

**Community acquired MRSA auch in Deutschland ?-
Schlußfolgerungen für ein rechtzeitiges Erkennen**

Wolfgang Witte

Nationales Referenzzentrum f. Staphylokokken

Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode

38855 Wernigerode

Staphylococcus aureus

Persönlichkeit:

Boshaft, aggressiv ... ausgesprochen niederträchtig.

Arbeitsweise:

Tritt schnell in den Blutkreislauf und verursacht umfangreiche lokale Infektionen.

Verwickelt in:

Zerstörung selbst gesunder Herzklappen; Entstehung sekundärer Abszesse. Bekannt als Auslöser von Reaktionen, die zu septischem Schock und/oder multiplem Organversagen führen.

Hauptverbrechen:

Verursacher Nummer 1 von Bakteriämie sowie von Haut- und Weichteilinfektionen.



MRSA = Methicillinresistente *Staphylococcus aureus*

(Methicillin ist ein historisches Präparat aus der Gruppe der Isoxazolympenicilline, Testpräparat ist Oxacillin, daher syn. **ORSA**)

MRSA sind zumeist auch unempfindlich gegen andere Antibiotika-Substanzklassen, die Auswahl an Alternativ-Präparaten für die Chemotherapie ist eingeschränkt.

Schwere Infektionen mit MRSA haben eine höhere Mortalität !
(Cosgrove et al. Clin.Infect.Dis 36 (2003) 53 – 59, Engemann et al. Clin.Infect.Dis. 36 (2203) 592 – 598)

Begriffsbestimmungen:



MRSA beim Menschen

Noskomiale MRSA

**Community MRSA
(cMRSA)**

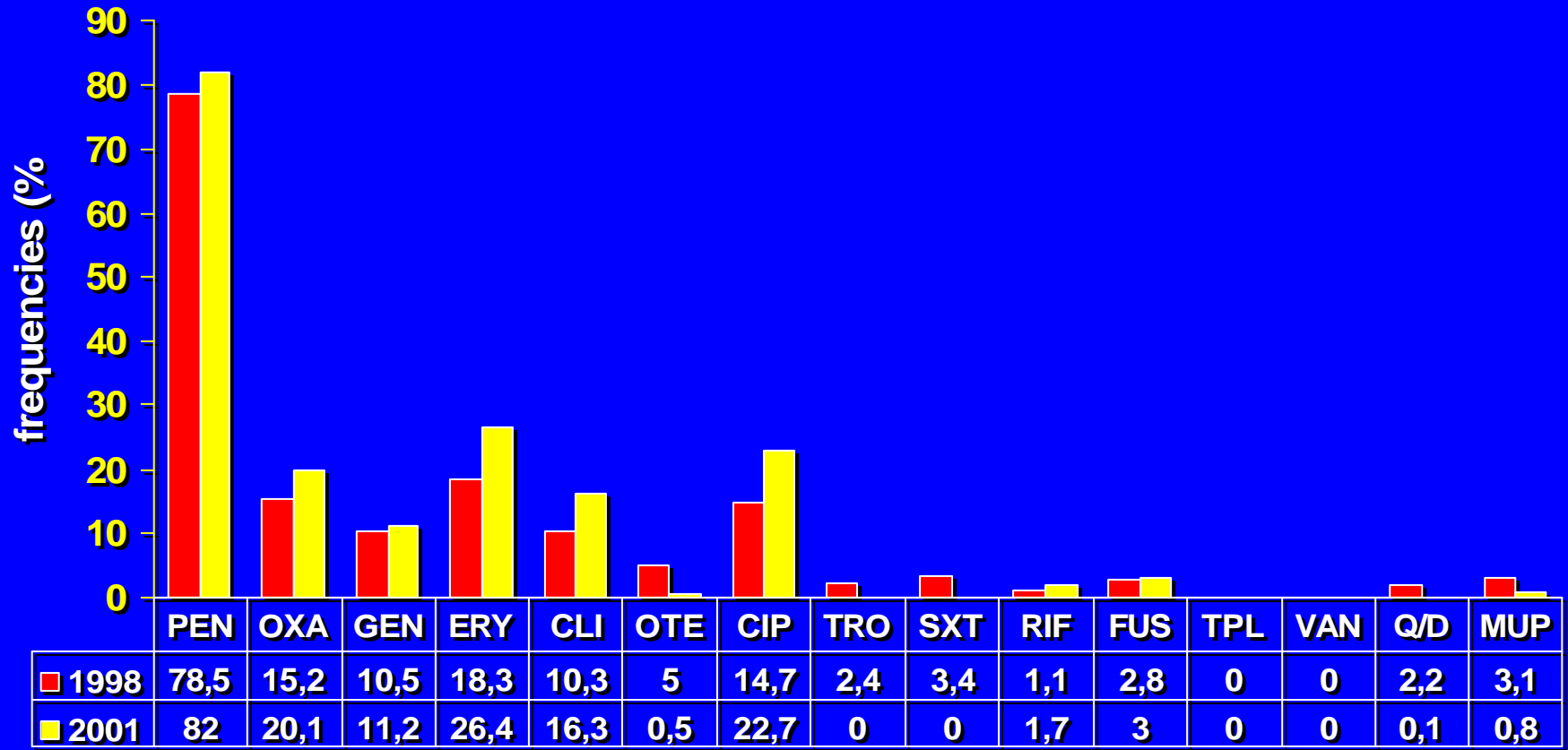
**cMRSA mit
Risikofaktor**

**cMRSA ohne
Risikofaktor**

- längere Krankenhausaufenthalte
- Behandlung in Intensivpflegeeinheiten
- längere Antibiotikabehandlung
- chirurgische Eingriffe
- engere Kontakte mit „MRSA-positiven“ Menschen

Häufigkeiten der Antibiotikaresistenz bei *S. aureus*

(Ergebnisse überregionaler Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im Jahr 1998 ■ und 2001 ■)



Frequencies of resistance other than against b-lactams in MRSA from nosocomial infections in Central Europe

Antibiotic	1994 (n = 1,238)	1996 (n = 1,570)	1998 (n = 1,693)	2000 (n = 3,091)	2002
Ciprofloxacin	80.0 %	89.0 %	94.4 %	95.3 %	97.18 %
Erythromycin	94.0 %	73.0 %	72.4 %	72.8 %	72.3 %
Clindamycin	85.0 %	68.0 %	53.9 %	64.3 %	67.72 %
Gentamicin	94.0 %	75.0 %	55.2 %	41.3 %	23.95 %
Oxytetracyclin	75.0 %	27.0 %	26.6 %	9.2 %	4.58 %
Trimethoprim	68.0 %	23.0 %	19.7 %	9.7 %	3.61 %
Rifampicin	23.0 %	12.0 %	9.6 %	4.1 %	1.87 %
Fusidic acid	12.5 %	3.2 %	3.4 %	3.4 %	2.44 %
Mupirocin	0	0	0.5 %	2.6 %	1.65 %
Quinupristin/ Dalfopristin	0	0	0.2 %	0.8 %	0.05 %
Vancomycin	0	0	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0	0	0
Linezolid	n.t.	n.t.	0	0	0

n.t. = not tested

Epidemic MRSA in Central Europe

the "classical" strains (clonal group III of *S. aureus*)

