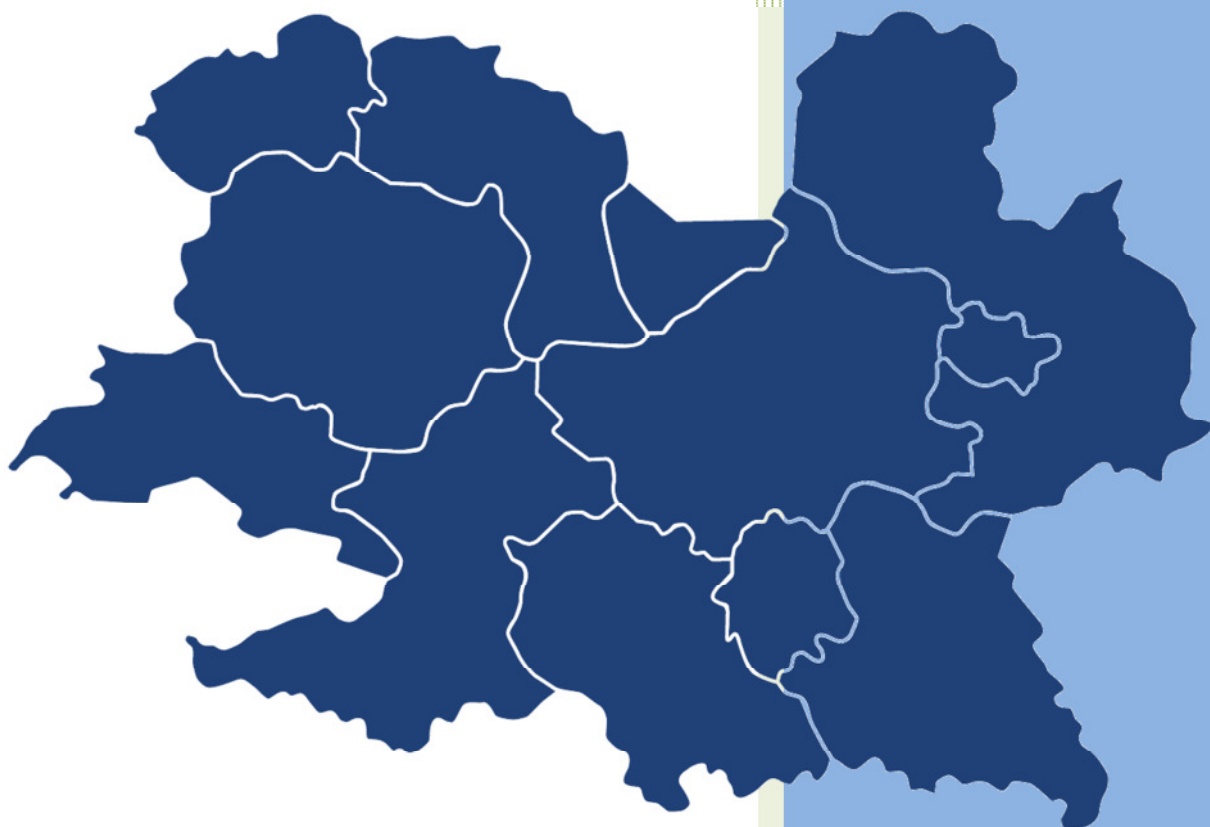


EUREGIO Gronau/Enschede

# MRSA Typisierungen 2008-2011



**Ansprechpartner**  
Dr. med. R. Köck  
Institut für Hygiene  
Universitätsklinikum Münster  
robin.koeck@ukmuenster.de  
Tel. 0251-83-55348

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Methodik.....	2
Datenbasis .....	3
MRSA Typisierungsergebnisse.....	4
Übersicht .....	4
Tier-assoziierte MRSA.....	5
Vorkommen typischer CA-MRSA Klone.....	7
Zusammenfassung und Kommentar .....	9

## Einleitung und Methodik

Eines der Qualitätsziele des EurSafety Verbundes ist die kontinuierliche molekulare Surveillance von MRSA. Als einfaches Mittel um verschiedene MRSA zu unterscheiden, steht die *S. aureus* Protein A Gen (*spa*) Typisierung zur Verfügung. Dabei werden variable Bereiche des Protein A-Gens (Protein A ist ein Virulenzfaktor von *S. aureus*, der dem Phagozytoseschutz dient) sequenziert (, d.h. der genetische Code wird dargestellt) und die erhaltene Sequenz mit einer zentralen Datenbank verglichen. Auf diese Weise lassen sich mehr als 9000 verschiedene *S. aureus* unterscheiden.

