

Zur MRSA-Situation in Deutschland im Jahr 2003

Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken

Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode) erhielt im Jahr 2003 insgesamt 2.882 Stämme zur Typisierung und arbeitete mit 231 Krankenhäusern und mikrobiologisch-diagnostischen Institutionen in allen Bundesländern zusammen. Das NRZ legt hier einen weiteren Tätigkeitsbericht vor, der wieder auf den Arbeitsschwerpunkt des Methicillin-resistenten *Staphylococcus (S.) aureus (MRSA)* gerichtet ist (letzte Berichte dazu *Epid. Bull.* 35/2003 und 5/2004).

Überregionale Studien zur Prävalenz von MRSA in Mitteleuropa lassen eine deutliche Zunahme des Anteils der MRSA an den *Staphylococcus-aureus*-Isolaten erkennen, von unter 2% im Jahr 1990 auf 20% im Jahr 2001.^{1,2} Gegenwärtig ist mit einem mittleren Anteil von 20% zu rechnen. Diese Zunahme ist mit der weiten Verbreitung von epidemischen MRSA in Krankenhäusern und zwischen Krankenhäusern verbunden. Epidemische MRSA sind dadurch charakterisiert, dass erfolgreiche klonale Linien der *S.-aureus*-Population verschiedene SCC mec -Gen-Kassetten erwerben. Dies sind vergleichbar große (bis zu 50 Kilobasen!) übertragbare Elemente, die an einer ganz bestimmten Stelle in das Chromosom von Staphylokokken integriert werden und unter anderem das die Methicillinresistenz kodierende *mecA*-Gen tragen; daher die Bezeichnung *staphylococcal cassette chromosome mec* (Übersicht bei 3). Epidemische MRSA sind charakterisiert durch *Sma*I-Makrorestriktionsmuster (*cluster*), Multilocus-Sequenztypisierung und weitere Polymorphismen einzelner Gene. Die Multilocus-Sequenztypisierung definiert klonale Linien innerhalb der Spezies *S. aureus* durch Nukleotidpolymorphismen in ausgewählten Genen für Enzyme des Primärstoffwechsels. Bestimmte Gene können aufgrund von *tandem-repeats* einen Polymorphismus zeigen, der für eine schnelle Sequenz-basierte Typisierung sehr gut geeignet ist, wie zum Beispiel das *spa*-Gen, das Protein A kodiert.⁴ In Deutschland wurde in den vergangenen Jahren eine Dynamik bezüglich des Rückgangs der älteren Epidemiestämme mit sehr breitem Resistenzphänotyp zugunsten jüngerer Epidemiestämme mit vergleichsweise wenigen Resistenzdeterminanten beobachtet, die sich im Berichtszeitraum fortsetzt (Tab. 1). Dies gilt insbesondere für den „Barnim-MRSA“ (MLST-Typ ST22) und für den „Rhein-Hessen-MRSA“ (MLST-Typ ST5). Die geographische Verbreitung der MRSA-Epidemiestämme zeigt Abbildung 1.

Mehrfachresistenz von MRSA gegen weitere Antibiotika: Diese Daten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nahezu alle untersuchten Isolate waren neben Oxacillin auch resistent gegen Fluorchinolone der Gruppen II, III und IV (Ciprofloxacin und Moxifloxacin als Testpräparate). Makrolidresistenz (nahezu bei allen diesbezüglich resistenten Isolaten auch Resistenz gegen Clindamycin) lag bei 70%, die Häufigkeit der Gentamicinresistenz bei 23,5%. Die Häufigkeiten der Resistenzen gegen Trimethoprim/Sulfonamid,

Rifampicin und Fusidinsäure-Natrium blieben auf niedrigem Niveau, keines der Isolate zeigte Resistenz gegen Linezolid, Quinupristin/ Dalfopristin und Glykopeptide. Nur bei 2 von 2.234 untersuchten Isolaten wurde der GISA-Phänotyp festgestellt.

Die Sequenzierung des die Rifampicinresistenzmutationen betreffenden Abschnittes der β -Untereinheit der mRNA-Polymerase (*rpoB*) wies für Isolate der klonalen Gruppen ST45 und ST228 unterschiedliche Mutationen aus. Dies weist darauf hin, dass hier keine klonale Ausbreitung unabhängig vom Selektionsdruck erfolgte, sondern die Selektion verschiedener Mutanten unter der Therapie.