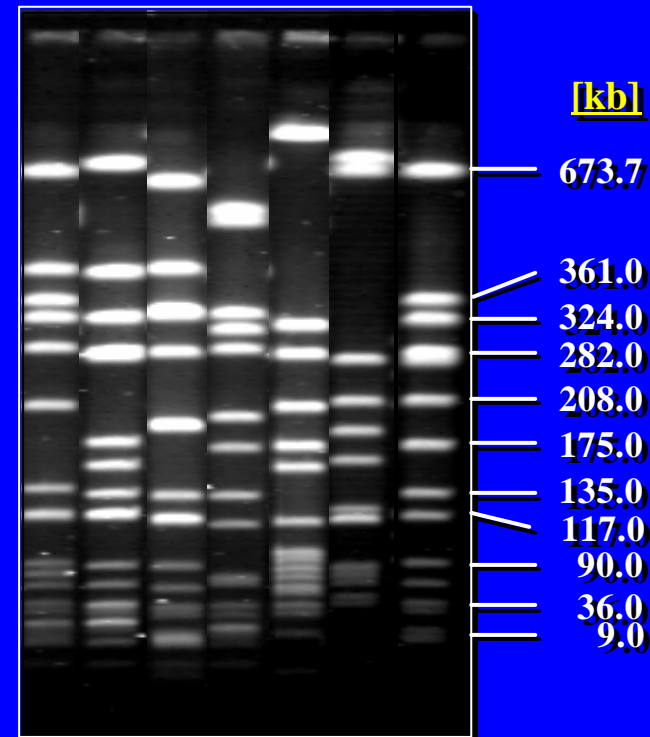
(*mecI*⁻, *mecRC*⁻, *mecRB*⁺, *mecA*⁺)

- **northern German Epidemic MRSA**
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, SXT, CIP, RAM, (FUS)
- **Hannover area epidemic MRSA**
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, SXT, CIP
- Æ **south-western German-
western Austrian epidemic MRSA**
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, SXT, CIP
- ★ **Southern German Epidemic MRSA**
(*mecI*⁻, *mecRC*⁻, *mecRB*⁺, *mecA*⁺)
PEN, OXA, (GEN), ERY, CLI, (OTE), CIP, SXT

the new emerging strains

(*mecI*⁻, *mecRC*⁺, *mecRB*⁺, *mecA*⁺)

- ▲ **Berlin epidemic MRSA (clonal group V)**
PEN, OXA, CIP, (ERY, CLI, GEN)
- Å **Barnim epidemic MRSA (clonal group II)**
PEN, OXA, CIP, ERY, CLI

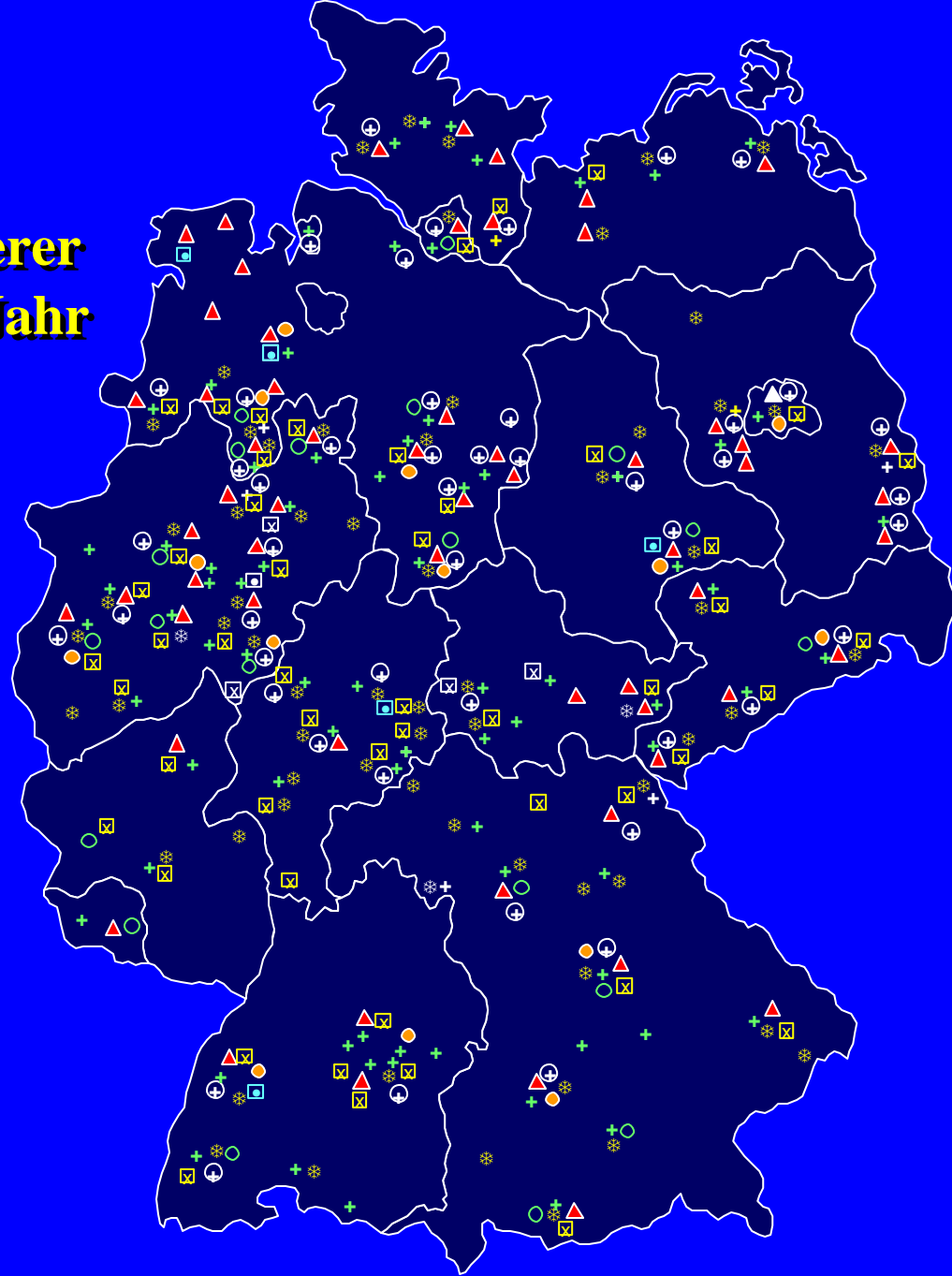


● ○ Æ ★ ◆ Å S

S = *S. aureus* 8325

Regionale Verteilung bestimmter MRSA-Epidemiestämme und anderer MRSA in Deutschland im Jahr 2001

- norddeutscher Epidemiestamm
- süddeutscher Epidemiestamm
- ▲ Berliner Epidemiestamm
- Hannoverscher Epidemiestamm
- Wiener Epidemiestamm
- ⊕ Barnimer Epidemiestamm
- ⊠ Rhein-Hessen Epidemiestamm
- + andere MRSA



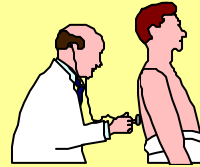
Überregionale Ausbreitung von MRSA

gesunde Träger

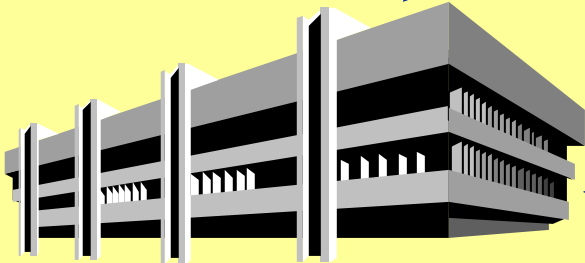


entlassender Patient
(Fistel, Ulcus cruris usw. mit MRSA)

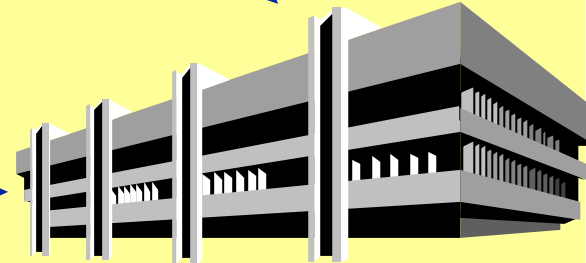
(Fistel, Ulcus cruris usw. mit MRSA)



