



# Epidemiologisches Bulletin

1. Februar 2018 / Nr. 5

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland

Update 2015/2016

### 1. Daten zur Häufigkeit von MRSA in Deutschland

Zur Erfassung der aktuellen Raten der Methicillin-Resistenz bei *Staphylococcus (S.) aureus* (MRSA) für Deutschland existieren verschiedene nationale und internationale Resistenz-Surveillance-Systeme, Resistenz-Surveillance-Studien und weitere Register wie die Meldepflicht von MRSA aus invasiven Infektionen (s. ff.). Diese Daten haben eine unterschiedliche Basis, was bei der Interpretation der abgeleiteten Trends und Entwicklungen zu berücksichtigen ist. Informationen und weitere Details hierzu können den jeweiligen Websites und Berichten entnommen werden.

Für die Diagnostik von MRSA stehen in Deutschland standardisierte Verfahren zur Verfügung. Die so gewonnenen Daten fließen zu einem relevanten Anteil in die **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)** am Robert Koch-Institut (RKI) ein (<https://ars.rki.de>). ARS ermittelte für Blutkulturen aus der stationären Versorgung MRSA-Prävalenzen von 12,1% im Jahr 2015 und 10,6% im Jahr 2016. Dabei nahm der Anteil der MRSA bei allen *S.-aureus*-Isolaten aus nicht-invasiven Infektionen und ambulanten Settings in Deutschland zwischen 2010 und 2015 in den erhobenen ARS-Daten ebenfalls ab.<sup>1</sup>

Auch Daten des *European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks (EARS-Net)* zeigten eine rückläufige Methicillin-Resistenz-Rate bei *S. aureus* aus Blutkulturen von 12,9% im Jahr 2014, 11,2% im Jahr 2015 und 10,3% im Jahr 2016.<sup>2</sup> Im europäischen Durchschnitt ist ebenfalls ein signifikanter Rückgang der MRSA-Prävalenzen von 18,8% im Jahr 2012, über 17,5% in 2014 auf 13,7% im Jahr 2016 zu verzeichnen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass neben europäischen Ländern mit geringen MRSA-Raten (wie z. B. die Niederlande, Norwegen und Dänemark), diese für Rumänien, Portugal, Griechenland, Malta und Zypern im Jahr 2015 weiter zwischen 35% und 50% liegen.

In der Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (**SARI**) werden Daten zu Antibiotika-Verbrauch und Resistenzraten auf deutschen Intensivstationen erfasst. Für *S. aureus* zeigt sich dabei eine kontinuierliche Abnahme der MRSA-Rate von 27,2% im Jahr 2011 auf 21,3% im Jahr 2016 ([http://sari.eu-burden.info/auswertung/down/RR\\_ZEIT.pdf](http://sari.eu-burden.info/auswertung/down/RR_ZEIT.pdf)).

Im Rahmen der **MRSA-Meldepflicht** (Blut, Liquor) wurden 2015 3.602 Fälle und 2016 3.136 Fälle übermittelt, was einer Inzidenz von 4,4 (2015) bzw. 3,8 (2016) Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht. Seit Einführung der Meldepflicht in 2012 werden sinkende Fallzahlen verzeichnet. Allerdings sind regional große Unterschiede zu verzeichnen, so liegen die Inzidenzen 2016 zwischen 1,4 Fällen pro 100.000 Einwohner in Baden-Württemberg und 8,7 Fällen pro 100.000 Einwohner in Sachsen-Anhalt (in Sachsen-Anhalt steigen die Inzidenzen währenddessen sie im Bundesdurchschnitt sinken). Die verfügbaren Informationen zu

Diese Woche 5/2018

Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2015/2016

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen November 2017

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2. Woche 2018

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 4. KW 2018



den Surveillance-Daten lassen derzeit keine Begründung für diese Unterschiede erkennen.<sup>3</sup>

## 2. Auftreten epidemischer MRSA in Krankenhäusern in Deutschland

In den Jahren 2015/2016 erhielt das Nationale Referenzzentrum (NRZ) Staphylokokken-Isolate aus circa 250 diagnostischen Einrichtungen aller Bundesländer zur Spezialdiagnostik und/oder Stammtypisierung. Hospital-assoziierte MRSA (HA-MRSA) treten epidemisch bzw. mitunter endemisch auf (s. ff.) und gehören molekularbiologisch bestimmten klonalen Linien an.