Unempfindlichkeit gegen Mupirocin: Sie blieb insgesamt gesehen vergleichsweise selten (unter 3%). Das für diese Resistenz kodierende *ile-2*-Gen wurde in den vergangenen Jahren überwiegend bei Isolaten der klonalen Gruppe 228 nachgewiesen, in den Jahren 2002 und 2003 erfolgte offenbar eine Ausbreitung auf epidemische MRSA weiterer klonaler Linien (Abb. 2).

Häufigkeit der Einsendungen von MRSA aus verschiedenen klinischen Disziplinen: Einsendungen von MRSA kamen vor allem aus Einrichtungen der Inneren Medizin und der Chirurgie sowie aus deren Intensivstationen und eher selten aus der Neurologie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie (Tab. 3).

Nachweis von MRSA bei verschiedenen Arten von Infektionen: Die in Mitteleuropa häufigen MRSA-Epidemiestämme haben offensichtlich die Fähigkeit, auch schwere nosokomiale Infektionen wie die Sepsis und Pneumonie zu verursachen. Wie in den vergangenen Jahren werden Isolate des Berliner Epidemiestammes (ST45) relativ häufiger aus Wundinfektionen nachgewiesen und Isolate des süddeutschen Epidemiestammes im Zusammenhang mit der nosokomialen Pneumonie (bezogen auf die jeweilige klonale Gruppe, Tab. 4).

Auftreten von MRSA mit *lukS-lukF*-Determinante (Panton-Valentin-Leukocidin): Über die Verbreitung des *community acquired* MRSA (cMRSA) des MLST-Typs ST80 *spa*-Sequenztyp t044, 21 Fälle in Deutschland in 2003) wurde bereits zu Beginn des Jahres ausführlich berichtet,⁵ eine weitere Übersicht befindet sich im Druck.⁶ Die weitere Charakterisierung eines in Heidelberg im Dezember 2003 aufgetretenen cMRSA ergab für dieses Isolat den MLST-Typ ST1 und ein SCC mec -Element des Typs IVa. Dies entspricht den Merkmalen eines in den USA weit verbreiteten cMRSA und weist auf die Möglichkeit der interkontinentalen Verbreitung derartiger Stämme hin.

Bei der Charakterisierung in Süddeutschland sporadisch außerhalb der Krankenhäuser aufgetretener MRSA (n=9), die nur resistent gegen Oxacillin und Fluorchinolone waren, wurden keine *lukS-lukF*-Determinanten nachge-

wiesen. Diese Isolate zeigten ein charakteristisches *SmaI*-Makrorestriktionsmuster und den MLST-Typ ST008. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit Daten aus Australien: MRSA, die nicht notwendigerweise *lukS-lukF* besitzen.⁷

1. Kresken M, Hafner D: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. <http://www.P-E-G.de>
2. European Antibiotic Resistance Surveillance System. Annual Report 2002. <http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/DOC/rep2002/annual-report-2002.pdf>
3. Okuma K, Iwakawa K, Turnridge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, Pearman JW, Tenover FC, Kapi M, Tiensasitorn C, Ito T, Hiramatsu K: Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4289–4294

4. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothganger J, Claus H, Turnwald D, Vogel U: Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5442–5448
5. Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. *Epid Bull* 2004; 5
6. Witte W, Bräulke C, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Heuck D, Jappe U, Wendt C, Linde H-J, Harmsen D: Emergence of MRSA with Panton-Valentine Leukocidin genes in Central Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2004; 24 (im Druck)
7. O'Brien FG, Lim TT, Chong FN, Coombs GW, Enright MC, Robinson DA, Monk A, Said-Salim B, Kreiswirth BN, Grubb WB: Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3185–3190

Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI, Bereich Wernigerode. Auskunft und Beratung: Prof. Dr. Wolfgang Witte (Tel.: 03943.679 246; E-Mail: WitteW@rki.de).