Mithilfe der molekularen Typisierung können erstens Ausbrüche von MRSA vom „MRSA-Grundrauschen“ abgegrenzt werden, zudem können Hinweise auf die Verbreitung bestimmter Klone (z.B. CA-MRSA oder Tier-assoziierte MRSA) gewonnen werden, was dauerhaft für die Planung von Hygienemaßnahmen von Bedeutung ist.

In diesem Report sind die Typisierungsdaten aus 40 Krankenhäusern des Verbundes EurSafety Health-net aus dem Jahren 2008 bis 2010 (1.1.2008 bis 10.12.2011) zusammengefasst.

Einzelne *spa* Typen lassen sich mittels des Based Upon Repeat Pattern (BURP) Algorithmus der Ridom Staph Type Software (Einstellungen: „cost less than or equal to 4“; „exclude types shorter five repeats“) in größere klonale „Verwandschafts“-Komplexe gruppieren. Diese *spa* klonalen Komplexe (CC) repräsentieren Gruppen von eng miteinander verwandten MRSA Klonen (gewissermaßen ist der *spa* Typ der „Vorname“ eines MRSA Isolates; der CC der „Nachname“). Insofern ist die Gruppierung mittels BURP eine Möglichkeit viele verschiedene *spa* Typen zusammenzufassen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eng verwandt sind. Eine BURP Analyse wurde für alle getesteten Isolate durchgeführt.

## Datenbasis

Im Untersuchungszeitraum wurden 9484 MRSA innerhalb des Netzwerks typisiert.

Die untersuchten MRSA Isolate stammen aus folgenden Materialien:

<b>Material</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>Gesamt</b>
Sonstige (klinische Varia)*	442	766	636	356	2200
Blutkultur	31	43	43	29	146
Aufnahmescreening (Nase, Rachen, Leiste, Haaransatz, Axilla, rektal)	1084	1886	1733	1077	5780
Unbekannt <sup>#</sup>	173	304	568	313	1358
<b>Gesamt</b>	<b>1730</b>	<b>2999</b>	<b>2980</b>	<b>1775</b>	<b>9484</b>

\*Die mit „sonstige“ bezeichneten Isolate umfassen klinische Variamaterialien (respiratorische Sekrete, Wundabstriche, Abstriche vom Auge, aus dem HNO-Bereich, Urin, Gewebe, Liquor etc.).

<sup>#</sup>Die mit „unbekannt“ bezeichneten Isolate umfassen solche für die das zur Typisierung einsendende Labor/Krankenhaus keine Angabe zur Herkunft des MRSA gemacht hat.

## MRSA Typisierungsergebnisse

### Übersicht

Insgesamt wurden zwischen dem 1. Januar 2008 und dem 12. Dezember 2011 MRSA mit 438 *spa* Typen nachgewiesen. 29 der 9484 Isolate waren nicht typisierbar (NT).

Die „Top-10“ der *spa* Typen machten % aller Isolate aus und waren:

<i>spa</i> Typ	%
t003	29%
t032	27%
t011	10%
t034	6%
t014	2,4%
t004	2,2%
t008	1,8%
t022	1,2%
t020	1,1%
t002	0,9%
Andere 428 <i>spa</i> Typen	18%

Für die häufigsten *spa* Typen gegliedert nach verschiedenen Materialien stellt sich folgendes Ergebnis dar:

<i>spa</i> Typ	Blutkultur	Screening	sonstige	Unbekannt	Gesamtergebnis
t003	31%	29%	31%	26%	29%
t032	32%	24%	31%	31%	27%
t011	5%	12%	5%	9%	10%
t034	4%	7%	3%	6%	6%
t004	3%	3%	2%	2%	2%
t014	5%	2%	2%	6%	2%
t008	1%	2%	2%	1%	2%
t108	0%	1%	0%	0%	1%
t022	1%	1%	1%	1%	1%
t020	1%	1%	1%	2%	1%
t002	1%	1%	1%	1%	1%

