Staphylokokken – heute ein Problem?

O. Janata

Krankenhaushygiene, Donauspital im SMZ-Ost, Wien

(Leiter: OA Dr. O. Janata)

Zusammenfassung

Vor mehr als 120 Jahren wurden Staphylokokken erstmals als hauptsächliche Verursacher eitriger Infektionen beschrieben. Seither sind diese Erreger, insbesondere deren invasive Variante - Staphylococcus aureus - untrennbar mit der Entwicklung der modernen Medizin verbunden. Staphylokokken stehen gleichermaßen für den Beginn der Penicillin-Ära und der Resistenzproblematik. Nosokomiale Ausbrüche von S. aureus-Septikämien waren vor etwa 50 Jahren Anstoß zur Gründung der Krankenhaushygiene. Seit der Erstbeschreibung klinischer S. aureus-Isolate mit Vancomycin-Resistenz müssen wir davon ausgehen, dass sich dieser Erreger offensichtlich gegen jedes Antiinfektivum behauptet. Während der Erregerresistenz gegen Vancomycin derzeit wenig Bedeutung zukommt, gibt das Aufkommen einer neuen S. aureus-Variante, eines community-acquired Methicillin-resistenten Stammes, eher Anlass zu Sorge. Die im Titel gestellte Frage muss daher leider mit "Staphylokokken – heute immer noch ein Problem!" beantwortet werden.

1880

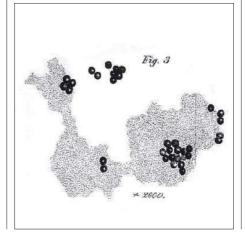
Am 9. April 1880 hielt Sir Alexander Ogston, ein damals 36-jähriger schottischer Chirurg mit viel Erfahrung in der Kriegschirurgie, auf dem 9. Deutschen Chirurgen-Kongress in Berlin einen Vortrag "Ueber Abscesse" – in exzellentem Deutsch, wie in den Büchern angemerkt wird. In diesem Vortrag und der anschließenden, ebenfalls in deutscher Sprache verfassten Publikation, wurde zum ersten Mal

der Zusammenhang von so genannten *Micrococcen* und dem Auftreten eitriger Infektionen dargestellt. Sir Ogston demonstrierte, dass man durch Erreger, die aus Wunden von Patienten gewonnen wurden, tierexperimentell Abszesse erzeugen konnte, und erfüllte damit die Koch'schen Postulate für ein infektiöses Agens. Er zeigte aber auch, dass man mit Antiseptik nach Lister das Wachstum dieser Erreger in Wunden verhindern konnte, womit der Beweis für die Wirksamkeit dieser Maßnahme erbracht war.

Mit folgenden 4 Feststellungen endet der Vortrag:

- 1. *Micrococcen* sind die häufigsten Erreger akuter Abszesse.
- 2. Das Auftreten einer akuten Eiterung ist unabhängig von der Lokalisation eng an die Anwesenheit von *Micrococcen* gebunden.
- 3. *Micrococcen* können Blutvergiftungen verursachen.
- 4. Von der Konstitution des Betroffenen hängt ab, wie eine Vergiftung durch *Micrococcen* verläuft.

Abbildung 1: Staphylokokken – Abbildung aus der Originalarbeit von A. Ogston [1]



Wie bahnbrechend diese Erkenntnisse für die wissenschaftliche Gemeinschaft damals waren, illustriert am besten der Umstand, dass Lister selbst diese Daten mit Skepsis kritisierte. Über Sir Ogston wurde von den Editoren des British Medical Journal sogar ein Publikationsverbot verhängt. In einer abschließenden Arbeit zu diesem Thema, die Ogston unter dem Titel "Micrococcus poisoning" 1882 veröffentlichte, bezeichnete er die Erreger wegen ihrer Traubenform im Mikroskop als Staphylokokken (Abbildung 1).

1912

Dem Mikrobiologen Anton J.F. Rosenbach gelang es bereits 1884 die soeben beschriebenen Staphylokokken in aureus- und albus-Stämme zu differenzieren (Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten 1884). In den folgenden Jahren macht S. aureus als Krankheitserreger unter einer Vielzahl von Synonymen Karriere: Aureococcus, S. pyogenes aureus, S. pyogenes citreus (?), Micrococcus aureus, Traubenkokkus, Eiterkokkus u.a.m. (Abbildung 2). Im Band X der Lehmann'schen Medizinischen Handatlanten findet sich 1912 folgende Beschreibung des Erregers *Micrococcus pyogenes* (Rosenbach):