Gruppierung entsprechend der molekularen Charakterisierung	SCC <i>mec</i> -Element (Gruppe ¹)	Resistenzphänotypen und Resistenzgene [in Klammern]	2002	2003
Norddeutscher Epidemiestamm ST247	I	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, SXT, RIF, CIP [<i>mecA</i> , <i>aph2''-aac6'</i> , <i>ermA</i> , (<i>ermC</i>), <i>dfrA</i> , <i>tetI</i>]	0,4%	0,1%
Süddeutscher Epidemiestamm ST228	I	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (GEN), (OTE) [<i>mecA</i> , <i>ermA</i> , (<i>aph2''-aac6'</i>), <i>tetM</i>]	15,2%	13,8%
Hannoverscher Epidemiestamm ST254	IV c	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, SXT, CIP [<i>mecA</i> , (<i>ermA</i> , <i>aph2''-aac6'</i>), <i>dfr</i>], <i>tetM</i>]	0,7%	0,5%
Rhein-Hessen-MRSA ST5 ²	II	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP [<i>mecA</i> , <i>ermA</i>]	23%	24,5%
Berliner Epidemiestamm ST45	IV a	PEN, OXA, CIP, (ERY, CLI, GEN) [<i>mecA</i> , (<i>ermC</i> , <i>aph2''-aac6'</i>)]	18,2%	13,8%
Barnim-Epidemiestamm ST22	IV	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (GEN) [<i>mecA</i> , <i>ermC</i> , (<i>aph2''-aac6'</i>)]	28%	29%
andere MRSA	nicht bestimmt	PEN, OXA, (ERY, CLI, GEN) [<i>mecA</i> , (<i>ermA</i> oder <i>ermC</i> , <i>aph2''-aac6'</i>)]	14%	18,1%
Anzahl der Krankenhäuser, aus denen MRSA eingeschickt wurden			333	181

1 SCC*mec*-Gruppen entsprechend PCR-Charakterisierung; 2 gelegentlich auftretend

Tab. 1: Dynamik des Auftretens epidemischer MRSA in deutschen Krankenhäusern 2002, 2003 (Daten des NRZ für Staphylokokken)

Antibiotika	1994 (n=1.238)	1996 (n=1.570)	1998 (n=1.693)	2000 (n=3.091)	2002 (n=2.238)	2003 (n=2.234)
Ciprofloxacin	80,0%	89,0%	94,4%	95,3%	97,18%	96,41%
Erythromycin	94,0%	73,0%	72,4%	72,8%	72,3%	71,21%
Clindamycin	85,0%	68,0%	53,9%	64,3%	67,72%	67,77%
Gentamicin	94,0%	75,0%	55,2%	41,3%	23,95%	23,46%
Oxytetracyclin	75,0%	27,0%	26,6%	9,2%	4,58%	5,42%
Trimethoprim	68,0%	23,0%	19,7%	9,7%	3,61%	3,36%
Rifampicin	23,0%	12,0%	9,6%	4,1%	1,87%	2,55%
Fusidinsäure	12,5%	3,2%	3,4%	3,4%	2,44%	3,28%
Mupirocin	–	–	0,5%	2,6%	1,65%	1,25%
Quinupristin/Dalfopristin	–	–	0,2%	0,8%	0,05%	–
Vancomycin	–	–	–	–	–	–
Teicoplanin	–	–	–	–	–	0,22%
Linezolid	n.t.	n.t.	–	–	–	–

Tab. 2: Häufigkeit der Resistenz gegen weitere Antibiotika bei MRSA aus Krankenhausinfektionen in Deutschland, 1994–2003 (Daten des NRZ für Staphylokokken)

