



Epidemiologisches Bulletin

17. Oktober 2019 / Nr. 42

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Zur Situation 2017/2018

Daten zur Häufigkeit von MRSA in Deutschland

Die nationale Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am Robert Koch-Institut (RKI) basiert auf Resistenzdaten aus der Routinediagnostik der stationären und ambulanten Versorgung. Der Anteil von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) an allen *S.-aureus*-Isolaten aus **allen Probenmaterialien** zeigt in diesem Surveillance-System seit Jahren rückläufige Tendenzen: In der stationären Versorgung sank der Anteil von 23,8% im Jahr 2010 auf 13,3% im Jahr 2018, in der ambulanten Versorgung von 13% im Jahr 2010 auf 7,7% im Jahr 2018 (Datenstand: 23.8.2019, Datum der Abfrage: 10.10.2019).¹

Resistenzdaten aus ARS für **invasive Isolate** (Blutkulturen und Liquor) werden an das *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) übermittelt und ermöglichen so einen Vergleich im europäischen Kontext. Hier zeigt sich für Deutschland seit mehreren Jahren in Folge ein signifikanter Rückgang des Anteils von MRSA an allen *S.-aureus*-Isolaten von 12,8% im Jahr 2013 auf 7,6 Prozent im Jahr 2018. Der europäische Durchschnitt sank ebenfalls von 18% im Jahr 2013 auf 16,9% im Jahr 2017. Dabei ist allerdings zu beachten, dass neben europäischen Ländern mit geringen MRSA-Raten (wie z. B. die Niederlande, Norwegen und Dänemark), diese in südeuropäischen Ländern (z. B. Griechenland und Portugal) 2017 weiterhin bei mehr als 35% lagen.²

In der Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen (SARI) werden Daten zu Antibiotika-Verbrauch und Resistenzraten auf deutschen Intensivstationen erfasst. Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der MRSA-Rate von 27,2% im Jahr 2011 auf 18,8% im Jahr 2017 (https://euburden.info/sari/auswertung/down/RR_ZEIT.pdf).

Der direkte Nachweis von MRSA in Blutkulturen oder Liquor ist meldepflichtig gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG). Im Rahmen der MRSA-Meldepflicht wurden 2018 2.424 Fälle übermittelt, das waren 15% weniger als 2017. Insgesamt 99% der Nachweise stammten aus Blutkulturen. Seit Einführung der Meldepflicht im Juli 2009 ist eine Abnahme der Fallzahlen zu beobachten. Allerdings sind regional große Unterschiede zu verzeichnen, so lagen die Inzidenzen 2018 zwischen 1,0 Fällen pro 100.000 Einwohner in Baden-Württemberg und 5,3 Fällen pro 100.000 Einwohner in Mecklenburg-Vorpommern. Die verfügbaren Surveillance-Daten lassen allerdings aktuell keine Ursache für diese Unterschiede erkennen.³⁻⁵

Eigenschaften von MRSA in Deutschland – Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum

Das Netzwerk einsendender Labore, von denen das **Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken und Enterokokken** 2017/2018 Staphylokokken-Isolate erhielt, umfasste ca. 250 diagnostische Einrichtungen aus allen Bundesländern. Im NRZ erfolgte die Bearbeitung von 6.526 Staphylokokken-Isolaten

Diese Woche 42/2019

Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Zur Situation 2017/2018

Berufung des NRZ für Mykobakterien

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
39. Woche 2019

Zur aktuellen Situation bei ARE/
Influenza in der 41. KW 2019



	2017	2018
Anzahl aller bearbeiteten Isolate	3.615	3.376
davon Routineeinsendungen (außerhalb gezielter Studien)	3.497	3.029
davon Einsendungen im Rahmen von Studien/Projekten	118	347
Anzahl der durchgeführten Untersuchungen		
<i>spa</i> -Typisierung	3.328	3.108
Multilocus-Sequenztypisierung (klassisch)*	34	7
Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnung	3.615	3.276
Toxinbildung (Latexagglutinationstests TSST bzw. EntA,B,C,D)	400	432
Multiplex-PCR für CA-MRSA-Marker	867	902
PCR für Virulenz-/Toxin-Gene	147	226
PCR für <i>mecA</i> und weitere Resistenzgene	4.069	3.758
SCC <i>mec</i> -Typisierung	10	11
NGS-Sequenzierung	65	100