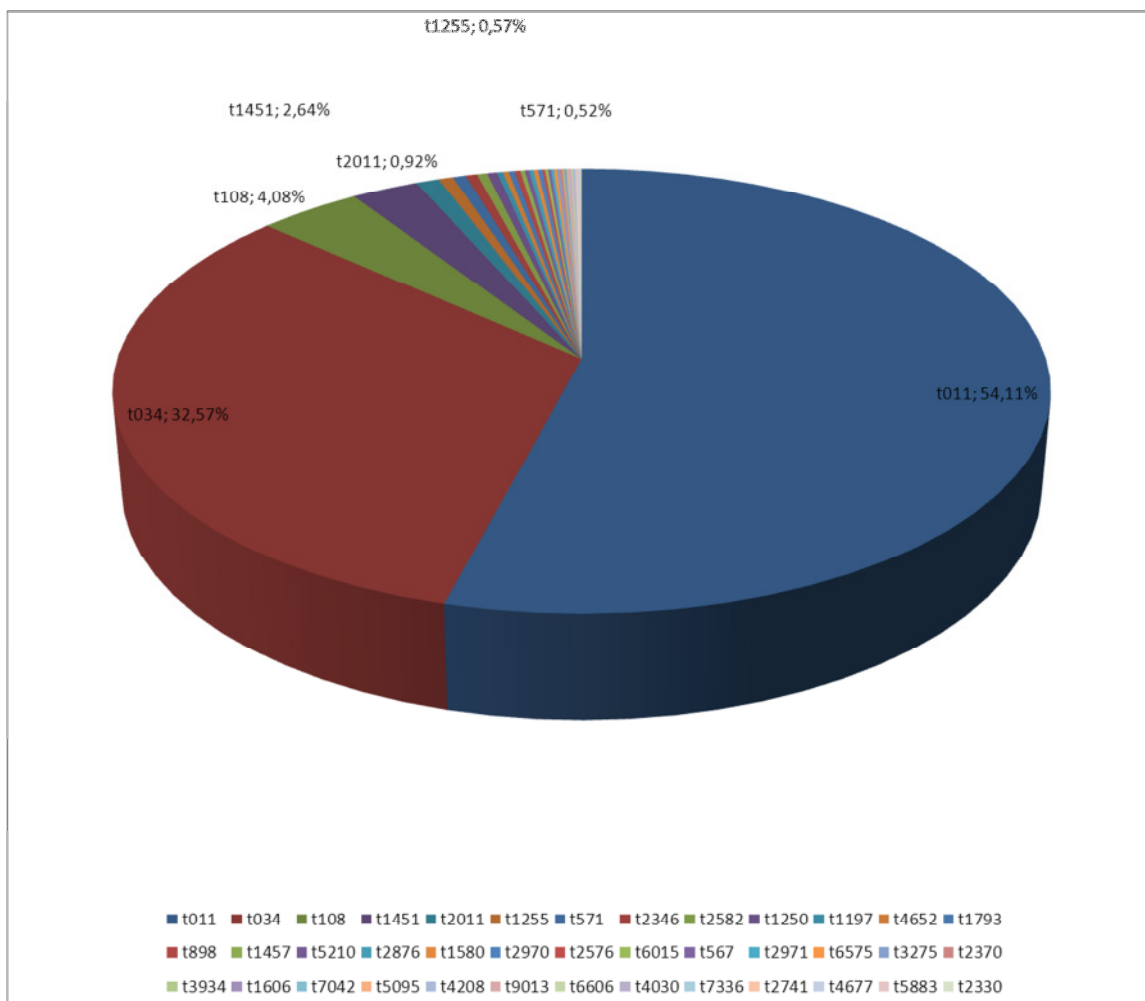
## Tier-assoziierte MRSA

In der Region wurden bereits zuvor bei landwirtschaftlichen Nutztieren MRSA des Typs t011, t034 und t108 nachgewiesen, die alle zur klonalen Gruppe CC398 gehörten. Diese klonale Gruppe repräsentiert derzeit die häufigste Gruppe von Nutztier-assoziierten MRSA (Schweine, Rinder, Geflügel). Mittels des Based Upon Repeat Pattern (BURP) Algorithmus lassen sich verwandte *spa* Typen gruppieren, so dass ähnliche mit diesen drei *spa* Typen verwandte Typen detektiert werden können, die ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit zu CC398 gehören.