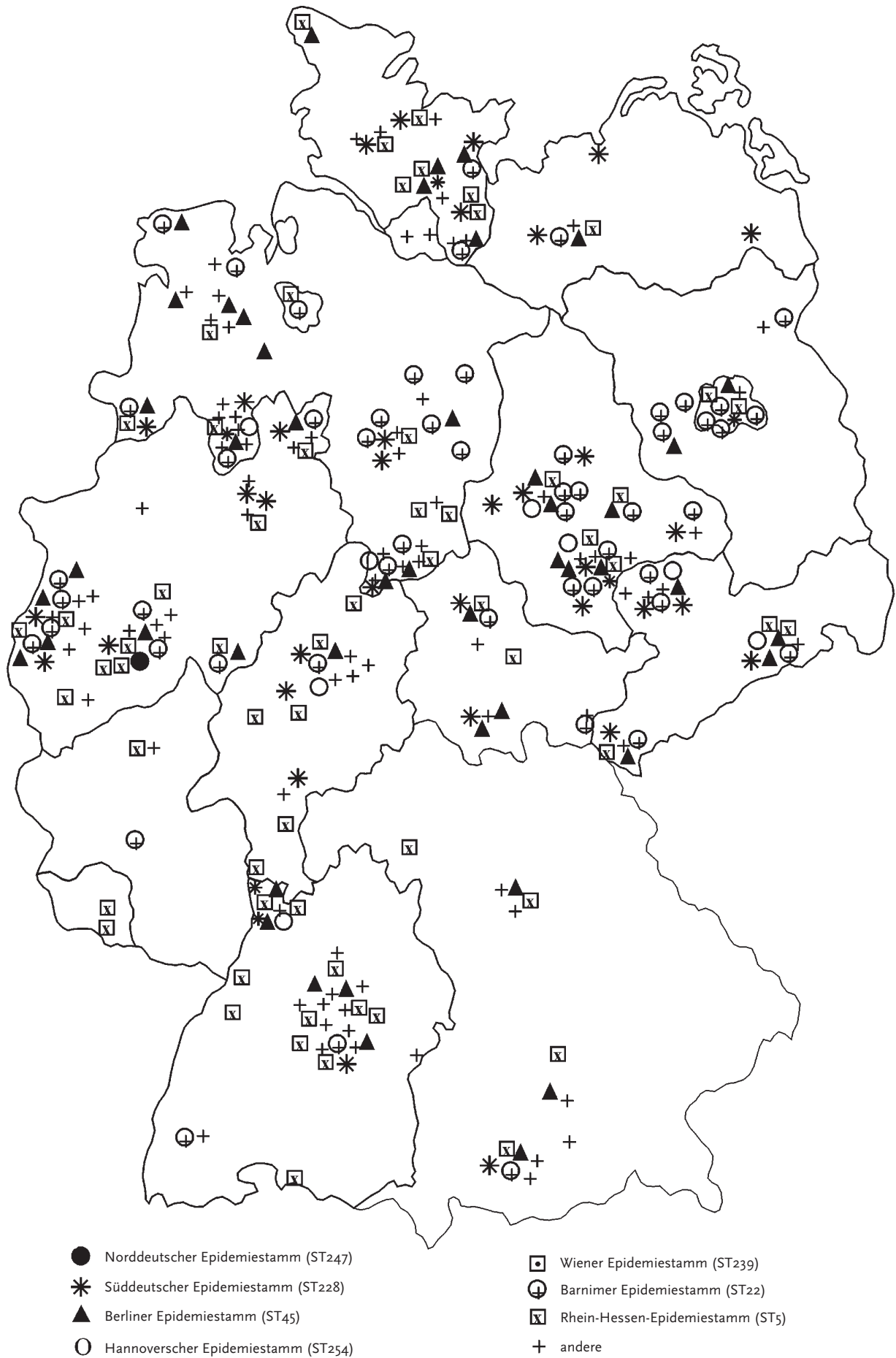


Abb. 1: Geographische Verteilung des Auftretens von Ausbrüchen in Kombination mit epidemischen MRSA im Jahr 2003 (Daten des NRZ für Staphylokokken)