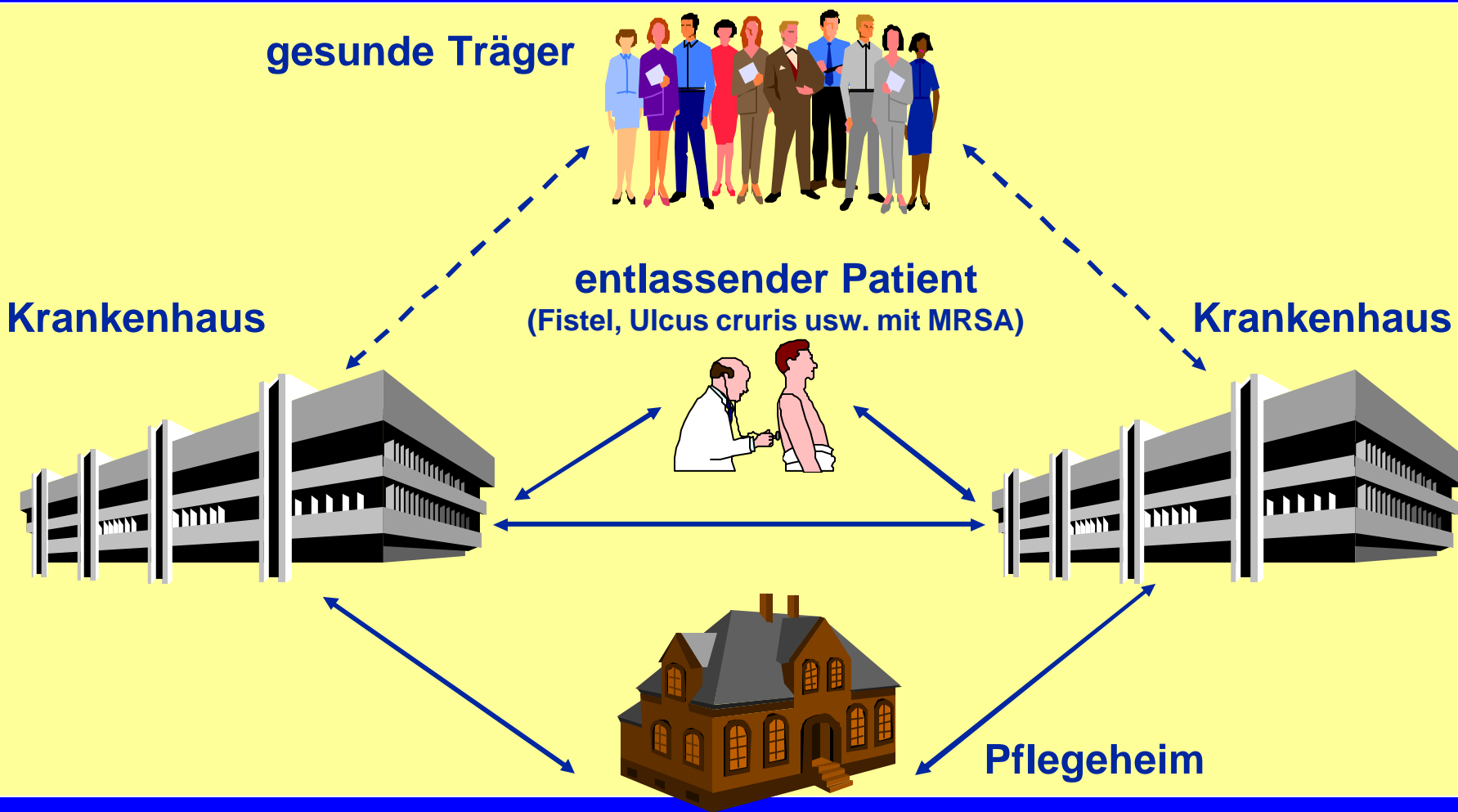
Krankenhaus



Krankenhaus



Pflegeheim



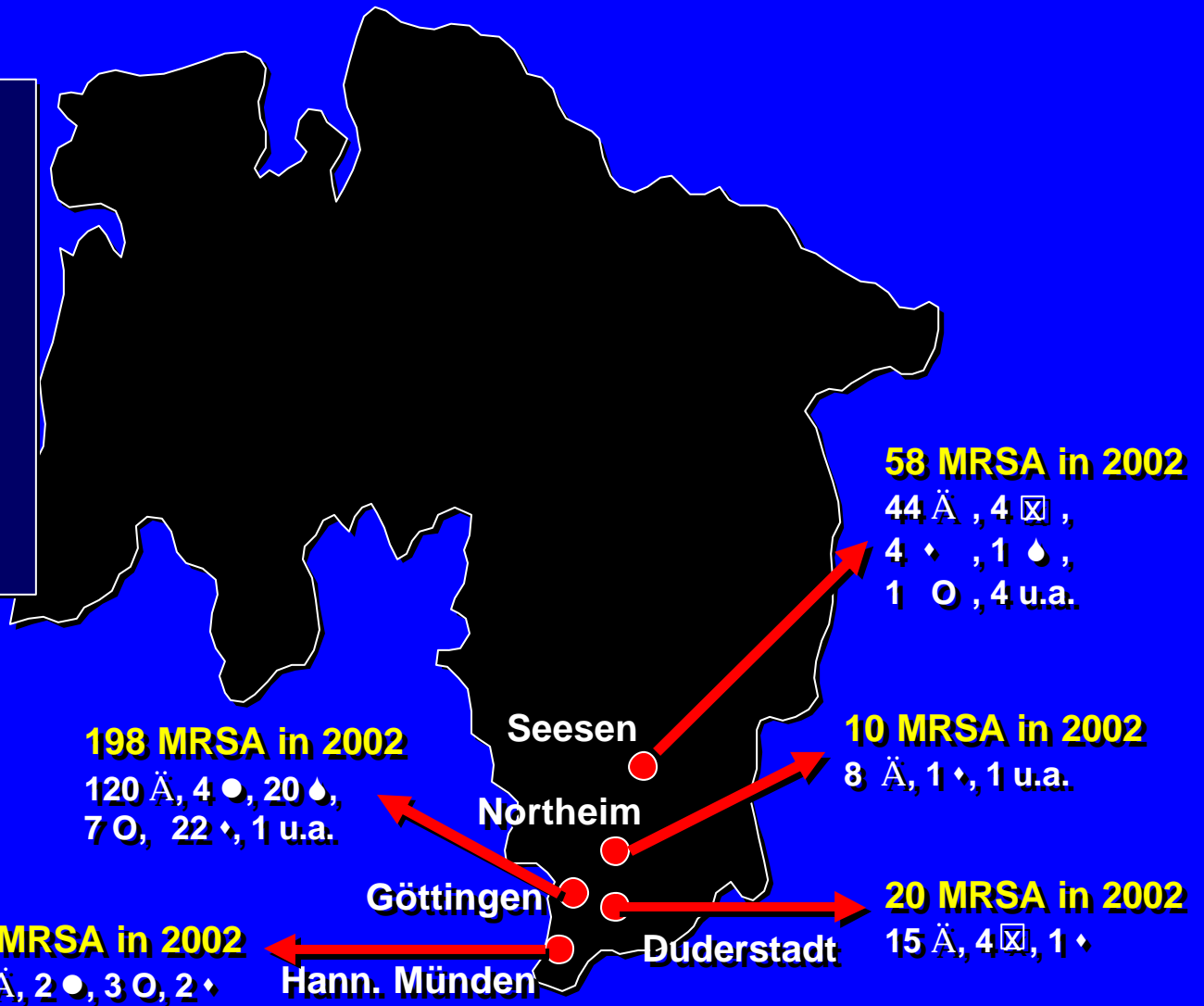
Frequency of colonization with MRSA in inhabitants of German nursing homes

