

Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Zur Situation 2021/2022

Daten zur Häufigkeit von MRSA in Deutschland

Seit einigen Jahren nimmt der Anteil Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) an der *S. aureus*-Population ab, was sich auch in den Daten verschiedener nationaler und internationaler Surveillance-systeme widerspiegelt.

Die nationale Antibiotika-Resistenz-Surveillance ARS des Robert Koch-Instituts (<https://ars.rki.de>) basiert auf Resistenzdaten aus der Routinediagnostik der stationären und ambulanten Versorgung. Für das Jahr 2021 liegen Daten aus ca. 700 Krankenhäusern und 24.000 Arztpraxen vor. Der Anteil von MRSA an *S. aureus*-Isolaten aus allen Probenmaterialien nimmt seit Jahren kontinuierlich ab: In der stationären Versorgung sank der Anteil von 12,5 % im Jahr 2017 auf 7,3 % bzw. 7,1 % in den Jahren 2021 und 2022, in der ambulanten Versorgung von 7,7 % (2017) auf 4,8 % bzw. 4,7 % in den Jahren 2021 und 2022.¹⁻³

Um die Resistenzlage ausgewählter Erreger in Europa zeitlich darzustellen und Trends für verschiedene Länder und Regionen aufzuzeigen, werden Daten aus den jeweiligen nationalen Systemen zur Surveillance der antimikrobiellen Resistenz im Rahmen des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) erfasst. Für invasive *S. aureus*-Isolate (Blutkulturen und Liquor) aus Deutschland werden dafür die Resistenzdaten aus ARS an EARS-Net übermittelt. Hier zeigt sich für Deutschland seit mehreren Jahren in Folge ein signifikanter Rückgang des Anteils von MRSA an allen *S. aureus*-Isolaten von 9,1 % im Jahr 2017 auf 4,9 % im Jahr 2021. Dieser Wert liegt unterhalb des europäischen bevölkerungsgewichteten Mittelwerts von 15,8 %, der über die letzten fünf Jahre ebenfalls signifikant gesunken ist. Trotz dieser positiven Entwicklungen berichten 30 % der europäischen Länder noch MRSA-Raten von ≥ 25 %.⁴

Die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e. V. (PEG) erhebt alle drei Jahre Daten zur Antibiotikaresistenz bei Isolaten aus klinischen Materialien für wichtige Bakterien-spezies, u. a. auch für *S. aureus* (<http://www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten>). Neben *S. aureus* aus dem Krankenhausbereich werden auch Isolate aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich erfasst. Die Daten der letzten drei Erhebungen zeigen einen kontinuierlichen Rückgang der MRSA-Raten aus krankenhausassoziierten Infektionen von 13,5 % im Jahr 2013 auf 7,2 % im Jahr 2019. Für MRSA aus dem niedergelassenen Bereich wurde 2019 mit 7 % ein ähnlicher Wert erfasst wie 2013 (8 %).

Im Rahmen der MRSA-Meldepflicht aus Blutkulturen und Liquor wurden 1.082 Fälle im Jahr 2021 mit einer Inzidenz von 1,3 pro 100.000 Einwohner und im Jahr 2022 1.044 Fälle mit einer Inzidenz von 1,25 pro 100.000 Einwohner berichtet.⁵ Seit dem Jahr 2012 war eine signifikante Abnahme der Fallzahlen zu beobachten, in den letzten drei Jahren scheinen sich diese auf einem konstanten Niveau zu verstetigen.

Eigenschaften von MRSA in Deutschland – Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum

Die Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) im Zeitraum 2021/2022 blieben im Vergleich zu den Vorjahren stabil. Der Anteil von *S. aureus* lag bei circa 80 %, davon waren 50 % MRSA. Die diagnostischen Anforderungen der Einsendenden (Typisierung, Toxinnachweise, Resistenzbestätigungen etc.) und das Material, aus denen die Proben primär gewonnen wurden, unterschieden sich ebenfalls nicht von denen der Vorjahre. Allerdings hat sich die Anzahl der eingesandten MRSA von stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten über die Jahre verringert (von 2.501

im Jahr 2016 auf 753 im Jahr 2022). Das ist speziell bei der Interpretation der von uns berichteten Resistenzdaten zu beachten und wird an der entsprechenden Stelle vermerkt (s. unten). Ob die sinkenden Einsendezahlen von im Krankenhaus erworbenen MRSA in den letzten Jahren auch durch die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie bedingt sind (z. B. weniger operative Eingriffe und entsprechend weniger nosokomiale Infektionen), kann hier nur vermutet werden.

Alle *S. aureus*-Isolate aus Blutstrominfektionen wurden routinemäßig als Bestandteil einer genomischen Erregersurveillance mittels Ganzgenomsequenzierungen analysiert. Dabei handelte es sich 2021/2022 um 270 Isolate, die Hälfte davon waren MRSA.

Tab. 1 fasst die durchgeführten Typisierungen sowie die phänotypischen und genotypischen Nachweise von Antibiotikaresistenz- und Virulenzdeterminanten für Staphylokokken zusammen. Ganzgenomsequenzierungen wurden zusätzlich in ausgewählten Fällen für die Speziesidentifizierung und zur Erhöhung der Auflösung in vermuteten Ausbruchsgeschehen eingesetzt.

Auftreten epidemischer MRSA in Krankenhäusern in Deutschland

Krankenhausassoziierte MRSA (healthcare associated MRSA; HA-MRSA) treten epidemisch bzw. mitunter endemisch auf und gehören molekularbiologisch bestimmten klonalen Linien an. Benannt wurden diese Epidemiestämme ursprünglich nach der geografischen Region ihres ersten Auftretens, ihre Zuweisung erfolgt primär auf der Basis des nachgewiesenen *spa*-Typs und des abgeleiteten klonalen Typs bzw. Komplexes sowie weiterer Informationen (klinische, epidemiologische, mikrobiologische). Die vorherrschenden epidemischen MRSA in deutschen Krankenhäusern sind Isolate der klonalen Komplexe CC5 und CC22. Stämme dieser klonalen Komplexe treten in Krankenhäusern im gesamten Bundesgebiet auf und können in vielen Regionen als endemisch eingestuft werden. Diese Verteilung spiegelt sich auch in den Daten der genomischen Surveillance anhand von Blutkulturisolaten wider (siehe Kapitel „Genomische Surveillance von MRSA und Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA) aus Blutkulturen in den Jahren 2021/22“).