- Lebensdauer: Fälle, in denen sich *M. pyogenes* nach sehr langen Zeiträumen (10-35 Jahren) lebend im Organismus gefunden hat, scheinen eine sehr lange Lebensdauer zu beweisen.
- Widerstandsfähigkeit: 56 100 Tage im getrocknetem Eiter lebensfähig, an Seidenfäden angetrocknet 3 - 6 Monate, im trockenen Staube lebensfähig

Abbildung 2: Staphylokokken-Eiter: Gram-Färbung [2]



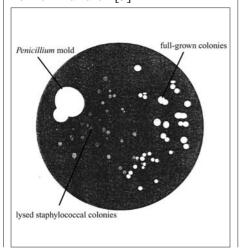
und übertragbar (!). Der Erreger wird in trockener Hitze bei 80°C erst in 1 Stunde getötet und ist im Eis 66 Tage lebensfähig.

Diese Robustheit und der Umstand, dass Staphylokokken Teil der physiologischen Flora sind, machen die Erreger zu perfekten Spitalskeimen.

1946

Unter dem Titel "Penicillin – Its Practical Application" erschien im selben Jahr eine Zusammenfassung des damaligen Wissensstandes und erster Erfahrungsberichte über dieses neue Therapeutikum. In diesem von Sir Alexander Fleming herausgegebenen

Abbildung 3: Wirkung von *P. notatum* auf das Wachstum von Staphylokokken-Kulturen [3]

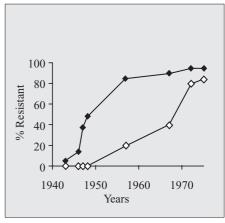


Buch finden sich historische Skurrilitäten wie der Penicillin-Nasenspray zur Behandlung der akuten Rhinitis oder das Penicillin-Verneblerzelt zur Heimtherapie, für die damals ja noch keine orale Darreichungsform zur Verfügung stand. Es beinhaltet aber vor allem die sehr bekannte Darstellung der durch Penicillinum notatum kontaminierten Staphylokokken-Kulturplatte aus seinem Labor (Abbildung 3). Diese zufällige Beobachtung und die richtige Schlussfolgerung, das zugrunde liegende "chemotherapeutische Wirkprinzip" zu erforschen, zählt zu den großen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts und bedeutet 1929 den Beginn der Penicillin-Ära.

Im klinischen Teil dieser Publikation wird über den Einsatz von Penicillin bei einer Reihe von bakteriellen Infekten – in Summe etwa 400 dokumentierte Anwendungen weltweit – berichtet, darunter auch vielen Staphylokokken-Erkrankungen wie Osteomyelitis, Arthritis oder Wundinfektionen. Zur Behandlung von *S. aureus*-Abszessen der Haut oder Weichteile wurden damals typischerweise 20.000 bis 60.000 IE Penicillin 3-stündlich über 5-7 Tage verabreicht.

Dass man Penicillin nicht als Cure-all-Medikament ansehen könne, bemerkte Fleming zwar schon im Vorwort dieses Buches. Es ist aber fast eine Ironie des Schicksals, dass es wieder Staphylokokken waren, die als erste Erregergruppe in nennenswerter Weise Resistenzmechanismen als Reaktion auf die neue "Wunderdroge" Penicillin entwickelten. Das Prinzip der Zerstörung des Penicillins durch Penicillinasen, wie diese Enzyme damals genannt wurden, wird in dem genannten Buch bereits detailliert beschrieben. Wenig später breiteten sich Penicillin-resistente Staphylokoken zuerst in den Spitälern und mit etwas Verzögerung dann auch in der Allgemeinbevölkerung aus (Abbildung 4).

Abbildung 4: Ausbreitung Penicillinresistenter *Staphylococcus aureus*-Isolate in (■) und außerhalb (□) der Spitäler [4]



Die folgenden Jahre waren gekennzeichnet durch ein Wechselspiel aus der Entdeckung neuer antiinfektiver Substanzgruppen und der Entwicklung neuer Resistenzmechanismen auf Seiten der Erreger (Tabelle 1). Zu den bekanntesten Resistenzmechanismen, die sich Staphylokokken damals aneigneten, gehört auch heute noch die Makrolid-Lincosamin-Streptogramin-Resistenz und die so genannte Methicillin-Resistenz, durch die die große Gruppe der Betalaktame auf einen Schlag unwirksam gemacht wurde.