Benannt wurden diese Epidemiestämme in Deutschland 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 Linie ST22 („Barnim-Epidemie-stamm“) und der klonalen Linie ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“). Diese Epidemiestämme treten in Krankenhäusern im ganzen Bundesgebiet auf und können in vielen Regionen als endemisch eingestuft werden. 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 gründliche epidemiologische Anamnese. Die Leistungsfähigkeit von NGS wurde vom NRZ in gezielten Pilotprojekten zur Stammtypisierung geprüft und nachgewiesen und wird derzeit im Rahmen der NRZ-Tätigkeit für ausgewählte Fragestellungen angewendet (kein Routineverfahren).

Der überwiegende Anteil von HA-MRSA-Einsendungen mit Angabe klinischer Indikationen stammt aus Wundinfektionen, gefolgt von Septikämien, Abszessen, und Pneumonien (s. Tab. 1). Diese Isolate gehören überwiegend dem klonalen Komplex 5 (vor allem ST225) und dem klonalen Komplex 22 (fast ausschließlich ST22) an. Diese Zahlen spiegeln somit ebenfalls das Vorherrschen dieser beiden MRSA-Epidemiestämme in deutschen Krankenhäusern wider. Eine Assoziation eines Epidemiestammes mit bestimmten klinischen Manifestationen ist nicht ersichtlich.

## 3. NGS-basierte Analyse von *Staphylococcus aureus* aus Blutkulturen im Jahr 2016

Erstmals wurden im Jahr 2016 alle invasiven *S. aureus*-Isolate, welche das NRZ erhalten hatte (n = 192), mittels Ganzgenomsequenzierung untersucht. Die Auswertung der assemblierten Rohdaten erfolgte mit der Software SeqSphere<sup>+</sup> (Ridom, Münster). Neben der Bestimmung der *spa*- und MLST-Typen wurden die Isolate mittels *core genome* MLST (cgMLST) Analyse feintypisiert. Erwartungsgemäß waren ca. 60% der Isolate den endemisch vorkommenden Sequenztypen ST22 und ST225 zuzuordnen (ST22, 57%; ST225, 13%). Mithilfe der cgMLST konnte innerhalb von ST22 und ST225 eine Subdifferenzierung vorgenommen werden. So waren CT44 (11%) und CT4455 (5,5%) innerhalb von ST22 die am häufigsten detektierten Clustertypen. Insgesamt waren sehr viele Singletons feststellbar. Hierbei handelt es sich um Isolate, welche keinem Cluster zugeordnet werden konnten, also keinen näheren Verwandten unter den untersuchten Isolaten aufwiesen.

**Zur Verbesserung der Aussagefähigkeit der Stichprobe von Isolaten aus Blutstrominfektionen bitten wir alle interessierten Labore und Kooperationspartner, uns insbesondere *S. aureus*/MRSA aus invasiven Infektionen (Blutkulturen) zur weiteren Analyse zuzuschicken.**

Art der Infektion	Häufige klonale Linie (2015/2016 [n])							
	Gesamt	CC5	CC8	CC22	CC45	CC398	ST130	Andere
Abszess (allgemein)	127/110	16/15	15/15	44/27	-/-	12/2	1/-	39/51
Bakteriämie, Sepsis	139/146	32/30	3/5	86/84	5/2	2/7	2/1	9/17
Dekubitus	11/8	3/4	-/1	8/3	-/-	-/-	-/-	-/-
Ekzem/Empyem	-/4	-/-	-/1	-/-	-/2	-/-	-/-	-/1
Endokarditis	1/3	-/-	-/1	1/2	-/-	-/-	-/-	-/-
Exfoliative Dermatitis	1/2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/2
Gelenkersatz/Osteosynthese	9/4	1/-	-/-	4/3	1/-	3/-	-/-	-/1
Harnwegsinfektion	62/54	16/15	-/-	40/35	-/-	3/1	-/-	3/3
Osteomyelitis	5/3	1/-	1/-	2/3	-/-	1/-	-/-	-/-
Pneumonie (Beatmung)	79/47	13/10	2/-	58/31	-/1	1/1	1/-	4/4
Wundinfektion	297/317	80/53	15/16	163/182	4/10	10/19	5/1	20/36
Sonstige	42/32	4/4	4/3	15/7	-/1	3/-	-/1	15/16
<b>Summe</b>	<b>773/730</b>	<b>166/131</b>	<b>40/42</b>	<b>421/377</b>	<b>10/16</b>	<b>36/30</b>	<b>9/3</b>	<b>91/131</b>