Tab. 1: Übersicht zur Struktur der Einsendungen und durchgeführten Untersuchungen 2017/2018

*Bestimmung des MLST-Typs mittels Sanger-Sequenzierung, der MLST-Typ wird bei vorliegenden NGS-Daten aus diesen Daten abgeleitet (letzte Zeile u. ff.)

aus Routineeinsendungen. Weitere 465 Stämme wurden im Zusammenhang mit verschiedenen gezielten Projekten charakterisiert. In der Regel erhält das NRZ Einsendungen mit konkreten Fragestellungen im Sinne der Referenzdiagnostik, z. B. Bestätigung der Spezies, eines bestimmten Resistenzphänotyps, spezieller Virulenzfaktoren, etc. Weiterhin werden Isolate zur Typisierung eingesandt, um (vermutete) epidemiologische Zusammenhänge aufzuklären. Tabelle 1 fasst die durchgeführten Typisierungen sowie die phänotypischen und genotypischen Nachweise von Antibiotikaresistenz- und Virulenzdeterminanten für Staphylokokken zusammen.

Auftreten epidemischer MRSA in Krankenhäusern in Deutschland

Mittels molekularer Typisierung werden in der *S.-aureus*-Population bestimmte klonale Linien und davon abgeleitet „Subklone“ definiert, die es ermöglichen, epidemiologische und evolutionäre Zusammenhänge zu erkennen.

Im NRZ wird die *spa*-Typisierung als Basismethode angewendet; die Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) wird als „Goldstandard“ für die Definition von klonalen Linien (ST) und klonalen Komplexen (CC) nur aufgrund des *spa*-Typs ist bei epidemiologischen Analysen über begrenzte Zeiträume oder für definierte geografische Regionen meist ausreichend; bestimmte Fragestellungen erfordern jedoch detailliertere Analysen mit hochauflösenden, auf *Next Generation Sequencing* (NGS) Daten basierenden Typisierungsverfahren.

Die vorherrschenden epidemischen MRSA in deutschen Krankenhäusern (Healthcare-assoziierte MRSA; HA-MRSA) sind Isolate der klonalen Linien ST22 („Barnim-Epidemiestamm“) und ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“). Benannt wurden diese **Epidemiestämme** ursprünglich nach der geografischen Region ihres ersten Auftretens. Sie sind mittlerweile in Krankenhäusern im ganzen Bundesgebiet

Art der Infektion	Häufige klonale Linie (2017/2018 [n])							
	Gesamt	CC5	CC8	CC22	CC45	CC398	CC130	Andere
Abszess (allgemein)	121/121	12/9	29/25	22/21	1/2	3/4	1/-	53/60
Bakteriämie, Sepsis	89/161	14/26	4/9	52/96	3/3	4/5	1/-	11/22
Dekubitus	15/10	4/2	-/-	10/6	-/-	-/-	1/-	-/2
Ekzem/Empyem	4/2	1/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1	3/1
Endokarditis	1/1	-/-	-/-	1/-	-/-	-/-	-/-	-/1
Exfoliative Dermatitis	4/2	-/2	-/-	3/-	-/-	-/-	-/-	1/-
Gelenkersatz/Osteosynthese	2/3	-/2	-/-	1/-	-/-	-/1	-/-	1/-
Harnwegsinfektion	58/26	8/3	1/2	41/17	4/-	3/-	-/2	1/2
Osteomyelitis	2/6	1/-	1/2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/4
Otitis	5/1	1/-	-/1	3/-	1/-	-/-	-/-	-/-
Pneumonie (Beatmung)	40/29	5/7	-/-	23/16	2/-	-/1	-/-	10/5
Ulkus	10/24	1/7	1/2	4/8	-/-	-/3	-/1	4/3
Wundinfektion	240/211	66/33	7/21	94/99	2/4	12/9	4/5	55/40
Sonstige	31/31	7/7	4/5	10/9	1/-	1/1	1/1	7/8
Summe (n)	622/628	120/98	47/67	264/272	14/9	23/24	9/10	145/148

