

Einleitung

Staphylococcus aureus gehört nach wie vor zu den wichtigsten Erregerarten im Krankenhaus und in der übrigen Gesellschaft. Er kann Sepsis, Atemwegsinfektionen, Wundinfektionen und andere Infektionen hervorrufen. Auf Intensivstationen ist er mit einem Anteil von 16,5 % der häufigste Erreger von nosokomialen Infektionen [1]. In den letzten Jahren hat der Anteil der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme auch in Deutschland ständig zugenommen. Da sie nicht nur gegen Oxacillin (in USA Methicillin) resistent sind, sondern auch gegen alle anderen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, sind die therapeutischen Möglichkeiten bei ihrem Nachweis stark eingeschränkt. Deshalb stellen MRSA für die betroffenen Patienten und das medizinische Personal ein großes Problem dar.

Der erste Teil dieses Artikels soll folgende Fragen beantworten:

- Was sind MRSA?
- Was sind die Reservoirs, Übertragungswege und Risikofaktoren?
- Ausbreitung von MRSA in Krankenhäusern und in der übrigen Gesellschaft.
- Konsequenzen der MRSA-Kolonisation und -Infektion?
- Welche Kosten sind mit MRSA verbunden?

Im zweiten Teil werden Informationen zu Klinik und Therapie von MRSA geboten:

- Pathogenitätsfaktoren von Staphylokokken
- Klinische Krankheitsbilder durch MRSA
- Resistenzmechanismen
- Therapie der Staphylokokkeninfektionen

Epidemiologie und Kosten

Was sind MRSA?

Methicillin (bzw. Oxacillin) wurde 1959 eingeführt, um Infektionen mit Penicillin-resistenten *S. aureus* zu behandeln. 1961 gab es die ersten Berichte aus Großbritannien über Methicillin-resistente Isolate, Ähnliches wurden kurze Zeit später auch in anderen europäischen Ländern, den USA, Australien und Japan nachgewiesen. Bei den MRSA bedingt eine Veränderung des Penicillin-bindenden Proteins gegenüber Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) eine angeborene (intrinsische) Resistenz gegenüber allen Betalactamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme).

Zusätzlich sind viele MRSA-Stämmen auch resistent gegen andere Antibiotika wie z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Clindamycin, Gentamycin. Die genetische Grundlage dafür ist das chromosomal vorhandene *mecA*-Gen.

Inzwischen wurden in den USA, Europa und Japan auch Vancomycin-intermediär-resistente *S. aureus*-Stämme gefunden (VISA) sowie in den USA die ersten Vancomycin-resistenten *S. aureus* (VRSA)-Stämme bei einigen Patienten identifiziert. In diesen Fällen wurde das *vanA*-Gen der Glycopeptid-resistenten Enterokokken durch *S. aureus* erworben. Auch einige Beschreibungen von Linezolid-resistenten *S. aureus*-Stämmen existieren bereits weltweit, unter anderem auch aus Deutschland. Abbildung 1 zeigt die Resistenzentwicklung bei *S. aureus*.

MRSA zeichnet sich gegenüber Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) somit durch eine gesteigerte Resistenz aus, die Virulenz ist im Allgemeinen aber nicht erhöht.

Seit dem Ende der 90er-Jahre traten zunächst in den USA, später auch in Europa zu Hause erworbene, sogenannte „community-acquired“ MRSA

(cMRSA) auf. Sie sind als MRSA mit *lukS-lukF*-Determinante (für Pantone-Valentine-Leukozidin; PVL) definiert, die relativ selten bei Krankenhausstämmen zu beobachten ist. Das Toxin PVL führt zur Abtötung von Granulozyten und Makrophagen. Im Unterschied zu herkömmlichen *S. aureus*-Stämmen besitzen cMRSA-Stämme deshalb eine Kombination von Pathogenitäts- und Resistenzfaktoren, damit verbunden ist eine erhöhte Virulenz.

Was sind die Reservoirs, Übertragungswege und Risikofaktoren?

Das Reservoir

Das wichtigste natürliche Reservoir von *S. aureus* und damit auch für MRSA ist der Mensch; die vordere Nasenhöhle spielt dabei eine wichtige Rolle. Während manche Menschen dort nie mit *S. aureus* kolonisiert sind (5–50 %), ist sie bei anderen intermittierend besiedelt (20–75 %) bzw. sogar ständig kolonisiert (10–35 %) [3]. Entsprechend genotypischer Untersuchungen tragen persistierende Carrier nur einen einzigen Stamm über lange Zeiträume hinweg, während die Stämme bei intermittierenden Carriern wechseln können [4]. Querschnittsuntersuchungen haben nachgewiesen, dass insgesamt ca. 30–35 % der Bevölkerung *S. aureus*-Carrier sind.

KOMPAKT

- Durch eine Veränderung des Penicillin-bindenden Proteins werden MRSA gegenüber allen Betalactamantibiotika resistent. Viele MRSA-Stämme sind auch gegen andere Antibiotika resistent, genetische Grundlage dafür ist das chromosomal vorhandene *mecA*-Gen.
- Die herkömmlichen, mit dem Medizinsektor assoziierten MRSA haben gegenüber Methicillin-sensiblen *S. aureus* eine stark reduzierte Antibiotikaempfindlichkeit, die Virulenz ist aber nicht erhöht. Die auch außerhalb des Krankenhauses nachgewiesenen cMRSA zeichnen sich durch verminderte Antibiotikaempfindlichkeit und erhöhte Virulenz aus.
- Insgesamt sind ca. 30–35 % der Bevölkerung *S. aureus*-Carrier.

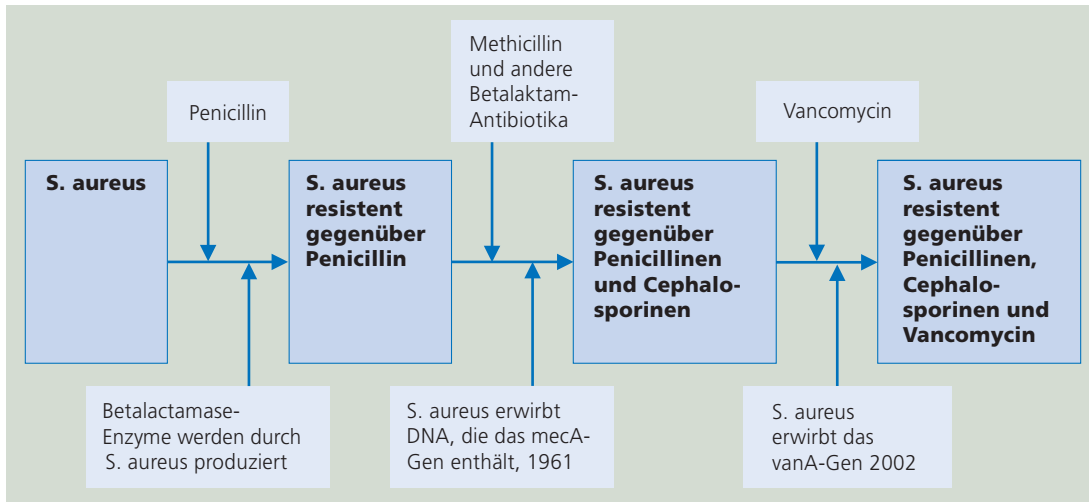


Abb. 1 Die Einführung von Antibiotika und die anschließende Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (modifiziert nach Hardy et al. [2]).

Neben der Nase können auch andere Körperregionen kolonisiert sein, z. B. der Respirationstrakt, Wunden und verschiedene Hautareale wie die Leiste und die Analregion. Die Daten verschiedener Untersuchungen zur Sensitivität des MRSA-Nachweises nach Abstrichort geben dazu einen Überblick (Tab. 1). Patienten sind somit das wichtigste Reservoir für MRSA im Krankenhaus und im übrigen medizinischen Bereich.

MRSA kann unter Umständen sehr lange (> 8 Monate) bei einem Patienten persistieren [6], in einer Studie wurde sogar eine mittlere MRSA-Kolonisationsdauer von 40 Monaten gefunden [7].

Häufig wird angenommen, dass im Krankenhaus auch die Mitarbeiter ein potenzielles MRSA-Reservoir darstellen, aber wahrscheinlich sind sie in den meisten Fällen nur transient kolonisiert. Als Beleg wird vor allem eine Reihe von Ausbrüchen angeführt, in denen nachgewiesen wurde, dass MRSA-kolonisiertes Personal der Ausgangspunkt war. Dabei waren die betroffenen Mitarbeiter aber überwiegend nicht nur asymptomatische Carrier, sondern sie waren gleichzeitig von Atemwegs- oder Hautinfektionen mit MRSA betroffen [8].

Tabelle 1 Sensitivität für den MRSA-Nachweis nach Abstrichort in drei verschiedenen Studien [5]

	Kunori et al.	Universität Heidelberg	Charité Berlin
Nase	64,2	53,4	79,9
Perineum	56,2	39,0	31,6
Haut	38,0	–	81,8
Hautläsion/Wunde	–	68,1	–
Leiste	–	44,1	34,0
Axilla	25,0	–	–
Urin	22,0	–	–
Stuhl	18,7	–	–
Rachen	14,7	36,0	45,0

Übertragungswege

Die Hände des medizinischen Personals haben die größte Bedeutung bei der Übertragung von MRSA. Nach einigen Studien spielt auch die Umgebung eine gewisse Rolle. Dabei ist vor allem relevant, dass MRSA teilweise über Monate hinweg in der Umwelt überleben können [9]. Die Luft ist wahrscheinlich kein wichtiger Übertragungsweg.

Bei MRSA-Häufungen in medizinischen Einrichtungen ist es wichtig zu erkennen, ob MRSA von einem Patienten zum anderen übertragen wurde oder ob zum Beispiel rein zufällig mehrere Patienten mit MRSA gleichzeitig aufgenommen wurden, deren MRSA aber erst im Laufe des Krankenhausaufenthaltes identifiziert wurde. Für diese Untersuchung haben sich allgemein molekulare Typisierungsverfahren wie Pulsfeldgelelektrophorese, Sequenzierungsmethoden oder verschiedene PCR-Methoden sehr bewährt. Bei MRSA können diese Methoden allerdings nur bedingt angewendet werden. Die Ursache ist, dass in verschiedenen geografischen Regionen unterschiedliche Epidemiestämme dominieren, z.B. der norddeutsche (ST247), der Berliner (ST45), der Hannoversche (ST254) oder der süddeutsche Epidemiestamm (ST228). Zurzeit tritt in Süddeutschland überwiegend der Rhein-Hessen-Epidemiestamm (ST5) auf, während in Norddeutschland der Barnim-Epidemiestamm (ST22) dominiert [10]. Beispielsweise gehören in unserem Klinikum ca. 2 Drittel der MRSA zu einem Epidemiestamm. Deshalb können wir bei Nachweis unterschiedlicher Stämme mit Typisierungsuntersuchungen beweisen, dass hier keine nosokomiale Übertragung vorliegt. In den meisten Fällen – also bei Nachweis desselben Epidemiestamms – bleibt aber offen, ob eine Übertragung erfolgt ist oder ob rein zufällig 2 Patienten mit gleichem Epidemiestamm in die Abteilung aufgenommen wurden.

