



MRSA & VRE – weiterhin eine Bedrohung oder Entspannung in Sicht?

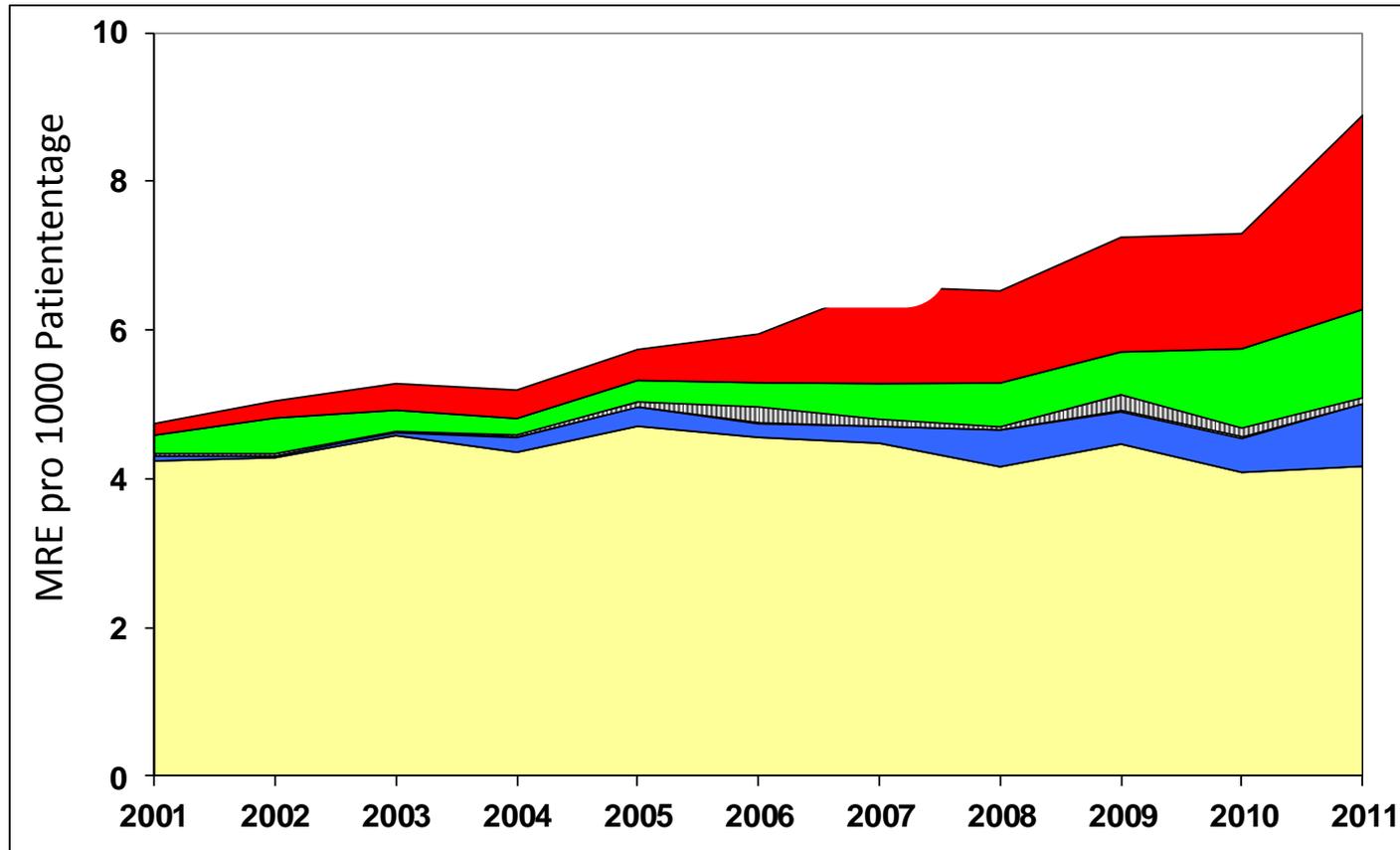
Guido Werner

*Natl. Referenzzentrum für Staphylokokken & Enterokokken
Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode*

Königswinter, 25.3.2013

Multi-resistente Erreger auf deutschen ITS

E. Meyer, pers. Mitteilung, KISS Daten aus 2001 - 2011



■ Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA)

