

# Empfehlungen zum Umgang mit PVL (Panton-Valentine-Leukocidin)-positivem *Staphylococcus aureus*

Erarbeitet von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe unter Beteiligung von (jeweils alphabetisch)

J. Altengarten, G. Balakirski, T. Bieber (Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn),

J. Dohmen, D. Exner (Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn),

G. Hischebeth (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn) und

S. Engelhart (Stabsstelle Krankenhaushygiene im Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, Universitätsklinikum Bonn)

zur Anwendung im UKB-internen Hygieneplan. Mit Billigung der Arbeitsgruppe wird der Text dem mre-netz regio rhein-ahr als Informationsgrundlage zur Verfügung gestellt. Für die Anwendung bzw. Umsetzung in externen Einrichtungen wird keine Gewährleistung übernommen (Stand 07/2019).

## 1. Zielsetzung

- Erkennung von PVL-positiven *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bei klinischen Krankheitsbildern
- hygienisch korrekter Umgang im Rahmen des stationären Aufenthaltes und in den Ambulanzen
- angemessene Dekolonisation
- Zuführung zu angemessenen therapeutischen Algorithmen

## 2. Was ist PVL?

Panton-Valentine-Leukocidin (PVL) ist ein porenbildendes *S. aureus*-Toxin, das mit einer höheren Virulenz von *S. aureus* assoziiert ist. Es kommt sowohl bei Methicillin-sensiblen (**MSSA**) wie auch Methicillin-resistenten *S. aureus* (**MRSA**) vor. PVL wirkt im Wesentlichen auf Granulozyten, Monozyten und Makrophagen und löst die Freisetzung der proteolytischen Enzyme dieser Zellen in das umgebende Gewebe aus. Die somit vorzeitige und unkontrollierte Degranulation bewirkt unter anderem eine insuffiziente lokale Immunabwehr sowie eine überschießende Entzündungsreaktion mit lokaler Gewebedestruktion.

Klinisch finden sich häufig rezidivierende eitrige Haut- und Weichteilinfektionen wie:

- **Abszess,**
- **Furunkel,**
- **Karbunkel,**
- **Follikulitis,**
- **Cellulitis,**
- **eitrige Lidrandinfektionen**

PVL-positive *S. aureus* sind selten auch mit schweren invasiven Infektionen assoziiert, wie

- nekrotisierende Pneumonie
- nekrotisierende Fasziiitis
- Osteomyelitis, septische Arthritis und Pyomyositis
- Purpura fulminans.

### 3. Risikofaktoren der Übertragung

Die Übertragung von PVL-positivem (PVL+) *S. aureus* (sowohl MRSA als auch MSSA) erfolgt **vorwiegend ambulant** in Bereichen mit engem Haut zu Haut-Kontakt oder Kontakt mit häufig berührten Oberflächen.

Bekannte Risikofaktoren sind:

- Leben in Haushalten mit bekannten Trägern
- enge sportliche Kontakte, z. B. Wrestling, Rugby, Judo
- militärische Trainingseinrichtungen
- Gymnastikhallen
- Jugendherbergen
- Gefängnisse
- Aufenthalt im außereuropäischem Ausland (insbesondere im asiatischen Raum, z. B. Thailand, Vietnam, aber auch Australien und USA)
- 5 C's: (nach Definition der US-amerikanischen CDC): **C**ontaminated Items (z.B. Handtücher, Trainingsgeräte usw.); **C**lose contact; **C**rowding (enge Kontakte auf kleinem Raum); **C**leanliness (mangelnde Sauberkeit); **C**uts and other compromised skin integrity (Hauterkrankungen/Wunden).