Risikofaktoren

Wichtige Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA sind vorhergehende Krankenhausaufenthalte, medizinische Behandlungen in Gebieten mit hoher MRSA-Prävalenz, invasive Maßnahmen wie Gefäßkatheter oder Harnwegskatheter, Dekubitus, andere Wunden, schwere Grundkrankheiten wie Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit und Immunsuppression, Erkrankungen, die mit Pflegebedürftigkeit einhergehen, sowie vorhergehende Antibiotikabehandlungen.

Ausbreitung von MRSA in Krankenhäusern und in der übrigen Gesellschaft

Zur Beschreibung des MRSA-Problems werden in Deutschland inzwischen Daten auf der Basis unterschiedlicher Surveillance-Systeme verwendet. Je nach Zielsetzung und Methoden des Surveillance-Systems werden unterschiedliche Maßzahlen verwendet. Dabei ist vor allem zwischen den Systemen zu unterscheiden, die den Anteil der MRSA bezogen auf alle *S.-aureus*-Isolate angeben und denjenigen, die die Inzidenz bzw. Inzidenzdichte der MRSA beschreiben (Tab. 2).

Anteil von MRSA/*S. aureus*

Das „European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)“ beschreibt seit 1999 die Resistenzsituation bei MRSA und einigen anderen multiresistenten Erregern (MRE) für die teilnehmenden Länder (www.earss.rivm.nl). Bei den ausgewerteten Blutkulturisolaten im Jahr 2004 hatten Portugal, Griechenland, Großbritannien und Irland einen MRSA-/*S.-aureus*-Anteil von mehr als 40 %. In Italien, Belgien, Frankreich und Spanien lag der Anteil zwischen 25 und 40 %. Für die teilnehmenden deutschen Laboratorien wurde ein Anteil von 19,6 % im Jahre 2004

angegeben. Im wirklich günstigen Bereich (< 5 % Anteil) lagen nur Schweden, die Niederlande, Dänemark und Finnland.

Das älteste mitteleuropäische Surveillance-System ist die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die regelmäßig seit 1975 in Intervallen von mehreren Jahren Daten von klinisch wichtigen Erregerarten publiziert (www.p-e-g.de). Daran sind jeweils 20–30 ausgewählte Laboratorien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt (überwiegend an Krankenhäusern der Maximalversorgung). Während bis 1990 in Deutschland die MRSA-Situation günstig war, ist seit 1995 ein stetiger Anstieg festzustellen (Abb. 2). Noch deutlicher wird dieser Anstieg, wenn man die Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) für Intensivstationen betrachtet (Abb. 2). An diesem System beteiligen sich inzwischen mehr als 300 Intensivstationen.

Im Falle von nosokomialen Infektionen werden nicht nur die Erreger erfasst, sondern auch einige ausgewählte Indikatorresistenzen (u. a. MRSA).

Die Gründe für die starke Zunahme der MRSA seit Mitte der 90er-Jahre sind nicht völlig klar. Eine wesentliche Ursache dürfte die Zunahme der Anwendung von bestimmten Antibiotikagruppen sein, und zwar nicht nur im stationären, sondern auch im ambulanten Bereich. Bei Ausbruchsuntersuchungen und mithilfe von Surveillance-Daten konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Drittgenerations-Cephalosporinen und vor allem Chinolonen ein signifikanter Risikofaktor für den Anstieg von MRSA ist [11–14]. Wenn man vergleichend die günstige MRSA-Situation in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden betrachtet, so ist zu berücksichtigen, dass diese Länder nicht nur eine gut funktionierende Krankenhaushygiene haben, sondern auch konsequent Antibiotikaleitlinien

KOMPAKT

■ Die vordere Nasenhöhle des Patienten ist das wichtigste Reservoir für MRSA. Daneben können aber auch andere Regionen kolonisiert sein, wie z. B. der Respirationstrakt, Wunden, und verschiedene Hautareale. Als Übertragungsweg im Krankenhaus haben die Hände des Personals die größte Bedeutung. Die wichtigsten Risikofaktoren von MRSA müssen bekannt sein, um die Indikation für ein Aufnahme-screening zu stellen.

Tabelle 2 Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile von Maßzahlen zur Beschreibung des MRSA-Problems

MRSA-Maßzahl	Vorteile	Nachteile
Anteil MRSA/ <i>S. aureus</i> (%)	■ Mit Labordaten sehr einfach zu bestimmen.	■ Ungeeignet zur Beschreibung der MRSA-Belastung für die Klinik. ■ Keine Differenzierung zwischen Infektionen und Kolonisationen. ■ Einfluss der Einsendegewohnheiten zur mikrobiologischen Diagnostik bleiben unberücksichtigt.
MRSA-Inzidenz (pro 100 Patienten) bzw. MRSA-Inzidenzdichte (pro 1000 Patiententage)	■ MRSA-Belastung für die Klinik wird beschrieben, separate Daten für Infektionen/Kolonisationen sowie nosokomiale Fälle und bereits bei Aufnahme vorliegende Fälle sind möglich.	■ Einfluss der importierten Fälle auf das Infektionsrisiko bleibt unberücksichtigt. ■ Einfluss der Screening-Gewohnheiten der Klinik bleibt unberücksichtigt.

umsetzen und den niedrigsten Antibiotikaverbrauch in Europa haben [15].

Weitere Faktoren für den MRSA-Anstieg sind Mängel im Hygienemanagement, die Zunahme von Patienten mit Prädisposition für einen MRSA-Carrier-Status sowie eine allgemeine Zunahme von invasiven medizinischen Maßnahmen mit hoher Pflegeintensität.

KOMPAKT

■ Der Einsatz von Drittgenerations-Cephalosporinen und vor allem Chinolonen ist ein signifikanter Risikofaktor für den Anstieg von MRSA.

Inzidenz von MRSA

Um ein vollständiges Bild über die MRSA-Belastung auf Intensivstationen und gleichzeitig Orientierungsdaten für das Qualitätsmanagement zu erhalten, werden seit 2003 MRSA-kolonisierte sowie bereits bei Aufnahme auf die Intensivstationen mit MRSA besiedelte oder infizierte Patienten registriert (MRE-Komponente des Intensivstations-KISS). Darüber hinaus werden seit 2003 nach analoger Methode auch Daten für gesamte Krankenhäuser erfasst (MRSA-KISS). Tabelle 3 gibt eine vergleichende Übersicht über die MRSA-Raten nach beiden Systemen.

Aufgrund der Daten von MRSA-KISS kann man hochrechnen, dass im Jahr 2004 ca. 18 000 nosokomiale MRSA-In-

fektionen in deutschen Krankenhäusern aufgetreten sind. Selbstverständlich haben Unterschiede in den Screening-Gewohnheiten der Krankenhäuser einen entscheidenden Einfluss auf die MRSA-Raten. In den teilnehmenden Krankenhäusern wurden 2004 im Mittel 4,3 Nasenabstriche pro 1000 Patiententage durchgeführt (patientenberei-

nigt). Durchschnittlich 5,5 *S. aureus*-Isolate pro 1000 Patiententage wurden nachgewiesen (nach Bereinigung der Copy-Strains). Deshalb repräsentieren die hier gezeigten Daten zur Krankenhausbelastung nur die Spitze des Eisberges. Allein durch Einführung eines generalisierten Screenings bei Aufnahme aller Pa-

tienten in den wichtigsten Risikobereichen des Klinikums konnten wir die Anzahl der identifizierten MRSA-Carrier nahezu verdreifachen, d. h. ohne Screening bei Aufnahme wird nur eine Minderheit der MRSA-kolonisierten Patienten als solche wahrgenommen.

Der deutliche Unterschied der Inzidenzdichte zwischen den Intensivstationen und den restlichen Krankenhausbereichen kann somit einerseits auf höhere Screening-Aktivitäten zurückzuführen sein, aber auch damit zusammenhängen, dass auf Intensivstationen kränkere Patienten be-

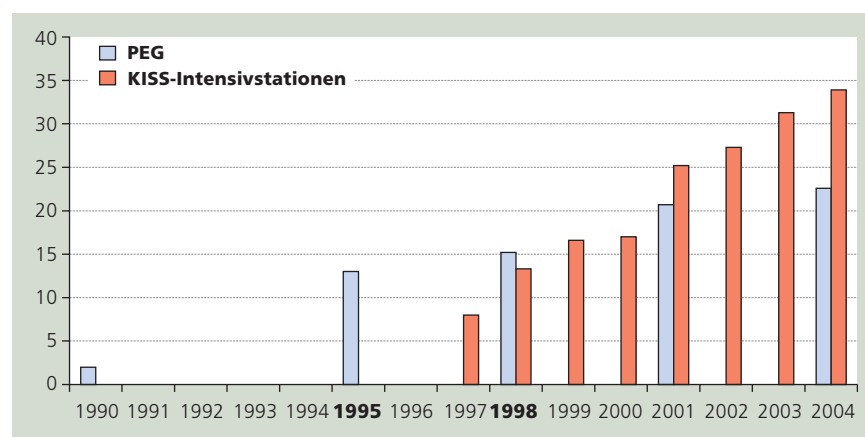


Abb. 2 Zeitliche Entwicklung des Anstieges des Anteils MRSA/*S. aureus* nach den Daten der PEG (blau) und der KISS-Intensivstationen (rot).

Tabelle 3 Übersicht über die MRSA-Inzidenzdichte nach den Daten der MRE-Komponente von Intensivstations-KISS und MRSA-KISS

Rate	Intensivstations-KISS (MRE-Komponente)	MRSA-KISS (gesamtes Krankenhaus)
Zeitraum der Analyse	1/2003 bis 6/2005	2004
Beteiligung	162 Intensivstationen	75 Krankenhäuser
MRSA-Fälle	2 524	7 003
Anteil nosokomial (erstmalig in einem Material nachgewiesen, das 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation/das Krankenhaus abgenommen wurde)	38 %	40 %
Anteil Infektionen	41 %	38 %
Inzidenzdichte (MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage)	3,4	0,63
Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Fälle (nosokomiale MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage)	1,4	0,25

handelt werden, an denen häufiger diagnostische, therapeutische und Pflegearbeitsgänge durchgeführt werden müssen. Damit steigt bei diesen Patienten das Risiko für den Erwerb von MRSA. Zum anderen ist der Kolonisationsdruck auch deutlich höher, weil insgesamt mehr Patienten von MRSA betroffen sind.