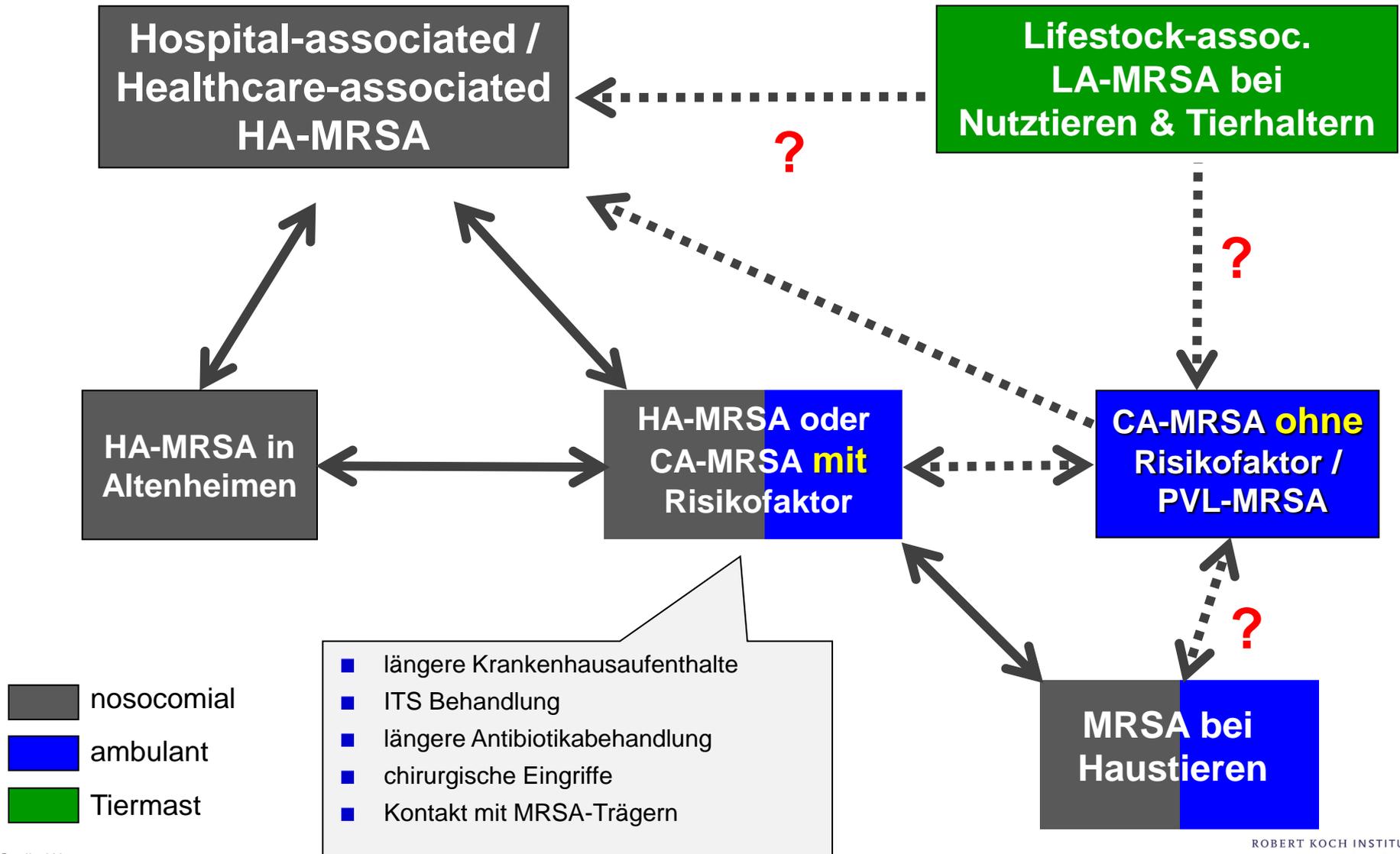
■ 3.-Gen.-Cephalosporin-resistent *Escherichia coli*

