

Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health

36/98

Mehrfachresistenzphänotypen bei MRSA aus nosokomialen Infektionen in Deutschland 1997

Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus (S.) aureus* (MRSA) sind zumeist mehrfachresistent gegen eine Reihe anderer antibakterieller Chemotherapeutika mit grampositivem Wirkungsspektrum. Für MRSA, die in den siebziger und achtziger Jahren weltweit auftraten, ist ein gemeinsamer Ausgangsstamm wahrscheinlich. Diese MRSA erwarben Ende der siebziger Jahre eine Gentamicin-Resistenz (*aacA-aphD*-Gene auf Transposon Tn4001, z. T. in konjugative Plasmide integriert). Später erfolgten unabhängig voneinander Mutationen zur Chinolon-Resistenz (*grrA*, *gyrA*) sowie zur Resistenz gegen Rifampicin. In Deutschland gab es Ausbrüche des sog. ›norddeutschen Epidemiestammes‹, der nur noch gegen Glykopeptide und die Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin empfindlich war; auch die ersten in Deutschland aufgetretenen Vancomycin-intermediär-empfindlichen *S. aureus* (VISA) gehören dieser klonalen Gruppe an (s. a. *Epid. Bull.* 17/98: 1–23).

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der phänotypischen Resistenzeigenschaften von MRSA, die aus Krankenhausinfektionen in Deutschland im Jahr 1997 isoliert und an das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI zur Typisierung eingeschickt wurden. Danach ist nur die Chinolon-Resistenz eine nahezu bei jedem MRSA anzutreffende Resistenzeigenschaft. Es gibt einen deutlichen Rückgang bei der Häufigkeit der Gentamicin-Resistenz, der Makrolid/Linkosamid-Resistenz sowie der Oxytetracyclin-Resistenz im Vergleich zu früheren Jahren. Resistenz gegen Mupirocin (MHK ≥ 32 mg/l) ist nach wie vor selten; bei intermediär empfindlichen Stämmen (MHK 4–16 mg/l) gibt es bisher nur sehr wenige Angaben über ein sanierungsrefraktäres Verhalten. Bei keinem der untersuchten Stämme wurde Resistenz gegen Quinupristin/Dalfopristin nachgewiesen.

Die Ursachen für den ›Rückgang‹ der Mehrfachresistenz liegen wahrscheinlich weniger in dem Verlust von Resistenzdeterminanten bei den bisher verbreiteten MRSA als im Auftreten und in der Verbreitung von ›neuartigen‹ MRSA. Ein typisches Beispiel ist der sog. ›Berliner Epidemiestamm‹ mit dem Resistenzphänotyp Penicillin/Oxacillin/Ciprofloxacin (Resistenzgenotyp: *bla*, *mecA*, *grrA*), der inzwischen im gesamten norddeutschen Raum verbreitet ist. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß Stämme dieser klonalen Gruppe weitere Resistenzeigenschaften erwerben können. Dies wurde aus 9 deutschen Krankenhäusern bekannt; so traten die Resistenzphänotypen Penicillin/Oxacillin/Ciprofloxacin/Erythromycin/Clindamycin sowie Penicillin/Oxacillin/Ciprofloxacin/Erythromycin/Clindamycin/Gentamicin/Trimethoprim-Sulfonamid (Resistenzgenotyp: *bla*, *mecA*, *grrA*, + *ermC*; + *aacA-aphD*; *dfrA*) auf.

Diese Woche:

MRSA:
Resistenzverhalten
in Deutschland 1997

Tuberkulose:

- Arzneimittelresistenz
der Erreger
in Deutschland
- Globale Surveillance der
Arzneimittelresistenz

Quartalsstatistik II/98
der Infektionskrankheiten:
Zusätzliche Meldungen
aus bestimmten
Bundesländern

11. September 1998

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Weitere beobachtete ›neuartige‹ MRSA sind:

- Ein Stamm mit dem *mecA*-Gen im genetischen Hintergrund von *S. aureus* der ›Lysogruppe II‹ (bisher nicht resistent gegen Methicillin und als Besiedler weit verbreitet), der zunächst in mehreren Krankenhäusern im Land Brandenburg in Zusammenhang mit Ausbrüchen sowie sporadischem Auftreten in einem niedersächsischen Klinikum und in einem badischen Krankenhaus aufgetreten ist. Diese Isolate haben den Resistenzphänotyp Penicillin/Oxacillin/Erythromycin/Clindamycin/Ciprofloxacin (Resistenzgenotyp: *bla*, *mecA*, *ermC*, *gria*).
- Ein MRSA, der regelmäßig in einem nordrhein-westfälischen Klinikum auftritt und sporadisch in zwei süddeutschen Krankenhäusern nachgewiesen wurde. Er zeigt den Resistenzphänotyp Penicillin/Oxacillin (Resistenzgenotyp: *bla*, *mecA*) und gehört ebenfalls einer klonalen Gruppe von *S. aureus* an, die bisher gegen Methicillin empfindlich war und auch außerhalb der Krankenhäuser weit verbreitet ist.