Um den unterschiedlichen Kolonisationsdruck berücksichtigen zu können, wurden für MRSA-KISS 2 weitere Maßzahlen bestimmt:

Die mittlere tägliche MRSA-Last = $\frac{\text{MRSA-Tage}}{\text{Patiententage}} \times 100$

Die MRSA-Tage-assoziierte MRSA-Rate = $\frac{\text{nosokomiale MRSA-Fälle}}{\text{MRSA-Tage}} \times 1000$

Die Anzahl der MRSA-Tage eines einzelnen Patienten ergibt sich aus dem Zeitraum zwischen Identifizierung des MRSA bis zur Entlassung bzw. bis zur Entisolierung nach erfolgreicher Dekolonisation. Die Gesamtmenge der MRSA-Tage ergibt sich aus der Addition der MRSA-Tage der einzelnen Patienten mit MRSA-Nachweis.

Tabelle 4 zeigt die mittlere tägliche MRSA-Last und die MRSA-Tage-assoziierte nosokomiale MRSA-Rate für die

Tabelle 4 Mittlere tägliche MRSA-Last und MRSA-assoziierte nosokomiale MRSA-Tage-Rate für die Intensivstationen von Intensivstations-KISS und die Krankenhäuser von MRSA-KISS

Rate	Intensivstations-KISS (MRE-Komponente)	MRSA-KISS
Mittlere tägliche MRSA-Last (MRSA-Fälle pro 100 Patiententage)	3,0	1,2
MRSA-Tage-assoziierte nosokomiale MRSA-Rate (nosokomiale MRSA-Fälle pro 1000 MRSA-Tage)	25,3	21,7

Tabelle 5 MRSA-Raten in großen und kleinen Krankenhäusern

	kleine Krankenhäuser < 600 Betten (n = 51)	große Krankenhäuser ≥ 600 Betten (n = 24)	alle Krankenhäuser (n = 75)
Inzidenzdichte (MRSA-Fälle pro 1000 Patiententage)	0,49	0,74	0,63
Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Fälle (pro 1000 Patiententage)	0,20	0,30	0,25
Mittlere tägliche MRSA-Last (MRSA-Fälle pro 100 Patiententage)	0,8	1,5	1,2
MRSA-Tage assoziierte nosokomiale MRSA-Rate (nosokomiale MRSA-Fälle pro 1000 MRSA-Tage)	24,7	20,5	21,7

KISS-Intensivstationen und die an MRSA-KISS beteiligten Krankenhäuser. Es fällt auf, dass der Kolonisationsdruck im Durchschnitt der Intensivstationen mehr als doppelt so hoch ist wie in anderen Krankenhausbereichen. Unter diesen Bedingungen treten auf Intensivstationen aber kaum mehr nosokomiale Fälle auf als in übrigen Krankenhausbereichen.

Dabei haben aber kleinere Krankenhäuser (< 600 Betten) insgesamt eine deutlich geringere MRSA-Inzidenz (Tab. 5). Die höhere Inzidenz der größeren Krankenhäuser ist wahrscheinlich vor allem damit zu erklären, dass diese viele Patienten behandeln, die schon in anderen Krankenhäusern vorbehandelt wurden, und damit ein höheres Risiko gegeben ist, dass bei der Aufnahme bereits MRSA vorhanden sind. Besonders deutlich wird der Unterschied beim Betrachten der mittleren täglichen MRSA-Last. Sie ist in den großen Krankenhäusern fast doppelt so hoch. Trotzdem können sie mit diesem höheren

Kolonisationsdruck im Durchschnitt besser umgehen, ihre Inzidenz der nosokomialen MRSA-Fälle in Abhängigkeit von der Menge der MRSA-Tage ist deutlich günstiger.

Nach den Daten von MRSA-KISS waren die MRSA-Patienten im Durchschnitt 18,5 Tage im Krankenhaus. Diese lange durchschnittliche Verweildauer spiegelt wider, dass vor allem solche Patienten von MRSA betroffen sind, die schwerer erkrankt sind.

Auch zwischen den Intensivstationen gibt es große Unterschiede hinsichtlich der MRSA-Belastung. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen beispielsweise die enorme Heterogenität hinsichtlich der mittleren MRSA-Last und der MRSA-Tage-assoziierten nosokomialen MRSA-Rate in den KISS-Intensivstationen, die Daten zur MRSA-Belastung senden.

Unter den MRSA-Infektionen auf Intensivstationen dominierten die Pneumonien (42,6 %), gefolgt von postopera-

KOMPAKT

■ In den letzten 10 Jahren ist es in Deutschland zu einem starken Anstieg der MRSA gekommen. In den meisten Krankenhäusern wird bisher aber nur ein kleiner Teil der MRSA-Patienten erkannt, weil ein Screening bei Aufnahme bisher nur selten durchgeführt wird. Vergleiche von MRSA-Raten zwischen Krankenhäusern sind solange ungeeignet, bis nicht gleichzeitig auch Daten zum Umfang der Screening-Aktivitäten und zum Kolonisationsdruck berücksichtigt werden.

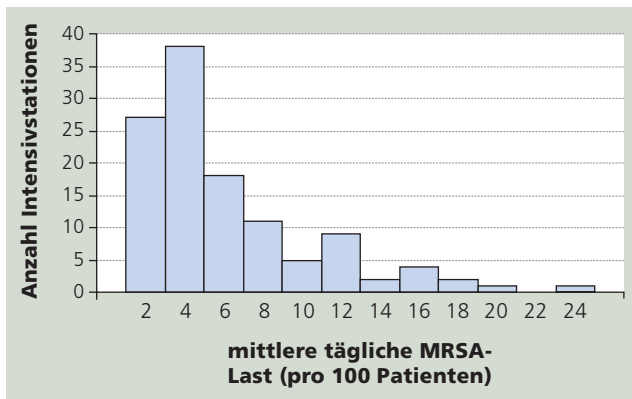


Abb. 3 Verteilung der Intensivstationen nach mittlerer täglicher MRSA-Last.

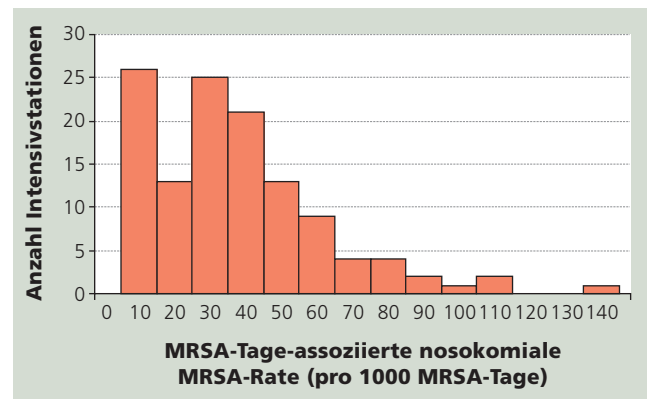


Abb. 4 Verteilung der Intensivstationen nach MRSA-assoziierter nosokomialer MRSA-Rate.

tiven Wundinfektionen (19,4%), primären Sepsis-Fällen (11,6%), Bronchitiden (10,5%), Hautinfektionen (5,3%), Harnwegsinfektionen (3,7%) und anderen Infektionen (7,1%).

Ausbrüche mit MRSA

Besonders unangenehm ist es für ein Krankenhaus, wenn MRSA-Fälle nicht nur vereinzelt auftreten. Allein in der Fachliteratur sind mindestens 189 nosokomiale MRSA-Ausbrüche beschrieben (www.outbreak-database.com, Januar 2006), die meisten aus Europa (91), gefolgt von den USA (52), Asien (27) und anderen Ländern (19). Vor allem waren chirurgische Stationen betroffen (85 Ausbrüche), aber ebenfalls sehr häufig traten die Ausbrüche in der Neonatologie (43), auf internistischen Stationen (35) und in der Orthopädie (14) auf. Hierbei dominierten Sepsis-Fälle (93 Ausbrüche), gefolgt von Wundinfektionen (69), Haut- und Weichteilinfektionen (52) und Pneumonien (39).

cMRSA

Während in den USA und verschiedenen europäischen Ländern in den letzten Jahren die cMRSA-Inzidenz stark zunahm, ist sie in Deutschland scheinbar noch nicht weit fortgeschritten. Nach Daten des Nationalen Referenzentrums für Staphylokokken waren im Jahr 2004 2,7 % aller Patienten mit *S. aureus*-Infektion solche mit cMRSA [10]. Vor kurzem wurde von 2 ersten cMRSA-Ausbrüchen in Süddeutschland berichtet, die ein Krankenhaus einschließlich assoziierter Pflege- und Reha-Einrichtungen sowie eine neonatologische Station in einer anderen Stadt betrafen [16].

Konsequenzen der MRSA-Kolonisation und -Infektion

Bei den von MRSA betroffenen Patienten sind Infektionen und Kolonisationen zu unterscheiden. Während einige Patienten wirkliche Infektionssymptome haben, liegen in

anderen Fällen nur Kolonisationen vor, d. h., Abstriche aus der Nase, die Untersuchung des Trachealsekrets oder andere mikrobiologische Untersuchungen haben zur Identifikation von MRSA geführt, es liegen aber keine Infektionssymptome vor.

Höheres Infektionsrisiko bei MRSA-Kolonisation

MRSA-Kolonisationen, unabhängig davon, ob sie bereits bei der Aufnahme vorliegen oder erst während des späteren Verlaufs erworben werden, führen zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos einer MRSA-Infektion. Beispielsweise haben von Eiff et al. gezeigt, dass in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von *S. aureus*-Sepsis die Patienten bereits zuvor mit demselben Erreger in der Nase kolonisiert waren [17].

Höhere Letalität bei MRSA-Infektionen im Vergleich zu MSSA-Infektionen?

Die Konsequenzen von MRSA-Infektionen hinsichtlich der Letalität sind lange Zeit kontrovers diskutiert worden. Beiträge liefern viele Kohortenstudien, bei denen das „outcome“ der Patienten mit MRSA dem der Patienten mit MSSA gegenübergestellt wurde. Um die Ergebnisse bei Patienten mit ähnlicher Erkrankungsschwere zu vergleichen, wurden die Patienten nach wichtigen Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Risiko-Scores, Grundkrankheiten, Aufenthaltsdauer bis zum Erregernachweis) „gematcht“. Die meisten Studien liegen zu den *S. aureus*-Bakteriämien vor. In der Metaanalyse von Cosgrove et al. (2003) wurde versucht, durch „poolen“ die teilweise kontroversen Ergebnisse der Einzelstudien zur Bakteriämie zusammenzufassen [18]. Obwohl die Mehrheit der Einzelstudien (24 von 31) keinen Letalitätsunterschied belegten, resultierte in der Metaanalyse eine signifikant höhere Letalität für MRSA-Bakteriämien. Nicht nur in der Gesamt-Metaanalyse, sondern auch in allen Subgruppenanalysen ergab sich eine 1,5-fach bis 2-fach höhere Letalität in der MRSA-Gruppe. In einer anderen Metaanalyse wurde durch Whit-

by et al. ebenfalls eine signifikant höhere Letalität für die MRSA-Bakteriämien im Vergleich zu den MSSA-Bakteriämien belegt [19].