Town and federal county	Time	No. of nursing homes and inhabitants	Inhabitants colonized	Demonstration of epidemic MRSA
Frankfurt/O., (BRB)	1999 - 2000	1 / 159	4 2,5 %	3 Berlin epidemic MRSA 1 Barnim epidemic MRSA
Berlin (BER)	1999 - 2000	12 / 579	17(6)* 2,9 %	13 Barnim epidemic MRSA 3 Berlin epidemic MRSA 1 Southern German epidemic MRSA
Höster area (NRW)	1998 - 2000	9 / 121	0	
Cologne (NRW)	1999 - 2000	1 / 82	1 1,2 %	1 Berlin epidemic MRSA
Frankfurt/M. (HES)	1999 - 2000	8 / 401	10(4)* 2,4 %	10 Southern German epidemic MRSA
Western part of NRW	2000 - 2001	61 / 1057	32 3,0 %	11 Berlin epidemic MRSA, 7 Hannover area epidemic MRSA, 4 Barnim epidemic MRSA, 3 Southern German epidemic MRSA, 3 Rhine Hesse epidemic MRSA, 1 Northern German epidemic MRSA, 3 not related to epidemic strains

Abbreviations for Federal counties: BER = Berlin; BRB = Brandenburg; HES = Hesse; NRW = North Rhine Westfalia

* number of nursing homes

- Ä Barnim MRSA
- ☒ Rhine-Hesse MRSA
- ◆ Berlin epidemic MRSA
- ❄ Southern German epidemic MRSA
- Northern German epidemic MRSA



Epidemic MRSA in 4 hospitals in Southern Lower Saxonia federal country in Germany

Study on nasal carriage of MRSA in ambulatory patients in Göttingen area

632 patients

313 visiting an angiological practice, 73 *S. aureus*, 5 MRSA

319 visiting a throat-nose-ear practice, 94 *S. aureus*, 3 MRSA

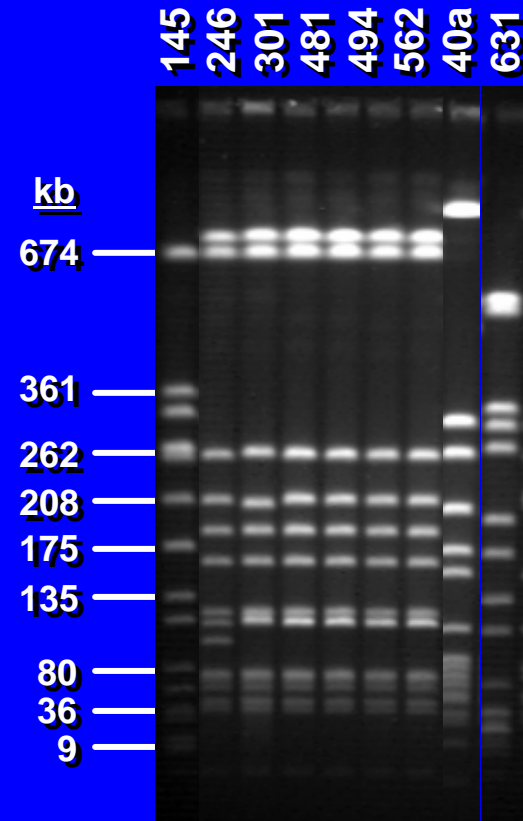
8 (1,3 %) Patients with MRSA among 632 ambulatory patients

8 (4,8 %) MRSA among 167 *S. aureus*

7 patients had a hospital history during 6 month prior this study

Clonal groups of MRSA from nasal carriage in patients (Göttingen area)

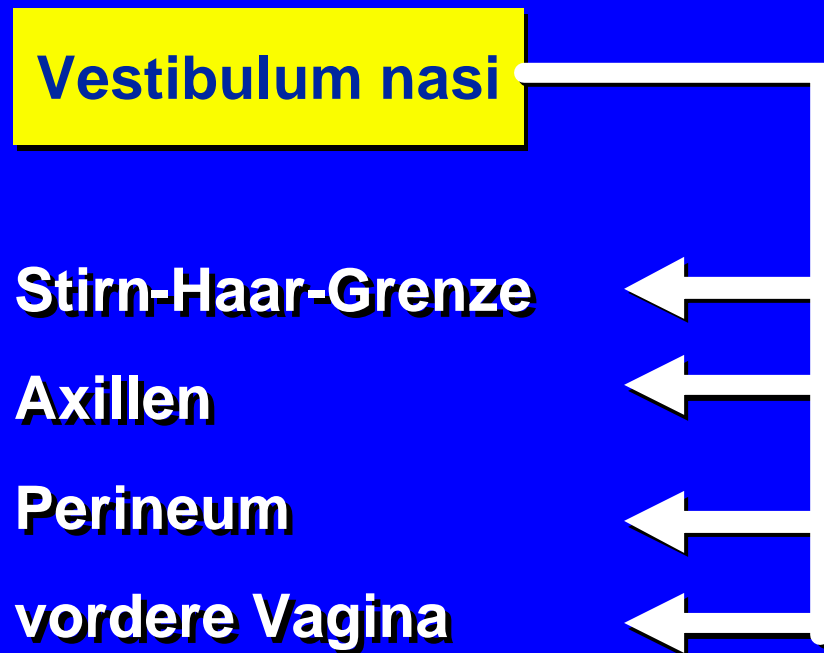
- 6 Barnim epidemic MRSA
- 1 Berlin epidemic MRSA
(without previous hospital stay)
- 1 southern German epidemic MRSA



Community acquired MRSA

- Auftreten unabhängig von Krankenhäusern und anderen Pflegeeinrichtungen
- Isolate oft nur resistent gegen Oxacillin und ein weiteres Antibiotikum (CIP, ERY)
- **Bildung von Panton-Valentin Leukozidin**
- In Mitteleuropa: Resistenz gegen Fusidinsäure

S. aureus-Besiedlungen beim Menschen



Dispositionsfaktoren für Staphylokokkeninfektionen

- **Diabetes mellitus, gestörte Nierenfunktion**
(Dialysepflichtigkeit)
- **Fremdkörper**
(Edelstahl, Plastikmaterialien, wie z. B. Venenkatheter, CAPD-Ableitungen)
- **Immunsuppression**
- **Influenza-Virus-Infektionen**
(Respirationstrakt, sogen. “Grippepneumonie”)

S. aureus- Infektionen

lokal

- Pyodermien
- Impetigo
- Pemphigus
- Wund-
Infektionen

Invasiv

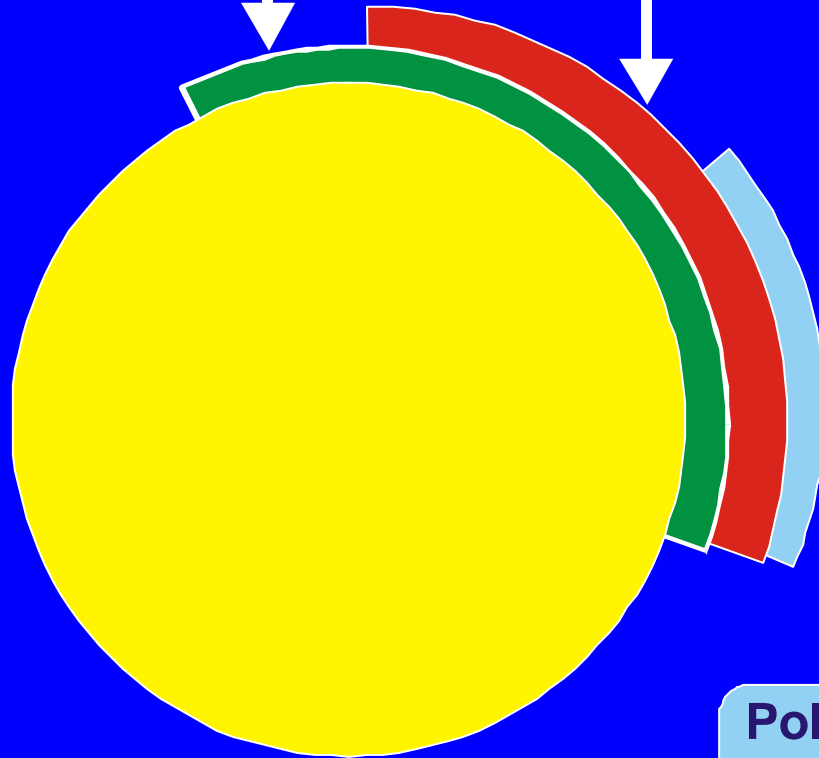
- Tiefe Haut-Wichteil-
Infektionen,
- Furunkulose
- Pyomyositis
- Organ Abszesse
- Osteomyelitis
- Pneumonia
- Sepsis
- Endokarditis