### 4. Diagnostik

#### 4.1 Anamnestische bzw. klinische Verdachtsmomente für PVL+ *S. aureus*-Infektionen

##### Haut

- jede nekrotisierende Haut- und Weichteilinfektion
- rezidivierende mukokutane Abszesse oder Furunkulose an unterschiedlichen Lokalisationen bzw. an untypischen Lokalisationen (im Gegensatz zu spezifischen dermatologischen Krankheitsbildern wie Akne inversa, Sinus pilonidalis und Akne vulgaris, bei denen Läsionen an bestimmten Prädelektionsstellen vorkommen, ohne dass PVL+ *S. aureus* von besonderer Relevanz sind)
- Häufung von Haut- und Weichteilinfektionen innerhalb einer Einrichtung oder sozialen Gruppe

Hinweisend können weiterhin sein:

- Hautläsionen  $\geq 5$  cm Durchmesser
- hohes CRP
- ungewöhnlich schmerzhafte und stark gerötete Hauterscheinungen

##### Andere Organe

- invasive Infektion bei immunkompetenten Personen, insbesondere ambulant erworbene nekrotisierende/hämorrhagische Pneumonie bei jungen, vorher gesunden Personen
- Hämoptysen
- akute hämatogene Osteomyelitis oder Arthritis bei Kindern

## 4.2 Labordiagnostik

- Bei o. g. Infektionen Durchführung klinischer Proben (entsprechend Vorgabe des mikrobiologischen Labors)
- Abszesse: Abszessexzidat in sterilem Behälter dem regulären Abstrich vorzuziehen
- Bei reichlich eitrigem Sekret wenn möglich Asservierung von Pus in sterilem Behälter/Gefäß mit flüssigem AMIES-Transportmedium geben
- Material aus der Tiefe und den Randbezirken des Entzündungsherdes nehmen
- Rascher Transport ins Labor
- Bei Biopsien/Punktionen auf ausreichende Hautdesinfektion achten
- Bei Nachweis von MRSA oder MSSA und Verdacht auf PVL-Bildung (s.o. Punkte 2 und 3) Anforderung der Untersuchung (PCR-Nachweis) auf PVL beim zuständigen mikrobiologischen Labor

## 5. Therapie

### 5.1 Chirurgische Therapie

Grundsätzlich steht bei fluktuierenden Haut- und Weichteilinfektionen die chirurgische Therapie im Vordergrund. Soweit möglich, sollte hier eine Exzision des Befundes erfolgen, da eine alleinige Inzision i.d.R. mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht

### 5.2 Antibiotische Therapie

Zur Frage einer antibiotischen Therapie bei PVL-positiven *S. aureus* existieren nur wenige Studien und Empfehlungen. Grundsätzlich zu berücksichtigen sind:

- Penetration von Antibiotika in anaerobes Milieu und nekrotisches Gewebe
- Induktion (Flucloxacillin bei subinhibitorischen Konzentrationen) bzw. Inhibition (u.a. Clindamycin, Linezolid) einer PVL-Bildung [Dumitrescu et al. 2008]

#### 5.2.1 Kleinere, lokal begrenzte Läsionen (Abszesse, Furunkel mit PVL-Beteiligung):

- zusätzliche Antibiotika-Therapie nur in Ausnahmefällen (Immunsuppression, Kleinkinder, klinische Verschlechterung, Lokalisation im Gesicht, an Händen oder im Genitoanalbereich)

5.2.2 Moderate Haut- und Weichteilinfektionen und/oder große Abszesse (> 5 cm) aber ohne systemische Reaktion:

- zusätzliche Antibiotika-Therapie empfohlen. In Frage kommen:

Pyodermie/Furunkel/ Karbunkel	MSSA	MRSA
Ambulant	Cotrimoxazol 2x160/800 mg oder Doxycyclin 2x100mg oder Clindamycin 3x600mg *⊕ oder  Cefalexin 3x1g po*# Cefadroxil 2x1g po*#  Levo-/Moxifloxacin (nur nach strenger Indikationsstellung und Rücksprache mit Mikrobiologie/Infektiologie)	Cotrimoxazol 2x160/800 mg oder Doxycyclin 2x100mg oder Linezolid 2x600mg oder Clindamycin 3x600mg* (nur nach Antibiogramm, nicht empirisch)  Levo-/Moxifloxacin (nur nach strenger Indikationsstellung und Rücksprache mit Mikrobiologie/Infektiologie)
Stationär	Flucloxacillin 4 x 2 g iv§ Cefazolin 3 x 1-2g iv*#	Linezolid iv⊕ oder Daptomycin iv 8-10mg/kgKG (Vancomycin iv)

\*CDI-Risiko! # MRE-Risiko §cave PVL-Induktion (in vitro) bei zu niedriger Dosierung ⊕ PVL-Inhibition (in vitro)

Behandlungsdauer nach dem klinischen Verlauf, bei moderater Infektion mindestens 5 – 7 Tage (bei schwerer Infektion mindestens 10 – 14 Tage, bei Osteomyelitis 8 Wochen, s.u.).