Es bleibt allerdings unklar, ob die erhöhte MRSA-Letalität durch den Effekt einer verzögerten adäquaten Antibiotikabehandlung oder die reduzierte Effektivität von Vancomycin (insbesondere bei Endokarditis oder Meningitis) im Vergleich zu Betalactamantibiotika verursacht wird. Ob eine schnellere MRSA-Identifizierung im Labor oder eine Modifikation der Therapie mit neueren Antibiotika bzw. Antibiotikakombinationen die Letalität senken könnten, ist noch nicht geklärt.

Für andere nosokomiale Infektionen ist die Situation im Hinblick auf die Letalität weniger klar. Engemann et al. zeigten in ihrer „gematchten“ Studie zu den Folgen von postoperativen Wundinfektionen mit MRSA, dass die 90-Tage-Sterblichkeit in der MRSA-Gruppe signifikant und 3-mal höher war als in der MSSA-Gruppe [20]. In einer eigenen Risikofaktorenanalyse für Tod bei Patienten mit *S. aureus*-Pneumonie auf Intensivstationen konnten wir MRSA im Vergleich zu MSSA als signifikanten Risikofaktor für Letalität nachweisen [21].

Zusätzliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Auch zur Bestimmung der zusätzlichen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wegen MRSA wurden viele „gematchte“ Kohortenstudien durchgeführt (Tab. 6). Es ergaben sich in den verschiedenen Studien 2 bis 8 zusätzliche Aufenthaltstage und signifikante Verlängerungen der Verweildauer um das 1,3- bis 1,5-fache.

Welche Kosten sind mit MRSA verbunden?

Vor allem aufgrund der Verlängerung der Verweildauer im Krankenhaus bei MRSA-Infektionen kommt es zu erheblichen Zusatzkosten. Außerdem entstehen zusätzliche Kosten für die bei Nachweis von MRSA empfohlenen Präventionsmaßnahmen.

KOMPAKT

- Im Vergleich zu Infektionen mit MSSA sind MRSA-Infektionen mit höherer Letalität und signifikanter längerer Verweildauer assoziiert.
- Im Vergleich zu Infektionen mit MSSA sind MRSA-Infektionen mit signifikanten Zusatzkosten, auch für Extra-Präventionsmaßnahmen, verbunden. Gezielte Screening-Untersuchungen sind Kosten-Nutzen-effektiv.

Zusatzkosten der MRSA-Infektionen

Tabelle 7 gibt einen Überblick über verschiedene Studien, die die Zusatzkosten bei MRSA-Infektionen im Vergleich zu MSSA-Infektionen ermittelt haben. Leider wurden die meisten Studien zu diesem Thema nicht in Europa durchgeführt. Aufgrund des nicht vergleichbaren Gesundheitssystems in Deutschland sind die Summen somit nicht ohne weiteres übertragbar. Es ist aber zu erwarten, dass der Anstieg der Kosten auch im Be-

reich des 1,2-fachen bis Doppelten liegt. Eine kürzlich erschienene Studie von Wernitz et al. hat die MRSA-Kosten an einem Berliner Krankenhaus bestimmt und Zusatzkosten von 5700 Euro pro Fall errechnet [27].

Kosten im Zusammenhang mit Präventionsmaßnahmen und Kosten-Nutzen-Verhältnis

In den meisten deutschen Krankenhäusern erfolgt eine Isolierung von MRSA-Patienten [30]. Dementsprechend fallen pro Pflegetag des Patienten Zusatzkosten für Handschuhe, Mundschutz, Kittel an sowie zusätzliche Personalkosten für die bei der Einschleusung aufzuwendende Zeit. Hinzu kommen Laborkosten für Kontrollabstriche, Kosten für zusätzliche Desinfektionsmaßnahmen und möglicherweise auch für Dekontaminationsbehandlungen mit Mupirocin und Antiseptika. Sofern eine Unterbringung im

Tabelle 6 „Gematchte“ Kohortenstudien zur zusätzlichen Verweildauer bei MRSA-Infektionen

Erstautor	„Matching“-Verhältnis	Patientengruppe	Anzahl MRSA-Patienten	Verlängerung der Verweildauer	Anstieg der Verweildauer
Chaix 1999 [22]	1:1	medizinische Intensivstation	27 Patienten	4 Tage (p = 0,02)	–
Abramson 1999 [23]	1:1	krankenhausweit	19 Patienten mit Sepsis	8 Tage (p = 0,023)	–
Engemann 2003 [20]	1:1	chirurgische Klinik	127 Patienten mit postoperativen Wundinfektionen	5 Tage (p < 0,01)	–
Kopp 2004 [24]	1:1	krankenhausweit	36 Patienten mit verschiedenen Infektionen	4,5 Tage (p = 0,05)	–
Cosgrove 2005 [25]	1:1	krankenhausweit	96 Patienten mit Sepsis	2 Tage (p = 0,045)	1,3-fach (p = 0,016)
Lodise 2005 [26]	1:1	krankenhausweit	Patienten mit Bakteriämie	5 Tage	1,5-fach (p = 0,005)

Tabelle 7 „Gematchte“ Studien zu den Zusatzkosten bei MRSA-Infektionen

Erstautor	„Matching“-Verhältnis	Patientengruppe	Anzahl Patienten	Zusätzliche Kosten	Kostenanstieg
Chaix 1999 [22]	1:1	medizinische Intensivstation	27 Patienten	\$ 9 275	
Abramson 1999 [23]	1:1	krankenhausweit	19 Patienten mit Sepsis	\$ 17 422 (p = 0,043)	
Kim 2001 [28]	(AEP-Methode)			\$ 14 360	
Engemann 2003 [20]	1:1	chirurgische Klinik	127 Patienten mit postoperativen Wundinfektionen	\$ 13 901	1,2-fach (p = 0,03)
McHugh 2004 [29]	1:2	gesamtes Krankenhaus	20 Patienten mit Sepsis	\$ 5 302 pro Tag (p < 0,001)	
Kopp 2004 [24]		krankenhausweit	36 Patienten mit verschiedenen Infektionen	\$ 3 716 (p = 0,11)	
Cosgrove 2005 [25]	1:1	krankenhausweit	96 Patienten mit Sepsis	\$ 6 916 (p = 0,008)	1,36-fach (p = 0,017)
Lodise 2005 [26]	1:1	krankenhausweit	Patienten mit Bakteriämie	\$ 9 909	2-fach (p = 0,001)

Einzelzimmer nicht möglich ist und eventuell ein Nachbarbett wegen des MRSA-Patienten nicht belegt werden kann, können zusätzliche Verluste resultieren.

Kosten-Nutzen-Analysen beziehen sich vor allem auf die Einführung von Screening-Programmen [31]. In einer Analyse zur Kosteneffektivität eines Aufnahme-Screenings bei Risikopatienten konnten Wernitz et al. für ihr Krankenhaus zeigen, dass damit nicht nur 48 % der erwarteten MRSA-Infektionen vermieden, sondern gleichzeitig pro Jahr mehr als 110 000 Euro gespart wurden [27].

Klinik und Therapie von MRSA

Staphylokokken sind grampositive Haufenkokken. Man unterscheidet Koagulase-positive *S. aureus* von Koagulase-negativen Staphylokokken (koag. neg. *S.*; ca. 40 verschiedene Subspezies, z. B. *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. auricularis*). Staphylokokken können verschiedene Toxine und Enzyme bilden, die dem jeweiligen Stamm sein pathogenes Muster geben. Ein Methicillin-sensibler *S. aureus* (MSSA) kann mit Betalactamantibiotika behandelt werden, bei Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) sind alle Betalactamantibiotika unwirksam [32].

Pathogenitätsfaktoren von Staphylokokken

Toxine

- Alpha-, Beta- und Gamma-Toxin sind Membran zerstörende Toxine, die verschiedene Körperzellen attackieren, z. B. Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Fibroblasten. Subkutan verabreicht führt Alpha-Toxin auch zu Hautnekrosen.

- Das Delta-Toxin ist oberflächenaktiv und zerstört Membranen wie ein Detergens. Es hemmt auch die Wasserabsorption und stimuliert gleichzeitig zyklisches Adenosinmonophosphat im Tiermodell, wodurch es Diarrhö verursacht.
- Leukozidine zerstören humane Phagozyten und führen zu reversibler Granulozytopenie.
- Epidermolytische Toxine oder Exfoliatine sind für das Syndrom der „verbrühten Haut“ (staphylococcal scalded skin syndrome) bei Neugeborenen verantwortlich, bei dem intraepidermale Blasen der obersten Hautschicht entstehen.
- Das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin (TSST-1) verursacht Fieber und desquamativen Hautausschlag, Blutdruckabfall und Multiorganversagen. Dieses Syndrom wurde auch bei Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken und *Streptococcus pyogenes* beobachtet.
- Enterotoxine werden von der Hälfte aller *S.-aureus*-Stämme produziert. Es gibt serologisch unterschiedliche Typen (A bis E). Enterotoxin F ist identisch mit TSST-1. Diese hitzestabilen Toxine sind für Lebensmittelvergiftungen verantwortlich, die mit einer verstärkten intestinalen Peristaltik, Übelkeit und Erbrechen einhergehen.
- Exfoliatin, Enterotoxine und TSST-1 stimulieren T-Lymphozyten und werden daher bakterielle Superantigene genannt.

Enzyme

- Die Katalase ist ein wesentlicher Pathogenitätsfaktor der Staphylokokken. Durch die Bildung von Katalase unterscheiden sich die Staphylokokken von den Streptokokken, die allesamt Katalase-negativ sind. Katalase spaltet Wasserstoffsuperoxid in H_2O und O_2 . Katalase kann also die Sauerstoffradikale, die von neutrophilen

Granulozyten produziert werden, inaktivieren und so die Funktion der neutrophilen Granulozyten beeinträchtigen. Katalase scheint bei MRSA vermehrt vorhanden zu sein [33], wodurch MRSA auch ein vermehrtes Überlebenspotenzial in Phagozyten hat [34]. MRSA ist nicht virulenter wie MSSA [35, 36].

- Die Koagulase bindet an Prothrombin und führt zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin bzw. zur Fibrinpolymerisation. Durch die positive Koagulasereaktion wird *S. aureus* von den Koagulase-negativen Staphylokokken unterschieden (Abb. 5).
- Der „clumping factor“ sitzt an der Bakterienzelloberfläche und führt zur Vernetzung von Staphylokokken mit Fibrinogen und Fibrin. Koagulase und „clumping factor“ haben ähnliche Wirkungen.
- Hyaluronidase spaltet Hyaluronsäuren in der Matrix des Bindegewebes und begünstigt die Ausbreitung der Infektion im Gewebe, Li-

KOMPAKT

- **Staphylokokken können verschiedene Toxine und Enzyme bilden, die dem jeweiligen Stamm sein pathogenes Muster geben. Daneben werden von cMRSA vor allem Pantho-Valentin-Leukozidin und auch Kollagen-Adhäsions-Proteine gebildet.**
- **Bakterien bilden gemeinsam mit von ihnen produzierten Substanzen auf vielen Fremdoberflächen einen Biofilm als Schutz auch vor Antibiotika. Deshalb steht bei Besiedlung die Fremdkörperentfernung im Vordergrund.**

pasen tragen zur Abszessbildung bei und Nukleasen spalten Nukleinsäuren in Mononukleotide.