■ 3.-Gen.-Cephalosporin-resistent *Klebsiella pneumoniae*

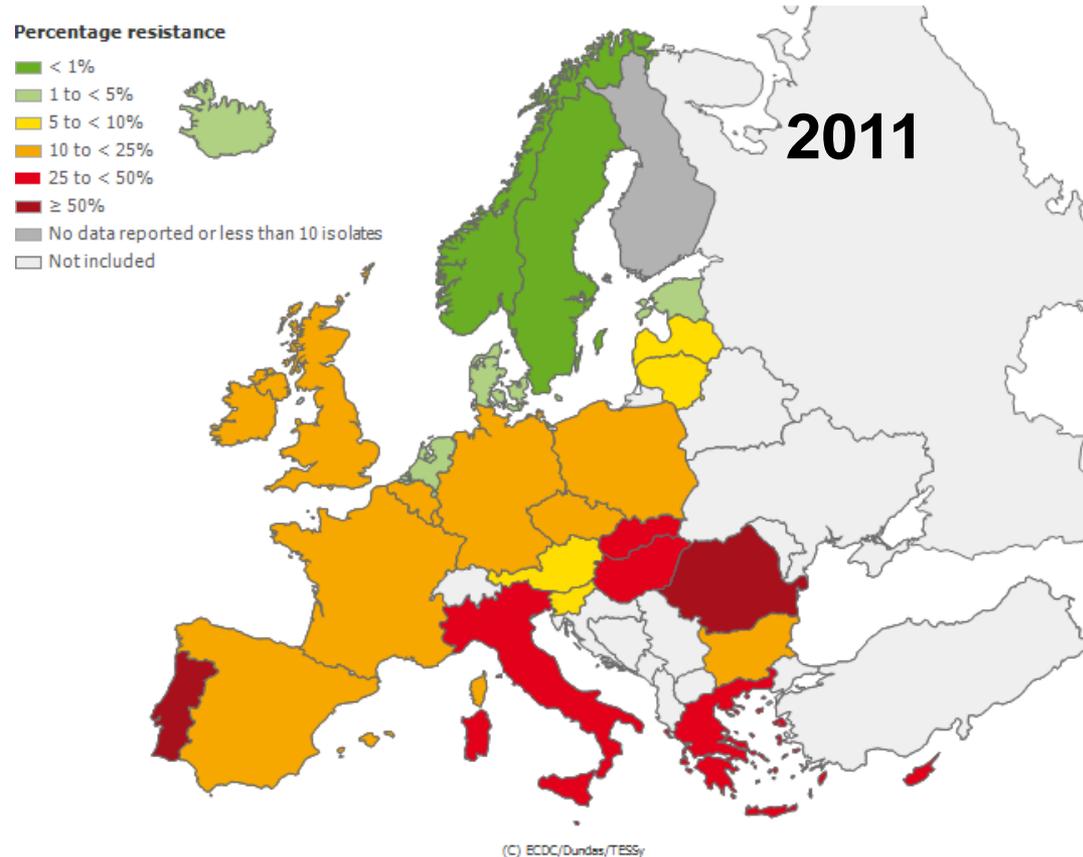
■ Vancomycin-resistent Enterococci

■ Carbapenem-resistent *Acinetobacter baumannii*

Übersicht / Begrifflichkeiten - MRSA



Invasive *S. aureus*: Anteil an MRSA in Europa

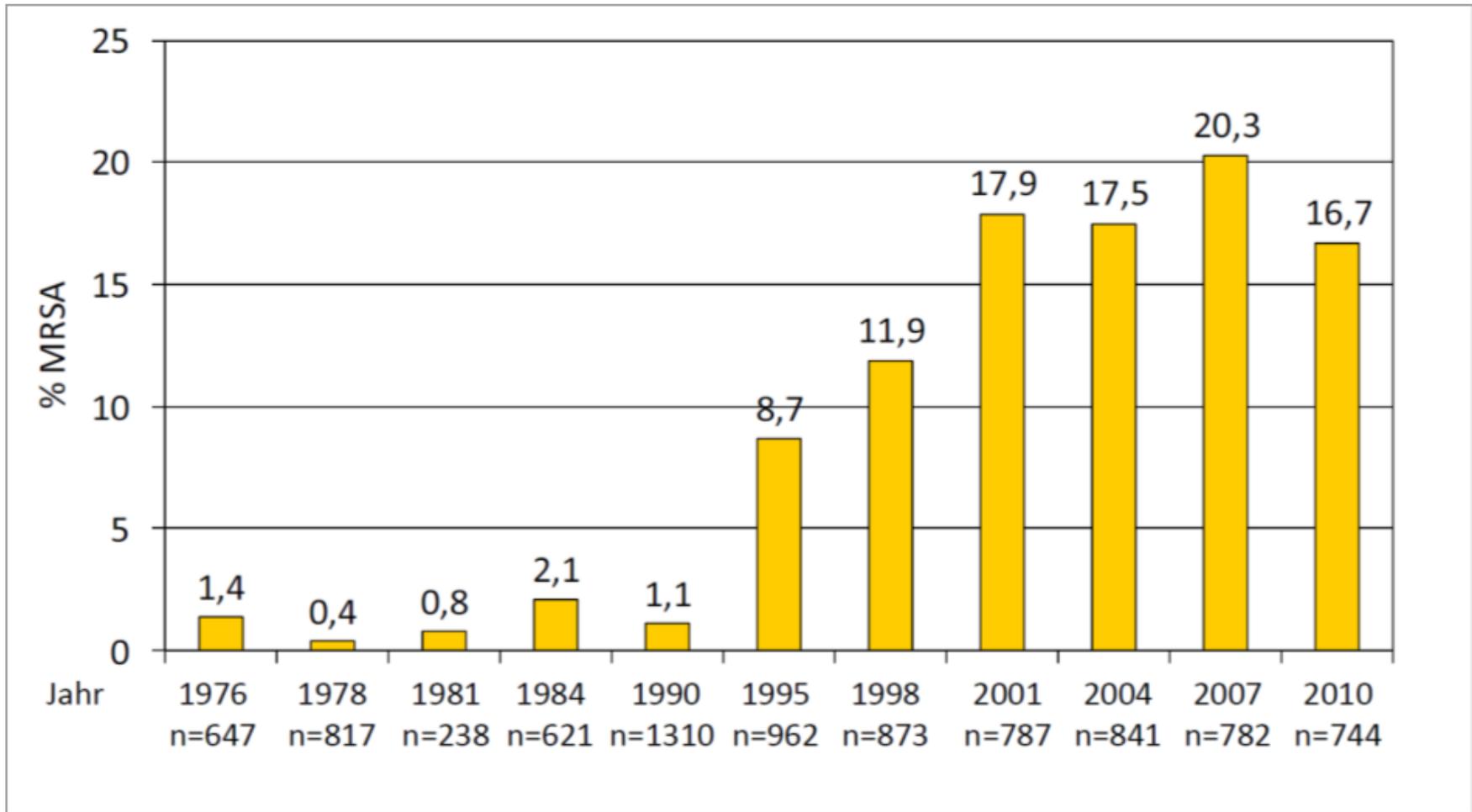


Trends MRSA 2008 - 2011

↑ **signifikant ansteigend:**
Ungarn, Luxemburg, Polen,
Rumänien

↓ **signifikant fallend:**
Belgien, UK, Deutschland,
Frankreich, Irland, Spanien