Vancomycin war bis 2002 das einzige Antiinfektivum mit verlässlicher Wirksamkeit gegen Staphylokokken. In diesem Jahr wurde der erste Erkrankungsfall durch einen MRSA berichtet, der sich eine Resistenz gegen Vancomycin durch die Aneignung genetischen Materials von Enterokokken erworben hatte. Heute verfügen wir über eine breite Palette gut wirksamer und auch leidlich verträglicher Staphylokokken-Therapeutika (Tabelle 1). Die Fähigkeit der Erreger, Resistenzmechanismen zu kombinieren, und der Umstand, vermutlich nie über ein 100% wirksames Therapeutikum zu verfügen, zwingt uns, dieser Problematik auch weiterhin unsere Aufmerksamkeit zu schenken.

Tabelle 1: Chronologie der S. aureus-Resistenzen gegen diverse Substanzgruppen

Jahr	Resistenz gegen				
1944	Penicillin G	1958	Novobiocin	1985	Quinolone
1951	Streptomycin	1961	Methicillin	1987	Rifampicin
1952	Tetracycline	1962	Pristinamycin	2001	Linezolid
1954	Erythromycin	1981	Trimethoprim	2002	Vancomycin
1956	Chloramphenicol				

1955

Mitte der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts kommt es, beginnend in Australien, später aber weltweit, zu Ausbrüchen nosokomialer S. aureus-Infektionen. Woher die damals dominanten Phagentypen 80/81, auch epidemische Staphylokokken genannt, tatsächlich kamen, wurde nie geklärt. Typisch für diese Erreger war die hohe Rate an Carriern unter Patienten und Personal und die Invasivität der Erreger. Nicht weniger als ein Drittel der kolonisierten Patienten erkrankten unter dem Bild einer Sepsis, aus den Spitälern wurde über Sepsis-Epidemien berichtet. Aber auch Ärzte und Pflegepersonen erkrankten, unter anderem an schweren Hautinfektionen. Zudem kam es in diesen Jahren zu Ausbrüchen von invasiven S. aureus-Enterokolitiden, begünstigt durch das damals häufig verwendete Oxytetracyclin. Warum diese S. aureus-Pandemie 10 Jahre später ebenso plötzlich zu Ende war, wie sie begonnen hatte, konnte ebenfalls nie geklärt werden.

Als Reaktion auf diese nosokomialen Staphylokokken-Epidemien begannen Anfang der 60er Jahre einzelne Spitäler eigene Infektüberwachungsprogramme zu organisieren. In den Vereinigten Staaten wurde ein Communicable Disease Center gegründet, das heute noch als Center of Disease Control and Prevention (CDC) tätig ist. Da sich die ersten Formen einer

Krankenhaushygiene rasch bewährten, wurde mit diesen Aufgaben speziell geschultes Personal beauftragt. Die ersten Kurse für Hygienefachkräfte wurden vom CDC 1968 angeboten. Im Auftrag dieser Institution wurde dann auch die bekannte SENIC-Studie zur Effizienz der Krankenhaushygiene durchgeführt, die heute noch als wissenschaftliche Grundlage der Krankenhaushygiene gilt (Haley RW Hospital The Efficacy of Infection Surveillance and Control Programs, 1985). In diesen Jahren wurde eine Vielzahl bahnbrechender Arbeiten zum Vorkommen, der Übertragbarkeit und der Virulenz von Staphylokokken publiziert. Letztlich begann sich damals auch das Prinzip der perioperativen Antibiotikagabe zur Verhütung postoperativer Wundinfektionen durchzusetzen, als deren häufigster Erreger auch wieder S. aureus zu nennen ist.

1985

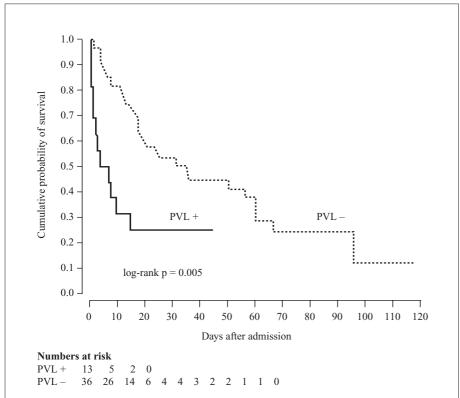
Um diese Zeit begannen sich *S. aure-us*-Isolate mit Methicillin-Resistenz (MRSA), die schon seit den 60er Jahren punktuell beobachtet worden waren, weltweit in allen Spitälern auszubreiten. MRSA wird zu einem Synonym für moderne Spitzenmedizin und Langlebigkeit, aber auch Multimorbidität, Antibiotikamissbrauch und Hygienemängel. In diesem Jahr ermöglichte mir Univ.-Prof. DDr. Karl-Hermann Spitzy, Leiter der da-

maligen Universitätsklinik für Chemotherapie am Allgemeinen Krankenhaus Wien, die Ausbildung zum Internisten zu beginnen. In guter Erinnerung geblieben sind mir seine Ermahnungen, in der Differenzialdiagnose diverser febriler Zustandsbilder ja nicht auf Staphylokokken als deren mögliche Verursacher zu vergessen. 10 Jahre später musste ich, als Hygienebeauftragter Arzt des Donauspitals, das Aufkommen der ersten MRSA-Isolate auch in "meinem" Spital beobachten. Statistisch gesehen ist heute das Hygieneteam jeden 2.-3. Arbeitstag mit einem Patienten konfrontiert, bei dem ein derartiger Erreger neu diagnostiziert wird.

