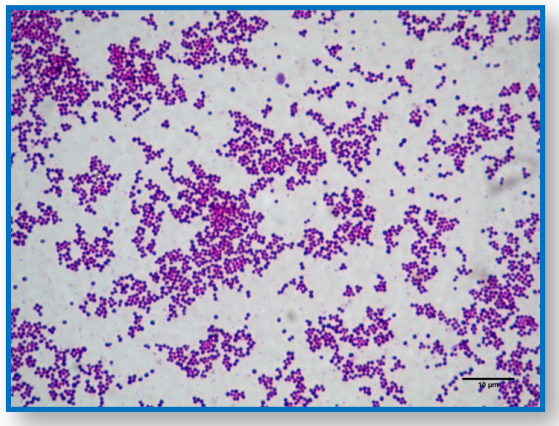
MRSA
Management bei Kindern

Volker Strenger

Überblick

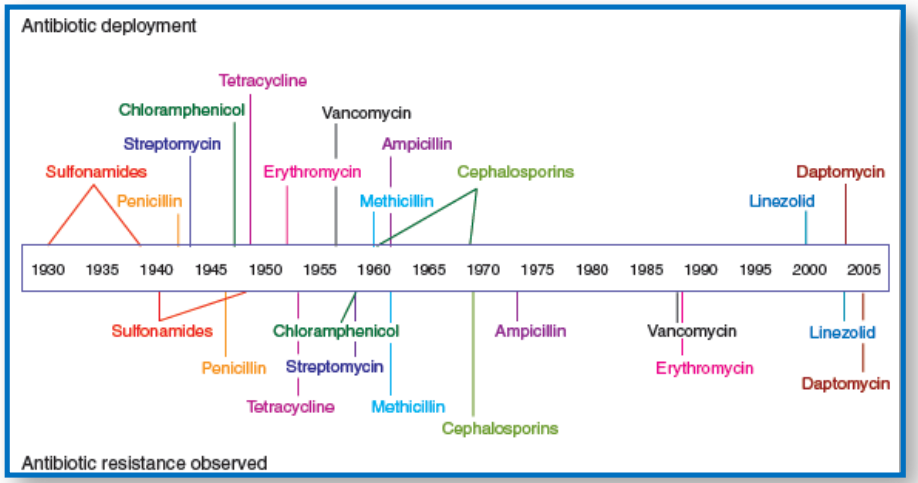
- Mikrobiologische Grundlagen, Epidemiologie
- Kolonisation
- Krankheiten
- Therapie-Optionen
  - Antibiotika
  - Management ausgewählter Krankheitsbilder
- Dekolonisation?
- Zusammenfassung

Mikrobiologische Grundlagen



» Staphylococcus aureus
  - gram-positive Kokken
  - *staphylé* – griech. Weintraube (in „Traubenform“), „Haufenbakterien“
  - *aureus* – lat. golden (goldgelbes Wachstum, goldgelber Eiter)
  - bildet Koagulase
    - im Gegensatz zu „Coagulase negativen Staphylokokken“ (CoNS)
  - Kommensale, Saprophyt, Pathogen
  - Pathogenitätsmechanismen
    - Polysaccharidkapsel, Protein A: verhindert Phagozytose
    - Koagulase, Clumpnig Factor A: Fibrinwall, Biofilm
    - Enterotoxine (Superantigene)
    - Exfoliatine
    - Panton-Valentine-Leukocidin: Gewebsnekrosen

MSSA - MRSA



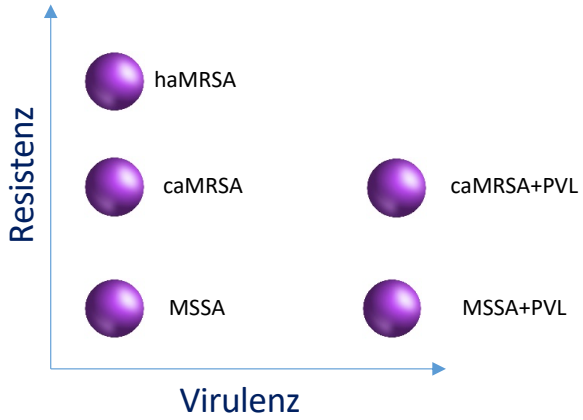
Clatworthy, Nat Chem Biol 2007

» „Penicillin-sensibler Staphylococcus aureus“
  – selten (20%)

» Methicillin sensibler Staphylococcus aureus (MSSA)

» Methicillin resistenter Staphylococcus auraeus (MRSA)
  – community acquired: caMRSA (ohne/wenige Co-Resistenzen)
  – hospital acquired: haMRSA (mit zahlreichen Co-Resistenzen)

MRSA - Mikrobiologie



» Resistenz-Gene:
  – mod. Penicillin-Binde-Protein (PBP2a)
  – durch mobile, chromosomale Gene (*mec*A)
  – staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)
  >10 SCCmec Typen: haMRSA: Typen I bis III, caMRSA: Typen IV und V

» Virulenz-Gene:
  – z.B. PVL-Gen

» Epidemien durch bestimmte Klone:
  – z.B. ST08 (USA300)

Panton Valentine Leukocidine (PVL)

- durch Bakteriophagen übertragener Virulenzfaktor
- induziert Poren in Leukozyten => Lyse
- führt zu nekrotisierend-destruktiven Infektionen
  - Haut-/Weichteil-Abszesse
  - nektrotisierende Pneumonie
- molekulargenetischer Nachweis des PVL-Gens (PCR)
- häufiger bei „caMRSA“

haMSA - caMRSA

Tabelle 1: Unterschiede zwischen haMRSA und caMRSA.

Item	haMRSA	caMRSA
Resistenzmuster *in vitro*	Multiresistent, regelhaft auch gegen Clindamycin und Fluorchinolone[3]	Weniger zusätzliche Resistenzen, meist sensibel gegenüber Clindamycin und Makroliden
Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)	Negativ	Häufig positiv
Patientenpopulation	Vorwiegend Patienten mit Komorbiditäten und Risikofaktoren	Oft ansonsten gesunde Menschen
Wichtigste Infektionen	Postoperative Wundinfektion Bakteriämie und Sepsis (Gefäßkatheter) Beatmungs-assoziierte Pneumonie	Rezidivierende Haut- und Weichteilinfektionen Selten: Bakteriämie, Osteomyelitis Sehr selten: Nekrotisierende Pneumonie
Ausbrüche	Nosokomiale Transmissionen und Ausbrüche in Hochrisikopopulationen	Cluster in Familien oder anderen sozialen Gruppen mit engem Kontakt
SCC*mec* Typen	I bis III	IV und V

Empfehlung der Arbeitsgruppe MRSA der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes

Hyg Med 2014; 39 – 9

DGPI
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.