Daten zur Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Deutschland und Europa

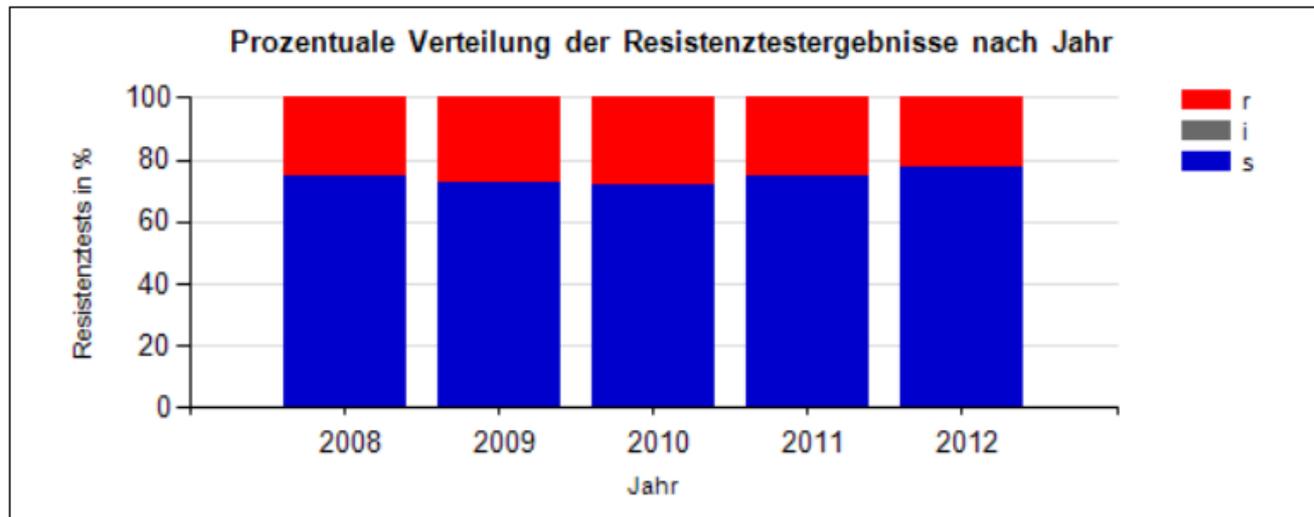


Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

Daten zur Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Deutschland

Datenstand: 04.02.2013

Intervall	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Jahr 2012	6243	21,3	0	0,0	23051	78,7	29294
Jahr 2011	7008	23,4	0	0,0	22923	76,6	29931
Jahr 2010	7105	26,1	0	0,0	20151	73,9	27256
Jahr 2009	5956	26,0	0	0,0	16942	74,0	22898
Jahr 2008	3673	23,7	0	0,0	11843	76,3	15516