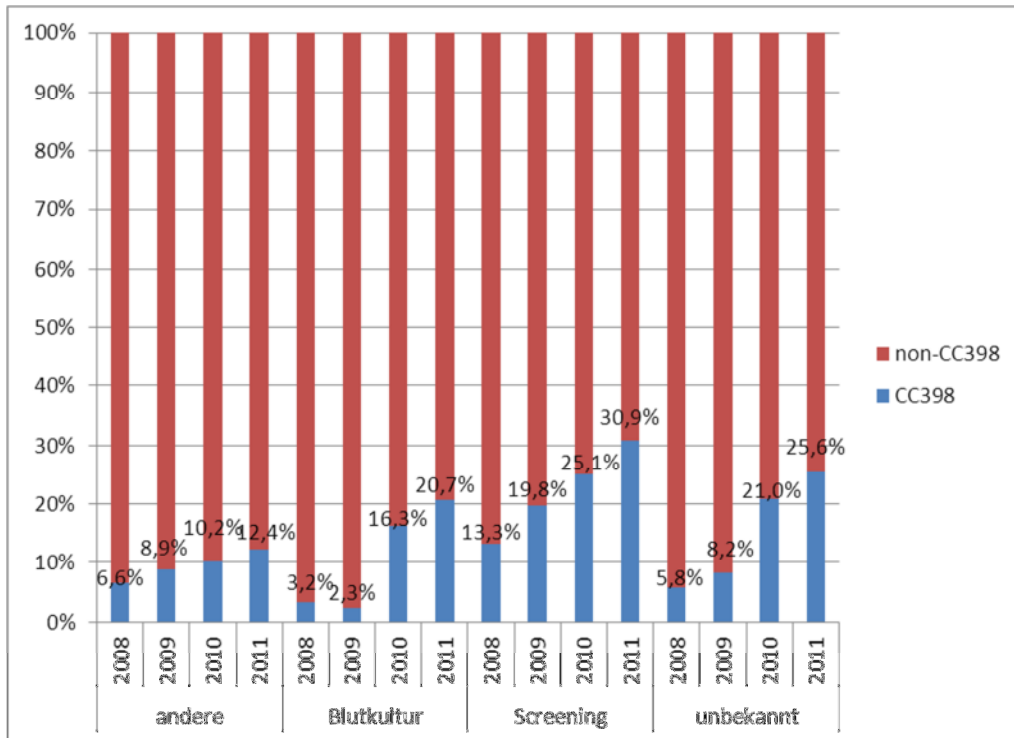
Eine Analyse der euregionalen Isolate mit BURP ergab neben t011, t034 und t108, 36 weitere *spa* Typen, die mit wahrscheinlich mit dem Komplex CC398 assoziiert sind:

t011, t034, t108, t1451, t2970, t234, t6015, t571, t1457, t2011, t5883, t1197, t1793, t4677, t1255, t2330, t2576, t6606, t2582, t5210, t2741, t2370, t2876, t7336, t1250, t5095, t2971, t567, t9013, t1580, t3934, t6575, t4030, t7042, t4208, t898, t4652, t1606, t3275

Allerdings überwiegen die drei *spa* Typen t011, t034 und t108 unter den „Tier-assoziierten“ CC398 Isolaten:



Der Anteil von Isolaten der klonalen Gruppe CC398 an allen MRSA Isolaten von Patienten in der EUREGIO ist hoch besonders bei Screeningisolaten, wo diese Tier-ass. Stämme 2011 31% der Isolate ausmachten. Sie sind damit 2011 erstmals vor den klass. Krankenhaus-ass. MRSA des *spa* Typs t003 die häufigsten in Screenings nachgewiesenen MRSA. Aber auch bei Blutkulturen haben Tier-ass. MRSA CC398 einen Anteil von 16% (2010) und 21% (2011); ebenso bei den Isolaten aus klinischen Variamaterialien (10-12%, „andere“ in der Grafik).



## Vorkommen typischer CA-MRSA Klone

In einigen Ländern ist in den letzten Jahren der Anteil von MRSA in der Allgemeinbevölkerung (Community-associated MRSA, CA-MRSA) ohne klassische Risikofaktoren (Krankenhausaufenthalt, Antibiotikatherapie etc.) gestiegen. Viele dieser CA-MRSA waren assoziiert mit der Bildung des Toxins Panton-Valentine Leukozidin (PVL). PVL-pos. MRSA gehören verschiedenen klonalen Linien an. In einigen auch europäischen Ländern (z.B. Griechenland) machen diese Stämme inzwischen einen großen Anteil an allen MRSA aus.