Tab. 2: Spektren der klonalen MRSA-Linien bei klinischen Manifestationen bei Krankenhaus-Patienten 2017 und 2018 (soweit vom Einsender übermittelt)

verbreitet und können in vielen Regionen als endemisch eingestuft werden. Das gehäufte Auftreten eines endemisch verbreiteten MRSA dieser Typen muss somit nicht zwangsläufig auf ein Cluster („Ausbruch“) hinweisen; hier können, neben einer gründlichen epidemiologischen Anamnese, bei Bedarf und in Rücksprache mit dem NRZ hochauflösende NGS-basierte Typisierungsverfahren (kein Routineverfahren im NRZ) eingesetzt werden.

Die meisten MRSA-Einsendungen mit Angabe klinischer Indikationen 2017/2018 stammten aus **Wundinfektionen** (36 %) gefolgt von **Septikämien** (20 %) und **Abszessen** (19 %); 7 % der MRSA von Krankenhaus-Patienten erhielten wir aus **Harnwegsinfektionen** und 6 % aus **Pneumonien** (s. Tab. 2, S. 438).

Die Isolate werden in 43 % der Fälle dem klonalen Komplex CC22 (fast ausschließlich ST22) zugeordnet, 17 % der MRSA gehören dem klonalen Komplex CC5 (vor allem ST225) an. Diese Zahlen spiegeln das Vorherrschen dieser beiden MRSA-Epidemiestämme in deutschen Krankenhäusern wider.

Trends in der Resistenzentwicklung

1. Resistenzen in MRSA gegen weitere Antibiotika bei stationär aufgenommenen Patienten

Tabelle 3 fasst die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikator-Substanzen verschiedener Antibiotikagruppen zusätzlich zur Resistenz gegen β -Laktamantibiotika bei MRSA zusammen. In den Jahren 2017/2018 setzt sich der **Trend sinkender Resistenzraten für Ciprofloxacin/Moxifloxacin, Erythromycin und Clindamycin** fort. Die Rate **Gentamicin-resistenter MRSA** bei stationär aufgenommenen Patienten lag 2018 auf ei-

nem höheren Niveau als in den vorherigen Jahren. Diese Stämme gehörten verschiedenen klonalen Linien an. Der Trend eines erhöhten Anteils **Tetracyclin-resistenter MRSA** 2016, wurde 2017/2018 mit Resistenzraten von 15,07 % bzw. 13,90 % bestätigt. Nur die Hälfte dieser Stämme ist dem Livestock-assoziierten MRSA (LA-MRSA) klonalen Komplex 398 zuzuordnen. Auch 2017/2018 detektierten wir Tetracyclin-resistente Stämme anderer klonaler Linien (verstärkt MRSA CC1 [*lukPV*-negativ]), die den ansteigenden Trend der Tetracyclin-Resistenz bei MRSA teilweise erklären. Tetracyclin-Resistenz ist somit als „diagnostischer Marker“ für LA-MRSA nur eingeschränkt zu verwenden.

Für die meisten anderen in Tabelle 3 aufgeführten Antibiotika lagen die Resistenzraten unter 10 %. Es wiesen 1,04 % (2017) bzw. 2,16 % (2018) der Isolate eine **Resistenz gegenüber Mupirocin** auf, weitere 3,79 % (2017) bzw. 3,15 % (2018) wurden nach dem *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* als intermediär bewertet. Im Jahr 2017 erhielten wir zwei Linezolid-resistente MRSA, die im Rahmen von Infektionen im Krankenhaus isoliert wurden. Beide Stämme waren *cfi*-negativ. Ursächlich für die Linezolid-Resistenz war bei einem der Isolate die G2576T-Mutation in der 23S rRNA. Die Resistenzrate gegenüber Daptomycin lag 2017 mit 3,84 % auf einem höheren Niveau als 2016 und 2018. Allerdings ist dabei zu beachten, dass dem NRZ Stämme mit Resistenzen gegen Reservesubstanzen oft zur Resistenzbestätigung eingesandt werden und daher in dem von uns untersuchten Material überrepräsentiert sind. Zwei MRSA (CC1 und CC22) erwiesen sich 2017/2018 resistent gegenüber **Vancomycin** und **Teicoplanin** (negativ für *vanA* und *vanB*). In fünf Fällen konnten wir eine Resistenz gegenüber **Tigecyclin** bestätigen.