5.2.3 Schwere Infektionen (z.B. nekrotisierende Faszitis oder Pneumonie, Toxic shock-Syndrome, Osteomyelitis, Arthritis, andere tiefe Weichteilinfektion)

- Grundsätzlich unter Inanspruchnahme eines mikrobiologisch-infektiologischen Konsils

## 6. Hygienemaßnahmen

### 6.1 Hygienemaßnahmen bei stationären Patienten

#### Bei PVL-positivem MSSA:

- Einzelzimmerunterbringung mit Kontaktisolierung,
- Schutzkittel bei engem Kontakt,
- sonstige persönliche Schutzausrüstung (PSA) indikationsbezogen, d.h.
  - (Handschuhe nur bei zu erwartendem Kontakt mit Sekret),
  - (Mund-Nasenschutz nur bei Aerosol/Tröpfchen-produzierenden Maßnahmen/Situationen)

#### Bei PVL-positivem MRSA:

- Einzelzimmerunterbringung,
- persönliche Schutzausrüstung (PSA) vor Betreten anlegen, vor Verlassen ablegen
  - Schutzkittel,
  - Handschuhe
  - Mund-Nasenschutz
  - Haube

### 6.2 Hygienemaßnahmen bei ambulanten Patienten

- Mutmaßlich infektiöse Patienten direkt im Untersuchungsraum, falls nicht möglich in separatem Wartebereich unterbringen.
- PSA (persönliche Schutzausrüstung) bei unbekanntem MRSA-Status:
  - Schutzkittel bei engem Kontakt
  - sonstige PSA nur indikationsbezogen, d.h. Handschuhe nur bei zu erwartendem Kontakt mit Sekret, Mund-Nasenschutz nur bei Aerosol/Tröpfchen-produzierenden Maßnahmen/Situationen)
- PSA (persönliche Schutzausrüstung) bei bekanntem MRSA-Trägertum siehe oben
- Patienten in die hygienische Händedesinfektion einweisen.
- Nach Entlassung des Patienten Scheuer-Wisch-Desinfektion aller patientennahen und Hand/Haut-berührten Flächen bzw. sonstiger sichtbar oder wissentlich kontaminierter Flächen (incl. ggf. Sanitärbereich).

### 6.3 Screening von Kontaktpersonen:

- Kontaktpatienten im Zimmer >24h
- Sonstige Personen nur nach engem ungeschütztem Kontakt
- Optional Familienangehörige, falls nicht ohnehin eine gemeinsame Dekolonisation vorgesehen ist

#### Screening-Untersuchungen umfassen

- Nase,
- Rachen,
- Haut (inguinal, axillär),
- Wunden falls vorhanden.

Achtung: Screening-Untersuchung während einer antibiotischen Therapie (oral oder i.v.) kann durch diese beeinflusst werden. Idealerweise sollte die Screening-Untersuchung frühestens 72 Stunden nach Beendigung der systemischen Antibiose erfolgen (s. Hygieneplan, Kapitel 3.1).

## **7. Dekolonisation**

### **7.1 Indikation**

- Symptomatische Patienten mit rezidivierenden Hautinfektionen durch einen PVL+ *S. aureus* (während oder) nach der chirurgischen Therapie
- Alle asymptomatischen Träger eines PVL+ *S. aureus* soweit keine sanierungshemmenden Faktoren vorliegen
- Enge Kontaktpersonen (z. B. Haushaltsangehörige) bei anamnestischen Hinweisen (z. B. rezidivierendes Auftreten entzündlicher Hautläsionen) oder positivem Screening