Tab. 1: Spektren der klonalen MRSA-Linien bei verschiedenen Infektionsarten bei Krankenhaus-Patienten in 2015/2016 (soweit vom Einsender übermittelt)

#### 4. Trends in der Resistenzentwicklung

##### 4.1 Resistenz gegen weitere Antibiotikaklassen bei HA-MRSA

Tabelle 2 fasst die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikator-Substanzen verschiedener Antibiotikagruppen, zusätzlich zur Resistenz gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika, bei MRSA von stationär aufgenommenen Patienten zusammen. Die Proben wurden zwischen 2012 und 2016 an das NRZ gesandt. Im Jahr 2016 zeigten ca. 75 % aller MRSA aus Krankenhäusern eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Moxifloxacin, 57 % gegen Erythromycin und 47 % gegen Clindamycin. Diese Resistenzraten sind vergleichbar mit den Daten aus dem Jahr 2015. Die Resistenz gegenüber Tetracyclin lag 2015/2016 bei 10,9 % bzw. 13,5 %, wobei ein Anstieg gegenüber den vorherigen Jahren zu verzeichnen ist. Die Hälfte der Tetracyclin-resistenten MRSA wurde 2015/2016 dem livestock-assoziierten (LA) klonalen Komplex 398 zugeordnet. Allerdings detektierten wir seit zwei Jahren verstärkt Tetracyclin-resistente MRSA t223 (CC22) und t127 (CC1, lukPV-negativ), die den ansteigenden Trend der Tetracyclin-Resistenz bei MRSA erklären. Somit ist die Tetracyclin-Resistenz als diagnostischer Hinweis auf LA-MRSA nur unter Vorbehalt zu verwenden.

Für die anderen in Tabelle 2 aufgeführten Antibiotika lagen die Resistenzraten unter 6 %. Gegenüber Mupirocin wiesen 1,2 % (2015) bzw. 0,96 % (2016) der Isolate eine Resistenz auf, weitere 4,1 % bzw. 4,6 % wurden nach den Kriterien des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in diesen Jahren als intermediär bewertet. In den Jahren 2015/2016 erhielten wir 7 Linezolid-resistente MRSA, die im Rahmen von Krankenhaus-Infektionen isoliert wurden. Dabei konnten wir in einem Fall das *cfi*-Gen nachweisen; bei diesem Klon handelte es sich

um einen LA-MRSA ST398. Zwei HA-MRSA wiesen eine Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin auf (negativ für *vanA* und *vanB*). Diese Stämme waren ebenfalls Daptomycin-resistent; das weist auf Mutationen hin, die sowohl Resistenz gegen Glykopeptide als auch gegen Daptomycin verursachen können. Die Rate von MRSA mit Resistenz gegenüber Daptomycin lag in den Jahren 2015/2016 bei 3,2 % bzw. 2,4 %.

##### 4.2 Resistenz gegen Daptomycin bei *Staphylococcus aureus*

Daten aus ARS von Laboren, die die Daptomycin-Empfindlichkeit regelmäßig testen, zeigten für 2015/2016 nur einen geringen Prozentsatz von *S. aureus*-/MRSA-Isolaten mit Resistenz gegenüber Daptomycin und keinen Trend über die zurückliegenden Jahre (Methicillin-sensible *S. aureus* – MSSA: 2015 0,6 %, 2016 0,6 %; MRSA: 2015 0,4 %, 2016 [vorläufig] 0,2 %). Demgegenüber nehmen wir im NRZ seit 2010 einen kontinuierlichen Anstieg der Einsendungen mit Daptomycin-resistenten *S. aureus* wahr. In Übereinstimmung mit obiger Beobachtung in den ARS-Daten erhalten wir auch zunehmend MSSA verschiedener klonaler Linien mit Resistenz gegenüber Daptomycin. Eine Studie zum Vergleich von Epsilometer-Tests (Etest®) verschiedener Hersteller mit der im NRZ als Referenzmethode verwendeten Mikrodilution ergab insgesamt eine valide Vorhersage der Daptomycin-Resistenz. Die erhaltenen Daptomycin-MHK-Werte erwiesen sich sowohl im sensiblen als auch im resistenten Bereich als weitestgehend konkordant.<sup>4</sup>