Toxin vermittelte S.aureus Infektionen

- Staphylogenes Toxic Shock Syndrom
- Staphylogenes Scalded Skin Syndrome
(SSSS; Dermatitis exfoliativa, Morbus Ritter v. Rittershain)

peptidoglycan

cell wall
associated proteins



extracellular products

- coagulase
- hemolysins
- leukocidines
- lipases
- hyaluronidase
- Dnase
- enterotoxins
- TSST-1
- exfoliative toxins
- serin-proteases

Polysaccharide
capsule

Porenbildende bakterielle Toxine

S. aureus: α -Hämolysin und "bicomponent synergohymenotropic leukotoxins":

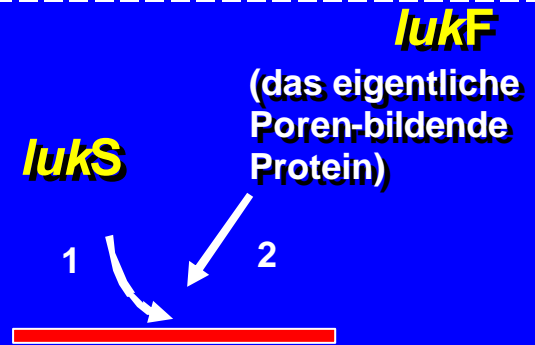
γ -Hämolysin (*hlg*)

