Multiresistente Keime (MRSA, MRGN, VRE) und Clostridium difficile in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation

Neurol Rehabil 2016; 22(3): 251–254

© Hippocampus Verlag 2016

DOI 10.14624/NR150816.007

J. D. Rollnik

Zusammenfassung

Problemkeime stellen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation eine erhebliche Herausforderung dar. Bei Besiedelungen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen (MRGN) sind vergleichbare Aufnahmeprävalenzen wie bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) von mehr als 10 % auch in multizentrischen Untersuchungen dokumentiert. Sowohl die Kolonisation mit MRSA wie auch MRGN betrifft v.a. Risikopatienten, die – oft intensivmedizinisch im Akutkrankenhaus vorbehandelt – mit einer hohen Morbiditätslast und einem niedrigen funktionellen Status in der Frührehabilitation aufgenommen werden, sodass das Outcome dieser Patienten signifikant schlechter ist. Damit stellt die Besiedelung mit diesen multiresistenten Erregern (MRE) einen Indikator für ein geringeres Rehabilitationspotenzial dar. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) zeigen noch eine niedrige Aufnahmeprävalenz. Problematischer sind Infektionen mit toxinbildenden Clostridium difficile-Stämmen, die eine Antibiotika-assoziierte Diarrhöe (CDAD) auslösen. Dabei wurden Inzidenzraten von mehr als 10 % berichtet (über die gesamte Verweildauer in der Frührehabilitation). Eine Erhöhung der Vergütung von Frührehabilitanden, v.a. mit MRE-Besiedelung, im DRG-System wäre wünschenswert.

Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo) der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf gGmbH, Assoziiertes Institut der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Schlüsselwörter: Frührehabilitation, MRSA, MRGN, VRE, C. difficile

Einleitung

Ohne Zweifel gehören multiresistente Erreger heute zu den größten Herausforderungen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation, in hygienischer wie auch ökonomischer Hinsicht [19]. Da es sich bei der Frührehabilitation um eine Krankenhausbehandlung handelt [17] und viele Patienten in Risikobereichen, z.B. Weaningstationen [13], behandelt werden, ergibt sich oft eine Isolierungspflicht. Zudem akkumulieren naturgemäß in Frührehabilitationseinrichtungen Patienten, die bereits im Akutkrankenhaus einen längeren intensivmedizinischen Aufenthalt hinter sich gebracht haben, sodass die Aufnahmeprävalenz von Problemkeimbesiedelten deutlich höher als in einem normalen Akutkrankenhaus ist [19].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den am häufigsten in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation vorkommenden Problemkeimen, d.h. den multiresistenten Erregern und Clostridium difficile.

1. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

MRSA-Stämme sind bereits seit Jahrzehnten als Problemkeime in der Rehabilitation bekannt. In einer Studie

aus dem Jahr 1982 wurde von einer MRSA-Prävalenz von 0,4 % in einer US-amerikanischen Rehabilitationsklinik berichtet, die Neurologie war davon allerdings nicht betroffen [1]. Um die Jahrtausendwende waren mit 4,8 % [6] bzw. 9,8 % [10] bereits wesentlich höhere MRSA-Prävalenzen in geriatrischen Rehabilitationseinrichtungen zu beklagen. Aus der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation gibt es bislang nur wenige epidemiologische Daten. In Niedersachsen wurden multizentrisch MRSA-Besiedelungsraten von durchschnittlich 14,5 % berichtet [23]. In einer monozentrischen Arbeit konnte über einen Zehnjahreszeitraum (2004–2013) eine mittlere MRSA-Aufnahmeprävalenz von 11,4 % ermittelt werden [19]. Dabei nahmen die Prävalenzen nach einem Maximum im Jahr 2005 (19,0 %) bis zu einem Nadir 2011 (5,7 %) zunächst ab, um dann wieder anzusteigen (2013: 12,0 %) [19]. In einer multizentrischen Erhebung deutscher Frührehabilitationseinrichtungen im Jahr 2014 fand sich bei Aufnahme eine MRSA-Besiedelung von 7,0 % und bei Entlassung von 7,8 % der Fälle [16].