##### 4.3 Resistenzentwicklung bei Koagulase-negativen Staphylokokken

Der Trend des gehäuften Einsendens von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen zur Überprüfung der Resistenz gegenüber Linezolid bzw. Daptomycin hielt auch in den

Antibiotikum	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
Ciprofloxacin	86,6	81,8	80,0	79,7	75,5
Moxifloxacin	86,1	80,8	79,3	79,2	74,5
Erythromycin	65,7	58,9	58,2	56,3	56,6
Clindamycin	58,8	50,6	50,3	48,4	47,0
Gentamicin	5,7	5,0	6,6	5,4	5,1
Tetracyclin	7,4	7,2	8,6	10,9	13,5
Rifampicin	1,4	0,8	1,5	0,79	0,88
Cotrimoxazol	0,5	0,4	0,8	0,95	0,48
Fusidinsäure-Natrium	3,5	4,0	4,7	4,6	5,0
Fosfomycin	0,4	0,2	0,5	0,45	0,24
Linezolid	0	0,1	0,03	0,11	0,16
Tigecyclin	0,13	0,04	0,23	0,23	0
Daptomycin	1,0	2,7	2,9	3,2	2,4
Mupirocin	6,7*	6,2*	I: 5,8/ R: 1,2	I: 4,1/ R: 1,2	I: 4,6/ R: 0,96
Vancomycin	0,2	0,04	0,03	0,04	0,04
Teicoplanin	0,3	0,3	0,13	0,04	0,16

Tab. 2: Resistenz gegen weitere Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika) bei MRSA von stationär aufgenommenen Patienten 2012–2016 (außer Aufnahmescreening [soweit vom Einsender übermittelt])

\* I + R, erst ab 2014 differenziert erfasst

Jahren 2015/2016 an. Für 211 Isolate konnten wir eine Resistenz gegenüber Linezolid bestätigen. Bei 163 Stämmen handelte es sich dabei um *Staphylococcus epidermidis*, weiterhin zeigten sich 45 *Staphylococcus hominis* und jeweils ein *Staphylococcus haemolyticus*, ein *Staphylococcus saprophyticus* und ein *Staphylococcus caprae* als Linezolid-resistent. Die Plasmid-gebundene Resistenzdeterminante *cf*r wurde bei 33 *S. epidermidis*, einem *S. haemolyticus* und dem *S. caprae* nachgewiesen. Neben der übertragbaren, *cf*r-kodierten Linezolid-Resistenz können auch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der Bakterien diesen Resistenzphänotyp bedingen. Gegenüber Daptomycin wiesen 25 KNS eine Resistenz auf (12 *S. capitis*, 9 *S. epidermidis*, 2 *S. sciuri* und 2 *S. haemolyticus*).

### 5. Auftreten und Verbreitung von Community-assoziierten(CA)-MRSA in Deutschland

Wie auch in den Vorjahren wurden in den Jahren 2015/2016 die meisten CA-MRSA aus tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektionen (Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Wundinfektionen) eingesandt. Am häufigsten waren dabei CA-MRSA der klonalen Linien CC8, CC30 und CC80 vertreten (s. Tab. 3).

In einigen Fällen konnte die Vermutung eines Imports des Stammes aus den Ländern, in denen diese CA-MRSA häufiger vorkommen, bestätigt werden. Neben Reiserückkehrern traten CA-MRSA-Infektionen bei Patienten, die als Kriegs-Flüchtlinge nach Deutschland kamen und zum Teil direkt in deutschen Kliniken medizinisch versorgt wurden, auf (Libyen, Syrien, Somalia).<sup>5</sup>