lukS-lukF

lukE-lukD

lukEv-lukDv

Gen-loci benachbart, aber getrennte lösliche Proteine

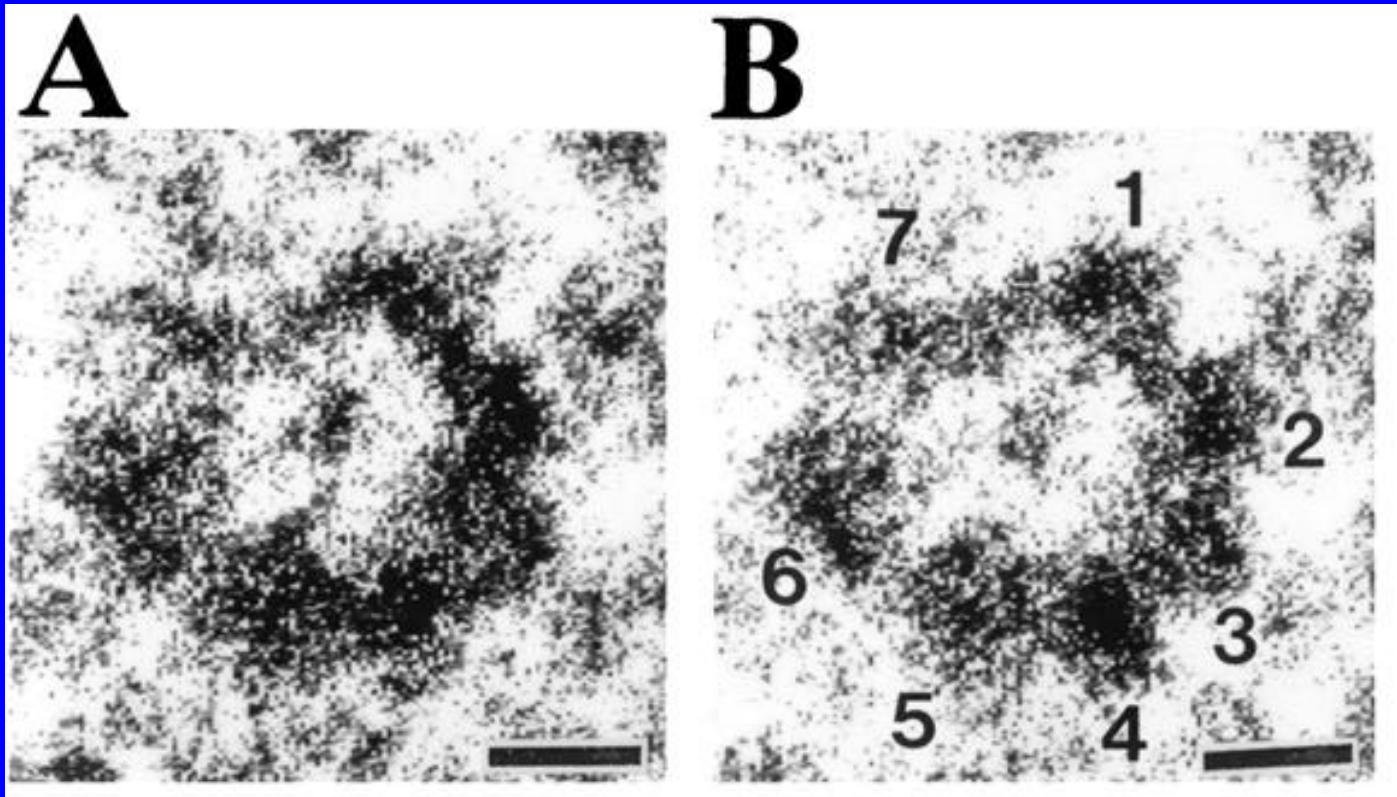


C. perfringens: Perfringolysin O

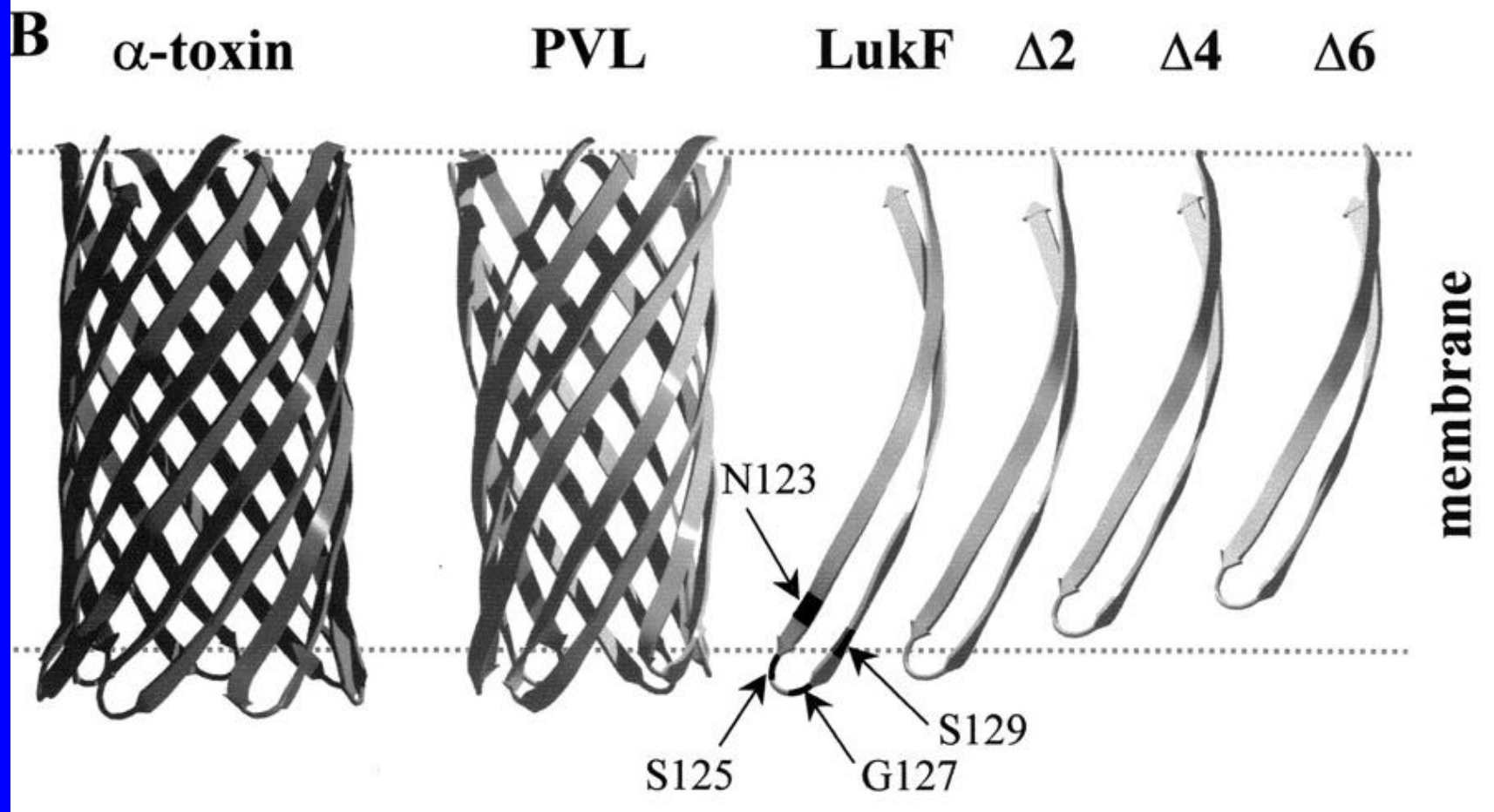
B. anthracis: "protective antigen"

Elektronenmikroskopische Darstellung der *lukS-lukF*-Pore, Draufsicht

Sugawara-Tomita et al., J. Bacteriol. 184 (2002)
4747-4756



Model of the structural organization of the β -hairpins of the S and F proteins of the leucotoxin pair compared to alpha-toxin.



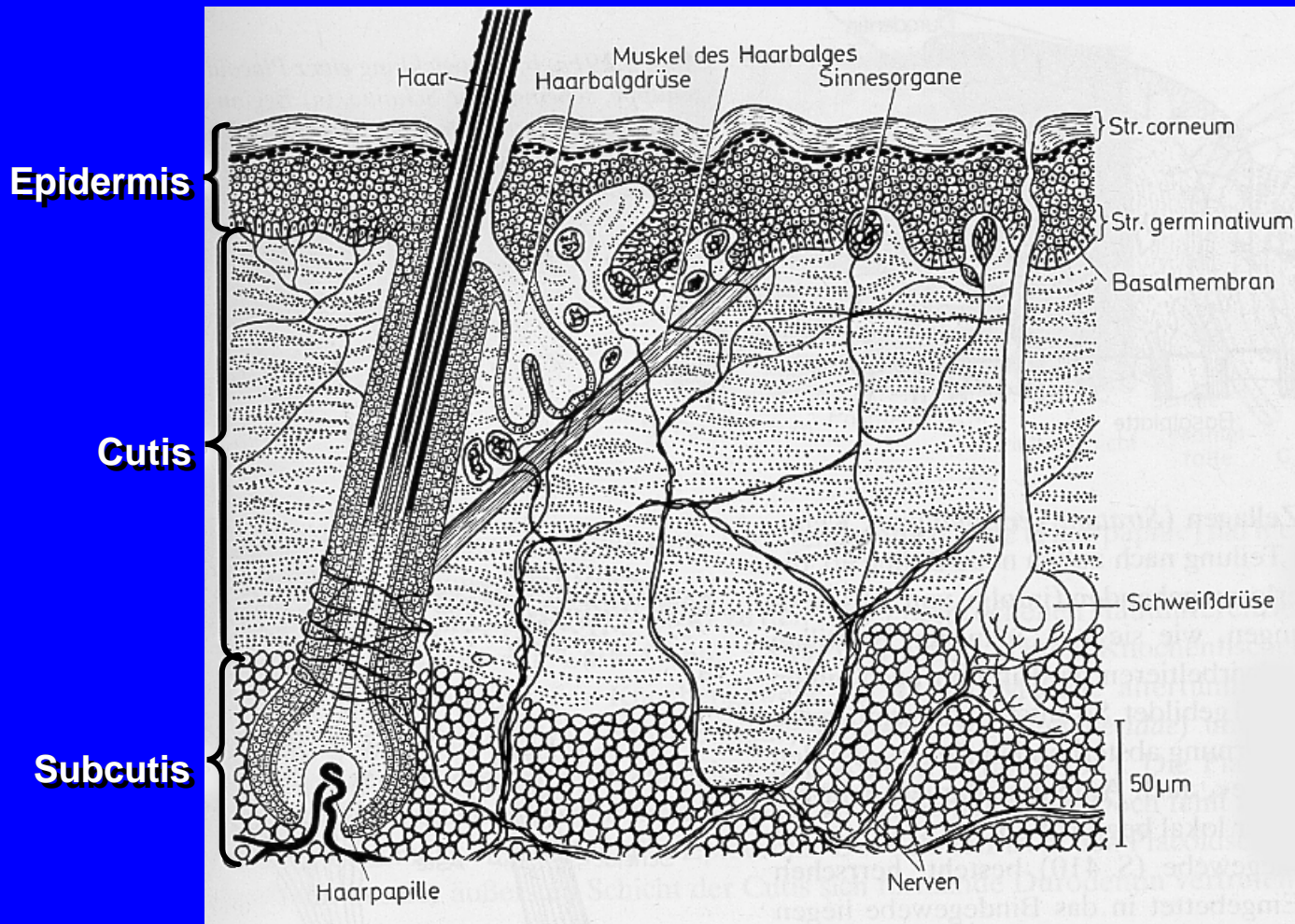
Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren durch *lukS-lukF*

B. König et al., J. Infect. Dis. 171 (1995) 607-613

- vasodilatorisches Histamin (basophile Granulozyten)
- Leukotrien B₄
- Interleukin 8