Antibiotikum	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)
Ciprofloxacin	81,8	80,0	79,7	75,5	72,80	68,81
Moxifloxacin	80,8	79,3	79,2	74,5	68,01	67,82
Erythromycin	58,9	58,2	56,3	56,6	49,34	46,76
Clindamycin	50,6	50,3	48,4	47,0	37,58	33,72
Gentamicin	5,0	6,6	5,4	5,1	5,78	9,88
Tetracyclin	7,2	8,6	10,9	13,5	15,07	13,90
Rifampicin	0,8	1,5	0,79	0,88	0,81	0,86
Cotrimoxazol	0,4	0,8	0,95	0,48	0,38	0,43
Fusidinsäure-Natrium	4,0	4,7	4,6	5,0	5,55	7,66
Fosfomycin	0,2	0,5	0,45	0,24	1,42	2,22
Linezolid	0,1	0,03	0,11	0,16	0,09	0,00
Tigecyclin	0,04	0,23	0,23	0	0,09	0,19
Daptomycin	2,7	2,9	3,2	2,4	3,84	2,47
Mupirocin	6,2*	I: 5,8/ R: 1,2	I: 4,1/ R: 1,2	I: 4,6/ R: 0,96	I: 3,79/ R: 1,04	I: 3,15/ R: 2,16
Vancomycin	0,04	0,03	0,04	0,04	0,05	0,19
Teicoplanin	0,3	0,13	0,04	0,16	0,05	0,12

Tab. 3: Resistenz gegen weitere Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen β -Laktamantibiotika) bei MRSA von stationär aufgenommenen Patienten 2013–2018 (außer Aufnahmescreening [soweit vom Einsender übermittelt])

* I + R, erst ab 2014 differenziert erfasst

In neun Fällen handelte es sich im Rahmen von Infektionen bei stationär aufgenommenen Patienten um multiresistente MRSA ST239 (CC8), welche bisher in Deutschland nur sporadisch nachgewiesen werden konnten. Vier der MRSA wurden dabei von Patienten erhalten, die sich vorher in Libyen bzw. im Kosovo in stationärer Behandlung befunden hatten. MRSA ST239 gehören weltweit (u.a. auch in Nordafrika und Südosteuropa) zu den am häufigsten nachgewiesenen HA-MRSA, somit war ein Erwerb dieses Klons im Rahmen der Erstversorgung wahrscheinlich.

2. Ausgewählte Beispiele der Resistenzentwicklung bei *Staphylococcus aureus*

Untersuchungen zur Resistenz gegenüber Linezolid: Zwischen 2007 und 2017 stiegen die Einsendungszahlen an das NRZ zur Verifizierung der Linezolid-Resistenz von humanen Staphylokokken-Isolaten kontinuierlich an. Während wir das *cfi*-Gen gehäuft in *Staphylococcus-epidermidis*-Isolaten nachweisen konnten, scheint die *cfi*-vermittelte Linezolid-Resistenz in *S. aureus* (noch) selten zu sein (3 Fälle 2017/2018). In 103 Linezolid-resistenten *Staphylococcus-hominis*-Isolaten konnten wir *cfi* nicht nachweisen. Der Grund für die Spezies-spezifisch unterschiedliche Verbreitung des *cfi*-Gens ist bislang nicht geklärt; wir vermuten, dass Unterschiede in der Replikationsfähigkeit und Spezies-spezifität der entsprechenden Plasmide in den jeweiligen Staphylokokken-Spezies eine Rolle spielen. Dementsprechend charakterisierten wir acht *cfi*-tragende Stämme aus den an das NRZ eingesandten Linezolid-resistenten *S. aureus*. Die Isolate wurden den klonalen Komplexen CC398 (LA-MRSA, n = 4) und CC30 (Methicillin-sensible *S. aureus*; MSSA, n = 4) zugeordnet und waren nicht miteinander verwandt. Das Resistenzgen *cfi* kam meist Plasmid-gebunden vor, nur in einem Fall wiesen wir das Gen chromosomal nach. Die in MSSA-Isolaten des CC30 nachgewiesenen *cfi*-tragenden Plasmide waren identisch mit solchen, die wir zuvor bereits aus *S. epidermidis* isolieren konnten, was auf die Möglichkeit des *cfi*-Plasmid-Transfers zwischen beiden Spezies hinweist.