In Deutschland werden Patienten mit einer MRSA-Kolonisation im Nasen-Rachen-Raum bzw. in den Atemwegen im Krankenhausbereich üblicherweise isoliert [8]. Hinsichtlich einer Isolierung bestehen aber durchaus ethische Bedenken [9, 15], zumal befürchtet wird, dass

Multidrug-resistant bacteria (MRSA, ESBL, VRE) and *Clostridium difficile* in early neurological and neurosurgical rehabilitation

J. D. Rollnik

Abstract

Multidrug-resistant bacteria are challenging in early neurological and neurosurgical rehabilitation. Prevalence on admission of extended spectrum β -lactamase producing (ESBL) Gram negative bacteria is as high (more than 10 %) as it is with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization. MRSA and ESBL are frequent among intensive care patients entering early rehabilitation. These patients are suffering from severe morbidity, low functional status and worse outcome. Thus, colonization with multidrug resistant bacteria may indicate markedly reduced rehabilitation potential. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) is not very common, but infections with enterotoxin-producing *Clostridium difficile* are an emerging threat (e.g. *Clostridium difficile* associated diarrhea; CDAD). CDAD incidence during early rehabilitation may rise up to more than 10 %. A better recompense in the DRG system for early neurological rehabilitation patients colonized with multi-drug resistant bacteria is required.

Keywords: early neurological and neurosurgical rehabilitation, MRSA, ESBL, VRE, *C. difficile*

Neurol Rehabil 2016; 22(3): 251–254
© Hippocampus Verlag 2016

die Patienten ein schlechteres Outcome aufgrund einer Einschränkung der rehabilitativen Behandlung erleiden könnten [19]. Diese Annahme konnte in einer monozentrischen Studie erfreulicherweise nicht bestätigt werden [20]. Zwar hatten die besiedelten und isolierten Patienten ein signifikant schlechteres Outcome (gemessen mit dem Barthel-Index), eine längere Verweildauer und ein etwas geringeres tägliches Therapievolumen als MRSA-freie Patienten, die Unterschiede waren jedoch durch eine schwerere Morbidität und einen schlechteren funktionellen Status zu Beginn der Rehabilitation erklärbar [20]. Somit liegen Hinweise darauf vor, dass die MRSA-Kolonisation bei Aufnahme in der Frührehabilitation per se ein Marker für besonders schwer erkrankte und betroffene Patienten mit geringerem Rehabilitationspotenzial sein könnte [20]. Dies verwundert nicht, denn die Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung (u.a. intensivmedizinische Behandlung, Antibiotikabehandlung) sind bei diesen Patienten schon im vorbehandelnden Akutkrankenhaus erfüllt, und mit dieser Morbiditätslast werden sie in die Frührehabilitation verlegt [19].

Neben der Isolierung sind weitere Maßnahmen im Umgang mit MRSA die hygienische Händedesinfektion zur Prophylaxe einer Transmission [5], Screeninguntersuchungen (v. a. Nasen-Rachen-Abstriche) bei der Aufnahme und der Versuch der Eradikation (bei nasaler Besiedelung mit Mupirocin-Nasensalbe) [8].

2. Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Die in der internationalen Literatur verbreitete Nomenklatur der Extended-Spectrum- β -Lactamase-bildenden (ESBL) Erreger ist in Deutschland zugunsten der MRGN-