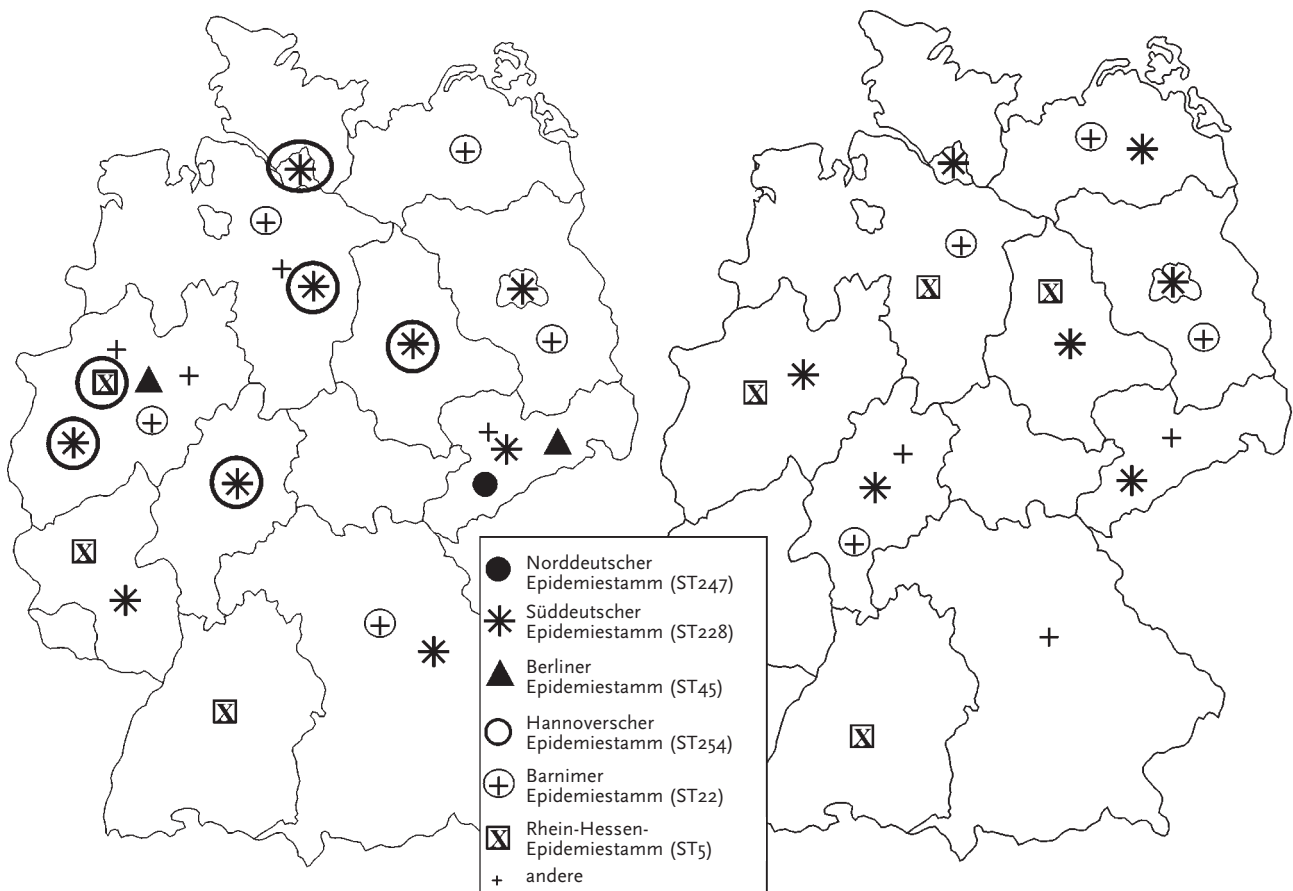


Abb. 2: Geographische Verteilung von Mupirocin-resistenten (*ile-2*) MRSA in Deutschland (eingekreist Ausbrüche von Infektionen) (Daten des NRZ für Staphylokokken)

Art der Infektion	Klinische Disziplin																				
		Innere Medizin ¹		Intensivstationen		Chirurgie ¹		Neurologie		Dermatologie		Orthopädie		Urologie		Gynäkologie		„ambulant“		andere bzw. o. Angabe ²	
	Ges.	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
Sepsis	113	40	35,4	37	32,7	17	15	6	5,3	2	1,8	–	1	0,9	–	–	–	–	–	10	8,9
Pneumonie	198	62	31,3	74	37,4	25	12,6	13	6,7	–	–	7	3,5	1	0,5	–	–	2	1	14	7
Wundinfektionen	726	118	16,2	58	8	293	40,4	22	3	16	2,2	38	5,2	19	2,6	8	1,1	91	12,6	63	8,7
Harnwegsinfektionen	91	14	15,3	6	6,6	7	7,7	5	5,5	1	1,1	10	11	23	25,3	–	–	20	22	5	5,5
Gesamt	1.128	234	20,8	175	15,5	342	30,3	46	4,1	19	1,7	55	4,9	43	3,8	8	0,7	113	10	92	8,2

¹ einschließlich Intensivstationen, ² aufgrund unvollständig ausgefüllter Begleitscheine!

Tab. 3: Infektionen mit MRSA in verschiedenen klinischen Disziplinen nach Art der Infektion, Deutschland 2003 (Daten des NRZ für Staphylokokken)

Art der Infektion, Besiedlung	Ges.	„Barnim“-MRSA		„Berliner“ MRSA		„Süddeutscher“ MRSA		„Rhein-Hessen“-MRSA		andere, nicht epidemische MRSA	
		Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
Sepsis	113	40	35,4	14	12,4	14	12,4	36	31,8	9	8,0
Pneumonie	198	70	35,4	25	12,6	45	22,7	37	18,7	21	10,6
Wundinfektion	725	220	30,4	126	17,2	106	14,6	150	10,7	124	17,1
Nasale Besiedlung	418	153	36,6	64	15,3	42	10,1	120	28,7	39	9,3
Gesamt	1.454	483	33,2	228	15,7	207	14,2	343	23,6	193	13,3

Tab. 4: Häufigkeit des Nachweises der einzelnen Epidemiestämme bei invasiven Infektionen, Wundinfektionen und nasaler Besiedlung in Krankenhäusern, Deutschland 2003 (Daten des NRZ für Staphylokokken)