***mecC*-positive MRSA:** Wir konnten in den Jahren 2017/2018 bei 107 Stämmen die genetische Determinante für das *mecC*-Gen nachweisen. Die meisten Isolate mit diesem alternativen *mec*-Gen wurden dem klonalen Komplex CC130 zugeordnet.

3. Ausgewählte Beispiele der Resistenzentwicklung bei Koagulase-negativen Staphylokokken

Der Trend des verstärkten Einsendens von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen zur Überprüfung der Resistenz gegen Linezolid bzw. Daptomycin hielt auch 2017/2018 an. Für 287 Stämme (254 *S. epidermidis*, 33 *S. hominis*) konnten wir eine Resistenz gegenüber Linezolid bestätigen. In 60% der Fälle handelte es sich dabei um Blutkulturisolate. Die Plasmid-gebundene Resistenzdeterminante *cfi* wurde bei 33 *S. epidermidis* nachgewiesen. Neben der übertragbaren, *cfi*-kodierte Linezolid-Resistenz können auch Mutationen in den ribosomalen Genen der

Bakterien diesen Resistenzphänotyp bedingen. Gegenüber Daptomycin wiesen 22 KNS eine Resistenz auf (6 *S. epidermidis*, 3 *Staphylococcus pettenkoferi*, 9 *Staphylococcus capitis*, 3 *Staphylococcus sciuri*, 1 *Staphylococcus lugdunensis*).

In diesem Zusammenhang beteiligten wir uns mit der Analyse Rifampicin-resistenter *S. epidermidis*-Isolate an einer Studie zur weltweiten Verbreitung dreier Krankenhaus-adaptierter multiresistenter *S. epidermidis*-Linien.⁶ Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich in den letzten Jahrzehnten multiresistente Isolate der Linien ST2 und ST23 global verbreiten konnten. Isolate dieser Linien sind resistent gegenüber Rifampicin durch den Erwerb einer Kombination spezifischer *rpoB*-Mutationen, die auch die Empfindlichkeit gegenüber den Glykopeptiden reduzieren. So entstanden nahezu panresistente Isolate, deren Therapie zunehmend herausfordernd wird. Insbesondere bei den deutschen Isolaten innerhalb des untersuchten Stammkollektivs wurde das Problem der Panresistenz durch den Erwerb von *cfi* (Linezolid-Resistenz) noch verschärft.

Auftreten und Verbreitung von Community-assoziierten MRSA in Deutschland

In den Jahren 2017/2018 wurden die meisten Community-assoziierten MRSA (CA-MRSA) aus **tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektionen** (Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Wundinfektionen) eingesandt. Am häufigsten waren dabei CA-MRSA der **klonalen Linie CC8** vertreten (s. Tab. 4, S. 441). In einigen Fällen konnte die Vermutung eines Imports des Stammes aus den Ländern, in denen diese CA-MRSA gehäuft vorkommen, bestätigt werden. Unter allen eingesandten CA-MRSA aus Infektionen wurden 6% aus Sepsis/Bakteriämie und 3% aus Pneumonien erhalten. In einem Fall verstarb ein Kind an einer rezidivierenden Pneumonie mit einem Panton-Valentine-Leukozydin- (*lukPV*-) positiven CA-MRSA ST772 nach Influenza-B-Infektion.

