch CA-MRSA verursacht werden.

In der Studie von Fridkin et al. [3] wurden in drei amerikanischen Städten (Atlanta, Minnesota, Baltimore) MRSA bei 12 553 Patienten isoliert. Von diesen hatten 2107 (17%) einen wahrscheinlichen CA-MRSA, in dieser Studie definiert als das Fehlen von etablierten Risikofaktoren für MRSA. Dies sind eine vorgängige Hospitalisation oder ein chirurgischer Eingriff, Dialyse, Aufenthalt in einer Langzeitinstitution (z.B. in einem Pflegeheim) innerhalb eines Jahres vor dem MRSA-Nachweis, intravaskuläre Katheter, Tracheal- oder Gastrostomiekanülen oder Blasen-katheter zum Zeitpunkt des MRSA-Nachweises und vorgängige MRSA-Kolonisation. Die jährliche Inzidenzrate lag bei 18 bis 26 pro 100 000 Einwohner. Bei 77% der Fälle wurden als klinische Manifestation Haut- und Weichteilinfektionen gesehen.

Epidemiologie Schweiz

In bezug auf Resistenzdaten muss jedes Land oder sogar jeder Kanton seine eigene Situation kennen, da aus der Literatur nichts über die lokale Situation ausgesagt werden kann. Deshalb wurde vor zwei Jahren in Genf eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt, deren Daten nun vorliegen [4]. Beim Eintritt ins Universitätsspital Genf wurden 14 253 Patienten auf eine MRSA-Kolonisation untersucht. Diese war bei 428 (3%) nachweisbar. Die genetisch typische Charakteristik für CA-MRSA, nämlich SCCmec Typ IV, wurde bei 3,2 pro 1000 Spitaleintritte gefunden, allerdings hatten 80% dieser Patienten bereits vorgängig Kontakt mit einem Spital. Es blieben 13 von 14 253 oder 0,9 pro 1000 Spitaleintritte, welche die Definition eines CA-MRSA erfüllten. In der Fallkontrollstudie konnten im Vergleich zu 1542 Patienten ohne MRSA-Kolonisation und zu 346 Patienten mit nosokomialen MRSA keine modi-

fizierbaren Risikofaktoren gefunden werden. Die einzigen signifikanten Unterschiede waren das um 25–30 Jahre geringere Alter und der häufigere ausländische Wohnsitz (46% vs. 1% vs. 2%). Daraus kann man schliessen, dass das Problem des CA-MRSA in der Schweiz noch selten ist, dass jedoch Grenzstädte wie Genf bereits damit konfrontiert sind.

Krankheitsbilder

Wie bereits oben erwähnt, haben CA-MRSA typischerweise das Panton-Valentine-Toxin. *Staphylococcus-aureus*-Stämme mit diesem Toxin sind typischerweise assoziiert mit Haut- und Weichteilinfektionen wie Furunkeln, Abszessen und nekrotisierender Faszitis. Auch nekrotisierende Pneumonien werden durch diese speziellen Erreger verursacht. Im Gegensatz zu anderen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen werden die typischen Manifestationen wie Osteomyelitis, Sepsis und Endokarditis bei CA-MRSA-Infektionen selten gesehen. In der Studie von Fridkin et al. [3] hatten lediglich 3% eine Bakteriämie und je 1% eine Osteomyelitis, eine Arthritis oder eine Bursitis.