Eine Übersicht über *spa* Typen, die weltweit mit der Bildung von PVL assoziiert waren, veröffentlichten Tristan et al.

MLST Sequenztyp#	<i>spa</i> Typen Paper#	<i>spa</i> Typen EUREGIO*
ST8	t008	t008 (169)
ST59	t437, t216	t3527, t437, t976 (13)
ST22	t005, t310	t005 (20)
ST766	t1276	-
ST377	t355, t595	t355 (1)
ST5	t311, t1277, t450	t311 (12)
ST80	t044, t131, t376, t639, t237, t1199, t1201, t1206, t1200	t044, t1595 (20)
ST30	t019, t021, t318, t1273	t012, t018, t019, t021, t030, t2751, t425, t7101 (44)
ST37	t914	-
ST93	t202	-
ST1	t128, t125, t558, t175, t1274, t1272	-

# aus: Global Distribution of Panton-Valentine Leukocidin–positive Methicillin-resistant

*Staphylococcus aureus*, 2006; Tristan et al. *Emerg Infect Dis* 2007; \* in der EUREGIO nachgewiesene *spa* Typen dieser klonalen Linie (in Klammern Anzahl der Isolate).

Die Schwierigkeit besteht allerdings darin, dass man vom Vorkommen eines *spa* Typs nicht direkt auf dessen Assoziation mit PVL schließen kann. Der weltweit häufigste CA-MRSA Klon USA300 beispielsweise hat den *spa* Typen t008. Dieser *spa* Typ kommt in der EUREGIO überwiegend als PVL negative Variante vor. Dasselbe gilt für andere der oben aufgeführten *spa* Typen (z.B. t005). Andererseits kommen viele der in der Tabelle genannten *spa* Typen nur sehr selten als PVL negative Varianten vor (t044, t019 beispielsweise), so dass man indirekt durchaus vom Vorkommen einzelner *spa* Typen auf das Vorkommen von PVL rückschließen kann. Sucht man oben genannte *spa* Typen in den Isolaten der EUREGIO-nalen Krankenhäuser finden sich 279 von 9484 MRSA (2,9%), die entweder *spa* Typen haben, die in der oben genannten Arbeit mit PVL-Bildung assoziiert waren, oder, die mit solchen eng verwandt sind (BURP; siehe rechte Spalte der obigen Tabelle). Diese Angabe ist aber ein



ungenauer, wahrscheinlich zu hoher Schätzwert: Am Universitätsklinikum Münster, wurde der *spa* Typ t008 im Untersuchungszeitraum bei 55 verschiedenen Patienten nachgewiesen. Bei hier routinemäßig durchgeführten PVL-Untersuchungen waren 9 Isolate (16%) PVL positiv. Der *spa* Typ t005 wurde 7-mal nachgewiesen; ein Isolat war PVL positiv. Wenn man dies bei der Schätzung der Rate von PVL-positiven MRSA berücksichtigt, kommt man auf eine Zahl von

**126 von 9484 (1,3%)**

MRSA, die mit PVL-Bildung assoziiert sein könnten.

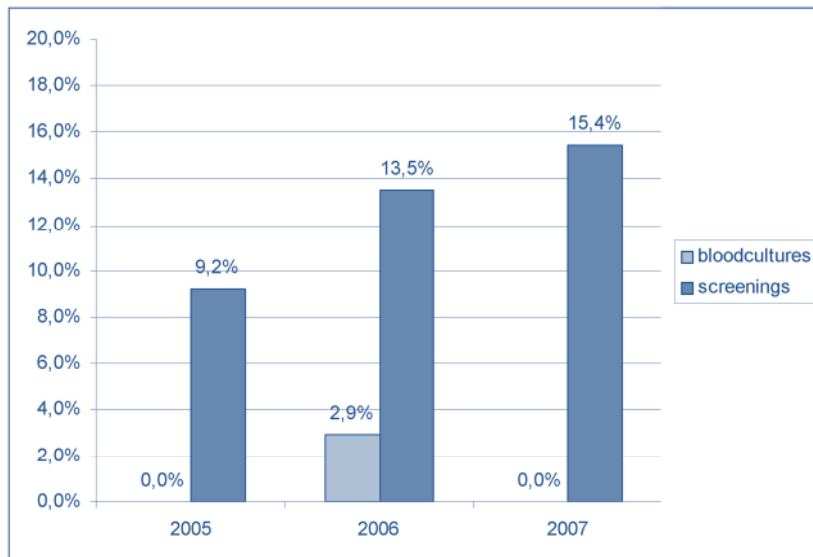
Insgesamt sind die Isolate jedoch nicht alle auf eine PVL-Toxinbildung hin getestet worden; der *spa* Typ ist hier lediglich ein Indikator.