Aktuelle Daten aus dem NRZ

Resistenz gegen weitere Antibiotika bei HA-MRSA 2006-2011

Antibiotikum	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)
Oxacillin	100	100	100	100	100	100
Ciprofloxacin	93,8	95,8	91	90	86	93
Moxifloxacin		94,4	89,6	87	86	91
Erythromycin	72,5	75	80,7	67	65	64
Clindamycin	65,4	72	73,4	60	59	60
Mupirocin (I+R)	2,6	3,3	5,3	4,0	4,6	6,9
Gentamycin	13,3	9,8	10,5	9,5	5,3	4,4
Oxytetracycline	7,4	6,8	7,3	8	6	4,6
Rifampicin	2,5	1,07	0,4	1,6	0,8	1,7
Cotrimoxazol	3,1	2	10,8	5,3	0,8	0,7
Fusidinsäure - Na	6,4	3,8	2,0	5,2	4	2,7
Fosfomycin	3,3	0,56	1,1	0,15	0,6	0,4
Linezolid	0,04	0,11	0,1	0,1	0,08	0,08
Tigezyklin			0	0	0,12	0
Daptomycin			0,58	1,25	1,6	2,1
Vancomycin	0	0	0	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0	0	0	0,1



Hier sind wir
noch im
„grünen
Bereich“

Aktuelle Daten aus dem NRZ

Dynamik des Auftretens von HA-MRSA in Krankenhäusern in Deutschland

Tab. 1 Dynamik des Auftretens von epidemischen MRSA mit überregionaler Verbreitung in Krankenhäusern in Deutschland

Klonaler Komplex	Klonale Linie	2005 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	Multiresistenzphänotypen
CC8	ST8 (t008)		39	13,6	23	15,4	26	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP
CC8	ST247; t052 (norddeutscher Epidemiestamm)	0,2	0,7	1,6	0	0	0	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, GEN, SXT, RAM
	ST239, t037		2,0	2,6	1,8	0,6	2,5	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, GEN, RIF, SXT, OTE, RAM, (PHO, LIN)
CC398	ST398		2,6	1,6	1,8	2	9,0	PEN, OXA, (CIP), ERY, CLI, OTE, (SXT)
CC5	ST228; t001 (süddeutscher Epidemiestamm)	6,2	9,0	5,0	9	4	2,5	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, GEN, OTE
	ST5; t002 (Rhein-Hessen-Epidemiestamm)	21	10,2	2,6	6	6	0	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP
	ST225; t003 (Rhein-Hessen-Epidemiestamm)		47	38	70	59	31,4	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP
CC22	ST22; t005, t022, t032 (Barnim-MRSA)	35,3	60	46	76	76	51	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP
CC45	ST45 (Berliner Epidemiestamm)	8,6	31	13,6	18	30	21	PEN, OXA, CIP, (ERY, CLI)
CC30	ST36	0,3	0,7	3,1	2,3	0	1,3	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP
Anzahl der Krankenhäuser mit Epidemiestämmen		194	151	191	121	162	156	

Andere, selten in 2011 aufgetretene klonale Linien: ST7 (3); ST8, spa t024 (2); ST59 (2); ST88 (1); ST101 (1); ST125, spa t067 (2); Angaben in Klammern: Nachweis nur bei einem Teil der Isolate.

Bundesgesundheitsblatt Nov 2012

Community acquired CA-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 (PVL)
- Verstärkte Bildung von PSMs
- In D: Resistenz gegen Fusidinsäure (ST80)

Aktuelle Daten aus dem NRZ

Auftreten von CA-MRSA in Deutschland (2006 - 2011)



clonal group	2006 (n)	2007 (n)	2008 (n)	2009 (n)	2010 (n)	2011 (n)	Gesamt (n)
ST1	0	2	3	1	4	1	11
ST5	5	0	4	6	10	12	37
ST8	15	33	37	48	55	43	231
ST22	8	3	3	11	5	2	32
ST30	5	1	8	10	18	24	66
ST34	0	1	0	0	0	0	1
ST45	0	0	0	1	0	0	1
ST59	1	1	0	1	4	2	9
ST72	0	0	1	0	1	1	3
ST80	37	34	28	35	36	19	189
ST88	0	0	1	0	3	2	6
ST152	1	1	3	3	4	7	19
ST154	0	1	0	1	0	0	2
ST398	0	10	4	13	12	15	54
ST772	0	3	0	0	5	4	12
NT	0	0	0	0	1	2	3
Gesamt	72	80	88	130	158	134	662