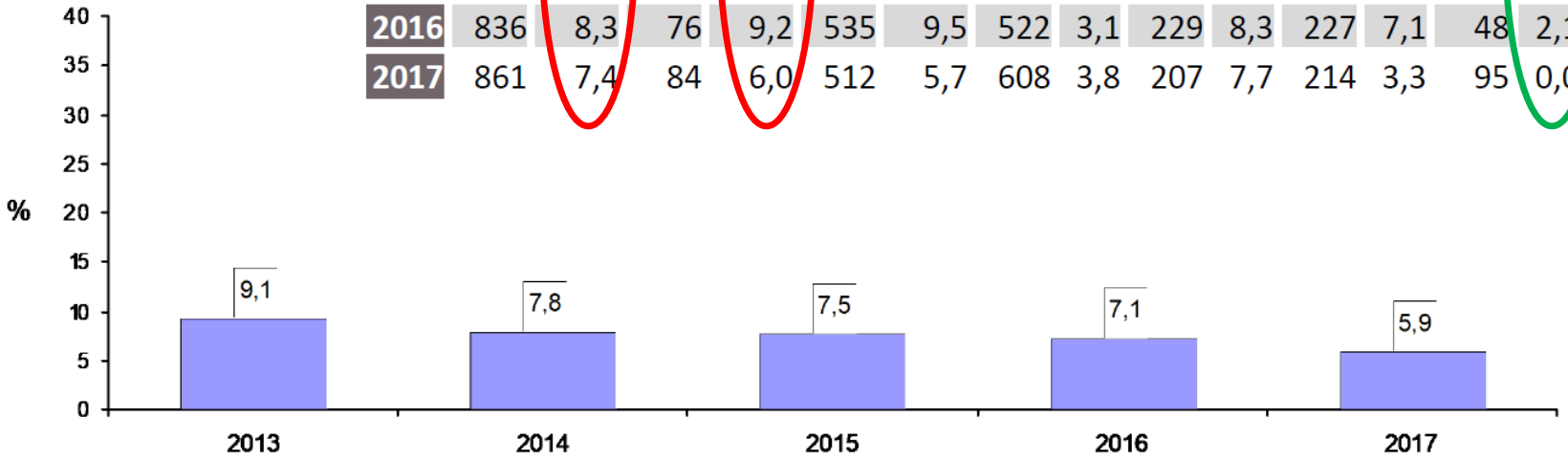
„laMRSA“:
live stock associated MRSA
beim Menschen selten

MRSA – Epidemiologie

Tabelle 23: MRSA-Raten im Bundesländervergleich seit dem Jahr 2013

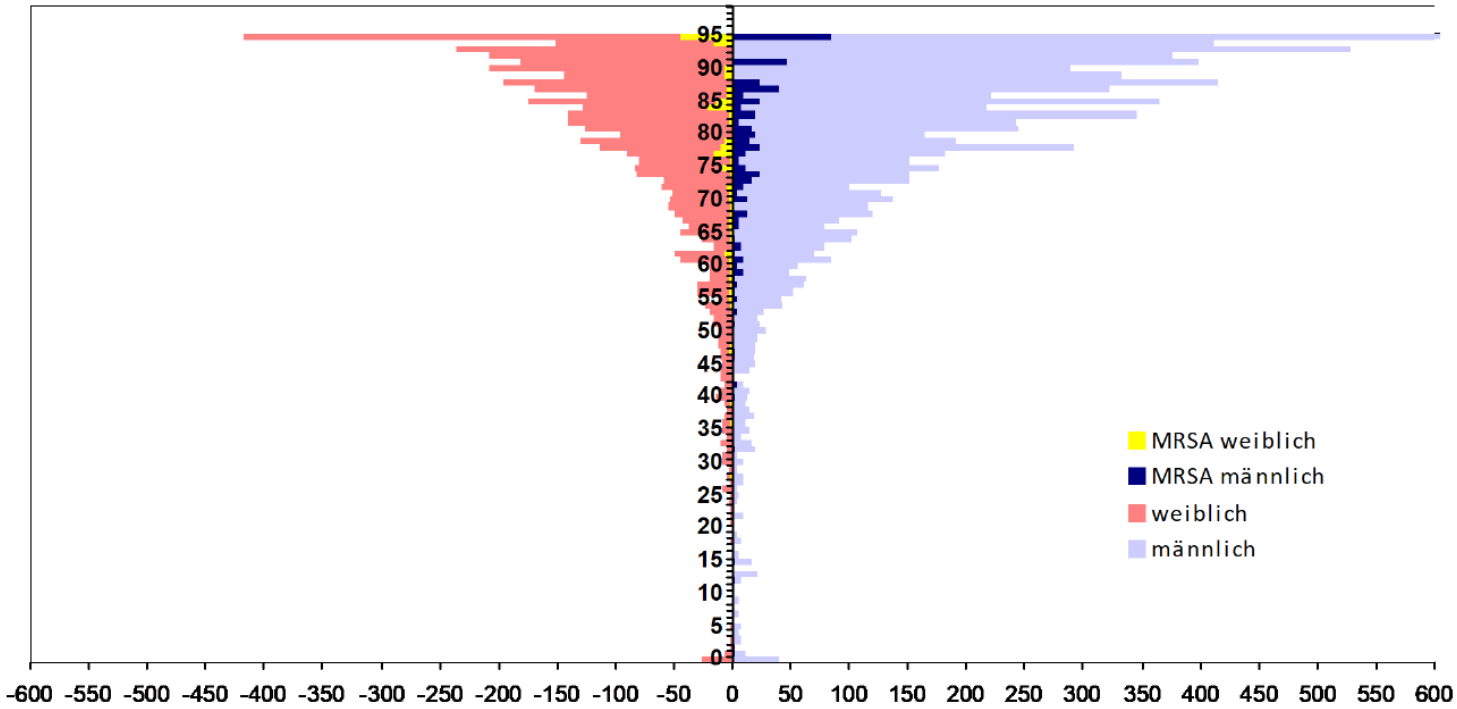
Jahr	Wien		Bgld		Nö		Oö		Sbg		T		V		Stmk		K	
	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R	Iso-late	%R
2013	760	13,2	90	15,6	451	11,8	408	2,9	153	7,8	182	5,5	69	0,0	255	5,5	177	9,6
2014	689	11,2	82	17,1	489	9,6	488	2,9	186	7,0	188	6,4	72	0,0	265	5,7	203	7,4
2015	735	10,3	81	7,4	505	7,9	499	3,2	230	4,4	197	9,1	35	0,0	335	7,8	168	10,7
2016	836	8,3	76	9,2	535	9,5	522	3,1	229	8,3	227	7,1	48	2,1	355	5,4	225	8,4
2017	861	7,4	84	6,0	512	5,7	608	3,8	207	7,7	214	3,3	95	0,0	402	7,7	175	6,3