Bei Asylsuchenden werden MRSA-Klone gefunden, die bis dahin in Deutschland nur sporadisch aufgetreten sind. MRSA mit dem *spa*-Typ t223 (ST22, *lukPV*-negativ) hatten

wir bis 2014 im Rahmen unserer NRZ-Arbeit nur selten nachgewiesen; 2015 erhielten wir bereits 50 und 2016 noch einmal 60 Isolate (Patienten aus zentralen Aufnahmestellen für Asylsuchende; Isolate aus der Geburtshilfe bei Frauen aus dem Irak, Afghanistan, Mazedonien, Tschetschenien). Diese Isolate wurden größtenteils im Rahmen eines Aufnahmescreenings gewonnen, also nicht im Zusammenhang mit CA-MRSA-Infektionen. Seit 2013 detektieren wir allerdings regelmäßig Cluster von CA-MRSA (z. B. t016/CC22, *lukPV*-positiv; t127/CC1, *lukPV*-positiv; t008/CC8, *lukPV*-positiv) in einzelnen deutschen Krankenhäusern, ein möglicher Trend, der auch in Zukunft Aufmerksamkeit erfordert.

#### 5.1 CA-MRSA bei Kindern aus dem Rhein-Main-Gebiet

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Laboratoriumsmedizin/Krankenhaushygiene und der Klinik für Kinderchirurgie des Klinikums Frankfurt Höchst (KFH) charakterisierten wir im Rahmen einer Studie MRSA-Stämme von Kindern.<sup>6</sup> In der Zeit von 2012–2015 wurden bei stationärer Aufnahme 42 MRSA-Infektionen diagnostiziert: Bei 2/42 Kindern handelte es sich um HNO-Infektionen mit HA-MRSA (*spa* t003 bzw. t032). In 40/42 Fällen wurden CA-MRSA diagnostiziert, die zu 80% PVL-positiv waren. Die 40 CA-MRSA gehörten verschiedenen klonalen Linien an; am häufigsten ( $n = 8$ ) wurde der sog. Bengal Bay Clone (ST772) diagnostiziert. Bei 36/40 (90%) der Kinder bestand ein Migrationshintergrund. Mit einer Ausnahme (39/40; 97,5%) handelte es sich bei diesen Fällen um Haut- bzw. Weichteil-Infektionen unterschiedlicher Lokalisationen (am häufigsten Gluteal- und Analabszesse), weshalb die meisten Kinder zur Abszess-Spaltung im KFH vorgestellt wurden. Die chirurgische Intervention (Inzision, Abszess-Spaltung, etc.) war in den meisten Fällen therapeu-

klonale Linie	Isolate n (2015/2016)	davon <i>lukPV</i> positiv (n)	Herkunft der Patienten bzw. Reiseanamnese
CC1	62 (32/30)	27	Syrien, Irak, Eritrea
CC5	85 (53/32)	47	Sri Lanka, Bulgarien, Syrien, Costa Rica
CC8	200 (80/120)	111	Mexiko, Kuba, Venezuela, Syrien
CC22	46 (16/30)	30	Syrien, Afghanistan
CC30	102 (46/56)	84	Thailand, Mexiko, Dom. Republik, Serbien, Afghanistan, Syrien, Somalia
ST59	34 (18/16)	18	–
ST72	12 (5/7)	5	–
CC80	66 (25/41)	65	Syrien, Türkei, Sudan
ST88	46 (11/35)	30	Iran, Irak, Afghanistan
ST97	15 (6/9)	0	Syrien
ST121	8 (5/3)	4	Syrien
ST152	11 (5/6)	9	Philippinen
ST188	3 (0/3)	0	–
ST239	4 (3/1)	0	–
ST772	35 (9/26)	34	Afghanistan, Syrien, Indien, Pakistan
<b>Gesamt</b>	<b>n = 729</b>		

Tab. 3: Häufigkeit der im Rahmen von Infektionen nachgewiesenen klonalen Linien von CA-MRSA in den Jahren 2015 und 2016

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

tisch ausreichend. Im Beobachtungszeitraum 2012–2015 wurde in der Kinderchirurgie des KFH S. aureus als häufigster Erreger bei Abszessen isoliert (173/295 [58,6%]), wovon zu 29,5% MRSA bzw. 70,5% MSSA nachgewiesen wurden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass CA-MRSA in Deutschland unterdiagnostiziert sein könnte. Das NRZ wird diesen Aspekt zukünftig intensiver in gezielten Studien mit Partner-Institutionen bearbeiten.