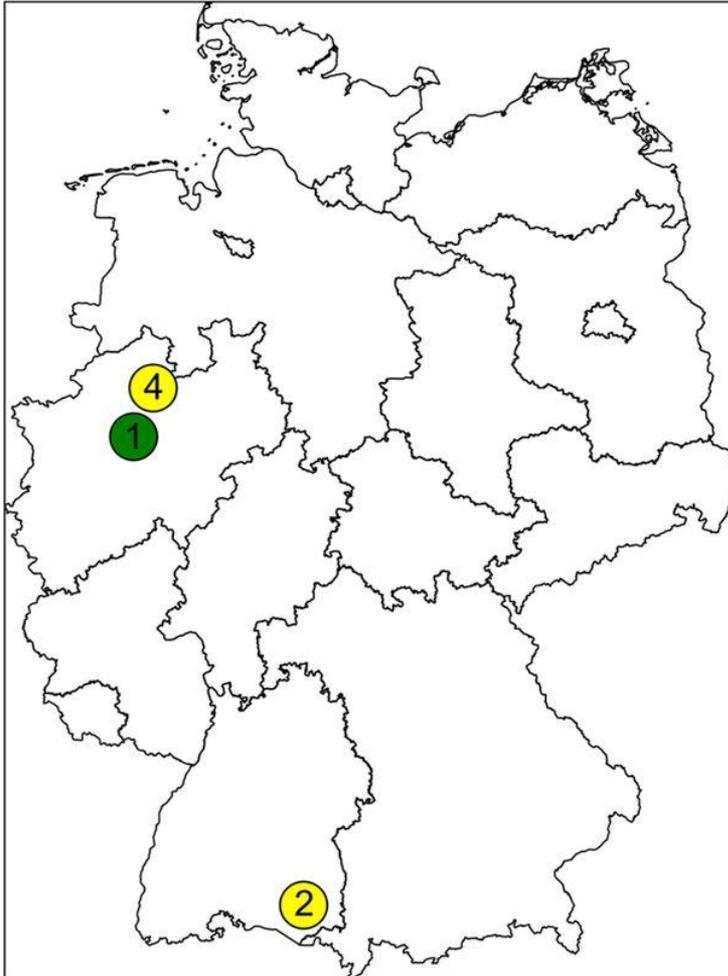


Auftreten und Verbreitung von LA-MRSA in D

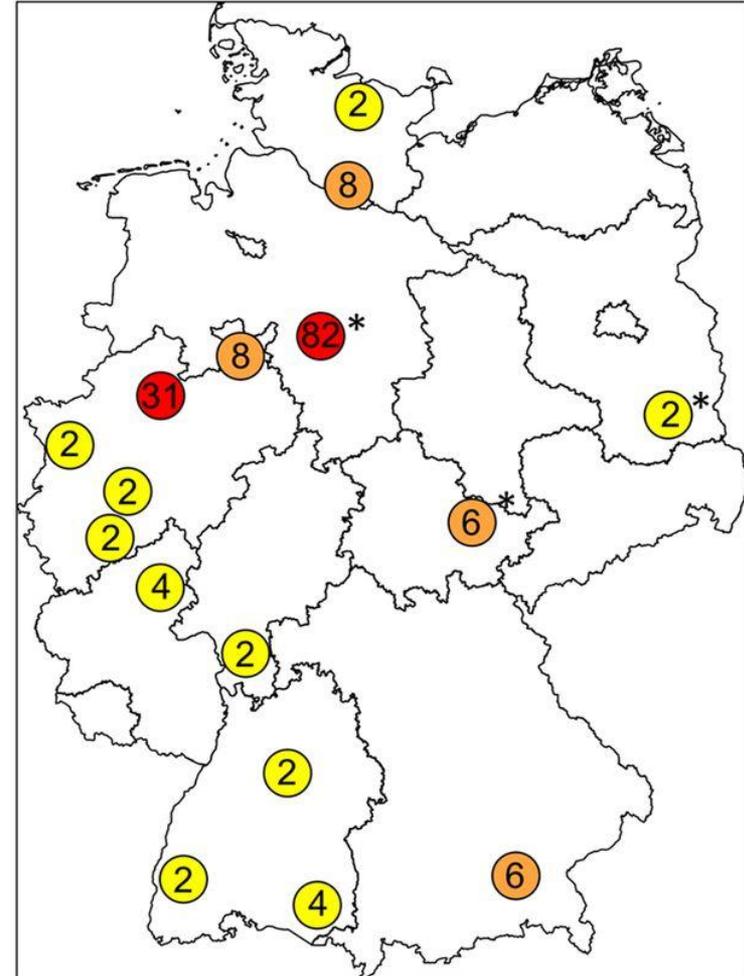
Prävalenzen (%) von LA-MRSA aus Studienzentren (grün, 1%; gelb, 2 - 5%; orange, 6 - 10%; rot, >10%).

* nur ein Studienzentrum berichtet.