Abbildung 13: MRSA-



MRSA – Epidemiologie

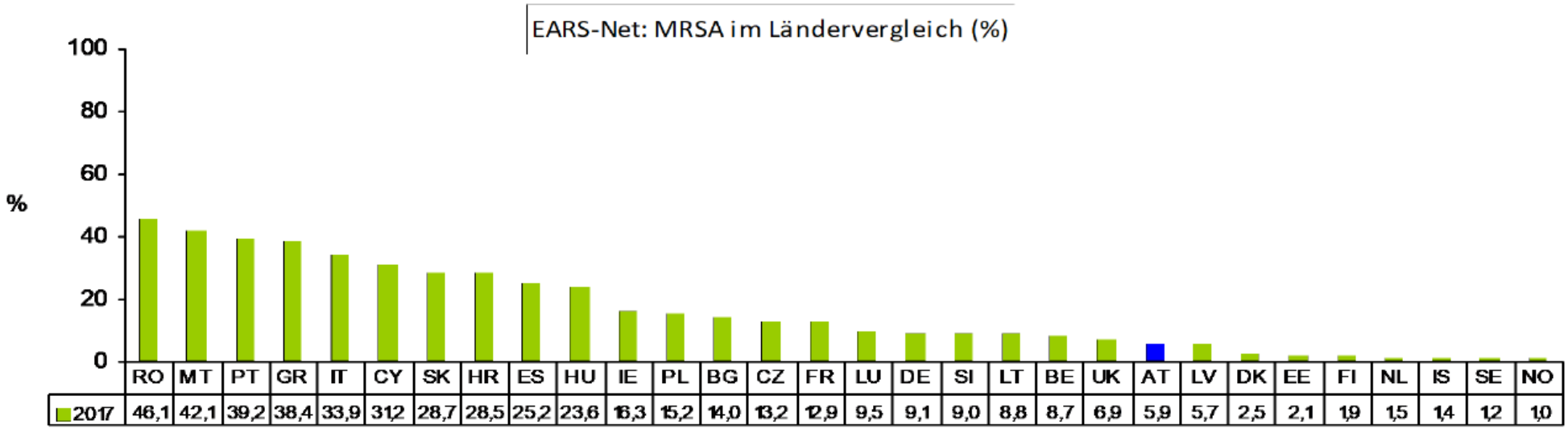
Abbildung 14: Anzahl *S. aureus*-Fälle und MRSA-Anteil nach Geschlecht und Lebensalter bezogen auf die österreichische Bevölkerung in den jeweiligen Lebensjahren im Jahr 2017



Skalierung: Fälle pro 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner; Kategorie 95 ist ≥ 95 Jahre