## 6. 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 Landeskreisebene bei der Aufklärung von (nosokomialen) Infektketten. Dabei handelte es sich in den Jahren 2015/2016 meistens um klassische HAMRSA. Neben Patientenisolaten wurden dabei auch Umgebungsisolate und Isolate des medizinischen Personals typisiert. MRSA, welche im Rahmen von Häufungen auf neonatologischen Stationen typisiert wurden, gehörten verschiedenen, z. T. community-assoziierten (CA), klonalen Linien an. Ebenso wurden im Rahmen von nosokomialen Ausbrüchen Toxin-bildende Stämme typisiert (z. B. MRSA t216/ST59/*seb*-positiv; MSSA t645/ST121/*etb*-positiv).

### Einige Beispiele dazu sind im Folgenden aufgeführt:

**MRSA t003:** Wir unterstützten ein Klinikum bei der Untersuchung eines Ausbruchsgeschehens in der Abteilung für Neonatologie. Neben MRSA von 9 besiedelten Frühgeborenen erhielten wir MRSA aus Umgebungsuntersuchungen und ein Isolat aus dem Personal-Screening. Die *spa*-Typisierung ergab in allen Fällen den *spa*-Typ t003 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“). Isolate dieses Typs sind in der Region endemisch, womit keine weitere Differenzierung möglich war (s. oben). Bei allen 18 potenziellen Ausbruchsisolaten wurde deshalb das Genom sequenziert und auf der Basis der Sequenzdaten eine cgMLST-Analyse durchgeführt, welche 1.357 Gene von *S. aureus* einschloss. Ein Ausbruchcluster bildeten 17 der 18 Isolate. Das Isolat vom Personal unterschied sich in mehr als 60 genetischen Loci vom Ausbruchcluster, womit es unabhängig vom Ausbruchsgeschehen zu bewerten ist. Die Klinik vermutete den MRSA-Eintrag durch diesen Mitarbeiter, was unsere Analysen widerlegten.

**MSSA t355, *lukPV*-positiv:** Zusammen mit Kollegen der Universitätsmedizin der Charité und des Gesundheitsamts Friedrichshain-Kreuzberg bearbeiteten wir einen Ausbruch mit *lukPV*-positiven MSSA t355 (ST1633; SLV ST152) in einem internationalen Kindergarten. Neben drei Kindern mit akuten Abszessen wurden im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung weitere asymptomatisch besiedelte Kinder und Familienangehörige detektiert. Den 10 Isolaten aus dem vorliegenden Ausbruch wurden für die Ganzgenomsequenzierung weitere Vergleichsisolate aus der Stammsammlung des NRZ hinzugefügt, da dieser Klon sehr selten in Deutschland beschrieben wird. Die cgMLST schloss

1.784 Loci ein und ergab ein Cluster, in dem sich alle Isolate befanden, die im Rahmen des Ausbruchs bei Kindern und Eltern gewonnen wurden. Die Vergleichsisolate grenzten sich deutlich ab. Mit 67 Allelen Unterschied lag der Vergleichsstamm aus Land X dem Ausbruchcluster am nächsten. Unabhängig von unseren Ergebnissen ergab die Befragung der Familien zur Erhebung der epidemiologischen Daten, dass ein Elternteil einer betroffenen Familie regelmäßige Reisetätigkeit in das Land X unterhielt.

**CA-MRSA t008, *lukPV*-positiv, *arcA*-positiv:** Aus einem Klinikum erhielten wir MRSA aus Wundinfektionen von drei Neugeborenen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wurde. In allen Fällen handelte es sich um einen MRSA mit dem *spa*-Typ t008, *lukPV*- und *arcA*-positiv, womit diese Stämme Charakteristika des CA-MRSA „USA 300“ aufwiesen. CA-MRSA „USA 300“ kommen vorwiegend in den USA vor und sind mit besonderer Virulenz assoziiert. In der Folge haben wir für einen definierten Zeitraum alle MRSA, die im Rahmen von regelmäßigen Screeninguntersuchungen auf dieser Station gewonnen wurden, typisiert. Nach dem Cluster mit „USA300“ im November konnten wir im Januar 2017 einen weiteren „USA300“ bei einem Neugeborenen nachweisen; in allen anderen Fällen handelte es sich um andere klonale Linien von (CA)-MRSA.