- Betalactamasen sind plasmidcodierte Resistenzfaktoren, die den Betalactamring spalten.

Neben den traditionellen Virulenzfaktoren werden bei

cMRSA insbesondere Pantho-Valentin-Leukozidin (PVL) gefunden. PVL führt zu Gewebsnekrosen und wird für die epidemische Furunkulose und die nekrotisierende Pneumonie verantwortlich gemacht [37]. PVL kann durch Phagen auf andere *S. aureus*-Stämme übertragen werden [38]. Daneben wurden auch Kollagen-Adhäsions-Proteine (CNA), die insbesondere bei septischer Arthritis und Osteomyelitis von pathogenetischer Bedeutung sein sollen, und neue Leukotoxine (Luk) beschrieben [37].

Klinische Krankheitsbilder durch MRSA

Nosokomiale MRSA (hospital-acquired, hMRSA)

MRSA ruft das gleiche Spektrum an Infektionen wie MSSA hervor. Je nach Pathogenitätsmuster (Toxine, Enzyme) können durch *S. aureus* Intoxikationen (Durchfälle, bullöse Epidermolyse oder toxisches Schocksyndrom), gewebsinvasive Infektionen (z. B. Abszesse) oder Fremdkörperinfektionen (z. B. Endokarditis an künstlichen Herzklappen) hervorgerufen werden. MRSA-Stämme sind nicht virulenter als MSSA-Stämme, die Letalität ist gleich, wenn initial adäquat antibiotisch therapiert wird.

Staphylococcus aureus und noch vielmehr die Koagulase-negativen Staphylokokken binden an Fremdoberflächen, wie z. B. Kunststoffe, Zement und Metall von Kathetern und Prothesen. Nach dem Anheften der Bakterien an Fremdoberflächen durch elektrostatische oder hydrophobe Wechselwirkungen kommt es zur Vernetzung der Bakterien mit Fibrinogen, „clumping factor“, Kollagen und Elastin etc. An Fremdoberflächen wird so ein Biofilm gebildet (auch extrazelluläre Schleimsubstanz genannt), der aus Bakterien und den von ihnen produzierten Substanzen wie Teichonsäure und N-Acetylglucosamin sowie körpereigenen Ablagerungen wie Fibrinogen, Fibronectin, Thrombospondin u. a. besteht. Der Biofilm bildet einen mechanischen Schutz der Bakterien vor der körpereigenen Abwehr und auch vor Antibiotika, sodass bei Besiedlung von Fremdoberflächen durch Staphylokokken in erster Linie die Entfernung des Fremdkörpers in Betracht gezogen werden muss (Abb. 6).



Abb. 5 Katalase- und Koagulase-reaktion von *S. aureus*.

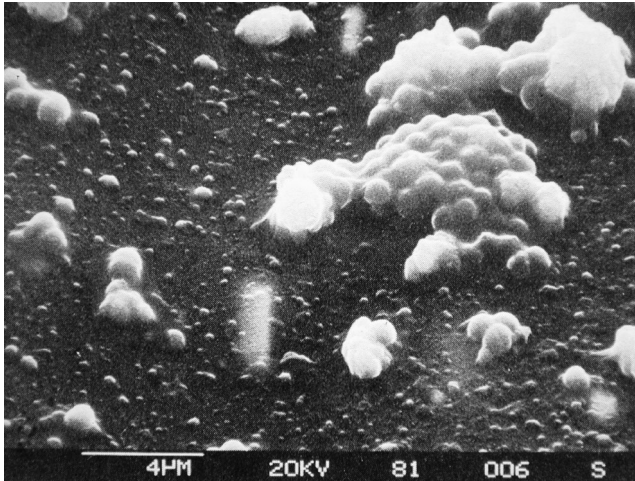


Abb. 6 Extrazelluläre Schleimsubstanz von Staphylokokken im Elektronenmikroskop.



Abb. 8 Phlegmonöse Ausbreitung von *S. aureus* bei Sepsis.

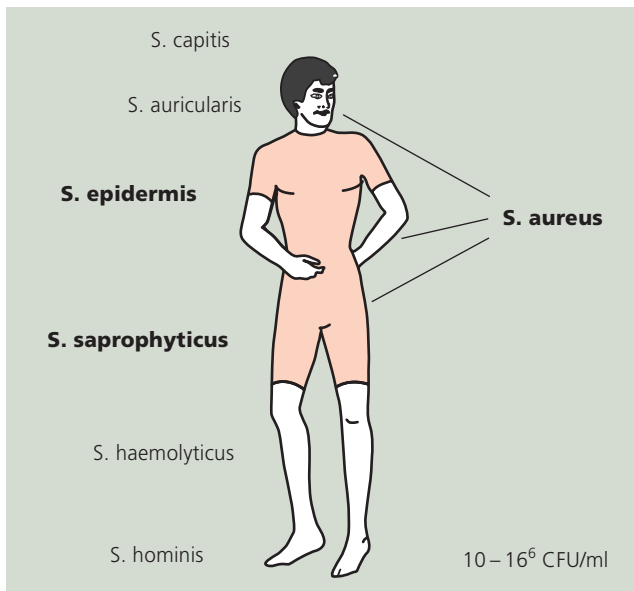


Abb. 7 Besiedlung der Haut durch Staphylokokken.



Abb. 9 Prävertebraler Abszess durch *S. aureus*.

Nach der Penetration der Haut und Schleimhäute durch Mikro- oder Makroläsionen (Wunden) können Staphylokokken durch die genannten Enzyme tief in das Gewebe eindringen (Abb. 7), sich dort diffus ausbreiten und zu nekrotischer Einschmelzung ohne Kapselbildung (Phlegmone) (Abb. 8) führen. Bei Abkapselung durch Granulations- und Bindegewebe entsteht eine eitergefüllte Höhle (Abszess) (Abb. 9).

Pyodermie ist ein Sammelbegriff für durch Eitererreger hervorgerufene Hautkrankheiten. Eitrige Entzündungen der Haarfollikel nennt man Follikulitis. Bei Fortsetzung des Prozesses in die Tiefe mit knotiger Entzündung und eitrigem Einschmelzung, die sich durch die Haut entleert und evtl. zu Narbenbildung führt, spricht man von Furun-

keln. Bei flächenhafter Ausbreitung und Beteiligung mehrerer Haarfollikel mit breitharter entzündlicher Infiltration der Haut und der Unterhaut handelt es sich um Karbunkeln. Oberflächliche papulopustulöse Hautinfektionen ohne Beteiligung von Haarfollikeln werden als Impetigo (Pustelflechte) bezeichnet. Das Erysipel (Wundrose), eine flächenhafte Infektion der Haut, kann neben Streptokokken auch durch *S. aureus* hervorgerufen werden und zeigt dann oft eine Epidermolysen (Abb. 10). Die eitrige Entzündung kann auch auf das lockere Unterhautfettgewebe übergehen (Zellulitis) oder sich entlang der Muskelfasziën ausbreiten (Fasziitis).

Bei Beteiligung tiefer Hautstrukturen entstehen Weichteilabszesse, die bei Patienten mit Diabetes mellitus häu-

fig sind. Von diesen eitrigen Entzündungsherden an der Haut bzw. von Wundinfektionen können Staphylokokken direkt oder lymphogen oder hämatogen fortgeleitet werden und in nahezu allen Organen metastatisch-pyämische Infektionen (Mastitis, intraabdominelle Abszesse, Osteomyelitis, Endokarditis, nosokomiale Pneumonie, Bakteriämie und Sepsis) hervorrufen.

S. aureus ist der häufigste Erreger bei Knochen- und Gelenkinfektionen, die meist als Komplikation einer Bakteriämie auftreten (Abb. 11). Die Osteomyelitis entsteht oft nach Arthritis an vorgeschädigten Gelenken bzw. Wirbelkörpern und Zwischenwirbelscheiben. Infektionen künstlicher Gelenke, wie z.B. Hüft- und Kniegelenksinfektionen, werden häufig durch Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufen. Während Koagulase-negative Staphylokokken eine geringere Virulenz haben und eine schleichende Infektion verursachen, sind Infektionen mit *S. aureus* stets akut und werden schnell lebensbedrohlich. Sie bedürfen frühestmöglicher antibiotischer Behandlung, da der Gelenkknorpel von den Bakterien hinweggeschmolzen wird „wie Butter an der Sonne“.

Die durch *S. aureus* hervorgerufene Endokarditis an natürlichen Herzklappen ist eine akute Endokarditis mit hohem Fieber und foudroyantem Verlauf. Bei *S.-aureus*-Endokarditis (auch *S. lugdunensis*) breitet sich die Infektion auch auf das perivalvuläre Myokard aus. Die Folge sind Myokardabszesse, Troponin-T wird positiv. Bei *S. lugdunensis*-Endokarditis an natürlichen Herzklappen liegt die Letalität ohne herzchirurgischen Eingriff bei 90 % [39]. Koagulase-negative Staphylokokken sind die häufigste

Ursache der Endokarditis an künstlichen Herzklappen mit subakutem Verlauf (Abb. 12).

Die Infektion intravenöser Katheter erfolgt durch Hautkeime (des Patienten oder des medizinischen Personals), die entweder während des Setzens des Katheters oder bei langer Liegezeit des Katheters von der Haut in die Wunde eindringen (periluminal). Katheter werden auch z.B. beim Anhängen von Infusionen durch kontaminierte Hände und Gegenstände (z.B. Verschlusskappen oder Infusionsbestecke) intraluminal infiziert. Nach Entfernung des Katheters kommt die Infektion meist zum Stillstand. Wenn der Katheter nicht entfernt wird, drohen Bakteriämie, Sepsis und metastatisch-pyämische Abszesse [40].

Als Folge von Schädel-Hirn-Traumen bzw. von neurochirurgischen Eingriffen entstehen Meningitis und Hirnabszesse durch *S. aureus*. Shuntinfektionen werden häufig durch *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufen. Große Abszesse müssen drainiert, die Shunts sollten entfernt werden. Zur Therapie eignen sich Linezolid, Minozyklin oder hohe Dosen von intrathekalem Vancomycin [35].

cMRSA

MRSA-besiedelte Patienten werden aus dem Krankenhaus rasch nach Hause entlassen, da sie den MRSA zu Hause in der Regel verlieren und da der MRSA in der Regel keine Gefahr für die häusliche Umgebung darstellt. Die meisten Fälle von MRSA im ambulanten Bereich sind mit einem

KOMPAKT

■ **MRSA ruft das gleiche Spektrum an Infektionen wie MSSA hervor. Je nach Pathogenitätsmuster (Toxine, Enzyme) können durch *S. aureus* Intoxikationen, gewebsinvasive Infektionen oder Fremdkörperinfektionen hervorgerufen werden.**



Abb. 10 Erysipel mit Epidermolyse durch *S. aureus*.