Risikofaktoren

In einer Studie aus Atlanta wurde bei 726 Patienten bei Spitaleintritt ein Nasenabstrich auf *Staphylococcus aureus* gemacht [6]. Dabei wurde bei 7,3% ein MRSA und bei 16,4% ein MSSA nachgewiesen. In einer Fall-Kontrollstudie konnten fünf Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation gefunden werden, nämlich eine Hospitalisation in den vergangenen 12 Monaten (OR 4.01), Haut- und Weichteilinfektion bei Eintritt (OR 3.40), Aufenthalt in einer Institution (OR 2.03), HIV-Infektion (OR 13.81) und Antibiotikaeinnahme in den vergangenen drei Monaten (OR 2.46). Von den 53 MRSA-kolonisierten Patienten hatten 16 den USA-300-Klon, welcher dem typischen amerikanischen CA-MRSA-Genotyp entspricht. Das zeigt, dass an dieser Klinik ein Drittel der eintretenden Patienten mit MRSA einen extern erworbenen Erreger haben. Ob dieser Anteil der Patienten auch die gleichen Risikofaktoren wie die Gesamtpopulation hat, wurde nicht beschrieben. Die Risikofaktoren für Kolonisation oder Infektion mit einem typischen CA-MRSA entsprechen jedoch nicht diesem Muster. Beobachtet wurden Epidemien bei Kleinkindern, Sportlern (American Football), Gefängnisinsassen, Feuerwehrleuten und Homosexuellen. Es handelt sich also in der Regel um junge, gesunde und sportliche Individuen mit sehr engem Körperkontakt und potentieller Gefahr für Hautverletzungen.

Resistenzmuster

CA-MRSA-Isolate sind im Gegensatz zu den nosokomial erworbenen Stämmen nicht multiresistent. Typischerweise sind sie meist sensibel auf Clindamycin, Gentamicin, Rifampicin, Tetracycline und Cotrimoxazol [3, 6]. Die Empfindlichkeit auf Chinolone ist sehr variabel, jedoch besser als bei den nosokomial erworbenen Stämmen.

Therapie

In einigen der zitierten Studien aus den USA wird vorgeschlagen, dass bei Notfallklinikereintritten mit dem klinischen Bild einer Sepsis, schweren Weichteilinfektion oder nekrotisierenden Pneumonie empirisch Vancomycin eingesetzt werden sollte [1, 3, 5]. Dieser Vorschlag kann für die Schweiz heute sicher noch nicht gemacht werden, da der potentielle finanzielle und epidemiologische Schaden grösser als der potentielle Nutzen wäre. Über den Einsatz von kostengünstigen Antibiotika mit Wirkung auf die CA-MRSA gibt es nicht ausreichende Daten. Sicher sollten Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin nicht empirisch eingesetzt werden. Bevor diese Medikamente als gezielte Therapie bei lebensbedrohlichen CA-MRSA-Infektionen gegeben werden, müssen kontrollierte Studien abgewartet werden. Vancomycin gilt noch immer als Standardtherapie bei MRSA-Infektionen, sowohl bei nosokomial als auch bei ambulant erworbenen. Linezolid, ein neueres Antibiotikum aus der Klasse der Oxazolidinone, ist ebenfalls gut dokumentiert zur Therapie von MRSA-Infektionen und dem Vancomycin bei MRSA-Pneumonien möglicherweise sogar überlegen [7].

Konklusion

MRSA ist ein Erreger, der heute auch ausserhalb des Krankenhauses erworben werden kann. Es ist anzunehmen, dass typische CA-MRSA auch in der Schweiz in den kommenden Jahren auftreten werden. Diese Erreger produzieren ein Toxin, welches klinisch zu schweren Haut- und Weichteilinfektionen, sowie zu nekrotisierender Pneumonie führen kann. CA-MRSA sind in der Regel nicht multiresistent. Trotzdem sollen schwere MRSA-Infektionen mit Vancomycin oder Linezolid behandelt werden. Sobald klinische Daten vorliegen, können leichtere Infektionen mit CA-MRSA möglicherweise mit einfachen Antibiotika wie zum Beispiel Cotrimoxazol behandelt werden.

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Peter Graber für die kritische Durchsicht und die Diskussion des Manuskriptes sowie seine wertvollen Anregungen.

Literatur

- 1 Wyllie DH, Peto TEA, Crook D. MRSA bacteraemia in patients on arrival in hospital: a cohort study in Oxfordshire 1997–2003. *BMJ* 2005;1–6.
- 2 Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005;352:1485–7.
- 3 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436–44.
- 4 Harbarth S, Francois P, Schrenzel J, Fankhauser-Rodriguez C, Hugonnet S, Koessler T, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2005;11:962–5.
- 5 Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perltroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352:1445–53.
- 6 Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41:159–66.
- 7 Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789–97.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Werner Zimmerli
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal
werner.zimmerli@ksli.ch