Das gehäufte Auftreten eines endemisch verbreiteten MRSA muss somit nicht zwangsläufig auf ein Cluster (Ausbruch) hinweisen. Die genaue Bewertung erfordert weitere Analysen, wie z. B. hochauflösende Typisierverfahren (Next Generation Sequencing; NGS) sowie eine detaillierte epidemiolo-

	2021	2022
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	2.413	2.376
davon Routineeinsendungen (außerhalb gezielter Studien)	2.080	1.992
davon Einsendungen im Rahmen von Studien/Projekten	333	384
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen		
<i>spa</i> -Typisierung	1.944	2.122
Resistenzbestimmung	2.413	2.376
Toxinbildung (Latexagglutinationstests TSST bzw. SEA, B, C, D)	515	376
Multiplex-PCR für CA-MRSA-Marker	618	662
PCR für Virulenz-/Toxingene	60	109
PCR für <i>mecA</i> und weitere Resistenzgene	2.964	2.743
SCC <i>mec</i> -Typisierung (PCR-basiert)	3	3
NGS-Sequenzierung Routineeinsendungen	322	286

Tab. 1 | Übersicht zur Struktur der Staphylokokken-Einsendungen und durchgeführten Untersuchungen in den Jahren 2021/2022
spa-Typisierung: Typisierung des *Staphylococcus aureus*-Protein-A-Gens; TSST: Toxic-Shock-Syndrom-Toxin; SEA, B, C, D: Staphylokokken-Enterotoxin A, B, C, D; CA-MRSA: community acquired MRSA; NGS: Next Generation Sequencing

gische Anamnese. NGS-Analysen wurden 2019 in das akkreditierte Leistungsangebot des NRZ aufgenommen, werden dort aber nach wie vor nur für ausgewählte Fragestellungen eingesetzt.

Der überwiegende Anteil von MRSA-Einsendungen mit Angabe klinischer Indikationen 2021/2022 stammte aus Wundinfektionen (28 %), gefolgt von Septikämien (27 %), Abszessen (23 %) und Pneumonien (3 %). Die Isolate wurden in 30 % der Fälle dem klonalen Komplex 22 (fast ausschließlich Sequenztyp [ST] 22) zugeordnet, 14 % der MRSA gehörten dem klonalen Komplex 5 (vor allem ST225) an. Diese Zahlen spiegeln somit ebenfalls das Vorherrschen von MRSA dieser beiden klonalen Komplexe in deutschen Krankenhäusern wider (s. Tab. 2).

Trends in der Resistenzentwicklung

Resistenz von MRSA gegen weitere Antibiotika bei stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten

Tabelle 3 fasst die Resistenzhäufigkeiten gegen Indikatorsubstanzen verschiedener Antibiotikagruppen zusätzlich zur Resistenz gegen β -Laktamantibiotika bei MRSA aus nosokomialen Infektionen zusammen. Dabei ist bei der Interpretation der Resistenzdaten zu beachten, dass sich die Anzahl der in die Statistik einbezogenen MRSA von stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten über die Jahre verringert hat (2016: n=2.501; 2019: n=1.354; 2022: n=753).

Art der Infektion	Häufiger klonaler Komplex (2021/2022 [n])							andere
	Gesamt	CC5	CC8	CC22	CC45	CC398	CC130	
Abszess (allgemein)	51	6	10	6	1	1	0	27
Bakteriämie, Sepsis	105	22	4	43	5	4	0	27
Dekubitus	7	2	0	3	0	0	0	2
Harnwegsinfektion	11	2	0	3	0	0	1	5
Hautabszess	36	7	4	2	0	2	0	21
Osteomyelitis	7	0	2	1	0	0	0	4
Pneumonie (Beatmung)	13	1	2	5	0	1	0	4
Ulcus cruris	7	2	0	4	0	0	1	0
Wundinfektion	108	7	13	38	1	3	4	42
Sonstige	41	4	4	10	1	2	0	18
Summe (n)	386	53	39	115	8	13	6	150

Tab. 2 | Spektren der klonalen MRSA-Linien bei klinischen Manifestationen von Krankenhauspatientinnen und -patienten 2021/2022 (soweit vom Einsendenden übermittelt) (CC klonaler Komplex)

Antibiotikum	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)	2022 (%)
Ciprofloxacin*	72,80	68,81	58,86	57,44	49,36	48,47
Moxifloxacin	68,01	67,82	58,20	56,44	47,81	47,14
Erythromycin	49,34	46,76	45,94	40,67	37,11	40,11
Clindamycin	37,58	33,72	30,58	27,67	20,23	18,86
Gentamicin	5,78	9,88	9,82	9,98	11,21	9,96
Tetracyclin	15,07	13,90	16,47	16,00	15,59	20,05
Fusidinsäure-Natrium	5,55	7,66	6,06	8,67	6,83	11,55

Tab. 3 | Resistenzen gegen weitere Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen β -Laktamantibiotika) bei MRSA von stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten 2017–2022 (außer Aufnahmescreening [soweit vom Einsendenden übermittelt]). Für folgende Antibiotika lagen die Resistenzraten unter 5 %, weshalb sie in der Tabelle nicht abgebildet sind: Rifampicin, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, Mupirocin, Vancomycin, Teicoplanin.

* Der nach der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ausgewiesene sensible Bereich ($\leq 0,001 \mu\text{g/ml}$) für Ciprofloxacin wird in dem von uns verwendeten Panel der Mikrodilution nicht abgedeckt.

Die in den letzten Jahren gesunkenen Resistenzraten für Ciprofloxacin und Moxifloxacin verblieben 2022 auf einem ähnlichen Niveau wie 2021. Während der Anteil Clindamycin- und Gentamicin-resistenter MRSA bei stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten 2022 sank, sind für Tetracyclin und Erythromycin entgegen dem Trend der letzten Jahre steigende Resistenzraten zu verzeichnen. Bei zwei Drittel der Tetracyclin-resistenten MRSA handelt es sich um Stämme der klonalen Linien CC398 und CC1 (*lukPV*-negativ), zum Teil sind diese Stämme auch resistent gegenüber Erythromycin. 11,55 % der MRSA waren 2022 Fusidinsäure-resistent, dabei handelt es sich um Isolate verschiedener klonaler Linien. Für Rifampicin, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, Mupirocin, Vancomycin und Teicoplanin lagen die Resistenzraten 2021/2022 unter 5%. Im Jahr 2021 erwies sich ein MRSA-Blutkulturisolat als resistent gegenüber Vancomycin und ein weiterer MRSA, gewonnen aus einer Biopsie bei Osteomyelitis, zeigte sich resistent gegenüber Teicoplanin (beide jeweils negativ für *vanA* und *vanB*).