In früheren Berichten haben wir bereits vereinzelt auf MRSA-Klone hingewiesen, die bis dahin in Deutschland nur sporadisch aufgetreten waren. So hatten wir z. B. MRSA mit dem *spa*-Typ t223 (ST22) im Rahmen unserer NRZ-Arbeit bis 2014 nur sehr selten nachgewiesen. Seit 2015 erhalten wir regelmäßig Einsendungen mit MRSA dieses *spa*-Typs. Diese Stämme werden größtenteils im Rahmen von Aufnahmescreenings gewonnen, also nicht im Zusammenhang mit „klassischen“ CA-MRSA-Infektionen. Allerdings traten im Berichtszeitraum erstmalig mehrere **Hospital-assoziierte Häufungen mit MRSA t223** auf. Dabei handelte es sich in einem Krankenhaus um MRSA t223, für die wir zusätzlich die genetischen Determinanten *lukPV* nachweisen konnten. In der Literatur sind *lukPV*-positive MRSA t223 noch nicht beschrieben.

Auftreten und Verbreitung von Livestock-assoziierten MRSA in Deutschland

Livestock-assoziierte MRSA (LA-MRSA) CC398 treten bevorzugt als nasale Besiedler und Infektionserreger bei Menschen in Regionen mit hoher Nutztierdichte auf, was

klonale Linie	Isolate/lukPV+ (n)	Infektion					Herkunft bzw. Reiseanamnese
		Abszess, Furunkel	Bakteriämie, Sepsis	Wundinfektion	Pneumonie	Andere	
CC1	31/25	19	2	8	–	2	Nordafrika, Eritrea, Sri Lanka, Syrien, Kuba
CC121	10/7	3	–	4	–	3	Ägypten, Afghanistan
CC22	44/31	24	1	15	–	4	Malaysia, Indien, Syrien
CC30	45/43	25	–	16	–	4	Philippinen, USA, Mexiko
CC398	6/6	3	–	3	–	–	Thailand
CC5	35/19	17	–	11	1	6	Philippinen
CC8	104/86	61	9	23	–	11	Kuba, Costa Rica, Kolumbien
CC80	35/34	25	–	5	1	4	Irak
CC88	17/13	7	4	3	1	2	Dom. Republik, Eritrea
ST15	4/–	1	1	2	–	–	
ST152	11/9	5	–	5	1	–	Ägypten
ST59	21/18	11	2	5	3	–	Thailand
ST7	3/–	1	–	1	–	1	
ST72	5/–	1	1	2	–	1	
ST772	14/13	8	1	3	1	1	Pakistan, Afghanistan
ST97	10/–	1	3	1	4	1	
*n.z.	13/8	7	1	3	–	2	Philippinen
Summe (n)	408/312	219	25	110	12	42	

Tab. 4: Häufigkeit der im Rahmen von Infektionen nachgewiesenen klonalen Linien von CA-MRSA im Jahr 2017/2018 (soweit vom Einsender übermittelt) 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*-Nachweis). Dabei lässt sich, auch aufgrund des Mangels einer internationalen verlässlichen Definition für CA-MRSA, eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation auch unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten nicht völlig ausschließen. Legende: *nicht zuzuordnen, ein ST kann nicht abgeleitet werden.

wir im Rahmen der Einsendungen an das NRZ bestätigen können. Diese Stämme können Haut- und Weichgewebeeinfektionen verursachen; ausgehend von einer nasalen Besiedlung können auch nosokomiale Infektionen auftreten.

Unter allen eingesandten MRSA aus dem gesamten Bundesgebiet betrug der Anteil von CC398 2017 7,8% und 2018 5%. Der Anteil von MRSA CC398 an verschiedenen Infektionen bei Krankenhaus-Patienten lag 2017/2018 bei 3,7% (s. Tab. 2, S. 438); Cluster mit LA-MRSA haben wir im Rahmen unserer Arbeit nicht detektiert.

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) Infektketten. Dabei handelte es sich im Berichtszeitraum sowohl um klassische HA-MRSA als auch um MRSA die bisher nur sporadisch aufgetreten sind sowie um familiäre Häufungen von CA-MRSA.