1999

Noch vor der Jahrtausendwende erregte ein neuer S. aureus-Stamm das Interesse, und diesmal nicht nur jenes der medizinischen Gemeinschaft. Ein community-acquired-MRSA (c-MRSA) breitete sich weltweit aus. Diese Erreger lassen sich genetisch durch das Staphylococcal-Cassette-Chromosome mec IV (SCC mec IV) und das bei diesen Erregern fast obligate Vorkommen eines Panton-Valentin-Leukocidin (PVL) eindeutig von den bis dahin typischen Spitals-MRSA (h-MRSA) abgrenzen. Zu den weiteren Besonderheiten der c-MRSA gehört eine im Vergleich zu den h-MRSA größere Fitness, die sich in einer leichten Übertragbarkeit

Abbildung 5: Überleben von Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Pneumonie entsprechend PVL-Genotyp [5]



und einer höheren Virulenz bemerkbar macht. Zu den für diese Erreger typischen Krankheitsbildern gehören Haut- und Weichteilinfektionen, Infekte im HNO-Bereich und schwere, rasch fortschreitende, hämorrhagisch-nekrotisierende Pneumonien. Die Sterblichkeit der Erkrankten ist erheblich, wobei das erwähnte PV-Leukocidin eine gewichtige Rolle spielen dürfte. Vergleicht man nämlich Patienten mit S. aureus-Pneumonien in Hinblick auf den PVL-Status der Erreger, so findet man bei Erkrankten mit PVL-positiven Isolaten, meist c-MRSA, typischerweise eine raschere Progression und eine höhere Sterblichkeit (Abbildung 5).

Zu dieser Studie zu erwähnen wäre der Umstand, dass die Patienten mit PVL-positivem *S. aureus* im Schnitt 14,8 Jahre alt waren (!), während der Altersschnitt der Vergleichsgruppe bei etwa 70 Jahren lag. Im Gegensatz zu den h-MRSA, von denen chronisch Kranke, multimorbide Patienten und Langzeit-Hospitalisierte bedroht sind,

hat sich c-MRSA, wie auch der Name sagt, primär außerhalb der Spitäler verbreitet. Betroffen waren anfangs hauptsächlich Kinder vor dem 10. Lebensjahr, die mehrheitlich nie im Spital waren und keine Antibiotika eingenommen hatten. c-MRSA-Ausbrüche z.B. in Gefängnissen, Kaser-

nen, Sportvereinen, Übertragung in der Familie, bei Sportwettkämpfen und durch sexuellen Kontakt, aber auch Erkrankungen bei Haustieren u.ä.m. gehören zu den epidemiologischen Besonderheiten dieser Erreger. Die gegen h-MRSA recht wirksamen Maßnahmen der Krankenhaushygiene sind in dieser Situation sicher unpassend. Wie sich diese Situation weiterentwickelt, ist zur Zeit sicherlich eine der spannendsten Fragen zum Thema Staphylokokken.

2005

Die Auswertung der eigenen Daten zeigt eine stete Zunahme von Patienten mit positiver S. aureus-Kultur in den letzten Jahren (Abbildung 6). Deutlich zu erkennen ist in unserer Statistik, dass diese Steigerung nicht auf eine Zunahme von MRSA, sondern auf empfindliche Staphylokokken (MSSA) zurückzuführen ist. Im Jahr 2004 waren es insgesamt 1.450 Patienten des Donauspitals oder 3 von 100 aufgenommenen Patienten, bei denen S. aureus in einer beliebigen bakteriologischen Probe nachgewiesen wurde. Der Anteil Methicillinresistenter Erreger (MRSA) schwankt bei S. aureus zwischen 5-10% und

Abbildung 6: Patienten mit *S. aureus*-Nachweis/10.000 Belagstage (Donauspital, Wien)