Ausgewählte Beispiele der Resistenzentwicklung bei *S. aureus*

Untersuchungen zur Linezolid-Resistenz: Während das NRZ in den letzten Jahren verstärkt Linezolid-resistente *S. epidermidis* zur Verifizierung erhielt, blieben Linezolid-resistente *S. aureus* selten. In den Jahren 2021 und 2022 konnten wir für sieben *S. aureus*-Stämme eine Resistenz gegenüber Linezolid bestätigen. Dabei handelte es sich um drei MRSA (CC398 und CC22) bei stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten, einen MRSA aus dem ambulanten Bereich und drei MSSA. Drei der MRSA waren *cfi*-positiv, bei einem MRSA und zwei der MSSA basierte die Linezolid-Resistenz auf Mutationen in der 23S rRNA. Für einen MSSA, welcher wie alle anderen hier beschriebenen Stämme ebenfalls negativ für die Resistenzgene *poxtA* und *optrA* war, konnte keiner dieser Mechanismen als Ursache der Linezolid-Resistenz nachgewiesen werden.

Untersuchungen zur Daptomycin-Resistenz: Für 208 *S. aureus*-Isolate konnte 2021/2022 eine Daptomycin-Resistenz nachgewiesen werden. Dabei waren die Stämme meist Methicillin-sensibel und

repräsentierten verschiedene klonale Linien. In einer gemeinsamen Studie mit der Universität Köln zeigte sich, dass das gehäufte Auftreten Daptomycin-resistenter *S. aureus* (MRSA und MSSA) auf verschiedenen chirurgischen Abteilungen mit dem therapeutischen Gebrauch von Antiseptika – insbesondere Polyhexanid – in der Wundversorgung assoziiert war. In *in vitro*-Selektionsversuchen konnten wir darüber hinaus demonstrieren, dass klinische *S. aureus*-Isolate unter Polyhexanid-Einfluss erhöhte minimale Hemmkonzentrationswerte (MHK-Werte) für Daptomycin entwickelten.⁶

Untersuchungen zur Tigecyclin-Resistenz: Eine Tigecyclin-Resistenz wurde bei zwei MRSA-Isolaten von stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten und vier weiteren MSSA verschiedener klonaler Linien bestätigt.

***mecC*-positive MRSA:** 2021/2022 konnten wir in 101 Stämmen die genetische Determinante für das *mecC*-Gen nachweisen. Die meisten MRSA mit diesem alternativen *mec*-Gen wurden dem klonalen Komplex CC130 zugeordnet.

Untersuchungen zu alternativen Mechanismen der β -Laktamresistenz: Auch in den Jahren 2021/2022 wurden vermehrt *mec*-negative, β -Laktam-resistente *S. aureus* (Cefoxitin- und Oxacillin-resistent) an das NRZ eingeschickt („Methicillin-resistant lacking *mec*“, MRLM⁷). Nachdem wir in früheren Arbeiten Mutationen im Phosphodiesterase-Gen *gdpP* als verbreitete Ursache für den Resistenzphänotyp identifizieren konnten, zielen weitere Untersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten darauf ab, die Ursachen für die Selektion solcher Isolate aufzuklären.

Ausgewählte Beispiele der Resistenzentwicklung bei Koagulase-negativen Staphylokokken

Wie auch in den vorherigen Jahren erhielten wir 2021/2022 verstärkt Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen zur Überprüfung der Resistenz bezüglich Linezolid und Daptomycin. Für 632 Stämme (605 *S. epidermidis*, 21 *S. hominis*, fünf *S. haemolyticus* und ein *S. caprae*-Isolat) konnten wir eine Linezolid-Resistenz mit der im NRZ als Referenzmethode verwendeten Mikrodilution bestätigen. In

ca. 50 % der Fälle handelte es sich dabei um multi-resistente Blutkulturisolate. Die plasmidgebundene Resistenzdeterminante *cfrr* wurde bei 12 *S. epidermidis* nachgewiesen. Neben der übertragbaren *cfrr*-kodierten Linezolid-Resistenz können auch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der Bakterien diesen Resistenzphänotyp bedingen.

Für 37 KNS wurde eine Daptomycin-Resistenz bestätigt (zehn *S. epidermidis*, 17 *S. capitis*, sechs *S. pettenkoferi*, je ein Isolat *S. sciuri*, *S. haemolyticus*, *S. kloosii* und *S. warneri*).

Auftreten und Verbreitung von Community-assoziierten MRSA in Deutschland

Community-assoziierte MRSA (CA-MRSA) treten vor allem bei Patientinnen und Patienten im ambulanten Bereich und unabhängig von den mit HA-

MRSA-verbundenen Risikofaktoren auf. Bei Infektionen mit CA-MRSA handelt es sich meistens um lokal begrenzte Haut- und Weichgewebeinfektionen (Abszesse, Furunkel). Lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie nekrotisierende Pneumonie oder nekrotisierende Fasziiitis treten selten auf, sind aber mit einer hohen Letalität verbunden. Viele CA-MRSA tragen Gene, die für das sog. Panton-Valentine-Leukozidin (*lukPV*) kodieren. Die durch CA-MRSA verursachte Krankheitslast ist weltweit sehr unterschiedlich, wobei systematische Daten kaum erhoben und Studien in vielen Ländern (inkl. Deutschland) und Regionen der Welt nur begrenzt durchgeführt werden.