## 7. Staphylococcus aureus mit speziellen Virulenzeigenschaften

**Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose Toxic-Schock-Syndrom (TSS):** In den Jahren 2015/2016 erhielt das NRZ 50 Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose Toxic-Schock-Syndrom. In 36 Fällen konnte die Bildung des Toxic-Schock-Syndrom-Toxins (TSST) nachgewiesen werden. Den größten Anteil dabei hatten *S. aureus* des klonalen Komplexes 30.

In einem Fall handelte es sich allerdings um einen MRSA t223 (klonaler Komplex 22). Diese Stämme werden in der Literatur als *tst*-positiv beschrieben, wir haben diesen Klon allerdings im Rahmen unserer NRZ-Arbeit erstmalig 2016 im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose TSS gesehen.

Im Zusammenhang mit der Diagnostik des TSS wird vom NRZ in seltenen Fällen auch der Nachweis von TSST-Antikörpern aus Serum angefragt. Das Fehlen eines protektiven TSST-1-Antikörperspiegels stellt ein wichtiges Kriterium im Rahmen der Diagnostik des klinischen Bilds eines TSS dar. Allerdings sind CE-zertifizierte Tests zum Nachweis von TSST-Antikörpern aus Serum kommerziell nicht erhältlich, weshalb der von den behandelnden Ärzten in diesem Zusammenhang nachgefragte Antikörpernachweis in niedergelassenen Laboren nicht angeboten wird. Wir konnten ein Test-Verfahren nun umfassend validieren und werden dies zukünftig in das akkreditierte Leistungsangebot des NRZ aufnehmen, um TSST-1-Antikörperspiegel in klinischen Materialien zu bestimmen.

**Einsendungen im Zusammenhang mit Exfoliativtoxins-positiven Isolaten:** Oberflächliche Haut-/Weichgewebe-Infektionen, wie exfoliative Dermatitis oder das Staphylococcal Scalded Skin Syndrom (SSSS), sind oft ursächlich mit Exfoliativ-Toxin-positiven *S. aureus* assoziiert. In den Jahren 2015/2016 wurden in 69 Fällen *S. aureus* nachgewiesen, welche die exfoliativen Toxine A und/oder B (Gene *eta*, *etb*) bildeten. Diese Stämme gehörten zum großen Teil dem klonalen Komplex 121 bzw. 15 an. Erkrankungen traten vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auf, (ältere) Erwachsene waren seltener betroffen.

Auffällig waren zwei Stämme, bei denen es sich um *eta*- und *etb*-positive MRSA mit dem *spa*-Typ *t272* (klonaler Komplex 121) handelte. MRSA dieses klonalen Komplexes sind sehr selten und werden in der Literatur sporadisch im asiatischen Raum beschrieben (z. B. China, Kambodscha). Seit 2013 erhalten wir vereinzelt MRSA ST121, die anstatt der exfoliativen Toxine die genetischen Determinanten für die Bildung des Panton-Valentine-Leukozidins besitzen können.

Wir unterstützten Kollegen aus der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien im Falle einer 67-jährigen Patientin, die ein massives, generalisiertes *Staphylococcal Scalded Skin Syndrom* (SSSS) aufgrund eines *eta*-positiven *S. aureus* (*t729*, ST88) erlitten hatte. Als Grundkrankheit bestand seit 2006 eine chronisch-lymphatische-B-Zell-Leukämie. Im Erwachsenenalter ist das generalisierte SSSS eine seltene Krankheit. Bei der Patientin könnte der Mangel an Immunoglobulinen im Serum aufgrund der chronisch-lymphatischen-B-Zell-Leukämie die hämatogene Fernwirkung des ETA begünstigt haben.<sup>7</sup>

## 8. Auftreten und Verbreitung von livestock-assoziierten-MRSA in Deutschland

LA-MRSA CC398 treten verstärkt als nasale Besiedler und Infektionserreger bei Menschen in Regionen mit hoher Nutztierdichte bzw. mit direktem Tierkontakt auf, was wir auch im Rahmen der Einsendungen an das NRZ bestätigen konnten.