MRSA - Epidemiologie

Abbildung 16: MRSA-Raten im Ländervergleich 2017

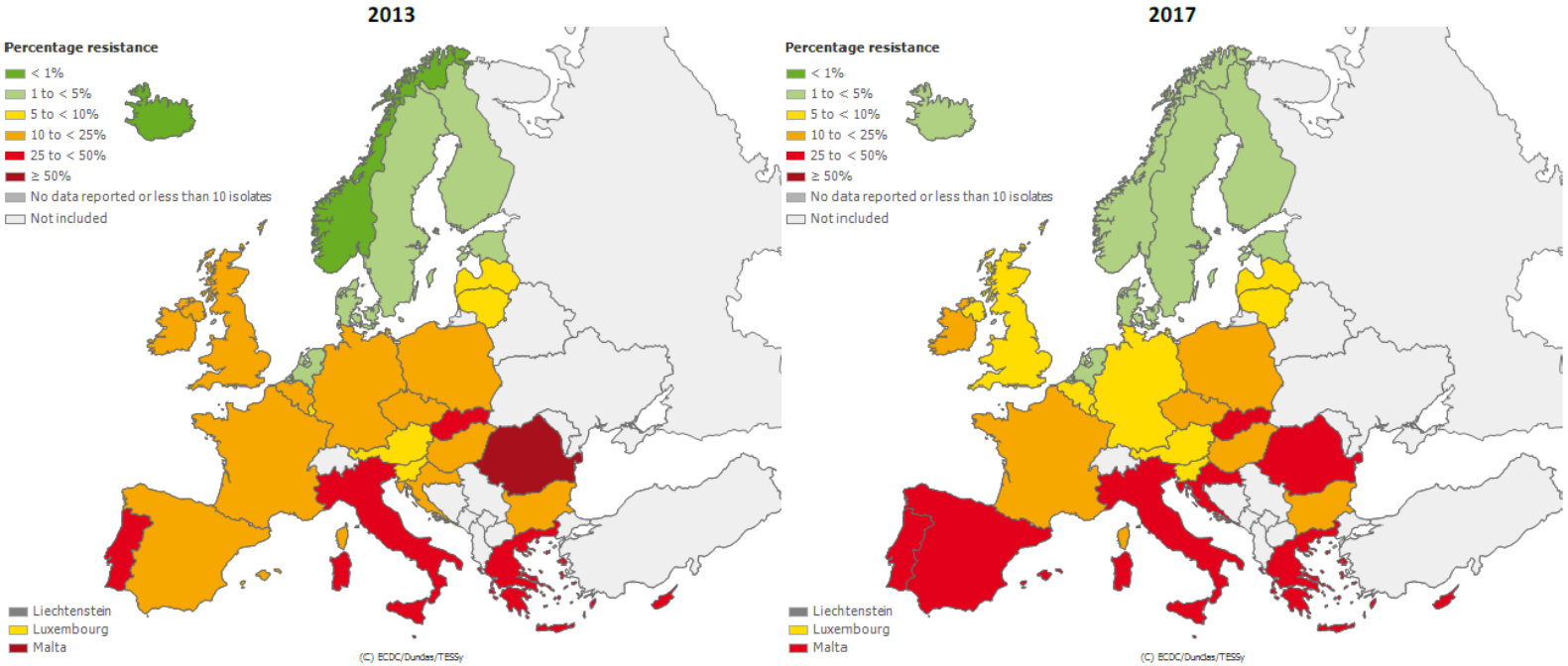


	RO	MT	PT	GR	IT	CY	SK	HR	ES	HU	IE	PL	BG	CZ	FR	LU	DE	SI	LT	BE	UK	AT	LV	DK	EE	FI	NL	IS	SE	NO
2017	46,1	42,1	39,2	38,4	33,9	31,2	28,7	28,5	25,2	23,6	16,3	15,2	14,0	13,2	12,9	9,5	9,1	9,0	8,8	8,7	6,9	5,9	5,7	2,5	2,1	1,9	1,5	1,4	1,2	1,0

Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 13.08.2018

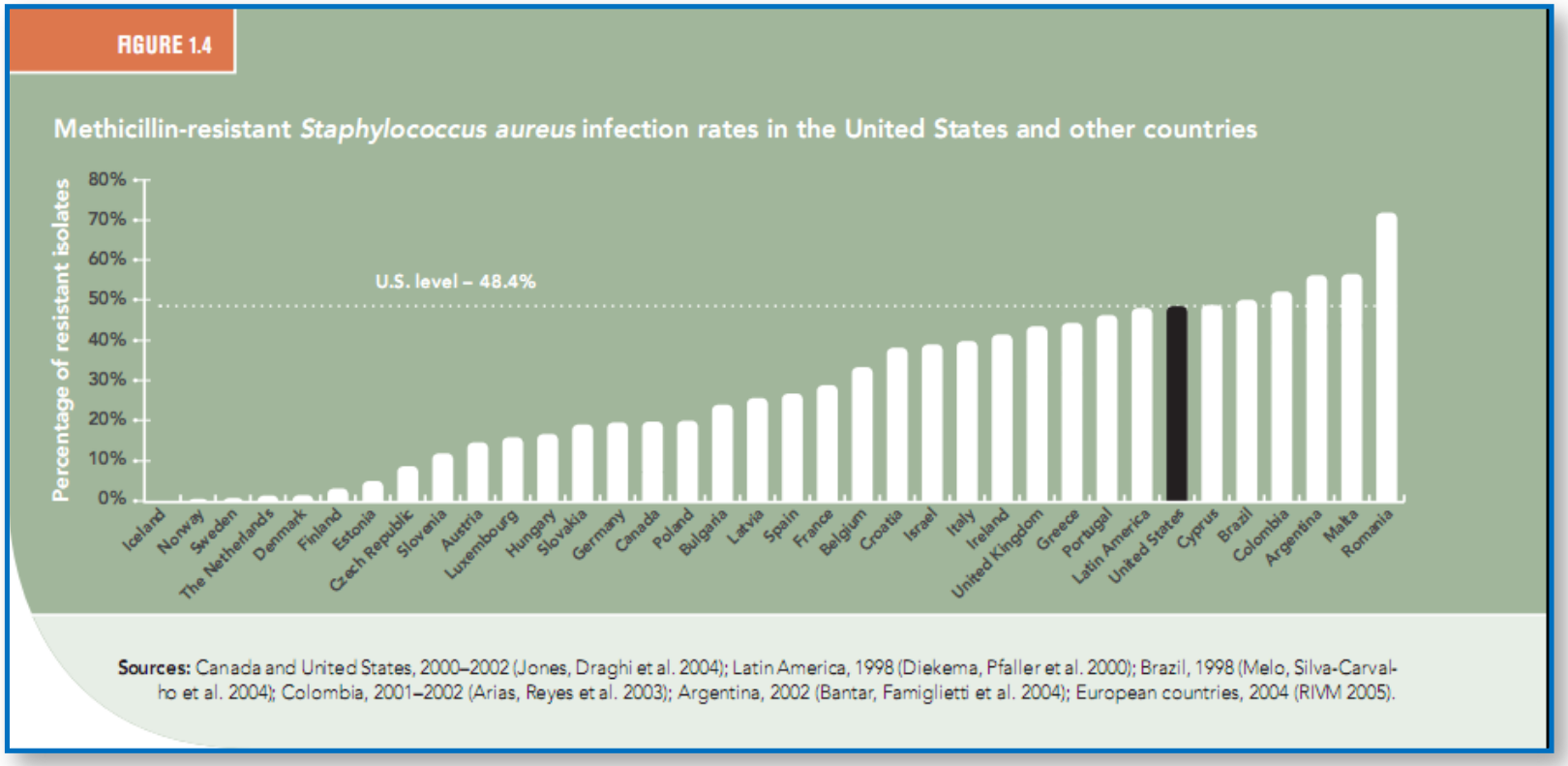
MRSA - Epidemiologie

Abbildung 17: MRSA-Raten im europäischen Vergleich 2013 und 2017



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 13.08.2018

MRSA - Epidemiologie



Kolonisation (MRSA/MSSA)

- v.a. in den Nasenvorhöfen
  - Haut, seltener im GI-Trakt
  - abhängig von Alter (Kinder>Erwachsene<Säuglinge), Geographie, sozioökonomischem Status
- **Staph. aureus** Kolonisation bei Kindern
  - 20-40% (I), 40% (Brasilien, Südost-Asien)
  - Risikofaktoren: große Wunden, KH
- **MRSA** Kolonisation bei Kindern
  - 1-10% (I), 2% (UK), 16% (Brasilien)
  - Risikofaktoren: große Wunden, KH

Otter et al., J Hosp Infect. 2013
Neves et al., BMC Infectious Diseases 2019
Gesualdo et al., Ital J Pediatr. 2014
Wong et al., Clin Epidemiol. 2018