In den Jahren 2021/2022 stammten die im NRZ detektierten CA-MRSA vornehmlich aus Abszessen, Furunkulosen und Wundinfektionen; Isolate aus Septikämien waren selten (s. Tab. 4). Das Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten betrug

klonale Linie	Isolate (n) (davon <i>lukPV</i> +))		Infektion				Herkunft bzw. Reiseanamnese (soweit bekannt)
			Abszess, Furunkel	Bakteriämie, Sepsis	Wundinfektion	andere*	
CC1	21	(14)	9	6	6	0	Syrien
CC121	2	(1)	1	0	0	1	
CC22	20	(7)	7	5	2	6	
CC30	12	(9)	6	1	2	3	
CC398	6	(5)	4	0	1	1	
CC5	16	(10)	10	0	1	5	
CC8	44	(36)	24	1	14	5	Kuba, Panama
CC80	7	(6)	4	2	0	1	
CC88	7	(7)	6	0	1	0	
ST152	13	(12)	8	0	5	0	
ST59	5	(3)	2	1	1	1	USA
ST6	13	(1)	5	3	2	3	
ST72	4	(1)	1	2	0	1	
ST772	6	(6)	2	0	2	2	
ST97	1	(1)	1	0	0	0	
n. z.	20	(14)	13	1	3	3	Ägypten
Summe (n)	197	(133)	103	22	40	32	

Tab. 4 | Häufigkeit der im Rahmen von Infektionen nachgewiesenen klonalen Linien von Community-assoziierten MRSA (CA-MRSA) in den Jahren 2021/2022 (Daten zu Infektionen sind aufgeführt, soweit vom Einsendenden übermittelt)

Die Einschätzung CA-MRSA resultiert aus verfügbaren klinisch-epidemiologischen Informationen (ambulante Infektionen, kein zurückliegender Krankenhauskontakt in Deutschland etc.), interpretiert unter Berücksichtigung ermittelter mikrobiologischer und molekularer Daten der eingesandten Isolate (klonale Linien, *lukPV*-Nachweis). Dabei lässt sich auch aufgrund des Mangels einer international verlässlichen Definition für CA-MRSA eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation – selbst unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten – nicht völlig ausschließen.

n. z. = ein Sequenztyp kann nicht abgeleitet werden; * Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gelenkersatz/Osteosynthese, Impetigo, Phlegmone, Toxic Shock Syndrome, Ulcus cruris, Endokarditis, Dekubitus

34 Jahre. Soweit vom Einsendenden übermittelt, wurden 31 % der Stämme im ambulanten Bereich, 21 % in der Chirurgie und 17 % in der Pädiatrie isoliert. Die detektierten CA-MRSA werden verschiedenen klonalen Linien zugeordnet (s. Tab. 4). Wir sehen für 2021/2022 in unseren Daten keine signifikante Zunahme oder eine Verbreitung bestimmter CA-MRSA-Klone in Deutschland. Wie auch in den Vorjahren wird der sog. europäische, PVL-positive CA-MRSA ST80 („European Clone“) selten detektiert, während bisher eher vereinzelt auftretende klonale Linien von CA-MRSA (mit einem Ursprung in anderen Weltregionen) nun regelmäßig identifiziert wurden.

Sachsen ist das einzige Bundesland, in dem eine Meldung von PVL-positiven MRSA gesetzlich verpflichtend ist. Das NRZ untersuchte in einem Gemeinschaftsprojekt mit Kolleginnen am Gesundheitsamt der Stadt Leipzig klinisch-epidemiologisch und mikrobiologisch Fälle von 2019 (n=58) und publizierte die Ergebnisse.⁸ Diese demonstrieren die Relevanz von Haushaltskontakten für die Übertragung von CA-MRSA-Isolaten sowie deren Diversität in der Bevölkerung. Im Jahr 2022 veröffentlichten wir darüber hinaus eine Studie in Zusammenarbeit mit Kolleginnen aus dem Varisano Klinikum Frankfurt Höchst zur detaillierten Charakterisierung von MRSA aus Community-Onset-Infektionen und MRSA-Aufnahmescreening von Kindern.⁹ Bei den Infektionen handelte es sich in den meisten Fällen um Haut- und Weichgewebeeinfektionen verursacht durch PVL-positive CA-MRSA.

Die vorliegenden und verfügbaren Daten lassen vermuten, dass die Prävalenz von CA-MRSA in Deutschland insgesamt als niedrig eingeschätzt werden kann. Sie zeigen aber auch die Bedeutung dieser Stämme als Ursache von Haut- und Weichgewebeeinfektionen. PVL-positive *S. aureus* (nicht nur MRSA) führen häufiger zu rezidivierenden Infektionen als PVL-negative *S. aureus*, was eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität und die psychische Gesundheit der Betroffenen und ihr Umfeld haben kann.¹⁰ Es ist wichtig, insbesondere in der Primärversorgung über dieses Krankheitsbild zu informieren, um eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Behandlung zu gewährleisten.

Auftreten und Verbreitung von Livestock-assoziierten MRSA in Deutschland

Livestock-assoziierte MRSA (LA-MRSA) der klonalen Linie CC398 treten bevorzugt als nasale Besiedler und Infektionserreger bei Menschen in Regionen mit hoher Nutztierdichte auf, was im Rahmen der Einsendungen an das NRZ bestätigt werden kann. Diese Stämme verursachen meist Haut- und Weichgewebeeinfektionen, werden aber darüber hinaus auch bei anderen Krankheitsbildern nachgewiesen (Sepsis, Pneumonie, Wundinfektionen sowie Infektionen nach Gelenkersatz). Unter allen eingesandten MRSA aus dem gesamten Bundesgebiet betrug der Anteil von CC398 im Jahr 2021 6,8 % und 2022 6,35 %. Der Anteil von MRSA CC398 an verschiedenen Infektionen bei Krankenhauspatientinnen und -patienten lag bei 2,7 % im Jahr 2021 und 4,15 % im Jahr 2022. Infektionsketten mit LA-MRSA CC398 in Krankenhäusern wurden im Rahmen der NRZ-Arbeit nicht detektiert. Seit einigen Jahren weisen wir gelegentlich *lukPV*-positive CA-MRSA CC398 nach. Dabei handelt es sich um an den Menschen angepasste Stämme, die sich ursprünglich aus Methicillin-sensiblen Vorläufern entwickelt haben.¹¹

Untersuchungen im Rahmen von Ausbruchsgeschehen und der Überwachung von Ausbruchsgefahren

Das NRZ unterstützt neben den einsendenden Laboren der Krankenhäuser und ambulanten Praxen auch direkt die Institutionen des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) auf Landes- und Landkreisebene sowie die diagnostischen Einrichtungen der Bundeswehr bei der Aufklärung von (nosokomialen) Infektionsketten. Dabei handelte es sich 2021/2022 sowohl um klassische HA-MRSA als auch um CA-MRSA, MSSA und Linezolid-resistente *S. epidermidis* (LRSE), bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wurde. Der überwiegende Teil der Isolate, die wir im Rahmen von Ausbruchsgeschehen untersuchen, wird ergänzend zur Routinediagnostik des NRZ einer Ganzgenomsequenzierung unterzogen und die resultierenden NGS-Daten werden in die Berichterstattung mit einbezogen. Exemplarisch werden im Folgenden einige Beispiele dargestellt.