Terminologie verlassen worden (Tab. 1) [7]. Bei einer Carbapenem-Resistenz spricht man von 4MRGN [7], diese Keime sind als besonders gefährlich zu betrachten. Während in der ersten Dekade des neuen Jahrtausends bei MRSA-Prävalenzen sogar Rückgänge zu verzeichnen waren (s. o.), sind MRGN auf dem Vormarsch. 2009 waren in einem geriatrischen Rehabilitations- und Pflegeheimklientel (USA) multiresistente gramnegative Keime mit einer Rate von 10,8 % (der klinischen Kulturen) bereits häufiger als die grampositiven Vertreter anzutreffen [12]. In einer niedersächsischen neurologischen Frührehabilitationseinrichtung lag die MRGN-Prävalenz bei 11,7 % (3MRGN) bzw. 2,3 % (4MRGN) [22]. In einer anderen monozentrischen Untersuchung war die mittlere 10-Jahres-Prävalenz vergleichbar mit 9,5 % (3MRGN) bzw. 2,2 % (4MRGN), dabei waren multiresistente Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli*) die am häufigsten vertretenen Stämme [19]. Multizentrische Daten des Jahres 2014 aus der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation reproduzierten diese Ergebnisse mit einer Aufnahmeprävalenz von 9,3 % (3MRGN) bzw. 3,3 % (4MRGN) [16]. Damit kann als gesichert angesehen werden, dass sich aktuell in der Frührehabilitation die MRGN- auf dem Niveau der MRSA-Aufnahmeprävalenzen befinden. Dies ist v. a. deshalb so bedrohlich, weil MRGN über eine höhere Pathogenität als MRSA verfügen und Infektionen mit einer höheren Letalität und höheren Behandlungskosten verbunden sind [3, 4, 14]. Zudem gibt es derzeit keine wirkungsvolle Eradikationsstrategie für MRGN [7], sodass viele mit diesen Problemkeimen kolonisierte Frührehabilitanden über die gesamte Behandlungsdauer isoliert bleiben müssen.

Damit stellt sich wie bei MRSA-besiedelten Patienten die Frage nach einer durch die Isolierung bedingten Verschlechterung des rehabilitativen Outcomes. Hierzu liegt eine aktuelle Studie vor [21], die wie bei MRSA-besiedelten Frührehabilitanden [20] ein schlechteres Outcome (niedrigerer Barthel-Index, mehr Entlassungen in Pflegeeinrichtungen) der Patienten bestätigte. Aber auch in dieser Untersuchung zeigte sich, dass das schlechtere Behandlungsergebnis im Wesentlichen auf eine höhere Morbidität und einen schlechteren funktionellen Status bei Aufnahme zurückzuführen war [21]. Das mittlere tägliche Therapievolumen unterschied sich zwischen MRGN-besiedelten und -freien Frührehabilitanden nicht signifikant [21]. Damit scheint auch die MRGN-Kolonisation – vergleichbar mit einer MRSA-Besiedelung – eine Indikatorfunktion für ein reduziertes Rehabilitationspotenzial zu haben.

3. *Clostridium difficile*

Clostridium difficile-Stämme gehören per se nicht in die Gruppe multiresistenter Erreger (MRE), die Enterotoxin-bildenden Stämme sind aber aufgrund der durch

Tab. 1: Einteilung der gramnegativen Stäbchen mit besonderem Resistenzverhalten gemäß KRINKO-Empfehlung [7]: 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen), 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen), R (resistent), S (sensibel)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN	4MRGN	3MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/oder Ceftriaxon	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

sie hervorgerufenen *C. difficile*-assoziierten Diarrhöe (CDAD) ein medizinisches und hygienisches Problem in der Rehabilitation [18]. Eine aktuelle multizentrische Studie zeigte eine Aufnahmeprävalenz der CDAD von 2,2% in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation [16]. Die Inzidenzrate (über die Gesamtdauer der Frührehabilitation) in einer monozentrischen Untersuchung lag bei immerhin 6,3% im 10-Jahres-Mittel, wobei sich in den letzten Jahren eine deutliche Steigerung auf über 10% feststellen ließ [18].

Eine Einzelisolierung von CDAD-Patienten wird nur bei massiven und unkontrollierbaren Durchfällen empfohlen [2]. Da es sich bei *C. difficile* um einen Sporenbildner handelt, müssen sich Betroffene und das Personal nach der hygienischen Händedesinfektion zusätzlich noch die Hände waschen [2]. In der klinischen Praxis spricht die CDAD auf das in den Leitlinien empfohlene Metronidazol und auch Vancomycin [2] oft nicht ausreichend an, sodass längere Isolierungsmaßnahmen erforderlich werden. Mit Fidaxomicin steht bei CDAD ein neues – allerdings sehr teures – Antibiotikum zur Verfügung, als Ultima Ratio gelten Stuhltransplantationen [24].

4. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Wie MRSA und *C. difficile* sind auch Enterokokken grampositive Problemkeime. Während in einer monozentrischen Untersuchung über 10 Jahre eine mittlere VRE-Aufnahmeprävalenz von nur 0,1% zu verzeichnen war [19], legen multizentrische Daten doch wesentlich höhere Prävalenzen mit immerhin 2,8% bei Aufnahme in der Frührehabilitation nahe [16]. Ein Grund für die stark divergierenden epidemiologischen Daten könnten – neben regionalen Besonderheiten – unterschiedliche Screeningstrategien sein.

Wie auch bei MRGN ist der Darmtrakt Reservoir für Enterokokken und eine Sanierung damit aussichtslos [11]. Da VRE jedoch nur eine geringe Pathogenität aufweisen, werden Isolierungsmaßnahmen kritisch diskutiert, Maßnahmen der Standardhygiene (Hände- und Flächendesinfektion) sind hingegen zu empfehlen [11].

Diskussion

Die Einrichtungen der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (BAR-Phase B) sind Leidtragende einer zunehmenden Verbreitung von Problemkeimen in Akutkrankenhäusern und der Community insgesamt, denn Risikopatienten, die z. B. mit MRSA besiedelt sein könnten, akkumulieren in diesen Einrichtungen. Es zeigen sich Aufnahmeprävalenzen, die mit 7% für MRSA und fast 13% für MRGN deutschlandweit [16] deutlich über dem Niveau »normaler« Krankenhäuser sind. So liegen die MRSA-Prävalenzen in Akutkrankenhäusern i. d. R. unter 5% [8].

Besonders bedrohlich ist die Zunahme der Kolonisationen mit resistenten gramnegativen Erregern (MRGN) bei Aufnahme in der Frührehabilitation, denn MRGN können eine höhere Pathogenität aufweisen als MRSA [3, 4, 14].

Die Besiedelung mit MRSA oder MRGN ist als Prädiktor für ein schlechteres Outcome zu werten [20, 21]. Damit führt die Kolonisation mit einem multiresistenten Erreger nicht nur zu höheren Kosten [19, 4] und – durch die mit ihr verbundene Morbidität – zu einer deutlich längeren Verweildauer in der Frührehabilitation [20, 21], sondern sie zeigt auch ein geringeres Rehabilitationspotenzial an.

Den höheren Kosten steht im DRG-System aber derzeit kein höherer Erlös entgegen [19], sodass Frührehabilitationseinrichtungen mit dieser ökonomischen Herausforderung alleingelassen werden. Es wäre wünschenswert, dass Patienten mit multiresistenten Keimen auch in der Frührehabilitation besser vergütet werden.

Neben MRSA und MRGN stellen auch Infektionen mit *C. difficile* (CDAD) und Besiedelungen mit VRE ein hygienisches Problem dar. Während die VRE-Prävalenzen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation noch im niedrigen einstelligen Prozentbereich liegen [16], scheint die CDAD-Inzidenz in den letzten Jahren zuzunehmen [18]. Während in einer monozentrischen Studie Inzidenzraten von im Mittel ca. 6% (im Gesamtverlauf der frührehabilitativen Behandlung) beschrieben wurden [18], lag in einer multizentrischen Erhebung die

Aufnahmeprävalenz bei nur etwa 2% [16]. Dies deutet darauf hin, dass viele Patienten erst im Verlauf der Frührehabilitation eine CDAD entwickeln, was durch Antibiotikatherapien während des Aufenthaltes erklärbar wäre.