### **7.2 Ausschlusskriterien**

- Non-Compliance beim Betroffenen
- Offene Wunden (z. B. Ulcus cruris oder Dekubitus) wegen geringer Erfolgswahrscheinlichkeit

### **7.3 Durchführung (Näheres s. Hygieneplan Kap. 3.1.1.3)**

Die Dekolonisation muss immer begleitet werden durch verstärkte Basishygienemaßnahmen. Die Dekolonisation über 5 Tage umfasst

- lokale Anwendung von Mupirocin im Nasenvorhof
- Anwendung von Antiseptika (Octenidin, Polihexanid) im Rachen und auf der Haut,
- Desinfektion oder Austausch von körpernah eingesetzten Reinigungs- und Pflegeutensilien,
- Waschen der Kleidung und Bettwäsche bei mindestens 60°C (optimal bei 90°C)
- Desinfektion der handberührten Flächen im Haushalt.
- Mitbehandlung von Haushaltsmitgliedern anzuraten, insbesondere auch wenn anamnestisch Hinweise für ein Trägertum bestehen.
- ggf. Untersuchung/Behandlung von Haustieren bei frustranen Dekolonisationsversuchen

## 7.4 Erfolgskontrolle (Screening nach Dekolonisation)

Die bakterielle Dekolonisation wird in der Regel verwendet, um klinische Rezidive und Übertragung der PVL-positiven Erreger zu verhindern. Daher werden Kontrollabstriche zur Erfolgskontrolle empfohlen:

- Handelt es um einen PVL+ MRSA, entspricht das Vorgehen allgemein dem Vorgehen bei PVL-negativem MRSA.
- Handelt es um einen PVL+ MSSA, wird empfohlen mindestens 1 (bis 3) Kontrollabstrich(e) durchzuführen.
- Werden Kontrollabstriche durchgeführt, so ist darauf zu achten, dass diese frühestens 3 Tage nach Therapieende erfolgen um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden.
- Beim Auftreten erneuter Symptome sollte den Patienten eine Wiedervorstellung in der Sprechstunde (zur erneuten Diagnostik und Therapie) angeboten werden.
- Eine Wiederholung des Screenings zur Beurteilung des Langzeiterfolges nach einer Dekolonisation nach 3-6 Monaten ist sinnvoll nur bei
  - Besonders infektionsempfänglichen Personen (Immunsuppression)
  - Personen mit einem Übertragungsrisiko auf Dritte (Beispiel Gesundheitswesen)
  - Hinweisen für weitere Übertragungen

## 8. Literatur

- Dumitrescu O, Badiou C, Bes M et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clinical Microbiology and Infection* 2008; 14(4): 384-388.
- Löffler B, Hussain M, Grundmeier M et al. Staphylococcus aureus panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog* 2010; 6(1): e1000715.
- Gros C, Yazdanpanah Y, Vachet A et al. Skin and soft tissue infections due to Panton-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus*. *Med Mal Infect* 2012; 42(10):488-94.
- Waldenburger S, Vogel U, Goebeler M, Kolb-Mäurer A. Community-acquired skin infections caused by *Staphylococcus aureus*: What is the role of the Panton-Valentine leukocidin toxin? *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(1):59-66.
- Saeed K, Gould I, Esposito S et al. International Society of Chemotherapy. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51(1):16-25.
- Hoppe PA, Hanitsch LG, Leistner R et al. Periorbital infections and conjunctivitis due to Panton-Valentine Leukocidin (PVL) positive *Staphylococcus aureus* in children. *CBMC Infect Dis* 2018; 18(1):371.
- Becker K, Kriegeskorte A, Sunderkötter C et al. Persistent and recurrent skin and soft tissue infections by *Staphylococcus aureus*. Impact of the small colony-variant (SCV) phenotype and of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive *S. aureus* isolates. *Hautarzt* 2014; 65(1):15-25.
- Health protection agency (HPA): Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated staphylococcus aureus-infections (PVL-S.a.) in England, Second edition, November 2008
- Kliniken der Stadt Köln, PVL-Verfahrensanweisung Infektionen mit PVL-bildenden *Staphylococcus aureus*
- PEG: S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2019
- IDSA 2014