MSSA, toxisches Schock-Syndrom (TSS): Wir unterstützten die Staatsanwaltschaft im Hinblick auf einen Übertragungsverdacht. Ein Patient erkrankte kurz nach dem Stechen eines Tattoos an einer fulminanten Sepsis und verstarb an einem TSS. Bei dem aus der Blutkultur isolierten Stamm handelte es sich um einen *S. aureus*. Aufgrund gerichtlicher Anordnung wurden dem Tätowierer Nasen- und Rachenabstriche entnommen und die daraus isolierten *S. aureus* mit dem vorliegenden Patientenisolat verglichen. Die untersuchten Isolate unterschieden sich in der cgMLST vom jeweils nächstverwandten Isolat in ein bis vier der 1.825 untersuchten genomischen Loci und bildeten damit ein einzelnes Cluster (s. Abb. 1). Ein Zusammenhang zwischen allen drei Isolaten war somit als sehr wahrscheinlich anzusehen. In den Genomsequenzen aller Isolate des Clusters konnten die genetische Determinante für die Bildung des TTS-Toxins *tst* sowie die Toxingene *seg*, *sei*, *sem*, *sen* und *seo* des *S. aureus*

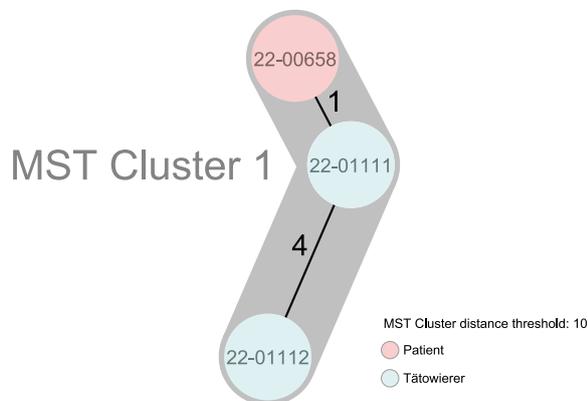


Abb. 1 | cgMLST-Analyse für drei Isolate basierend auf 1.825 Genen des *S. aureus*-Kerngenoms, dargestellt als Minimum Spanning Tree (MST)

MST Cluster 1

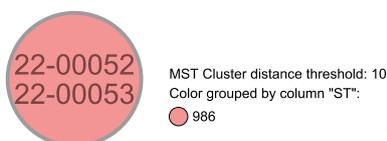


Abb. 2 | MST (Minimum Spanning Tree) für zwei Isolate basierend auf 2.058 Genen des *S. epidermidis*-Kerngenoms und akzessorischen Genoms

egc-Clusters (enterotoxin gene cluster) detektiert werden. Die Expression von *tst* wurde im Latex-Agglutinationstest durch die Detektion des TTS-Toxins (TSST-1) verifiziert.

***S. epidermidis*, Hämatologie:** Wir erhielten zwei Methicillin-sensible *S. epidermidis*-Isolate zur Aufklärung eines epidemiologischen Zusammenhangs. Dabei handelte es sich um ein Blutkulturisolat eines Patienten mit Sepsis, dem vor diesem Geschehen ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert wurde. Aus der Sterilkontrolle dieser Konserve wurde ebenfalls ein *S. epidermidis* isoliert. Mit Hilfe eines *ad hoc* cgMLST-Schemas und unter Einbeziehung des sog. akzessorischen Genoms wurden die Genome der Isolate verglichen. [Abbildung 2](#) zeigt die sich hieraus ergebende Verwandtschaft der Isolate zueinander. Der Kreis symbolisiert in diesem Fall zwei Isolate, die auf der Basis der 2.058 Loci identisch sind und dem Sequenztyp ST986 angehören. Damit gehören sie zu einem Cluster. Im vorliegenden Fall waren die beiden Isolate auf der Basis der durchgeführten Analysen nicht unterscheidbar, was auf eine sehr enge Verwandtschaft und damit auf einen gemeinsamen Ursprung hindeutete.

MRSA, Chirurgie: In Zusammenarbeit mit den zuständigen Mikrobiologen und Hygienefachkräften untersuchten wir ein Ausbruchsgeschehen auf einer chirurgischen Station. Von November 2019 bis März 2021 erhielten wir hier insgesamt 18 MRSA (alle *spa*-Typ t127, CC1, *lukPV*-negativ, s. [Tab. 5](#)), welche von Patientinnen und Patienten, Personal und Umgebungsuntersuchungen isoliert wurden.

Dreizehn der 18 Isolate bildeten ein Cluster, innerhalb dessen sich sowohl Patienten- und Patientinnen-Isolate als auch Isolate von Personal und OP-Umgebungsuntersuchungen befanden (s. [Abb. 3A](#)). Das Vorkommen von Übertragungseignissen zwischen diesen verschiedenen Nischen schien daher wahrscheinlich.