Im Folgenden sind ausgewählte Beispiele aufgeführt:

MRSA to03/to32: Wir unterstützen ein Gesundheitsamt (GA) im Rahmen einer Ausbruchuntersuchung in einem Krankenhaus. Das NRZ erhielt 55 MRSA-Isolate, die von Januar 2017 bis Februar 2018 nosokomial von Patienten

der Urologie und Intensivstation (ITS) erworben wurden, und zwei MRSA vom Personal. Die Ergebnisse der *spa*-Typisierung zeigten, dass der größte Teil der vermuteten Ausbruchsstämme zu den in Deutschland weitverbreiteten HA-MRSA der *spa*-Typen **to32/ST22** ($n = 24$) und **to03/ST25** ($n = 24$) gehörten. Um eine bessere Auflösung zu erhalten, wurden die Isolate Genom-sequenziert und mittels cgMLST analysiert. Die Ergebnisse ließen auf eine enge Verwandtschaft der Isolate mit *spa*-Typ to03 schließen; in diesem Cluster waren auch die zwei Personalisolate zu finden. Die to32-Isolate waren deutlich diverser, was auf einen mehrfachen Eintrag in das Krankenhaus hinwies. Basierend auf den cgMLST-Daten ergaben sich hier vier verschiedene Cluster, von denen die Isolate des größten Clusters in Verbindung mit der ITS des Hauses standen.

MRSA t223: Im Rahmen eines MRSA-Aufnahmescreenings gewonnene Isolate von sieben Kindern, wurden mittels *spa*-Typisierung als MRSA t223/ST22 identifiziert. Dieser Stamm tritt in Deutschland selten auf und das NRZ wurde um weiterführende NGS-Analysen gebeten. Alle Stämme besaßen nach cgMLST einen identischen Complex Typ (CT10578) und waren somit eng verwandt. Der zuständige Krankenhaushygieniker ermittelte daraufhin, dass alle sieben Kinder in einem Krankenhaus zur Welt gekommen waren, womit ein Erwerb des MRSA auf der Geburtsstation des betroffenen Krankenhauses wahrscheinlich erschien. Im Rahmen des im Folgenden veranlassten regelmäßigen MRSA-Screenings aller Neugeborenen auf der Station wurden weitere

11 MRSA t223/ST22 gesammelt und von uns mittels NGS analysiert. Die cgMLST Analysen zeigten die Existenz eines Clusters mit 15 Isolaten, welche sich in 0 bis 3 der untersuchten cgMLST-Loci unterschieden; somit war ein gemeinsamer Ursprung dieser Stämme wahrscheinlich. Das zweite Cluster mit zwei Stämmen unterschied sich in 15 Loci zum nächsten verwandten Isolat in Cluster 1. Ein epidemiologischer Zusammenhang der Stämme aus beiden Clustern ist durchaus möglich. Das ebenfalls durchgeführte MRSA-Screening des Personals ergab keine positiven MRSA-Nachweise.

MRSA t223, lukPV-positiv: Wir erhielten insgesamt neun Staphylokokken-Isolate zur molekularen Typisierung im Zusammenhang mit einem Ausbruchverdacht auf einer chirurgischen Station. Neben den Stämmen aus Infektionen der jeweiligen Patienten, wurden zwei MRSA vom Personal eingeschickt. Initiale Untersuchungen mittels *spa*-Typisierung wiesen auf das Vorliegen von Isolaten der **klonalen Linie t223/CC22** hin. Zusätzlich wurden in allen Fällen die genetischen Determinanten **lukPV** nachgewiesen. MRSA t223 werden in der Literatur als *tst*-positiv beschrieben, *lukPV*-positive Isolate sehen wir erstmals im Rahmen dieser Analysen. Die mittels *spa*-Typisierung erhobenen Befunde wurden im Folgenden mit Hilfe von Ganzgenom-Analysen verifiziert. Die cgMLST-Analysen bestätigten ein „Ausbruchskluster“, welches alle eingeschickten Isolate enthielt. Diese unterschieden sich maximal in drei der untersuchten cgMLST-Loci voneinander, was auf einen gemeinsamen Ursprung der Isolate und damit auf Übertragungseignisse schließen ließ.