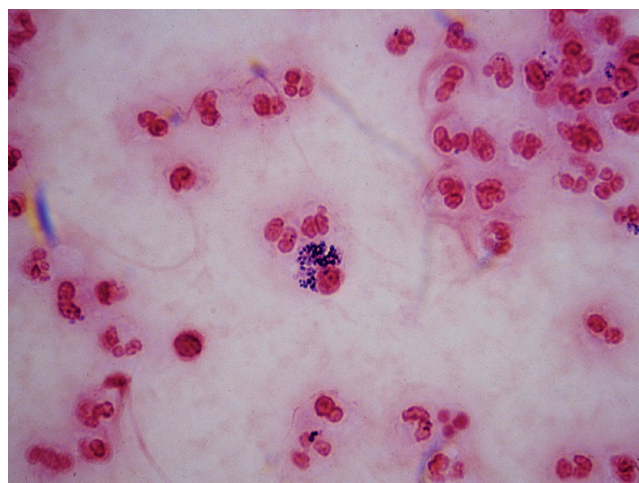


Abb. 11 Phagozytierte Staphylokokken in Granulozyten im Gelenkspunktat.

kürzlichen Kontakt mit Gesundheitseinrichtungen in Zusammenhang zu bringen (z. B. Hospitalisation, Pflegeheime, ambulante Arztbesuche, chronische Erkrankung, antibiotische Behandlung oder enger Kontakt mit Menschen mit diesen Risikofaktoren). Es handelt sich hier also um nosokomiale Stämme, die in die Häuslichkeit getragen worden sind.

In den letzten Jahren häuften sich aber Berichte über MRSA, die ohne die o. g. Risikofaktoren aufgetreten sind, die ungewöhnlich empfindlich gegen Nicht-Betalactamantibiotika sind und die Pathogenitätsfaktoren wie Pantho-Valentin-Leukozidin (PVL) tragen. Es handelt sich um hochvirulente Stämme, die sich klonal verbreiten und Epidemien auslösen. Die Prävalenz dieser cMRSA, die unabhängig von den o. g. Risikofaktoren auftreten, wird auf 0,2 % geschätzt [37].

An der Haut erscheinen Krusten, Plaques, Papeln und Pusteln, die zu Cellulitis oder Abszessen fortschreiten. cMRSA führen bei Kindern und jungen Erwachsenen häufig zu nekrotisierender Pneumonie mit hohem Fieber, Hämoptysen, Blutdruckabfall, Leukopenie und multilobulären alveolären Infiltraten, die rasch zu Abszessen einschmelzen. Die Letalität ist mit bis zu 70 % sehr hoch. Im Winter tritt die nekrotisierende Pneumonie oft als Superinfektion nach Influenza auf [38] (Abb. 13).

Die cMRSA wachsen schnell, u. a. weil sie weniger zusätzliche Proteine wie Resistenz- oder Virulenzfaktoren produzieren müssen. Durch die Produktion von Bakteriozinen können sie sich auch besser gegen andere kommensalische Bakterien an der Haut durchsetzen und sie haben eine höhere Salztoleranz, die beim Überleben auf der Haut von Vorteil ist [37].

KOMPAKT

- Bei Kindern und jungen Erwachsenen entstehen durch cMRSA häufig nekrotisierende Pneumonien, die rasch zu Abszessen einschmelzen. Die Letalität ist mit bis zu 70 % sehr hoch.

Resistenzmechanismen

Betalactamasebildung

10 % der *S. aureus*-Stämme sind Penicillin-empfindlich, 90 % aller *S. aureus*-Stämme produzieren Betalactamasen.

Diese sind in der Regel induzierbar und Plasmid-codiert. Indem sie den Betalactamring spalten, inaktivieren sie die Betalactamase-empfindlichen Betalactamantibiotika.

Methicillin-Resistenz

In Abhängigkeit von der Größe bzw. der Bettenzahl eines Krankenhauses liegt die Rate an Methicillin-Resistenz bei den *S. aureus*-Isolaten bei ca. 5–20 %, bei den Koagulase-negativen Staphylokokken bei ca. 50 %.

Betalactamantibiotika wirken durch Bindung und Hemmung von Penicillin-Bindeproteinen (PBP). Diese PBP sind Endopeptidasen, die durch Vernetzen der Peptidoglykane für die Zellwandsynthese verantwortlich sind. Bei der Methicillin-Resistenz wird ein Penicillin-Bindeprotein 2a (oder PBP 2a) gebildet, das eine geringe Bindungsaffinität zu allen Betalactamantibiotika hat. Betalactamantibiotika können dieses Enzym also nicht hemmen und die Zellwandsynthese wird auch bei Anwesenheit von Betalactamantibiotika weitergeführt (Abb. 14).

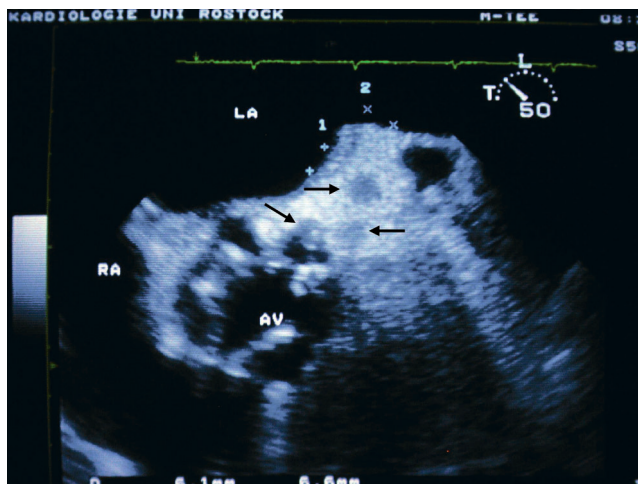


Abb. 12 Endokardabszesse durch *S. lugdunensis*.

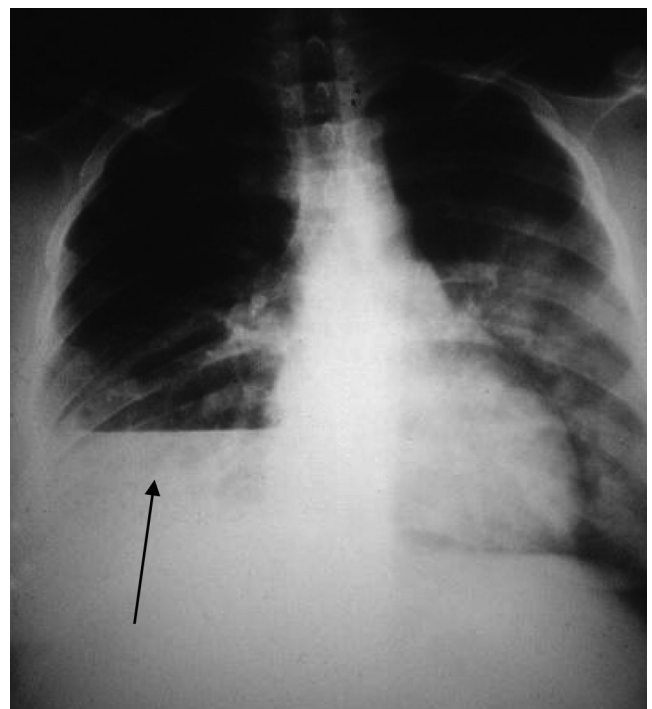


Abb. 13 Lungenabszess durch *S. aureus* nach Influenza.

Das Penicillin-Bindeprotein 2a wird durch das *mecA*-Gen chromosomal kodiert. Im Antibiogramm findet sich typischerweise eine Resistenz gegen Penicillin und Methicillin. Alternativ kann für Methicillin auch Oxacillin getestet werden. Bei Vorliegen einer Methicillin-Resistenz sind alle Betalactamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) in vivo unwirksam. In vitro gibt es bei einigen Betalactamantibiotika einen scheinbaren Hemmhof, der sich dadurch erklären lässt, dass nicht alle Bakterienzellen einer Population das *mecA*-Gen tragen bzw. Methicillin-resistent sind (heterogene Resistenz).

Staphylokokken haben normalerweise mindestens 2 PBP (PBP 1 bis 3). Bei Vorliegen des PBP 2a übernimmt dieses die Enzymaktivität für die durch Betalactamantibiotika gehemmten PBP und die Zellwandsynthese wird weitergeführt.

Das *mecA*-Gen ist auf einem großen DNA-Element platziert, an das andere Resistenzgene bevorzugt binden. Diese mobilen genetischen Elemente sind auch als Staphylokokken-Cassetten-Chromosom (SCC-mec) bekannt. SCC-mec-II und -III vermitteln neben der Methicillin-Resistenz auch Resistenzen gegen andere Nicht-Betalactamantibiotika und sind für die Multiresistenz von nosokomialen MRSA verantwortlich. cMRSA tragen das SCC-mec-IV, das interessanterweise keine oder nur wenige Resistenzen gegen Nicht-Betalactamantibiotika trägt.

KOMPAKT

- Das Penicillin-Bindeprotein 2a übernimmt die Enzymaktivität für durch Betalactamantibiotika gehemmte PBP, die Zellwandsynthese läuft weiter.
- Können besiedelte Fremdkörper (z. B. künstliche Herzklappen oder künstliche Gelenke) nicht entfernt werden, ist eine adäquate antibiotische Kombination notwendig.

Therapie der Staphylokokkeninfektionen

Therapie der hMRSA

Die Letalität zwischen MRSA und MSSA ist in Tierversuchen gleich. In klinischen Untersuchungen beim Menschen wird eine erhöhte Letalität unter MRSA beschrieben, die dadurch erklärt werden kann, dass die spezifische Therapie des MRSA meist erst nach Vorliegen des Antibiogramms beginnt [41].

Bei Abszessbildung der Haut und auch in sonstigen Organen ist neben der adäquaten Antibiose stets eine Drainage bzw. ein chirurgisches Débridement anzustreben. Bei Besiedelung von Fremdkörpern durch Staphylokokken ist in erster Linie die Entfernung des Fremdkörpers in Betracht zu ziehen.

Wenn besiedelte Fremdkörper (z. B. künstliche Herzklappen oder künstliche Gelenke) nicht entfernt werden können, ist eine adäquate antibiotische Kombination von mehreren Antibiotika notwendig [42].

Penicillin-empfindliche Staphylokokken können mit Penicillin therapiert werden, allerdings ist zu beachten, dass die Betalactamasebildung induzierbar ist. Daher sollte von vornherein die Therapie mit Betalactamase-festen Betalactamantibiotika überlegt werden.