Einzelne Isolate außerhalb des Clusters unterschieden sich von den jeweils nächstverwandten Isolaten des Clusters in nur wenig mehr als zehn genomischen Loci (13 bzw. 14). Es erscheint naheliegend, dass auch diese zu einem über längere Zeit andauernden Ausbruchsgeschehen gehören. Vermutlich

Herkunft	Resistenz-Phänotyp	Resistenz-Genotyp	spa-Typ	klonaler Komplex	cgMLST CT	Cluster
Patient	BEN, OXA, ERY, CLI, TET, MUP, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Patientin	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	kein
Patientin	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Patientin	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	2625	kein
Personal	BEN, OXA, ERY, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	2625	kein
Personal	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	2625	kein
Personal	BEN, OXA, ERY, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, ermC</i>	t127	CC1	23243	kein
Personal	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Personal	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Umgebung	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Umgebung	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Umgebung	BEN, OXA, ERY, TET, CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadE, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1
Umgebung	BEN, OXA, ERY, CLI , TET, MUP , CXI, OxaSu	<i>mecA, blaZ, aphA3, aadD, aadE, ileS, qacA/C, vgaA, ermC, (tetK)</i>	t127	CC1	23243	1

Tab. 5 | 18 MRSA von einer chirurgischen Station, phänotypische und genotypische Charakteristika

fanden erste Übertragungsereignisse schon in der länger zurückliegenden Vergangenheit statt, so dass die übertragenen Isolate sich individuell weiterentwickeln konnten, was in einer größeren genetischen Distanz vom aktuellen „Ausbruchskluster“ resultierte. Ein solches Szenario erschien auch anhand der Isolationsdaten plausibel (s. Abb. 3B).

Die vorliegenden Isolate wiesen in Teilen leicht unterschiedliche phänotypische Resistenzmuster auf (s. Tab. 5). Besonders auffällig war hierbei die Resistenz gegenüber Mupirocin, die nur in einem Teil der Isolate nachgewiesen werden konnte. Diese Resistenzeigenschaft wird durch das Gen *ileS* vermit-

telt, das nur in resistenten Isolaten auftritt. Neben *ileS* wiesen die Mupirocin-resistenten Isolate auch die Gene *aadD* (Kanamycin/Neomycin), *qacA/C* (Desinfektionsmittel) sowie (teilweise) *vgaA* auf, was sie von den Mupirocin-sensiblen Isolaten unterschied (s. Tab. 5, Abb. 3C). Die Genomdaten legen nahe, dass sich diese Gene gemeinsam auf einem mobilen genetischen Element befinden, welches im Rahmen des Ausbruchsgeschehens erst kürzlich erworben wurde. Ähnliche Entwicklungen sind als Konsequenz aus dem kontinuierlichen Einsatz entsprechender Antibiotika im Rahmen eines Selektionsprozesses in der Literatur beschrieben und auch hier naheliegend.

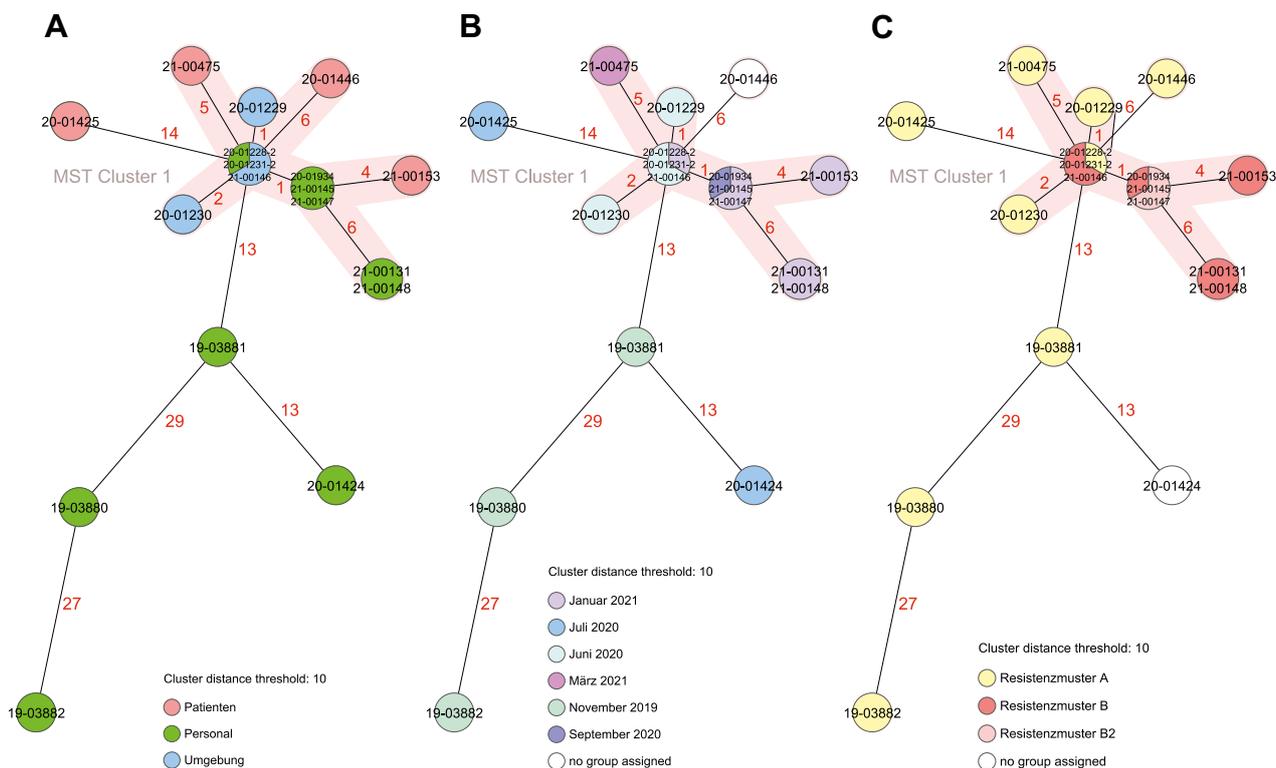


Abb. 3 | cgMLST-Analyse für 18 Isolate basierend auf 1.822 Genen des *S. aureus*-Kerngenoms, dargestellt als Minimum Spanning Tree, **(A)** nach Herkunft, **(B)** nach Isolationszeitpunkt, **(C)** nach Resistenzphänotyp (Resistenzmuster A: *mecA*, *blaZ*, *aphA3*, *aadE*, *ermC*, [*tetK*]; Resistenzmuster B: *mecA*, *blaZ*, *aphA3*, *aadD*, *aadE*, *ileS*, *qacA/C*, *vgaA*, *ermC*, [*tetK*]; Resistenzmuster B2: *mecA*, *blaZ*, *aphA3*, *aadD*, *aadE*, *ileS*, *qacA/C*, *ermC*, [*tetK*])

Zusammenfassend deuteten die vorliegenden Daten daraufhin, dass innerhalb des Hauses eine bereits seit längerem bestehende Quelle des Ausbruchsstamms existierte, von der aus sich dieser über längere Zeit verbreiten konnte. Unmittelbar vor Ausbruchsdetektion muss es dann verstärkt zu Transmissionsereignissen gekommen sein, so dass das Infektionskontrollsystem des Hauses erfolgreich in Gang gesetzt wurde.