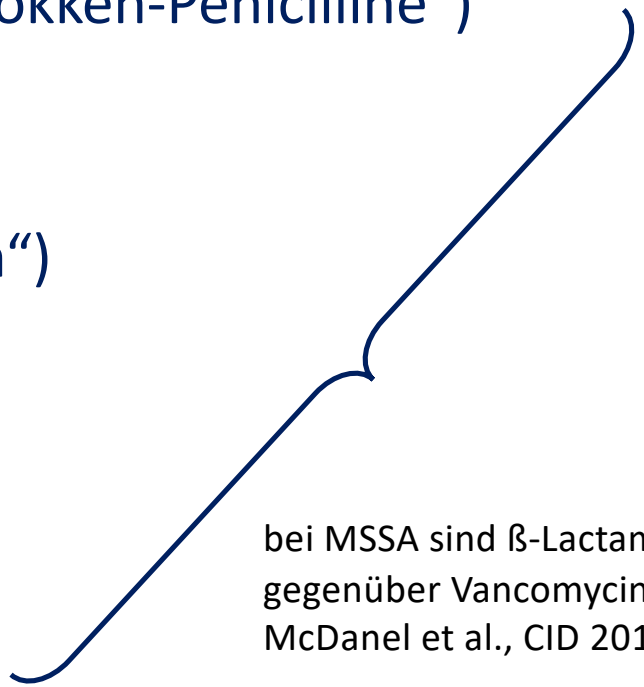
Erkrankungen (MSSA/MRSA)

- Haut- und Weichteilinfektionen
- Knochen- und Gelenksinfektionen
- Bakteriämie
- Fremdkörperinfektionen
- Pneumonie
- Endocarditis
- Toxic Shock Syndrome
- Lebensmittelvergiftung
- Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), „Lyell-Syndrome“

} Toxin-vermittelte Erkrankungen

Therapie - MSSA

- Penicillinase-stabile Penicilline („Staphylokken-Penicilline“)
  - Flucloxacillin
- Cephalosporine („niedrige Generationen“)
  - Cefalexin, Cefaclor, Cefazolin
- ß-Lactam + ß-Lactamase-Inhibitor
  - evtl. unnötig breit!?



bei MSSA sind ß-Lactame gegenüber Vancomycin überlegen
McDanel et al., CID 2015

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- Rifampicin
- Fucidin
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- Tetracycline, Tigecyclin

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- **Clindamycin**
- Rifampicin
- Fucidin
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- Tetracycline, Tigecyclin

Clindamycin:

p.o. und i.v.

zugelassen ab 1 Monat

hemmt Protein-Synthese am Ribosom =>
- bakteriostatisch
- hemmt Toxin-Bildung (Toxic Shock Syndrom!)

C. difficile Colitis!

Fach-Information, Sanford Guide, Campbell et al. JAC 2019, Smith et al. AAC 2017

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- **Rifampicin**
- Fucidin
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- Tetracycline, Tigecyclin

Rifampicin:

p.o. und i.v.

zugelassen ab 3 Monat

immer in Kombination (Resistenzentwicklung!)

Fremdkörperinfektionen

Ausgeprägte Interaktionen!

Orange-Färbung von Körperflüssigkeiten

Fach-Information, Sanford Guide, The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- Rifampicin
- **Fusidinsäure**
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- Tetracycline, Tigecyclin

Fusidinsäure:

p.o., i.v. und topisch

zugelassen ab 1 Monat

vorzugsweise in Kombination (Resistenzentwicklung!)

schmales Spektrum (Staphylokokken!)

Fach-Information, Sanford Guide, The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- Rifampicin
- Fusidinsäure
- **Fosfomycin**
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- Tetracycline, Tigecyclin

Fosfomycin:

p.o., i.v.

zugelassen bereits bei Frühgeborenen

zur gezielten Therapie

breites Spektrum
(gram-positive und gram-negative!)

Fach-Information, Sanford Guide, The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

» Clindamycin
» Rifampicin
» Fusidinsäure
» Fosfomycin
» **Cotrimoxazol**
» (neuere) Chinolone
» Tetracycline, Tigecyclin

Trimetoprim + Sulfamethoxazol:

p.o., i.v.

zugelassen ab 6 Wochen

Therapieversagen trotz in vitro Empfindlichkeit
(durch Thymidin-Freisetzung durch Thermonuclease)

breites Spektrum
(gram-positive und gram-negative!)

Fach-Information, Sanford Guide, Proctor et al. CID 2008

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- Rifampicin
- Fusidinsäure
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- **(neuere) Chinolone**
- Tetracycline, Tigecyclin

Levofloxacin:

p.o., i.v.

<18 Jahren nicht zugelassen

hohe Resistenzrate

Fach-Information, Sanford Guide, The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy

Therapie - MRSA

MRSA (ohne Co-Resistenz – caMRSA bzw. nach AB-gramm)

- Clindamycin
- Rifampicin
- Fusidinsäure
- Fosfomycin
- Cotrimoxazol
- (neuere) Chinolone
- **Tetracycline, Tigecyclin**

Doxycyclin:
p.o., i.v.
zugelassen ab 8 Jahren
Zahnverfärbung?
Resistenzrate ca. 25%

Tigecyclin:
nur i.v.
<18 Jahren nicht zugelassen
niedrige Resistenzraten

Fach-Information, Sanford Guide, The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy

Therapie - MRSA

MRSA (mit Co-Resistenz – haMRSA)

- Glycopeptide
  - Vancomycin
  - Teicoplanin
  - Dalbavancin
- Linezolid, Tedizolid
- Daptomycin
- Cepahlosporine der „V. Generation“
  - Ceftarolin Fosamil
  - Ceftobiprol ab 18

Therapie - MRSA

MRSA (mit Co-Resistenz – haMRSA)

- **Glycopeptide**
  - **Vancomycin**
  - **Teicoplanin**
  - **Dalbavancin**
- Linezolid, Tedizolid
- Daptomycin
- Cepahlosporine der „V. Generation“
  - Ceftarolin Fosamil
  - Ceftobiprol ab 18

nur i.v.