Bezüglich der Chemotherapie von *S.-aureus*-Infektionen muß noch betont werden: Rifampicin und Fusidinsäure sollten wegen der Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung stets in Kombination eingesetzt werden; ebenso Sulfonamid-Trimethoprim in Kombination wegen sonst

fehlender ausreichend bakterizider Wirksamkeit. In der bakteriologischen Diagnostik sollten andere Resistenzeigenschaften (z. B. Gentamicin-Resistenz) nicht als ein weiteres Kriterium für Oxacillin-resistente *S. aureus* gelten.

Testsubstanz	resistente Stämme	
	Anzahl	%
Oxacillin	1970	100,0
Ciprofloxacin	1851	94,0
Erythromycin	1314	66,7
Clindamycin	901	45,7
Gentamicin	1088	55,2
Oxytetracyclin	508	25,8
Trimethoprim/Sulfonamid	333	16,9
Mupirocin, intermediär	312	15,8
Mupirocin	7	0,4
Rifampicin	156	7,9
Quinupristin/Dalfopristin	0	0

Tab. 2 Häufigkeit von phänotypischen Resistenzeigenschaften bei MRSA aus nosokomialen Infektionen in Deutschland, 1997, bei 1.9970 MRSA-Stämmen

Quelle: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken am Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode).

Die Mitarbeiter des NRZ danken allen Kollegen, die durch die Einsendung von Isolaten diese epidemiologischen Laboratoriumsuntersuchungen unterstützt haben.

Zur Arzneimittelresistenz von *M. tuberculosis* in Deutschland

Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien im Forschungszentrum Borstel führt seit Jahren umfassende Untersuchungen zum Resistenzverhalten der eingesetzten Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* durch. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Resistenztestungen in den Jahren 1993–1997 vorerst in zusammengefaßter Form dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Testung ist zu berücksichtigen, daß im NRZ ein selektiertes Material untersucht wird, in dem sich überdurchschnittlich viele Stämme von Patienten mit Therapieproblemen befinden, so daß die Resistenzraten überhöht abgebildet werden. Da sich aber die Einsendeklientel nicht verändert hat, sprechen die Ergebnisse für eine langsame Zunahme des Anteiles der resistenten Stämme in Deutschland. Im Jahr 1997 erreichte im Material des NRZ

der Anteil der *M.-tuberculosis*-Stämme, die gegen mindestens eines der gebräuchlichen Chemotherapeutika resistent waren, 11,5%. Eine Multiresistenz (definiert als INH+RMP-Resistenz) fand sich bei 3,8% der getesteten Stämme, diese stammen zu einem großen Teil von erkrankten ausländischen Bürgern. Die Resistenzsituation ist in Deutschland weiterhin vergleichsweise günstig; bei autochthonen *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektionen sind die Resistenzraten erfahrungsgemäß deutlich niedriger.

Zur Resistenzsituation bei *M. tuberculosis* in Deutschland werden in Kürze weitere differenziertere Daten des NRZ sowie Daten des Arbeitskreises Mykologie und aus der Studie des DZK vorgelegt.

Quelle: Tätigkeitsbericht des NRZ für Mykobakterien, Borstel, erstattet von Frau Dr. S. Rüsck-Gerdes

Gesamtzahl der getesteten <i>M.-tuberculosis</i> -Stämme (entspricht Patientenzahl)	resistent gegen						Gesamtzahl der resistenten <i>M.-tuberculosis</i> -Stämme (entspricht Patientenzahl)
	INH	RMP	EMB	PZA	multiresistent		
					mit INH + RMP	ohne INH + RMP	
1993: 2592 100%	128 4,9%	52 2,0%	21 0,8%	21 0,8%	47 1,8%	23 0,9%	152 5,9%
1994: 2495 100%	158 6,3%	72 2,9%	33 1,3%	43 1,7%	70 2,8%	20 0,8%	171 6,8%
1995: 2212 100%	161 7,3%	95 4,3%	54 2,4%	50 2,3%	87 3,9%	34 1,5%	186 8,4%
1996: 2156 100%	180 8,3%	91 4,2%	50 2,3%	53 2,4%	85 3,9%	38 1,8%	202 9,4%
1997: 2140 100%	212 9,9%	91 4,2%	68 3,2%	55 2,6%	81 3,8%	40 1,9%	247 11,5%

Tab. 1 Anzahl und Anteile Arzneimittel-resistenter *M.-tuberculosis*-Stämme. Daten des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien für 1993–1997 (INH = Isoniazid, RMP = Rifampicin, PZA = Pyrazinamid, EMB = Ethambutol)

Tuberkulose: Globale Surveillance der Arzneimittelresistenz der Erreger

Therapie, Verhütung und Bekämpfung der Tuberkulose müssen sich auf eine weltweite und zum Teil drastische Zunahme der Resistenz von *Mycobacterium tuberculosis* einstellen. Trotz vieler aussagekräftiger Berichte zur Situation in bestimmten Regionen ist das gesamte Ausmaß des Resistenzproblems gegenwärtig unbekannt. Die WHO (Global tuberculosis programme) hatte gemeinsam mit der IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) bereits 1994 begonnen, eine globale Surveillance der Resistenz gegen die gebräuchlichen Antituberkulotika zu organisieren. Definitionen und Richtlinien für die Teilnehmer wurden 1997 aktualisiert.¹ Eine wichtige Rolle spielt ein Netzwerk von gegenwärtig 24 internationalen Referenzlaboratorien. Eine Arbeitsgruppe unter der Leitung der WHO unterstützt den Aufbau einer qualifizierten nationalen Surveillance in den einzelnen Ländern.