Genomische Surveillance von MRSA und MSSA aus Blutkulturen in den Jahren 2021/2022

In den Jahren 2021 und 2022 wurden 270 *S. aureus*- und 84 *S. epidermidis*-Isolate aus Blutkulturen der Genomsequenzierung unterzogen. Dabei handelte es sich vorwiegend um Methicillin-resistente Isolate (MRSA, n=176; MRSE, n=81.)

Abbildung 4 gibt die bundesweite Verteilung der Isolate sowie deren Zugehörigkeit zu verschiedenen klonalen Linien wieder. Dabei fällt auf, dass die untersuchten *S. aureus* einem sehr breiten Spektrum verschiedener klonaler Linien angehören. Betrachtet man nur die MRSA (Daten nicht gezeigt), so handelt es sich im Wesentlichen um die bereits in Tabelle 2 beschriebenen krankenhausassoziierten klonalen Komplexe. Bei *S. epidermidis* erreichen wir eine deutlich geringere geografische Abdeckung. Dennoch fällt auf, dass der überwiegende Teil der eingesandten Isolate wenigen multiresistenten krankenhausadaptierten Linien, insbesondere dem Sequenztyp ST2 angehört.¹² Dies kann bei genom-basierten Untersuchungen im Rahmen der Aufklärung möglicher epidemiologischer Zusammenhänge in einzelnen Fällen zu Interpretationsschwierigkeiten führen, weshalb die Einbeziehung epidemiologischer Metadaten in die Ausbruchsanalysen essenziell ist.

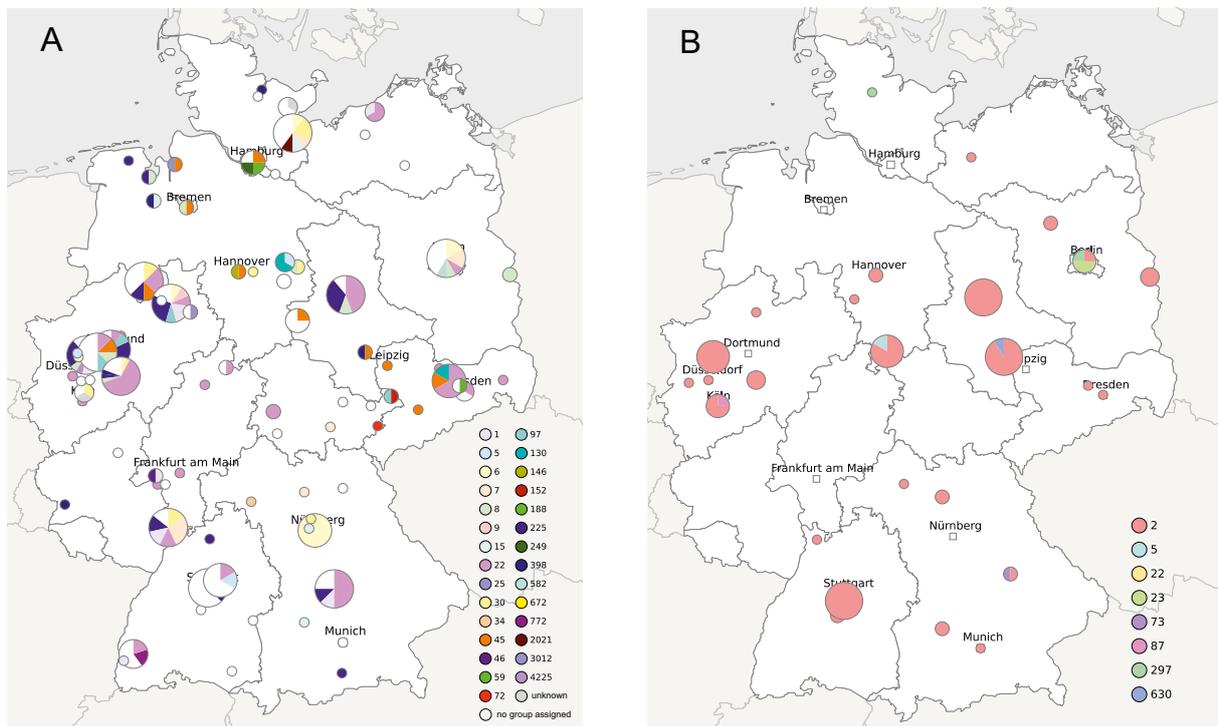


Abb. 4 | Genomische Surveillance von (A) MRSA und MSSA und (B) *S. epidermidis* aus Blutkulturen. Geografische und klonale Verteilung. Farbkodierung entsprechend des Multi Lokus Sequenztyps (MLST, <https://pubmlst.org/organisms/staphylococcus-aureus> bzw. <https://pubmlst.org/organisms/staphylococcus-epidermidis>)

S. aureus mit speziellen Virulenzeigenschaften

Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose TSS: In den Jahren 2021/2022 erhielt das NRZ 34 Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose TSS, in drei Fällen mit letalem Verlauf. In einem dieser Fälle war die Patientin bereits hirntot, ihre Organe sollten zur Spende freigegeben werden. In einem weiteren Fall verstarb der Patient an einem TSS nach Tätowierung mit fulminanter Sepsis. In 21 Fällen konnte die Bildung des TSS-Toxins nachgewiesen werden, häufig in Kombination mit dem Enterotoxin SEA. Fünf Stämme, die im Rahmen eines TSS nachgewiesen wurden, bildeten kein TSS-Toxin. In diesem Fall wurde das Enterotoxin SEB oder SEC nachgewiesen. SEB- bzw. SEC-positive Isolate können ebenfalls TSS-ähnliche Erkrankungsverläufe auslösen.