Vancomycin:
ab 28 Tagen zugelassen
Daten auch zu Früh-/Neugeborenen
2x tgl., Spiegelmessung

Teicoplanin:
ab Geburt zugelassen
1x tgl. (nach „loading dose“)
geringere Nephro-/Ototoxizität

Dalbavancin:
<18a nicht zugelassen
lange HWZ, 1x wöchentliche Gabe
off label: 3 Mon - 6 a: 15 mg/kg
6 a - 18 a:12 mg/kg (max. 1000mg)
danach ½ Dosis 1x wöchentlich

Fach-Information, Sanford Guide, Gonzalez et al. Pediatr Infect Dis J. 2017

Therapie - MRSA

MRSA (mit Co-Resistenz – haMRSA)

- Glycopeptide
  - Vancomycin
  - Teicoplanin
  - Dalbavancin
- **Linezolid, Tedizolid**
- Daptomycin
- Cepahlosporine der „V. Generation“
  - Ceftarolin Fosamil
  - Ceftobiprol ab 18

p.o. und i.v.

Linezolid:
<18a nicht zugelassen
gute Gewebe-/Liquorgängigkeit
inhibiert Toxin-Produktion (TSS)
off label: 10 (-15) mg/kg/ED,
<12a 3xtgl., >12a 2x tgl.
(max. 2x600mg)

Tedizolid:
<18a nicht zugelassen
bei cfr Gen noch sensibel
weniger NW
off label: >12a 2 x 200mg

Fach-Information, Sanford Guide, Li et al., Antimicrob Agents Chemother 2019, Bradley et al. PIDJ 2016

Therapie - MRSA

MRSA (mit Co-Resistenz – haMRSA)

- Glycopeptide
  - Vancomycin
  - Teicoplanin
  - Dalbavancin
- Linezolid, Tedizolid
- **Daptomycin**
- Cepahlosporine der „V. Generation“
  - Ceftarolin Fosamil
  - Ceftobiprol ab 18

Daptomycin (Lipopeptid):

niedrige Resistenzraten

ab 1a zugelassen

für Haut-/Weichteilinfektionen
(+/- Bakteriämie)

bei Fremdkörper-Infektion
(als Kombinationspartner)

Inaktivierung durch Surfactant
(nicht bei Pneumonie)

Dosierung von Alter & Indikation abhängig
(5-12mg/kg)

Fach-Information, Sanford Guide, Wie et al. J Clin Pharmacol 2020

Therapie - MRSA

MRSA (mit Co-Resistenz – haMRSA)

- Glycopeptide
  - Vancomycin
  - Teicoplanin
  - Dalbavancin
- Linezolid, Tedizolid
- Daptomycin
- **Cepahlosporine der „V. Generation“**
  - **Ceftarolin Fosamil**
  - **Ceftobiprol ab 18**

Cephalosporine der V. Generation:
- ß-Lactame mit Wirksamkeit gg. MRSA
- (+ Pen.-resist PNC, VIE)
- ESBL-/Carbapenemase-Bildner resistent
- bakterizid

Ceftarolin Fosamil (Zinforo®)
- zugelassen ab 2 Monaten
- Haut-/Weichteilinfektion, ca Pneumonie
- <2a: 16mg/kg/d in 2 ED
- >2a: 24mg/kg/d in 2 ED (max. 800mg/d)

Ceftobiprol (Zevtera®)
- <18a nicht zugelassen
- zus. mögliche Pseudomonas-Aktivität

Fach-Information, Sanford Guide, Rosanova et al. Arch Argent Pediatr 2019, Yim et al. Infect Dis Ther 2017

Haut- und Weichteilinfektionen

» von oberflächlich und harmlos

bis

» tiefsitzend und bedrohlich

Becker et al. Journal of the German Society of Dermatology 2015

Therapie:

» lokal (Fusidinsäure, Baneocin, Mupirocin,…)

bis

» systemisch

bis

» chirurgisch (& systemisch & lokal)

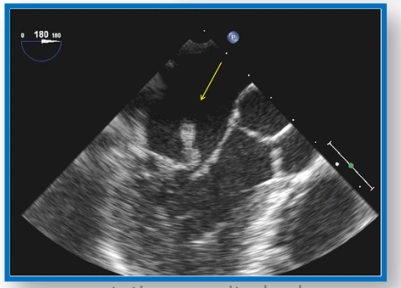
Bakteriämie

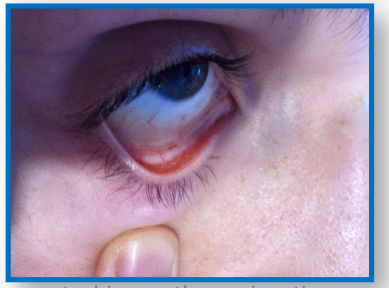
- Gefahr der Biofilmbildung/Fremdkörperinfektion
  - (Z)VK-Entfernung/-Wechsel
- Absiedelungen?
  - septische Emboli
  - Endocarditis
  - Osteomyelitis
- ausreichende Therapiedauer
  - Erwachsene: mind. 4-6 Wochen
  - Kinder: „nicht weniger als 14 Tage“
  - abhängig vom Verlauf (Abfiebern, Kontrollblutkulturen,…)