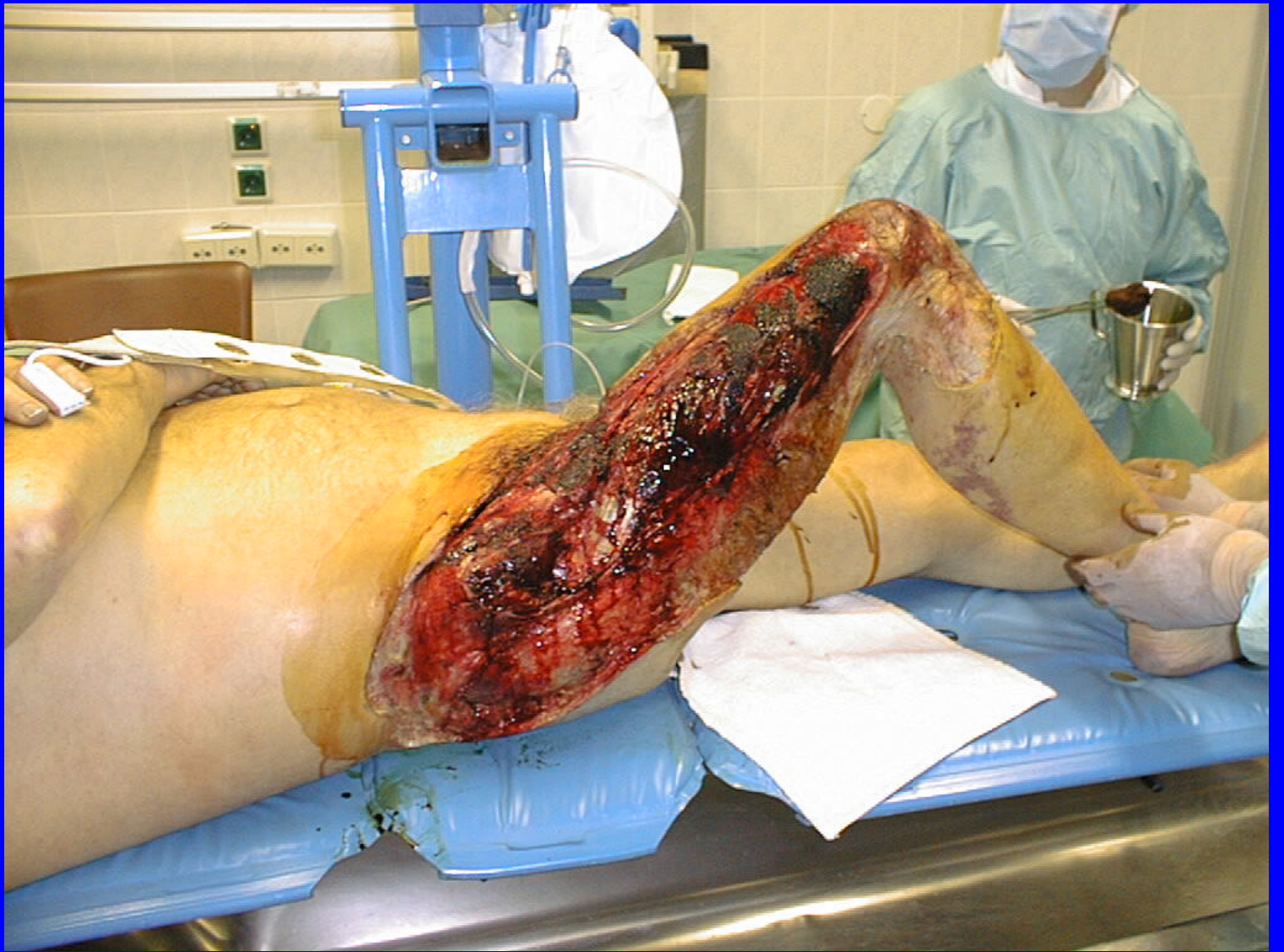
Dies entspricht dem histologischen Bild von Infektionen mit *lukS-lukF*-bildenden *S. aureus* mit lokaler Vasodilatation, Infiltration von Granulozyten, zentrischem, nekrotischen Focus

Haut von Wirbeltieren





Nackenkcarbunkel





Community acquired MRSA

- Auftreten unabhängig von Krankenhäusern und anderen Pflegeeinrichtungen
- Isolate oft nur resistent gegen Oxacillin und ein weiteres Antibiotikum (CIP, ERY)
- **Bildung von Panton-Valentin Leukozidin**
- In Mitteleuropa: Resistenz gegen Fusidinsäure

Community acquired MRSA: Auftreten und Verbreitung

- in den USA und in Kanada seit 1994, zunächst bei nationalen Minderheiten (Prärieindianer) mit tiefgehenden Hautinfektionen
- später sporadisch bei Kindern in Wisconsin
- 2002 Ausbruch in der homosexuellen-Szene in San Franzisko sowie in einem Gefängnis in Los Angeles
- 2002: Infektkette auf einem Schiff der US-Navy
- in Australien bei Aboriginees seit Mitte der 1990ziger Jahre

Clinical origin of *lukS-lukF* positive MRSA from Germany

(December 2002 – January 2004)

A. Sporadic infections treated in hospitals

- 2 wound infections, surgery**
- 1 septicemia, surgery**
- 1 wound infection, medicine**
- 1 pneumonia, medicine**
- 2 wound infection, dermatology**
- 2 colonization**

B. Infections in the community, no association with hospitals

- 1 whitlow**
- 1 non-bullous impetigo**
- 9 abscesses, deep infections of skin and soft tissue**
- 4 furunculosis**
- 1 ulcer cruris**

Genotypical characteristics and antibiotic resistance phenotypes of cMRSA from world wide sources

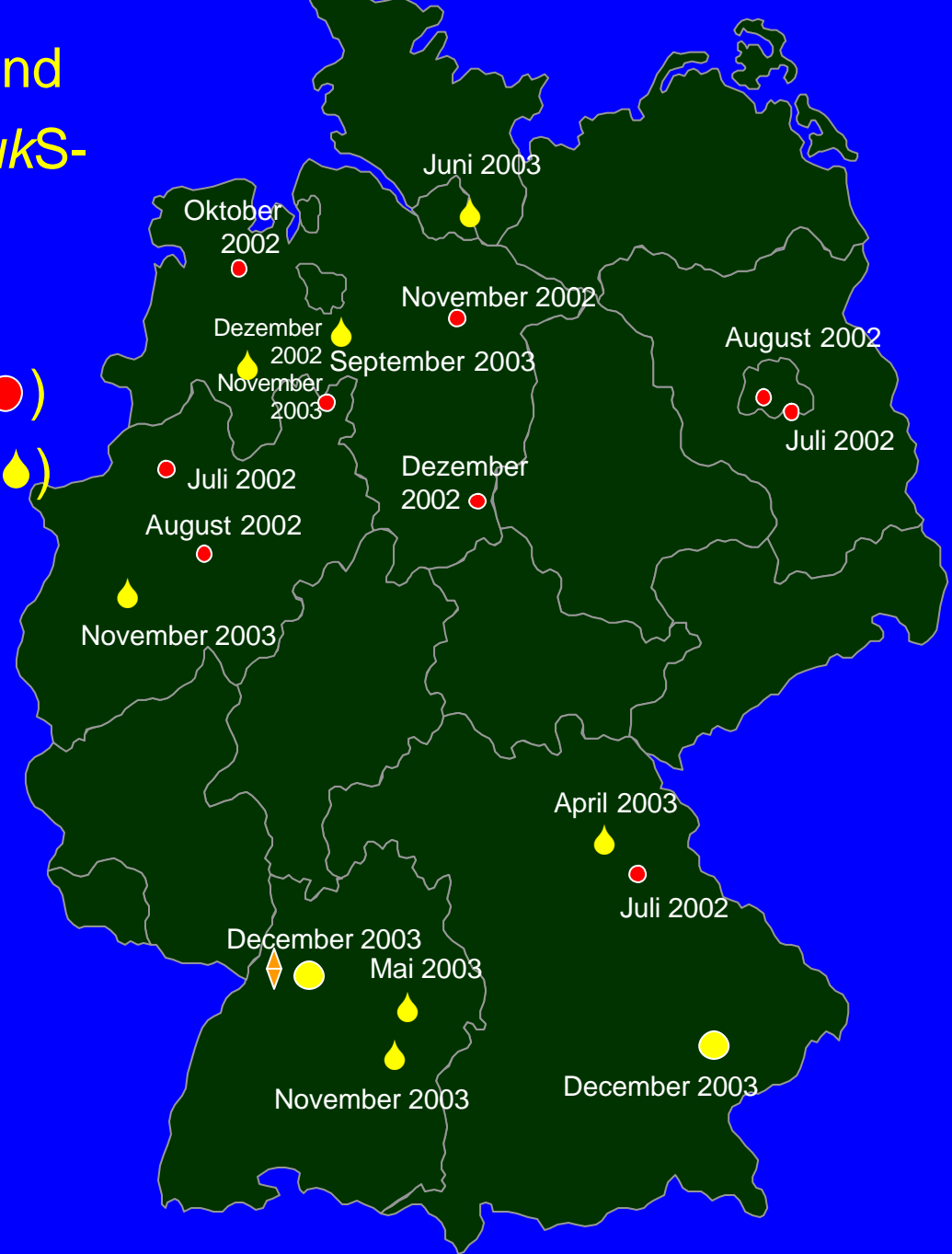
<i>Country</i>	<i>MLST allelic pattern</i>	<i>MLST-type</i>	<i>Resistance phenotypes</i>
Germany (24 cases)	1-3-1-14-11-51-10	80 (<i>agr minus</i>)	OXA, CIP, TET, FUS (<i>mecA, tetM, far-1</i>)
France	1-3-1-14-11-51-10	80	OXA, CIP, TET, FUS
Switzerland		(<i>agr III</i>)	
US Germany (1 case, Heidelberg)	1-1-1-1-1-1-1	1	OXA (ERY, a few isolates)
US	3-3-1-1-4-4-3	8	OXA, CIP
Australia	2-2-2-2-6-3-2 22-1-14-23-12-53-31	30 298	OXA OXA
New Zealand	3-3-1-1-4-4-3	8	OXA