Betalactamase bildende, aber Methicillin-sensible Staphylokokken (MSSA) können effektiv mit den bakteriziden Betalactamase-festen Betalactamantibiotika behandelt werden (Tab. 8). Die Kombination von Nafcillin mit Gentamicin führte bei Endocarditis zu reduzierter Dauer der Bakteriämie [43]. Die Sterblichkeit und die Dauer der Bakteriämie ist bei Infektionen mit MSSA unter Betalactamantibiotika geringer als z. B. unter Vancomycin [44, 45]. Die Bakteriämie dauert bei MSSA und MRSA in ca. 40 % der Fälle auch unter adäquater Therapie mindestens 3 Tage. Folgende Faktoren sind mit länger dauernder Bakteriämie assoziiert: intravaskuläre Infektionsquellen, Vancomycinterapie, kardiovaskuläre Prothesen und metastati-

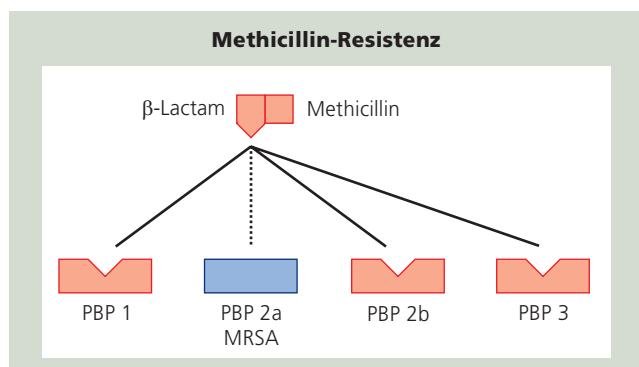


Abb. 14 Methicillin-Resistenz durch PBP 2a.

Tabelle 8 Betalactamantibiotika zur Therapie der Betalactamase bildenden Staphylokokken

- Betalactamase-feste Penicilline (Isoxazolylpenicilline)
z. B. Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Diflucloxacillin etc.
- Betalactamantibiotika plus Betalactamaseinhibitoren
z. B. Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam
- Erst- und Zweitgenerations-Cephalosporine
z. B. Cefazolin, Cefuroxim etc.

sche Infektionen. Die Komplikationen nehmen mit der Dauer der Bakteriämie zu [46].

Methicillin-resistente Staphylokokken sind unempfindlich gegenüber allen Betalactamantibiotika. Daher müssen hier Antibiotika verwendet werden, die speziell gegen MRSA wirken (Tab. 9). Oral sind dafür Linezolid, Rifampicin, Fusidinsäure, Minozyklin, Clindamycin, Cotrimoxazol und Moxifloxacin verfügbar. Rifampicin sollte wegen der raschen Resistenzentwicklung nicht alleine verabreicht werden. Bei bestehender Makrolidresistenz (z. B. Erythromycin) kann es zu einer raschen Resistenzentwicklung gegen Clindamycin kommen. Bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen sollte bis zum Vorliegen eines Antibiogramms stets eine antibiotische Kombination verabreicht werden. Die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin führte in einigen Studien zu reduzierter Dauer der Bakteriämie [47–49]. In einer anderen Studie bei Endocarditis war die Dauer der Bakteriämie unter Vancomycin und Rifampicin jedoch nicht signifikant verkürzt [50].

Therapie der cMRSA

cMRSA sind gegen Nicht-Betalactamantibiotika meist noch sensibel (z. B. Clindamycin, Cotrimoxazol, Minocyclin, Tetracyclin, Chinolone). Sie können mit den in Tab. 9 genannten Antibiotika der ersten und der zweiten Wahl therapiert werden. Die Resistenz gegen Makrolide ist wechselnd. Bei Isolaten aus Deutschland fällt die häufige Resistenz gegen Fusidinsäure auf [51].

Antibiotika

In den letzten Jahren wurde vermehrt über Glykopeptid-intermediär-resistente *S. aureus*-Stämme (GISA, VISA) berichtet, kürzlich wurde der erste vollständig Vancomycin-resistente *S. aureus* (VRSA) beschrieben. Allerdings scheint die Resistenzentwicklung von *S. aureus* gegen Glykopeptide langsam voranzuschreiten. Auch gegen alle anderen

MRSA-wirksamen Antibiotika wurden bereits Resistenzen in unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet.

Glykopeptid-Antibiotika hemmen die Synthese von Peptidoglykan-Vorstufen und somit die Zellwandsynthese. Sie haben einen langsamen bakteriziden Effekt auf sich teilende Organismen. Vancomycin wird oral kaum resorbiert und muss zur Therapie von MRSA-Infektionen intravenös verabreicht werden. Bei zu rascher Gabe kommt es zu einer Histaminausschüttung mit Symptomen, die eine akute allergische Reaktion imitieren („red-man-syndrome“). Vancomycin muss daher als Infusion über mindestens eine Stunde

gegeben werden. Seine Halbwertszeit beträgt 6 bis 8 Stunden. Es wird hauptsächlich über die Nieren, aber nur unwesentlich durch Hämodialyse ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss es in längeren Intervallen entsprechend dem Serumspiegel dosiert werden. Bei Dialyse-Patienten wird ca. 1 g/Woche i. v. verabreicht. Spitzenspiegel im Serum ca. 1 Stunde nach Infusion betragen 20 bis 50 mg/l, die Talspiegel sollen 5–10 mg/l nicht überschreiten. Teicoplanin ist stark lipophil und hat eine Halbwertszeit von 40–70 Stunden. Es kann einmal täglich bis einmal alle 2 Tage intravenös oder intramuskulär verabreicht werden und eignet sich dementsprechend auch zur ambulanten Therapie (z. B. bei Osteomyelitis). Da die Glykopeptide langsamer wirken als Penicilline sollten sie zur Therapie schwerer Infektionen stets mit einer anderen Substanzklasse kombiniert werden (z. B. Rifampicin, Fusidinsäure, Fosfomycin, Clindamycin).

Linezolid hemmt einen frühen Schritt der bakteriellen Proteinbiosynthese und wirkt auf grampositive Bakterien bakteriostatisch. Es hat eine sehr gute Gewebegängigkeit und kann intravenös sowie oral mit einer nahezu vollständigen Bioverfügbarkeit verabreicht werden. Die Halbwertszeit beträgt ca. 5 Stunden, und bei Nieren- und Leberinsuffizienz ist in weiten Bereichen keine Dosisanpassung erforderlich. Da Linezolid bei der Hämodialyse zu 80 % aus dem Blutkreislauf herausfiltriert wird, wird eine Linezolid-Gabe nach der Hämodialyse empfohlen. Linezolid ist zur Behandlung von nosokomialer und ambulant erworbener Pneumonie sowie Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen. Es hemmt die Monoaminoxidase und kann in Kombination mit sympathomimetischen, vaso-pressorischen oder Dopamin-haltigen Substanzen zu erhöhtem Blutdruck führen. Linezolid wird 2-mal täglich verabreicht. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Linezolid zur Therapie des MRSA dem Vancomycin gleichzusetzen ist, bei der MRSA-Pneumonie ist Linezolid überlegen [52], wobei die relativ geringe Penetration von Vancomycin in das Lungengewebe eine Rolle spielt [53].

KOMPAKT

- cMRSA sind gegen Nicht-Betalactamantibiotika meist noch sensibel, die Makrolid-Resistenz variiert, Resistenz gegen Fusidinsäure wird in Deutschland häufig festgestellt.

Tabelle 9 Antibiotika zur Therapie von MRSA

Erste Wahl

- Oxazolidinone (Linezolid)
- Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)
- Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin)
- zyklische Lipopeptide (Daptomycin)
- Tetracycline und Tetracyclin-Analoga (Minocyclin, Tigecyclin)

Zweite Wahl

- Diverse Antibiotikagruppen: Rifampicin, Fusidinsäure, Fosfomycin, Clindamycin, Gentamicin, Tetracycline, Moxifloxacin, Cotrimoxazol

Streptogramine sind zyklische Peptide und hemmen synergistisch die bakterielle Proteinsynthese grampositiver Bakterien. Quinupristin-Dalfopristin ist bakterizid und gut gewebeängig. Es muss intravenös durch einen zentralvenösen Zugang verabreicht werden, um Phlebitiden zu vermeiden. Es ist zur Behandlung von nosokomialer Pneumonie sowie von Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe zugelassen.

Daptomycin ist ein bakterizid wirkendes zyklisches Lipopeptid, das die Zellmembran grampositiver Bakterien zerstört. Bei Mischinfektionen mit gramnegativen Bakterien ist eine Kombination mit anderen Antibiotika indiziert. Daptomycin ist für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen bei Erwachsenen zugelassen. Wegen nicht ausreichender Wirkspiegel in der Lunge ist Daptomycin zur Therapie der MRSA-Pneumonie jedoch nicht zu empfehlen. Auch bei der cMRSA-Pneumonie zeigt es eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen Substanzen. Dies ist möglicherweise auf die geringe Penetration in die Alveolaresekrete zurückzuführen [54]. Zur Therapie der infektiösen Endokarditis durch MRSA scheint sich Daptomycin gut zu eignen [55]. Es wird einmal täglich als Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden (www.emea.eu.int).

Tigecyclin ist ein bakterizid wirkendes Glycylzyklin (Tetracyclin-Derivat), das die Proteinsynthese hemmt und ein breites Wirkungsspektrum gegen aerobe und anaerobe Bakterien und auch gegen Resistenzproblemkeime wie MRSA, VRE und ESBL-produzierende E. coli und Klebsiella besitzt. Tigecyclin ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und komplizierter intraabdomineller Infektionen bei Erwachsenen zugelassen. Es wird 2-mal täglich als Infusion über mindestens 30 Minuten verabreicht, die häufigsten Nebenwirkungen sind u.a. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (www.emea.eu.int).

Tabelle 10 Beseitigung von MRSA aus der vorderen Nasengrube

MRSA-Eradikation von Nasen- und Schleimhäuten

3 x täglich Octenisept	■ Rachen spülen und gurgeln für 1 min ■ Nasenschleimhäute für 1 min. benetzen
1 Std. später: Chlorhexidin 0,2 %	■ Rachen spülen und gurgeln für 1 min ■ Nasenschleimhäute für 1 min benetzen
1 Std. später: Turexin Salbe	■ in beide vorderen Nasengruben

KOMPAKT

■ Neu identifizierte Staphylokokken-Antigene lassen auf eine mögliche Impfung hoffen.