Osler nodes

Splinter Haemorrhage

Janeway leasion


vegetation on mitral valve


petechiae on the conjunctive

Hirai et al. BMJ Case Reports 2013

Fremdkörperinfektionen

» Biofilm-Bildung

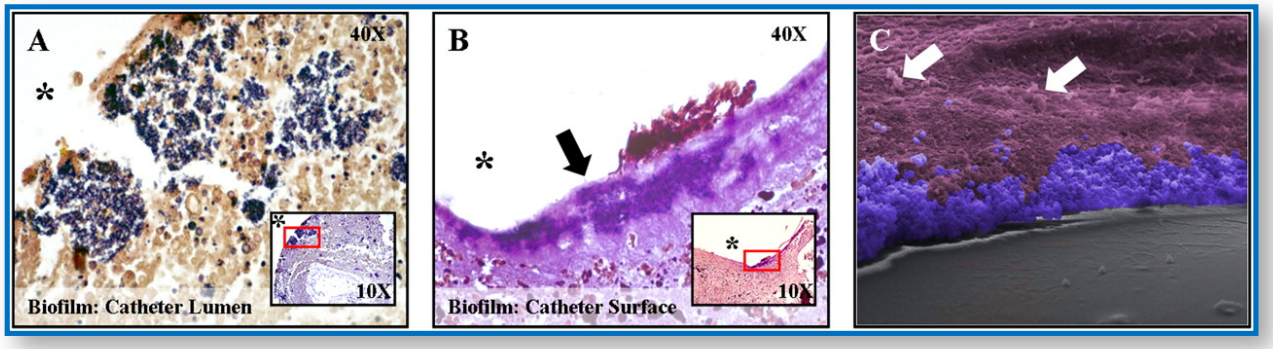
» Bakteriämie => Biofilm

» ZVK, künstl. Herzklappen, Prothesen, VP-Shunts,…

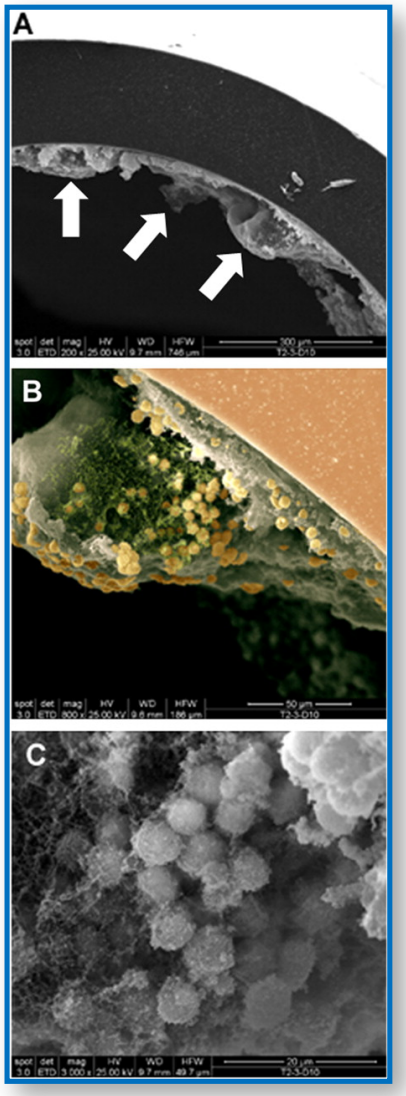
» Entfernung des Fremdmaterials!

» Sanierung??? Suppression…

» Kombinationen: Rifampicin, Daptomycin,…



Thurlow et al. Journal of Immunology 2011



Toxic Shock Syndrome

» Toxin vermittelt, immunologisch (TSST – „Superantigen“)

» streptococcal, staphylococcal TSS

» Symptome:

– Fieber

– Schock

– Exanthem

– Desquamation

– Multiorgan-beiteiligung

Table 1 Summary of the seven Rs of managing toxic shock syndrome

1. Recognition	• Early recognition • Recognition that not all TSS cases meet case definition
2. Resuscitation	• Aggressive fluid support • Respiratory and inotrope support
3. Removal of source of infection	• Surgical debridement of wounds, drainage of abscesses • Removal of tampons in staphylococcal TSS
4. Rational choice of antibiotics	• Appropriate empiric antibiotic choice • Consider need for MRSA cover
5. Role of adjunctive treatment	• Clindamycin • Intravenous immunoglobulin
6. Review progress	• Continued search for focus requiring surgical intervention • Rationalise antibiotic choice and duration
7. Reduce risk of secondary cases in close contacts	• Heightened index of suspicion • Consider chemoprophylaxis in close contacts of streptococcal TSS

Wilkins et al. Journal of Infection 2017

Lebensmittelvergiftung

» Toxin-vermittelt (Staphylokokken-Enterotoxin-B, SEB)

» kolonisierte Lebensmittel => Toxin

» Toxin mit hoher Tenazität (Hitze, Magen-/Säure, Proteasen)

» „Inkubationszeit“: 1-6h

» Symptome:

– Übelkeit/Erbrechen

– Abdominal-Koliken, Diarrhoe

– Schwindel, Unwohlsein

– Hypotonie, Tachycardie

» selbstlimitierend (nach 24-48h)

Therapie:
symptomatisch,
KEIN Antibiotikum

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), „Lyell-Syndrome“

Haasnoot et al. Journal of Medical Case 2018

Synonyme:

» Morbus Ritter von Rittershain

» Dermatitis exfoliata neonatorum

» Staphylodermia superficialis diffusa exfoliativa

» Staphylogenes Lyell-Syndrom

» Staphylogene toxische epidermale Nekrolyse

» Staphylokokken-Schälsyndrom

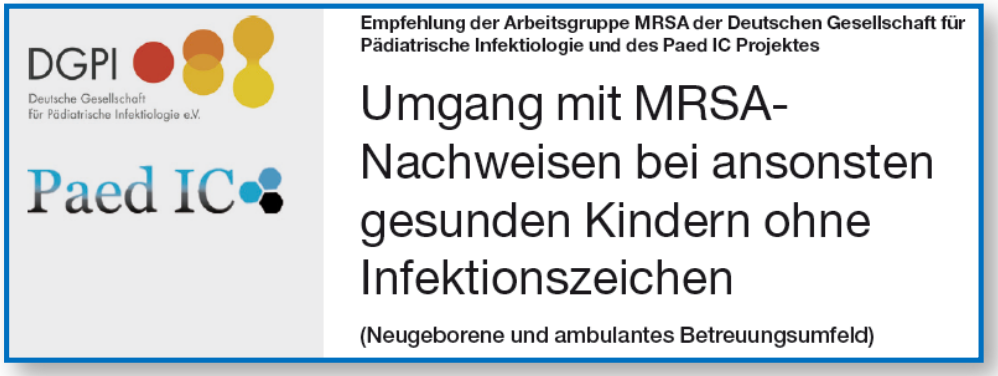
» Staphylokokkenbedingtes Syndrom der verbrühte

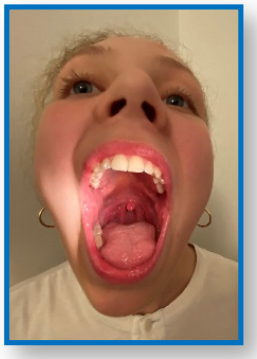
» Pemphigus acutus neonatorum (nicht zu verwechseln mit Pemphigus neonat

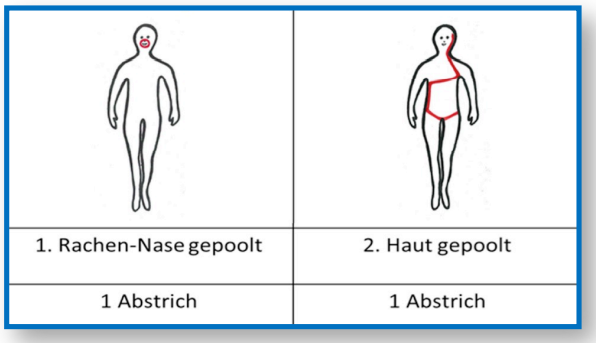
Therapie:
antibiotisch,
intensivmedizinisch
lokal symptomatisch
(wie Verbrühung)

MRSA Kolonisation! Dekolonisation?