(MLST-typing of German isolates by Guido Werner, RKI)

Geographical regions and times of occurrence of *lukS-lukF* positive MRSA of ST 80

in German hospitals (●) and in the community (♂)

◆ sporadic isolate of ST 1 in 2004



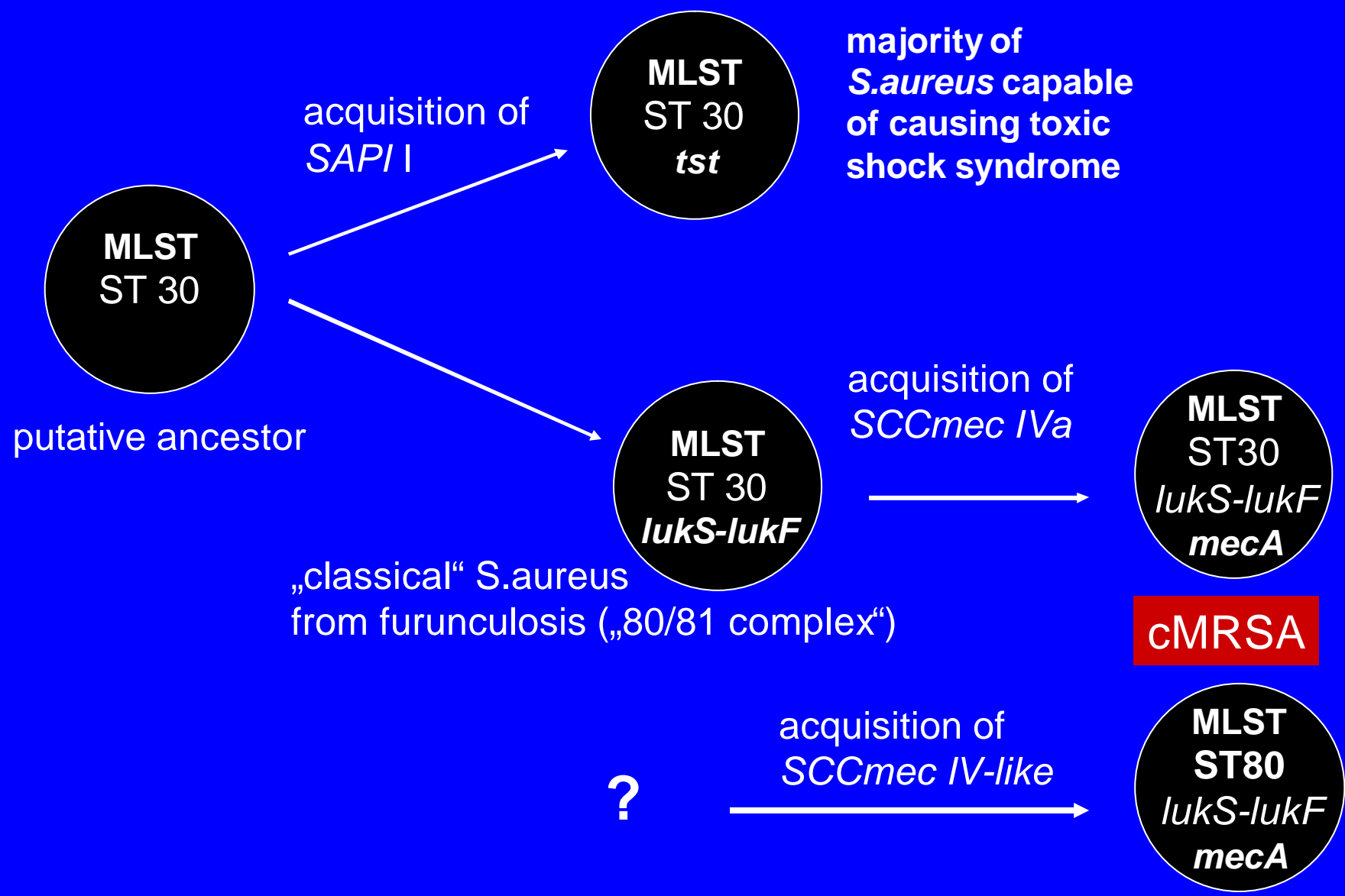
Rechtzeitiges Erkennen des Auftretens von MRSA mit Panton-Valentine Leukozidin

- Isolierung von MRSA aus tiefen Haut-Weichteil-Infektionen bei Patienten ohne die bisher bekannten Risikofaktoren für Infektionen mit MRSA
- Resistenz gegen Fusidinsäure
- Weiterführende Untersuchungen:
 - PCR für *lukS-lukF*
 - *spa*- Sequenzierung (Typ 44)
 - *Sma* I- Makrorestriktionsmuster
 - (- MLST-Typ ST 80)

Bisher 23 LukS-LukF MRSA unter 3100 Einsendungen an das NRZ: Hochspielen eines „Modetrends“ ?

- Infektionen mit LukS-LukF positiven S.aureus sind besonders invasiv, aufgrund des Ausfalls von β -Laktamantibiotika für die Behandlung und das Ausweichen auf Alternativen haben Infektionen mit MRSA allgemein eine höhere Mortalität.
- aus den USA gibt es erste Berichte über Infektketten in Krankenhäusern nach „Einschleppen“ von cMRSA mit aufgenommenen Patienten (Ausbruch von Mastitis puerperalis: Saiman et al. Clin.Infect.Dis. 37 (2003) 1313-1319, Infektkette in einer neonatologischen Abteilung: Scheiblauer et al., J.Infect.Dis. 166 (1992) 783-791).
- es ist zu erinnern an die einst weite Verbreitung von S.aureus des sogenannten 80/81-Komplexes (LukS-LUKF, MLST Typ St 30) als gefürchteter Erreger nosokomialer Infektionen.

Deduction of evolutionary origin of *S.aureus* with *lukS-lukF*



Weltweite Verbreitung von *S.aureus* mit PVL (*lukS-lukF*)

S.aureus, MSSA



ursprüngl. bekannt aus
tropischer Pyomyositis
in Afrika, dort ~ 4% der
chirurg. Patienten
(Cuny et al., 1997)

Tourismus,
Migration



2001 – 2003 auch aus 6
Familienepidemien mit
tiegehenden Hautinfektionen
in Deutschland
(Cuny et al., 2004)

Verhinderung der weiteren Ausbreitung von **cMRSA**

- im Vergleich zur Nachkriegszeit sind ambulant erworbene, tiefgehende Haut-Weichteil-Infektionen selten, deshalb ist bei Auftreten eine mikrobiologische Diagnostik zum Ausschluß von **cMRSA** zu empfehlen.
- Wenn Nachweis von cMRSA, dann neben Behandlung der Infektion selbst auch Untersuchung auf ggf. vorliegendes nasales Trägertum, wenn positiv, unbedingt Sanierung !
- An Verbreitung im familiären Umfeld denken, ggf. Untersuchung vornehmen.