Besiedlung mit MRSA

Manche Antibiotika führen zu vermehrter Kolonisation mit MRSA (z. B. Ciprofloxacin, Ceftazidim, Imipenem etc.) [35]. Als Reservoir für S. aureus an der Haut gelten die vordere Nasengrube, der Damm und bei Kleinkindern auch der Nabel. S. aureus haftet sich mit seiner Teichonsäure an die nasalen Mukosazellen. Von hier aus wird S. aureus über die gesamte Haut verstreut. Die Elimination von S. aureus, insbesondere von MRSA aus der vorderen Nasengrube sollte sowohl für Patienten als auch für medizinisches

Personal angestrebt werden. Die konsequente topische Anwendung von Antiseptika wie Chlorhexidin und Octenisept sowie von Antibiotika wie Mupirocin kann die Besiedlung mit MRSA innerhalb weniger Tage stoppen (Tab. 10).

Kürzlich wurden 2 Staphylokokken-Antigene identifiziert (iron-responsive surface determinant; Isd A und Isd H) gegen die bei S.-aureus-freien Probanden eine starke Antikörperantwort vorhanden ist. In Ratten schützte eine Impfung mit diesen Antigenen gegen die Besiedlung der Nase mit S. aureus [56]. Dies nährt die Hoffnung auf eine mögliche Impfung gegen S. aureus und auch MRSA-Trägertum.

Autorenanschriften

Prof. Dr. Petra Gastmeier
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: Gastmeier.Petra@mh-hannover.de

Prof. Dr. Emil C. Reisinger
Direktor der Abt. f. Tropenmedizin
und Infektionskrankheiten
Dekan der Medizinischen Fakultät
Universitätsklinikum Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock
E-Mail: emil.reisinger@medizin.uni-rostock.de

Checkliste

Epidemiologie

- Mit der Methicillin-Resistenz verbunden ist zusätzlich eine Resistenz gegen alle anderen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme sowie häufig gegenüber weiteren Antibiotikaklassen.
- Viele Patienten sind mit MRSA nur kolonisiert, ohne dass diese eine Infektion hervorrufen; MRSA können aber auch zu schweren Infektionen führen.
- MRSA-Infektionen treten bei Krankenhauspatienten auf, vor allem wenn sie schwerkrank sind bzw. offene Wunden oder „devices“ haben. Besonders gesunde Patienten sind auch von Infektionen mit cMRSA betroffen.
- MRSA kann in der Nase, auf der Haut, im Respirations-trakt, im Urin und im Blut nachgewiesen werden.
- Der wichtigste Übertragungsweg ist der direkte oder indirekte Kontakt (meistens die Hände), kaum die Luft.
- In den letzten 10 Jahren ist es in Deutschland zu einem starken Anstieg der MRSA gekommen.
- Für das Jahr 2004 wurden ca. 18000 nosokomiale MRSA-Infektionen in deutschen Krankenhäusern hochgerechnet.
- Nur mit Daten zum Umfang der Screening-Aktivitäten und zum Kolonisationsdruck sind Vergleiche von MRSA-Raten zwischen Krankenhäusern sinnvoll.
- Im Vergleich zu MSSA-Infektionen sind MRSA-Infektionen mit einer höheren Letalität und signifikanter Verlängerung der Verweildauer assoziiert.

Kosten

- MRSA-Infektionen verursachen gegenüber MSSA-Infektionen signifikante Zusatzkosten.
- Gezielte Screening-Untersuchungen können wegen der erheblichen Zusatzaufwendungen bei nosokomialen MRSA-Infektionen Kosten-Nutzen-effektiv sein.

Klinik

- Staphylokokken können verschiedene Toxine und Enzyme bilden. Daneben werden von cMRSA vor allem Pantho-Valentin-Leukozidin und auch Kollagen-Adhäsions-Proteine gebildet.
- Bakterien schützen sich mit einem Biofilm auch vor Antibiotika. Deshalb steht bei Besiedlung die Fremdkörperentfernung im Vordergrund.
- MRSA und MSSA haben das gleiche Infektionsspektrum. Je nach Pathogenitätsmuster können durch S. aureus Intoxikationen, gewebsinvasive Infektionen oder Fremdkörperinfektionen hervorgerufen werden.
- Bei Kindern und jungen Erwachsenen entstehen durch cMRSA häufig nekrotisierende Pneumonien, die rasch zu Abszessen einschmelzen. Die Letalität ist mit bis zu 70 % sehr hoch.
- Das Penicillin-Bindeprotein 2a übernimmt bei MRSA die Enzymaktivität für durch Betalactamantibiotika gehemmte PBP, die Zellwandsynthese läuft weiter.
- Bei nicht entfernbaren, besiedelten Fremdkörpern ist eine adäquate antibiotische Kombination notwendig.
- cMRSA sind gegen Nicht-Betalactamantibiotika meist noch sensibel, die Makrolid-Resistenz variiert, Resistenz gegen Fusidinsäure wird in Deutschland häufig festgestellt.
- Neu identifizierte Staphylokokken-Antigene lassen auf eine mögliche Impfung hoffen.

Literatur

- ¹ Geffers C, Zuschneid I, Sohr D, Rüden H, Gastmeier P. Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen: Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) aus 274 Intensivstationen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 15–19
- ² Hardy K, Hawkey P, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in critically ill. *Br J Anaesth* 2004; 92: 121–130
- ³ Kluytmans J, Wertheim H. Nasal carriage of *Staphylococcal aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection* 2004; 33: 3–8
- ⁴ Noble W, Williams R, Jevons M, Shooter R. Some aspects of nasal carriage of *staphylococci*. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79–83
- ⁵ Anonym. Zum Management des MRSA-Screenings. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 21. Oktober 2005
- ⁶ Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andreumont A, Lucet J-C. Duration of colonization by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1393–1398
- ⁷ Sanford M, Widmer A, Bale M, Jones R, Wenzel R. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 123–128
- ⁸ Vonberg R, Stamm-Balderjahn S. MRSA outbreaks and the role of the staff. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1123–1127
- ⁹ Dietze B, Rath A, Wendt C, Martiny H. Survival of MRSA on sterile goods packaging. *J Hosp Infect* 2001; 49: 255–261
- ¹⁰ Witte W. Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2004: Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 14. Oktober 2005
- ¹¹ Manhold C, von Rolbicki U, Brase R, Timm J, von Pritzbuer E, Heimesaat M et al. Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1327–1330
- ¹² Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner F 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
- ¹³ Monnet D, MacKenzie F, Lopez-Lozano J, Beyaert A, Camacho M, Wilson R et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Inf Dis* 2004; 10: 1432–1441
- ¹⁴ Weber S, Gold H, Hooper D, Karchmer A, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistance of *staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Inf Dis* 2003; 9: 1415–1422
- ¹⁵ Monnet D, Fridmodt-Møller N. Antimicrobial-drug use and methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Emerg Inf Dis* 2001; 7: 161–163
- ¹⁶ Linde H. Community-acquired MRSA. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A1070–A1071
- ¹⁷ von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Eng J Med* 2001; 344: 11–16
- ¹⁸ Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber M, Karchmer A, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with Methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53–59
- ¹⁹ Whitby M, McLaws M-L, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A meta-analysis. *MJA* 2001; 175: 264–267
- ²⁰ Engemann J, Carmeli Y, Cosgrove S, Fowler V, Bronstein M, Trivette S et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 592–598
- ²¹ Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Daschner F, Rüden H. Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infection in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). *Infection* 2005; 33: 50–55
- ²² Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 1745–1751
- ²³ Abramson M, Sexton D. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 17: 408–411
- ²⁴ Kopp B, Nix D, Armstrong E. Clinical and economic analysis of Methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1377–1382
- ²⁵ Cosgrove S, Qi Y, Kaye K, Harbarth S, Karchmer A, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 166–174
- ²⁶ Lodise T, McKinnon P. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 113–122
- ²⁷ Wernitz M, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit S. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 466–471
- ²⁸ Kim T, Oh P, Simor A. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 99–104
- ²⁹ McHugh C, Riley L. Risk factors and costs associated with Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 425–430
- ³⁰ Gastmeier P, Schwab F, Geffers C, Rüden H. To isolate or not to isolate? Analysis of data from the German nosocomial infection surveillance system regarding the placing of MRSA Patients in private rooms in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 109–113
- ³¹ Jernigan J, Clemence M, Stott G, Titus M, Alexander C, Palumbo C et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: One decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 686–696
- ³² Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000
- ³³ Peacock JE, Moorman DR, Wenzel RP et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: Microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, and assessment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis* 1981; 144: 575
- ³⁴ Vaudaux P, Waldvogel FA. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Relation between expression of resistance and phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. *J Infect Dis* 1979; 139: 547
- ³⁵ Cunha BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infection* 2005; 11: 33–42
- ³⁶ Kinsmann O, Naidoo J, Noble WC. Some effects of plasmids coding for antibiotic resistance on the virulence of *Staphylococcus aureus*. *Pathology* 1985; 66: 325
- ³⁷ Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. An emerging threat. *Lancet Infectious Diseases* 2005; 5: 275–286
- ³⁸ Linde H, Lehn M. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Diagnostik. *DMW* 2005; 130: 582–585
- ³⁹ Petzsch M, Leber W, Westphal B, Crusius S, Reisinger EC. Progressive *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis despite antibiotic treatment. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2004; 116: 98–101
- ⁴⁰ Krause R, Haber R, Wolfler A, Daxböck F, Auner HW, Krejs GJ, Wenisch C, Reisinger EC. Molecular typing of coagulase-negative staphylococcal blood and skin culture isolates to differentiate between bacteremia and contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 760–763
- ⁴¹ Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155
- ⁴² Petzsch M, Krause R, Reisinger EC. Current treatment options of infectious endocarditis. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4: 25–30
- ⁴³ Korzeniowsky O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in non-addicts: A prospective study. *Ann Int Med* 1982; 97: 496–503
- ⁴⁴ Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 572–578
- ⁴⁵ Rubio M, Romero J, Corral O, Roca V, Picazo JJ. Bacteremia by *Staphylococcus aureus*: analysis of 311 episodes. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999; 17: 56–64

- ⁴⁶ Khatib R, Johnson LB, Fakhri MG et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 7–14
- ⁴⁷ Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicaemia in burns. *Burns* 1999; 25: 640–644
- ⁴⁸ Faville RJ, Zaske DE, Kaplan EL et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. Combined therapy with vancomycin and rifampicin. *JAMA* 1978; 240: 1963–1965
- ⁴⁹ Tan TQ, Mason EO, Ou CN, Kaplan SL. Use of intravenous rifampicin in neonates with persistent staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2401–2406
- ⁵⁰ Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampicin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 674–680
- ⁵¹ Linde H, Lehn M. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) Therapie und Hygienemaßnahmen. *DMW* 2005; 130: 586–588
- ⁵² 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: 1789–1797
- ⁵³ Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865–869
- ⁵⁴ Jeu L, Fung HB. Daptomycin: A cyclic lipopeptide antimicrobial agent. *Clin Ther* 2004; 26: 1728–1757
- ⁵⁵ Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: Retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 347–352
- ⁵⁶ Clarke SR, Brummel KJ, Horsburgh MJ et al. Identification of in vivo expressed antigens of *Staphylococcus aureus* and their use in vaccinations for protection against nasal carriage. *Am J Infect Dis* 2006; 193: 1098–1108