2004/05



2010/11

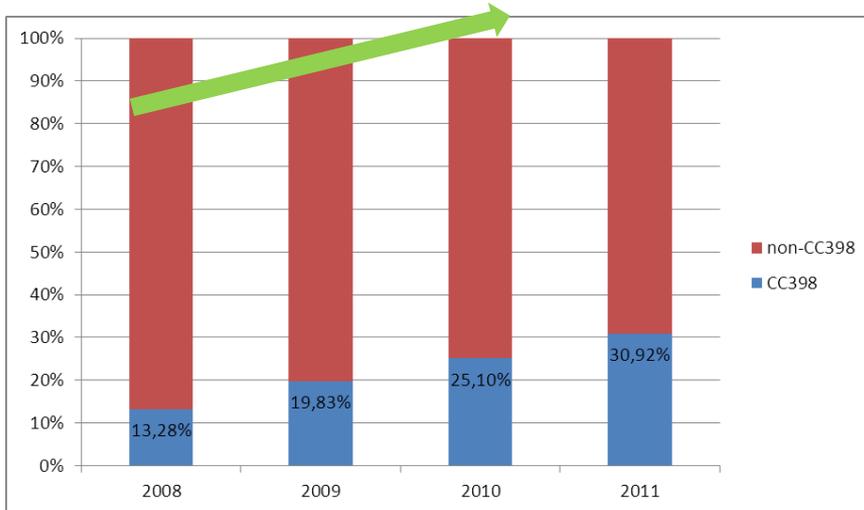


Schaumburg et al., 2012, JCM 50: 3186-92

LA MRSA Ergebnisse EUREGIO

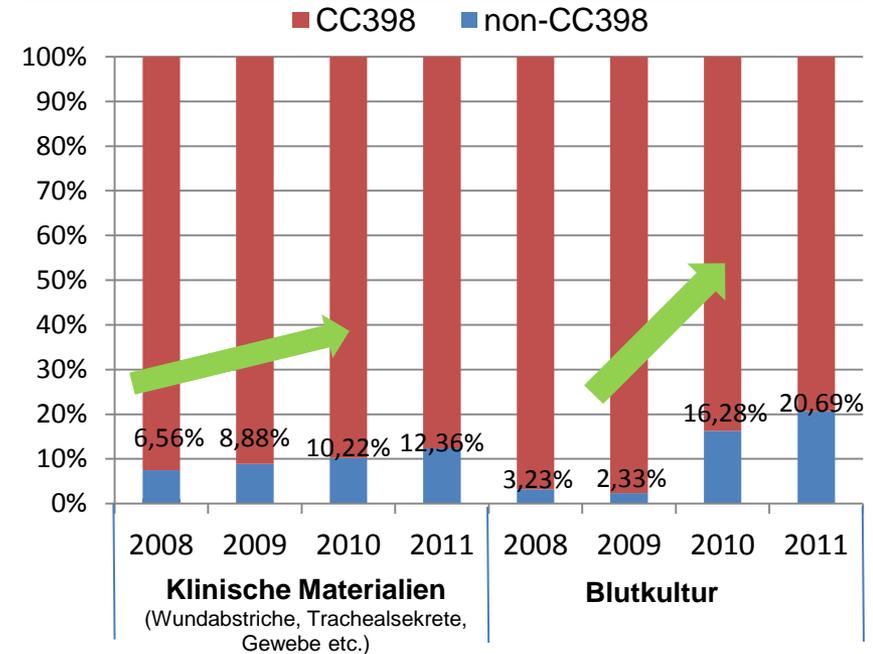
Screening und Nachweise aus klinischen Materialien

Anteil von LA-MRSA CC398 unter allen MRSA aus Screeninguntersuchungen bei Krankenhausaufnahme



- Sammlung /Typisierung von MRSA Isolaten aus **40 Krankenhäuser im Münsterland (EurSafety Health-net)**
- *spa*-Typisierung von MRSA
- Sammlung der Typisierungsdaten in zentraler Datenbank

Anteil MRSA CC398 an allen MRSA-Isolaten





LA-MRSA CC398 - *quo vadis* ?



LA-MRSA im KH?



LA-MRSA mit Pathopotenz
und besonderer Resistenz?



Ausmaß von LA-MRSA
bei Nichtexponierten im
ländlichen Umfeld?



LA-MRSA als Besiedler bei
exponierten Menschen?



Prävalenz von LA-MRSA
bei Masttieren?



Nachweise bei anderen
Tieren sowie in alternativen
Haltungsformen?



andere
Expositionswege?



Auftreten von „neuen“ MRSA mit negativem Nachweis für *mecA* und PBP2a

Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study

Laura García-Álvarez, Matthew T G Holden, Heather Lindsay, Cerian R Webb, Derek F J Brown, Martin D Curran, Enid Walpole, Karen Brooks, Derek J Pickard, Christopher Teale, Julian Parkhill, Stephen D Bentley, Giles F Edwards, E Kirsty Girvan, Angela M Kearns, Bruno Pichon, Robert LR Hill, Anders Rhod Larsen, Robert L Skov, Sharon J Peacock, Duncan J Maskell, Mark A Holmes