## Zusammenfassung und Kommentar

Die beobachtete Diversität der *spa* Typen in der EUREGIO entspricht Voruntersuchungen, die zeigen dass die Heterogenität von MRSA (basierend auf *spa* Typisierungsdaten) gering ist. Wenige MRSA Klone dominieren. Dies deutet auf eine Übertragung einiger weniger epidemischer klonaler MRSA Linien hin.

In der EUREGIO überwiegen MRSA der *spa* Typen t003 und t032. Dies entspricht der deutschlandweiten Tendenz zum Vorherrschen dieser *spa* Typen (t003 = „Rhein-Hessen“; t032 = „Barnim“; vergleiche Daten des NRZ für Staphylokokken, Witte et al. Epidemiologisches Bulletin 26/2011).

Besonders ist in der EUREGIO das sehr häufige Auftreten von MRSA der klonalen Linie CC398 (t011, t034, t108 und andere), die mit landwirtschaftlichen Nutztieren assoziiert wird. Dieser MRSA Klon macht nur einen kleinen Teil der MRSA Isolate in Gesamtdeutschland aus (Witte et al. Epidemiologisches Bulletin 26/2011). Im Jahr 2011 waren Tier-ass. MRSA CC398 (t011, t034 etc.) in der EUREGIO jedoch erstmals die häufigsten MRSA, die bei Screeninguntersuchungen nachgewiesen wurden (t011, t034 und t108 zusammen häufiger als t003). Auch in klinischen Materialien und Blutkulturen waren MRSA des Typs CC398 nicht selten (z.B. 20,7% aller Blutkulturisolate bis Dezember 2011). Dies ist eine Veränderung gegenüber den letzten Jahren, wo der Nachweis von MRSA CC398 in Blutkulturen nur sporadisch vorkam (siehe Grafik unten). Insgesamt hat sich der Anteil von MRSA CC398 an allen MRSA seit dem Beginn des EUREGIO-Projektes (2005) stetig vergrößert (siehe Grafik unten mit älteren Daten). Aussagen zur Inzidenz von Infektionen durch MRSA CC398 sind jedoch aus diesen Daten nicht direkt möglich, da nur Erstisolate von Patienten typisiert werden (d.h. wenn ein Screeningisolat bereits untersucht wurde, wird ein klinisches Folgeisolat nicht erneut getestet), so dass aus den Typisierungsdaten nicht direkt auf die absolute Häufigkeit von Infektionen geschlossen werden kann. Auch Aussagen darüber, ob die Tier-ass. MRSA klassische Krankenhaus-ass. MRSA im Krankenhaus „verdrängen“ sind aus demselben Grund schwierig.



Anteil von MRSA CC398 an allen MRSA Isolaten in der EUREGIO; aus: EurSafety Health-net: Trend in numbers and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from screenings and blood on the German side of the EUREGIO Twente/Münsterland; Kogressbeitrag Friedrich AW et al. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, 2010

Aus den Daten dieses Reports wurde geschätzt, dass der Anteil von PVL-positiven MRSA an allen typisierten MRSA-Isolaten bei etwa 1-3% liegt. Dies passt zu nationalen Untersuchungen. Allerdings kann auf der Basis der *spa* Typisierung allein, keine Aussage zum Auftreten des amerikanischen Epidemiestamms „USA300“ gemacht werden, da dieser den *spa* Typ t008 aufweist, der in der Region nicht selten als PVL-negative Variante auftaucht. Da nicht alle regionalen MRSA routinemäßig auf PVL-Gene untersucht werden, bzw. diese Daten nicht standardmäßig in der Datenbank des Projekts hinterlegt sind, ist die Aussagekraft zur Feststellung der Prävalenz oder Inzidenz solcher MRSA eingeschränkt.