Staphylococcus aureus mit speziellen Virulenzeigenschaften
Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose Toxic-Shock-Syndrom (TSS): Im Berichtszeitraum erhielt das NRZ 47 Einsendungen im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose TSS, oft im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Tampons. In 33 Fällen konnte die Bildung des **Toxic-Shock-Syndrom-Toxins (TSST)** nachgewiesen werden, häufig in Kombination mit dem **Staphylokokken-Enterotoxin A (SEA)**. Sechs Stämme, die im Rahmen eines TSS nachgewiesen wurden, bildeten kein TSST sondern das **Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB) und/oder C (SEC)**. SEB- bzw. SEC-positive Isolate können ebenfalls TSS-ähnliche Erkrankungsverläufe auslösen.

Einsendungen im Zusammenhang mit Exfoliatin-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 2017/2018 wurden in 67 Fällen *S. aureus* nachgewiesen, in denen die genetischen Determinanten für die Bildung der exfoliativen Toxine A und/oder B (*eta*, *etb*) detektiert wurden. Bei fünf Stämmen handelte es sich dabei um MRSA. Die Stämme gehörten zum großen Teil CC121 bzw. CC15 an. Erkrankungen traten vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auf, Erwachsene waren seltener betroffen.

Auftreten bakterieller Superinfektionen mit PVL-bildenden S. aureus nach Influenza-B-Infektion: Wir erhielten 2018 zwei PVL-bildende *S. aureus* aus nekrotisierenden Pneumonien nach Influenza-B-Infektion, in beiden Fällen mit letalem Ausgang. In zurückliegenden Jahren wurden uns solche Isolate nur sporadisch zur molekularbiologischen Typisierung eingeschickt.

Fazit und Ausblick

Trotz rückläufiger MRSA-Prävalenzen und -Inzidenzen ergibt sich im Vergleich mit den Vorjahren eine unverändert hohe Anzahl an *S. aureus*-/MRSA-Einsendungen an das NRZ. Bei MRSA überwiegen weiterhin Einsendungen von Isolaten der Linien t003/ST225/„Rhein-Hessen-MRSA“ und t032/ST22/„Barnim-MRSA“; entsprechende Nachweise treten deutschlandweit auf. Bestimmte Ko-Resistenzen (Fluorchinolone, Makrolide) sind bei MRSA in den Jahren 2017/2018 weiterhin rückläufig. Allein die Resistenzentwicklung gegenüber Tetracyclin zeigte einen leicht ansteigenden Trend. Eine Analyse der Tetracyclin-resistenten MRSA-Isolate zeigte, dass nur bei ca. der Hälfte dieser Einsendungen LA-MRSA gefunden wurden und der prozentuale Anstieg mit dem Nachweis bestimmter HA-MRSA-Linien (z. B., MRSA CC1) assoziiert ist. Die Zahl der eingeschickten LA-MRSA blieb stabil. Die Einsendungen an CA-MRSA betragen ca. 10 % aller MRSA-Einsendungen an das NRZ. Auffällig ist der häufigere Nachweis bisher eher seltener klonaler Linien von CA-MRSA.

Literatur

1. 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
2. ECDC: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm 2018
3. Robert Koch-Institut: *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018*, Berlin 2019
4. Schönfeld V, Diercke M, Gilsdorf A, Eckmanns T, Walter J et al.: Evaluation of the statutory surveillance system for invasive MRSA infections in Germany, 2016–2017. *BMC Public Health*. 2018 Aug 24;18(1):1063
5. Hofeld M, Helmeke C: MRSA in Sachsen-Anhalt. *Epid Bull* 2019; 13:107–114. DOI 10.25646/5958
6. Lee JYH et al.: Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol* 2018 Oct;3(10):1175–1185

Bericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken. Wir danken allen kooperierenden Laboren für die zumeist jahrelange und konstruktive Zusammenarbeit und die Übersendung des interessanten Stammmaterials.

*Dr. Franziska Layer | *Dr. Birgit Strommenger | *Dr. Christiane Cuny |
**Ines Noll | **Dr. Tim Eckmanns | **Prof. Guido Werner

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, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2017/2018.

Epid Bull 2019;42:437–442 | DOI 10.25646/6320