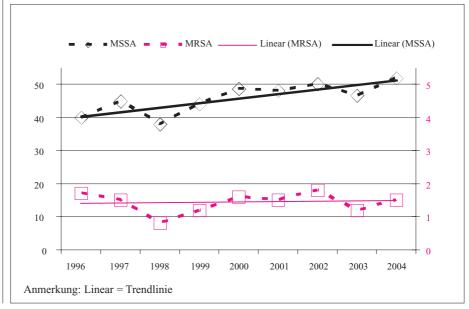
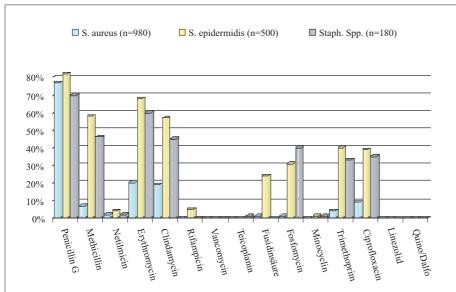


Abbildung 7: Aktuelle *In vitro*-Resistenzen bei Staphylokokken (Donauspital, 2005)



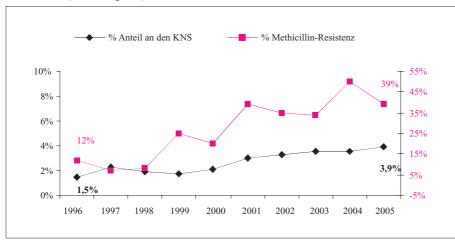
bei den Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) zwischen 20 - 30%.

In Abbildung 7 ist die aktuelle Resistenzsituation bei Staphylokokken in unserem Schwerpunktkrankenhaus dargestellt. Obwohl 70-80% dieser Erreger resistent gegen Penicillin getestet wurden und die Hälfte der Koagulase-negativen Staphylokokken auch Methicillin-resistent sind, verfügen wir heute über eine breite Palette an wirksamen Staphylokokken-Therapeutika. Rifampicin, Minocyclin, auch die seit Jahren gerne verwendete Fusidinsäure sowie Fosfomycin bieten selbst bei MRSA eine ähnlich

sichere Wirkung wie Glykopeptide oder Oxazolidinone. Grund zu Übermut gibt es nicht, da sich diese Situation jederzeit ändern kann.

In der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken ist *S. epidermidis* mit einem Anteil von 80-90% aller Erstisolate der dominierende Keim. Es fällt aber auf, dass potenziell pathogene KNS-Arten wie *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus* oder *S. lugdunensis* ihren Anteil in den letzten Jahren fast verdoppelt haben (Abbildung 8). *S. saprophyticus* verursacht zwar typischerweise nur Harnwegsinfektionen, die anderen

Abbildung 8: Potenziell pathogene Koagulase-negative Staphylokoken (s. Text): Anteil an den KNS-Erstisolaten und die Häufigkeit einer Methicillin-Resistenz (Donauspital)



Erreger können aber, im Gegensatz zu *S. epidermidis*, auch in Abwesenheit von Implantaten oder Immunsuppression schwere Organinfektionen, unter anderem auch Endokarditiden, verursachen. Trotz insgesamt niedriger Fallzahlen ist der Anstieg der Methicillin-Resistenz in dieser Gruppe von ca. 10% in den Jahren 1996 - 1998 auf aktuelle 40 - 50% eindrucksvoll.

Schluss

Staphylokokken sind eine faszinierende Erregergruppe. Ihr Armentarium an Virulenzfaktoren und Resistenzmechanismen macht sie zu den wichtigsten Erregern von Infektionskrankheiten. *S. aureus* sticht durch seine Pluripotenz besonders hervor. In seiner Zeitschrift "Antibiotika in der Praxis" schwärmt E. Lang (Wien 1984) unter dem Titel "*Staphylococcus aureus*, ein Erreger von zeitloser Bedeutung":

"Staph. aureus ist von der Natur wundervoll ausgerüstet worden, um überall rasch anzuwachsen, die Barrieren seines jeweiligen Wirtes an winzigen Verletzungsstellen zu durchdringen und deren Abwehrmechanismen zu überlisten. (...) Staph. aureus ist nach wie vor einer der wichtigsten bakteriellen Krankheitserreger und offenbart immer wieder neue pathogene Mechanismen. Dieser Erreger findet laufend Möglichkeiten (...), auch neu entwickelten Chemotherapeutika zu entgehen." Die Bedeutung dieser Erreger wird in den nächsten Jahren sicher weiter zunehmen.

Dem Jubilar – ad multos annos.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

OA Dr. Oskar Janata Krankenhaushygiene, Donauspital im SMZ-Ost A-1220 Wien, Langobardenstraße 122

E-Mail: oskar.janata@wienkav.at