Im Rahmen der globalen Surveillance konnten bisher Daten von rund 50.000 Tuberkulose-Erkrankungen aus 35 Ländern auf 5 Kontinenten, die 20% der Weltbevölkerung repräsentieren, ausgewertet werden. Der mittlere Anteil von Stämmen mit mindestens einer Resistenz betrug 9,9% (von 2% in der Tschechischen Republik bis zu 40,6% in der Dominikanischen Republik). Besonders hohe Raten einer erworbenen Multiresistenz, die über-

wiegend therapeutisches Fehlverhalten widerspiegeln, fanden sich in Estland (22%), Lettland (12%), in Teilen der Russischen Föderation (z. B. Gebiet Iwanowo 7%), Argentinien (8%), der Dominikanischen Republik (9%). Die bisherigen Daten aus Asien und Afrika lassen auch dort eine Reihe von Schwerpunkten der Multiresistenz erkennen (so z. B. in Indien im Raum Neu Delhi 13% und in der Republik Elfenbeinküste, Westafrika). Es zeigt sich, daß die Resistenzraten deutlich von der Qualität der nationalen Bekämpfungsmaßnahmen abhängig sind und daß in Gebieten, in denen überwiegend die kontrollierte Behandlung (DOTS, *Directly Observed Treatment Short-course*) praktiziert wird, die Resistenz ein niedrigeres Niveau aufweist.

¹ Bezugsmöglichkeit: *Global tuberculosis programme, WHO, 121 Geneva 27, Switzerland*

Quelle: WHO: WER 1998, No. 33: 249-254

Seltene meldepflichtige und andere Infektionskrankheiten in bestimmten Bundesländern										
14.-26. Woche 1998		II. Quartal		Anzahl				und Inzidenzrate pro 100.000 Einw.		
Krankheit	Berlin	Brandenburg	Mecklenburg	Sachsen	Sachsen-Anhalt	Thüringen	Summe	kumulativ		kumul. Diff. % Vorjahr
								1998	1997	
Kinderkrankheiten:										
Pertussis		40	15	52	28	35	170	397	673	-41,01
		1,566	0,825	1,144	1,028	1,405	1,203			
Scharlach		470		973	510	171	2124	4674	3592	30,12
		18,399		21,405	18,725	6,864	17,247			
Masern		2	2	2	8	1	15	23	79	
		0,078	0,110	0,044	0,294	0,040	0,106			
Röteln		31	4	49	26	8	118	219	541	-59,52
		1,214	0,220	1,078	0,955	0,321	0,835			
Mumps		9	2	25	22	2	60	124	221	-43,89
		0,352	0,110	0,550	0,808	0,080	0,425			
Akute resp. Erkrankungen										
Influenza		106	164	491	7	23	791	1546	1414	9,34
		4,150	9,025	10,801	0,257	0,923	5,597			
darunter Typ A		78	158	407	6	22	671	1259	929	35,52
		3,054	8,695	8,954	0,220	0,883	4,748			
darunter Typ B		28	6	84	1	1	120	287	481	-40,33
		1,096	0,330	1,848	0,037	0,040	0,849			
RS-Virus-Inf.		3	46	3	4		56	113	227	-50,22
		0,117	2,531	0,066	0,147		0,396			
Parainfluenza-Virus-Inf.		28	51	8	9		96	249	158	57,59
		1,096	2,807	0,176	0,330		0,679			
Adenovirus-Inf.		12	63	16	6		97	271	248	9,27
		0,470	3,467	0,352	0,220		0,686			
Mycoplasma-Inf.		27	83	26	6	1	143	401	283	41,70
		1,057	4,567	0,572	0,220	0,040	1,012			
Borreliose										
		104	8	62	9	3	186	288	262	9,92
		4,071	0,440	1,364	0,330	0,120	1,057			
Legionellose										
		1	6	1	1		9	19	28	
		0,039	0,330	0,022	0,037		0,051			
Parasitosen										
Scabies		54			133	33	220	563	652	-13,65
		2,114			4,883	1,325	2,832			
Kopflausbefall		594			693	236	1523	3444	3003	14,69
		23,254			25,444	9,474	19,603			
Zusätzlich:										
Tollwutexposition		71	47	231	91	49	489	857	1213	-29,35
		2,779	2,586	5,082	3,341	1,967	3,460			