- typsiche Lokalisationen:
  - Nase
  - Rachen
  - Wunden
  - Anus, Perineum
- (gepoolte) Abstriche

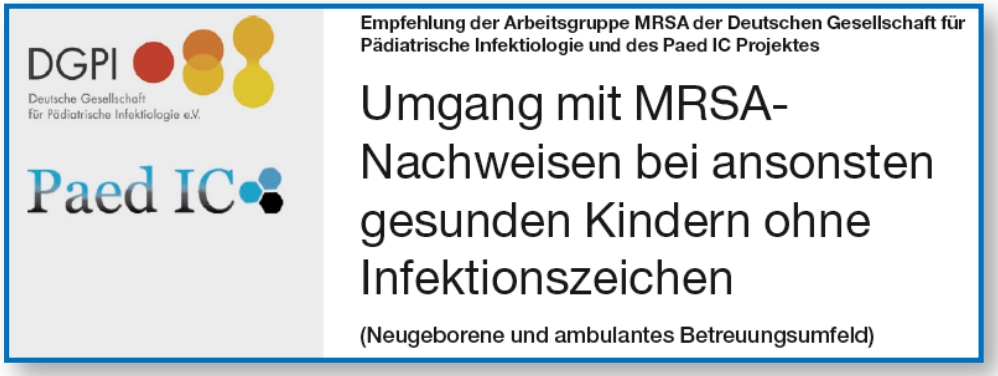






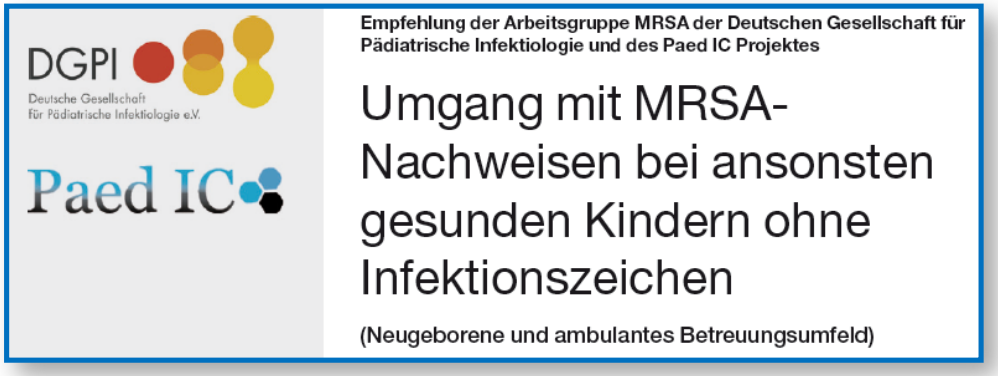
MRSA Dekolonisation? Vor-/Nachteile

» individuell zu entscheiden



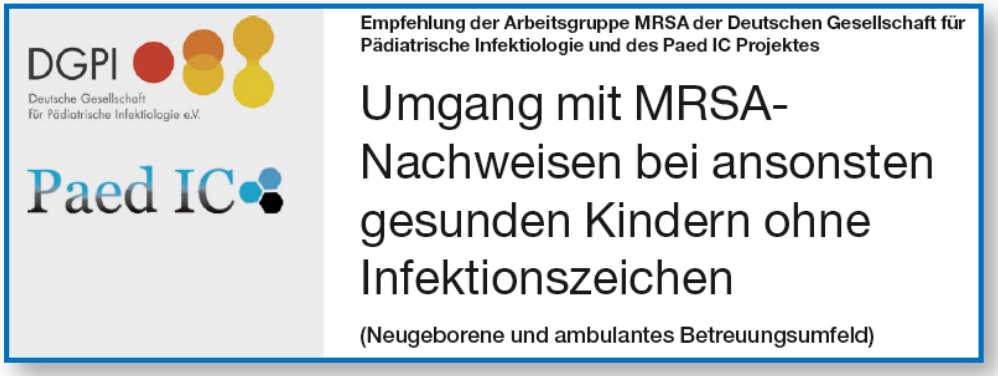
Pro Dekolonisation	Contra Dekolonisation
kann Infektionen verhindern	aufwendig
verhindert Transmission	Selektionsdruck
idR gut verträglich	nicht sicher erfolgreich
	teuer
	keine randomisierten Studien
	beunruhigt Eltern

MRSA Dekolonisation? Wer?



- mögliche Indikationen FÜR Dekolonisation:
  - vor geplanter OP (Fremdkörper?)
  - rezidivierende Infektionen (auch familiär)
  - Z.n. schwerer Infektion (PVL?)
  - Früh-/Neugeborene (PICU)
  - Ekzem
  - andere Risikofaktoren

MRSA Dekolonisation? Wie?



» 5 Tage

» Mupirocin Nasensalbe

» antiseptisch Ocetenidin:
- 2x tgl. Waschungen: Octenisan®
- 4x tgl. Mundspülungen: Octenisan®
- ggf. Octenisept® Wundpflege

Kontaktpersonen?
v.a. bei Neugeborenen, Säuglingen

» bei GI-Besiedelung zusätzlich:
- systemisch AB (Antibiogramm?), schleimhautgängig
  nicht Vancomycin oral

Zusammenfassung

- *Staphyococcus aureus*
  - häufige Kolonisation
  - zahlreiche, tw. schwere Infektionen
  - Biofilm (Fremdkörper, Absiedelungen, Therapiedauer)
- MRSA Rate Ö (und den meisten EU-Staaten) gering (< USA)
- caMRSA, haMRSA, laMRSA, Co-Resistenzen
- zahlreiche (alte und neue) Antibiotika
- neue Cephalosporine mit MRSA-Wirksamkeit: Ceftarolin, Ceftobiprol
- off label use: Dalbavancin
- Dekolonisation? Nach individuellen Faktoren!

Danke

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinische Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie
Medizinische Universität Graz, Österreich
volker.strenger@medunigraz.at