Unter allen eingesandten MRSA aus dem gesamten Bundesgebiet betrug der Anteil von CC398 im Jahr 2016 7%, das ist ein leichter Anstieg verglichen mit 4,7% in den Jahren 2014/2015. LA-MRSA können Haut- und Weichgewebeinfektionen verursachen; ausgehend von einer nasalen Besiedlung können auch nosokomiale Infektionen auftreten. LA-MRSA werden über die Arbeit des NRZ hinaus im Rahmen von verschiedenen Forschungsprojekten bearbeitet. Für nähere Details zu diesen Projekten und zu LA-MRSA im Allgemeinen verweisen wir auf entsprechende Websites (<http://medvetstaph.net/>; [www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA\\_MRSA\\_und\\_ESBL.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html))

## Fazit

Trotz rückläufiger MRSA-Prävalenz sowie der Inzidenz von Blutkulturnachweisen ergibt sich eine unverändert hohe Anzahl an *S. aureus*-/MRSA-Einsendungen an das

NRZ. Bei MRSA setzt sich der Trend der letzten Jahre in der Verbreitung bestimmter Epidemiekclone fort, wobei die beiden vorherrschenden Typen (*to03*, ST225, „Rhein-Hessen-MRSA“, *to32*, ST22, „Barnim-MRSA“) deutschlandweit verbreitet sind. Dies wurde auch durch Genom-basierte Analysen von Blutkultur-Isolaten bestätigt, die über die *spa*-Typisierung hinaus eine Subdifferenzierung erlauben. Ko-Resistenzen bei MRSA, welche das NRZ aus stationären Einrichtungen erhielt, zeigten in zurückliegenden Jahren wenig Dynamik; auch Resistenzraten bei Mupirocin sind hier über die Jahre stabil. Allerdings erhielt das NRZ verstärkt Staphylokokken mit Resistenzen gegen einzelne Reserveantibiotika wie Daptomycin und Linezolid (meist KNS), die in weiterführenden Studien untersucht wurden und werden. Die Einsendungen an CA-MRSA betrafen ca. 10% aller MRSA-Einsendungen an das NRZ; auffällig ist das verstärkte Auftreten bisher eher seltener klonaler Linien von CA-MRSA. NGS wurde von uns in gezielten Projekten als Analyseverfahren verwendet und die Ergebnisse wurden untereinander und mit Resultaten aus klassischen Verfahren verglichen. Es zeigte sich, dass für die Analyse bestimmter Geschehen NGS-Verfahren einen relevanten Mehrwert gegenüber klassischer Typisierung bieten. Trotzdem wird diese Technologie im Rahmen der NRZ-Tätigkeiten in absehbarer Zeit nur für ausgewählte Fragestellungen zur Verfügung stehen, da die verfügbaren Ressourcen (Kosten, Personal) nur einen begrenzten Einsatz zulassen.

## Literatur

- Walter J, et al.: 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* 2017;17(1):169
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016: Annual Report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, ECDC 2017
- Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016, Berlin 2017
- Weber RE, et al.: Comparative evaluation of VITEK(R) 2 and three commercial gradient strip assays for daptomycin susceptibility testing of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(11):3059–3062
- Leistner R, et al.: Prevalence of MRSA and Gram-negative bacteria with ESBLs and carbapenemases in patients from Northern Africa at a German hospital. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3161–4
- Layer F, et al.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections in children: experiences from a hospital in the Rhine-Main area. EP0172, 27<sup>th</sup> ECCMID, Vienna, Austria 2017
- Saluzzo S, et al.: Staphylococcal Scalded Skin Syndrome Caused by a Rare Variant of Exfoliative-toxin-A in an Adult Immunocompromised Woman. *Acta Derm Venereol* 2017

Wir danken der Blumenthal-Stiftung für Zuwendungen zur Etablierung und Validierung des Nachweistests für Antikörper gegen TSST aus klinischem Originalmaterial. Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und erfolgreiche Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials.

- \*Dr. Franziska Layer | \*Dr. Birgit Strommenger | \*Dr. Christiane Cuny | \*Prof. Dr. Guido Werner | \*\*Ines Noll | \*\*Dr. Muna Abu Sin | \*\*\*Dr. Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut | \*Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen | \*\*Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance v. Antibiotikaresistenz u. -verbrauch |

Korrespondenz: LayerF@rki.de

- Vorgeschlagene Zitierweise:

Layer F, Strommenger B, Cuny C, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2015/2016

Epid Bull 2018;5:57–62 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-005