Einsendungen im Zusammenhang mit Exfoliativ-positiven Isolaten: Oberflächliche Haut- und Weichteilinfektionen, wie exfoliative Dermatitis oder das Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS), sind oft ursächlich mit Exfoliativ-Toxin-positiven

S. aureus assoziiert. In den Jahren 2021/2022 wurden in 37 Fällen *S. aureus* nachgewiesen, in denen die genetischen Determinanten für die Bildung der exfoliativen Toxine A und/oder B (*eta*, *etb*) detektiert wurden. Die *S. aureus*-Isolate waren alle Methicillin-sensibel und gehörten zum großen Teil den klonalen Komplexen CC121 bzw. CC15 an. Erkrankungen traten vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auf, Erwachsene waren seltener betroffen. In den Niederlanden werden aktuell in der Bevölkerung Ausbrüche mit einem *eta*- und *etb*-positiven, Mupirocin- und Fusidinsäure-resistenten MRSA der klonalen Linie 121 beschrieben.¹³ Stämme mit diesen Charakteristika konnten wir im Rahmen der Einsendungen an das NRZ (noch) nicht nachweisen.

Fazit und Ausblick

Der rückläufige Trend des Anteils von MRSA an *S. aureus*-Infektionen setzt sich 2021/2022 fort. In Krankenhäusern sind MRSA-Epidemiestämme der klonalen Komplexe CC5 und CC22 vorherrschend. Diese MRSA weisen ein zunehmend schmales Resistenzspektrum auf, bestimmte Ko-Resistenzen

(Fluorchinolone, Makrolide) werden weniger häufig detektiert. Verglichen mit den Vorjahren stieg der Anteil Tetracyclin-resistenter MRSA im Jahr 2022 leicht an. Etwa zwei Drittel dieser Stämme sind dem Livestock-assoziierten klonalen Komplex CC398 zuzuordnen. Tetracyclin-Resistenz ist somit als diagnostischer Marker für LA-MRSA nur unter Vorbehalt zu verwenden. Wir sehen aktuell in unseren Daten keine signifikante Zunahme oder Verbreitung

bestimmter CA-MRSA-Klone in Deutschland. Auffällig ist aber das weiterhin sehr diverse Bild des Nachweises vieler klonaler Linien bei CA-MRSA. Besondere Aufmerksamkeit liegt im NRZ auf der Erfassung und Charakterisierung noch seltener Resistenzen gegen Reserveantibiotika, sowohl bei *S. aureus* als auch bei KNS, da diese in klassischen Surveillanceuntersuchungen nicht bzw. erst zeitlich versetzt auffällig werden.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut: ARS. <https://ars.rki.de>. Datenstand: 04.10.2023 Datum der Abfrage: 06.10.2023.
- 2 Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, Eckmanns T, Hermes J, Abu Sin M. 2017. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis* 17:169.
- 3 Rodenbeck M, Ayobami O, Eckmanns T, Pletz MW, Bleidorn J, Markwart R. 2023. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. *Euro Surveill* 28.
- 4 European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Stockholm. 2023.
- 5 Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum 05.10.2023.
- 6 Wendel AF, Otchwemah R, Layer-Nicolaou F, Mattner F, Tellez-Castillo CJ, Skov R, Oberlander H, Werner G, Strommenger B. 2023. Investigating a possible link between antiseptic treatment and the increased occurrence of daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* doi:10.1016/j.cmi.2023.06.007.
- 7 Sommer A, Fuchs S, Layer F, Schaudinn C, Weber RE, Hugues R, Erdmann MB, Laue M, Schuster CF, Werner G, Strommenger B. 2021. Mutations in the *gdpP* gene are a clinically relevant mechanism for β -lactam resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* lacking *mec* determinants. *Microb Genom* 7(9):000623.
- 8 Helbig U, Riemschneider C, Werner G, Kriebel N, Layer-Nicolaou F. 2023. Mandatory Notification of Pantone-Valentine Leukocidin-Positive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Saxony, Germany: Analysis of Cases from the City of Leipzig in 2019. *Microorganisms* 11.
- 9 Selb R, Albert-Braun S, Weltzien A, Schurmann J, Werner G, Layer F. 2022. Characterization of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* From Children at Hospital Admission: Experiences From a Hospital in a German Metropolitan Area. *Pediatr Infect Dis J* 41:720-727.
- 10 Lindner AK, Hommes F, Nikolai O, Equihua Martinez G, Gurer B, Kruger R, Leistner R, Nurjadi D, Mockenhaupt FP, Zanger P. 2022. Imported Pantone-valentine leucocidin (PVL)-positive *Staphylococcus aureus* skin infections: patients' perspective on quality of life and quality of medical care. *J Travel Med* 29.
- 11 He L, Zheng HX, Wang Y, Le KY, Liu Q, Shang J, Dai Y, Meng H, Wang X, Li T, Gao Q, Qin J, Lu H, Otto M, Li M. 2018. Detection and analysis of methicillin-resistant human-adapted sequence type 398 allows insight into community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution. *Genome Med* 10:5.

- 12 Lee JYH, Monk IR, Goncalves da Silva A, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, Hill R, Woodford N, Bartels MD, Strommenger B, Laurent F, Dodemont M, Deplano A, Patel R, Larsen AR, Korman TM, Stinear TP, Howden BP. 2018. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol* 3:1175-1185.
- 13 Vendrik KEW, Kuijper EJ, Dimmendaal M, Silvis W, Denie-Verhaegh E, de Boer A, Postma B, Schoffelen AF, Ruijs WLM, Koene F, Petrignani M, Hooiveld M, Witteveen S, Schouls LM, Notermans DW, consortium M. 2022. An unusual outbreak in the Netherlands: community-onset impetigo caused by a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with additional resistance to fusidic acid, June 2018 to January 2020. *Euro Surveill* 27.

Autorinnen und Autoren

Dr. Franziska Layer-Nicolaou | Dr. Birgit Strommenger |
Dr. Christiane Cuny | Prof. Dr. Guido Werner

Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten,
FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotika-
resistenzen

Korrespondenz: FG13@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Layer-Nicolaou F, Strommenger B, Cuny C, Werner G:
Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA
in Deutschland – Zur Situation 2021/2022

Epid Bull 2023;44:3-14 | DOI 10.25646/11743

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein
Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken allen kooperierenden Laboren für die
zumeist jahrelange und konstruktive Zusammenarbeit
und die Übersendung des interessanten Stamm-
materials. Das NRZ ist speziell an der Übersendung
von MRSA Isolaten aus invasiven Infektionen (Melde-
pflicht) und an Isolaten mit besonderen Resistenz-
und Virulenzeigenschaften interessiert.