Literatur

1. Aeilts GD, Sapico FL, Canawath HN, Malik GM, Montgomerie JZ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a rehabilitation facility. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 218–223.
2. Arbeitskreis »Krankenhaus- und Praxishygiene« der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von *Clostridium difficile*. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/040, 2006: 1–4.
3. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 925–934.
4. Daxboeck F, Budic T, Assadian O, Reich M, Koller W. Economic burden associated with multi-resistant Gram-negative organisms compared with that for MRSA in a university teaching hospital. *J Hosp Infect* 2006; 62: 214–218.
5. Girou E, Legrand P, Soing-Altrach S, Lemire A, Poulain C, Allaire A, Tkoub-Scheirlinck L, Chai SH, Dupeyron C, Loche CM. Association between hand hygiene compliance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in a French rehabilitation hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1128–1130.
6. Heudorf U, Bremer V, Heuck D. MRSA-Besiedelung bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen sowie bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik in Frankfurt am Main, 1999. *Gesundheitswesen* 2001; 63: 447–454.
7. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl* 2014; 57: 696–732.
8. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1311–1354.
9. Minary-Dohen P, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in rehabilitation and chronic-care-facilities: what is the best strategy? *BMC Geriatr* 2003; 3: 5.
10. Morrison L, Stolerek I. Does MRSA affect patient outcomes in the elderly? A retrospective pilot study. *J Hosp Infect* 2000; 45: 169–171.
11. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Kontrolle von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Krankenhaus: Epidemiologischer Hintergrund und klinische Relevanz. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 725–731.
12. O'Fallon E, Pop-Vicas A, D'Agata E. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative organisms in long-term care facilities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 138–141.
13. Oehmichen F, Ketter G, Mertl-Rötzer M, Platz T, Puschen-dorf W, Rollnik JD, Schaupp M, Pohl M. Beatmungsentwöhnung in neurologischen Weaningzentren. Eine Bestandsaufnahme der AG Neurologische Frührehabilitation. *Nervenarzt* 2012; 83: 1300–1307.
14. Pacio GA, Visintainer P, Maguire G, Wormser GP, Raffalli J, Montecalvo MA. Natural history of colonization with vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and resistant gram-negative bacilli among long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 246–250.
15. Pike JH, McLean D. Ethical concerns in isolating patients with MRSA on the rehabilitation ward. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1028–1030.
16. Pohl M, Bertram M, Bucka C, Hartwich M, Jöbges M, Ketter G, Leineweber B, Mertl-Rötzer M, Platz T, Rollnik JD, Scheidtmann K, Thomas R, von Rosen F, Wallesch C, Woldag H, Peschel P, Mehrholz J. Rehabilitationsverlauf von Patienten in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation: Ergebnisse einer multizentrischen Erfassung im Jahr 2014 in Deutschland. *Nervenarzt* 2016; 87(6): 634–644.
17. Rollnik JD, Platz T, Böhm KD, Weber R, Wallesch CW. Argumente für eine Zuordnung der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (Phase B) zum Krankenhausbereich (§ 39 SGB V). Positionspapier der Kliniken des BDH Bundesverband Rehabilitation. *Akt Neurol* 2011; 38: 362–368.
18. Rollnik JD, Samady M, Grüter L. Durchfallerreger in der neurologischen Rehabilitation (2004–2013). *Neurol Rehabil* 2014; 20: 63–66.
19. Rollnik JD, Samady M, Grüter L. Multiresistente Erreger in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (2004–2013). *Rehabilitation (Stuttg)* 2014; 53: 346–350.
20. Rollnik JD. Outcome of MRSA carriers in neurological early rehabilitation. *BMC Neurology* 2014; 14: 34.
21. Rollnik JD. Outcome of neurological early rehabilitation patients colonized with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria. *OJTR* 2015; 3: 1–8.
22. Thomas R, Zimmermann O. Erregerspektrum und Resistenzen in einer Einrichtung für Neurologische Frührehabilitation. *Neurol Rehabil* 2013; 19: 321–326.
23. Thomas R. MRSA in der neurologischen Frührehabilitation: Eine Bestandsaufnahme zur Inzidenz, Prävalenz und Morbidität. *Neurol Rehabil* 2013; 19: 118–122.
24. Ünal CM, Steinert M. Novel therapeutic strategies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 13: 1–17.

Interessenvermerk

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jens D. Rollnik
Institut für neurorhabilitative Forschung (InFo)
Greitstr. 18–28
31840 Hessisch Oldendorf
prof.rollnik@bdh-klinik-hessisch-oldendorf.de