Lancet Infect Dis. 2011. 11: 595-603

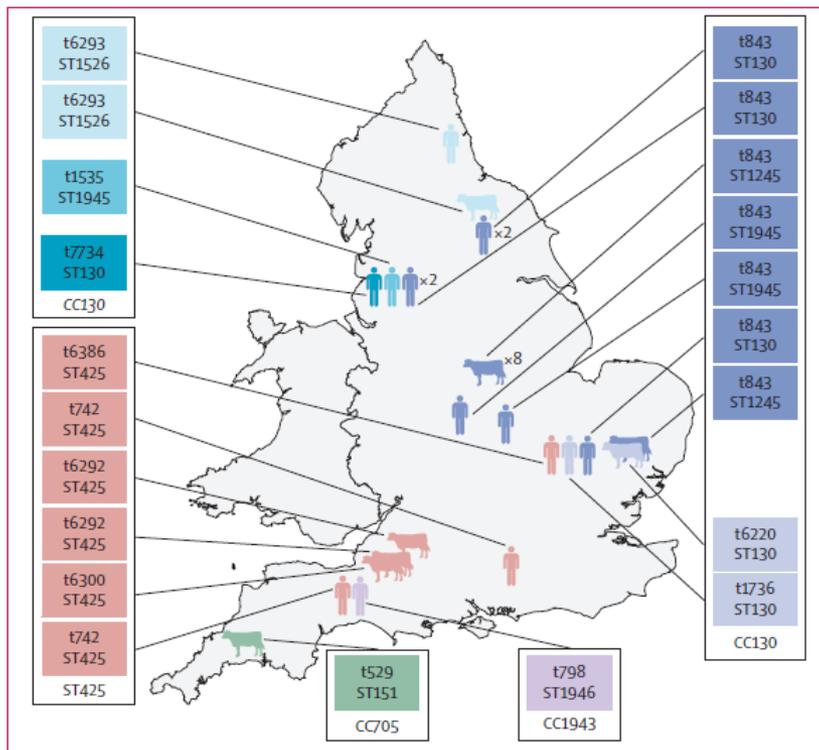


Figure 2: Geographical distribution of the bovine and human methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying the *mecA*_{LGA251} gene in England

The colouring of the symbols and labels indicates common lineage, defined on the basis of *spa* typing, multilocus sequence typing, or both. *spa* types and multilocus sequence types are indicated in the labels.

- MRSA CC130 in UK und Dänemark aus humanen und bovinen Populationen
- phänotypisch Methicillin-resistent
- *mecA*-PCR: negativ
- PBP2a-Agglutination: negativ
- Real-Time PCR Assays: MSSA
- DNA-Microarray: MSSA
- *mecA*-Homolog (*mecA* LGA251)
- assoziiert mit neuem SCC*mec* XI
- *mecA* LGA251 62-70% identisch zu *mecA*



Auftreten von „neuen“ MRSA mit negativem Nachweis für *mecA* und PBP2a

- Publikationen aus mehreren europäischen Ländern
 - Petersen et al., CMI, Sep 2012
 - Laurent et al., EID, Sep 2012
 - Paterson et al., JAC, Sep 2012
 - Schaumburg et al., JCM 2012
 - Cuny et al., PLoS One, Sep 2011
 - Kriegeskorte et al., EID, Jun 2012
 - Sabat et al., JCM, Oct 2012
- in Deutschland neben Isolaten des Sequenztyps ST130 auch ST7, ST25, ST599, ST1946 und ST1245
- **NRZ 2011/2012:** von 9025 MRSA-Einsendungen waren 39 (0,4%) *mecC*-positiv

[Clin Microbiol Infect.](#) 2012 Sep 15. doi: 10.1111/1469-0691.12036. [Epub ahead of print]

Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans.

[Petersen A](#), [Stegger M](#), [Heltberg O](#), [Christensen J](#), [Zeuthen A](#), [Knudsen LK](#), [Urth T](#), [Sorum M](#), [Schouls L](#), [Larsen J](#), [Skov R](#), [Larsen AR](#).

Department of Microbiological Surveillance and Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark Department of Clinical Microbiology, Slagelse Hospital, Slagelse, Denmark Department of Epidemiology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark Department of Clinical Microbiology, Aalborg Sygehus, Aalborg, Denmark National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands.

- 2% aller MRSA *mecC*-positiv
- Übertragungen in Haushalten
- Transmissionen von Kühen/ Schafen auf Menschen

[Emerg Infect Dis.](#) 2012 Sep;18(9):1465-7. doi: 10.3201/eid1809.111920.

MRSA harboring *mecA* variant gene *mecC*, France.

[Laurent F](#), [Chardon H](#), [Haenni M](#), [Bes M](#), [Reverdy ME](#), [Madec JY](#), [Laquier E](#), [Vandenesch F](#), [Tristan A](#).

Centre de Reference des Staphylocoques, Centre de Biologie Nord, Groupement Hospitalier Nord, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, Lyon 69004, France. frederic.laurent@chu-lyon.fr

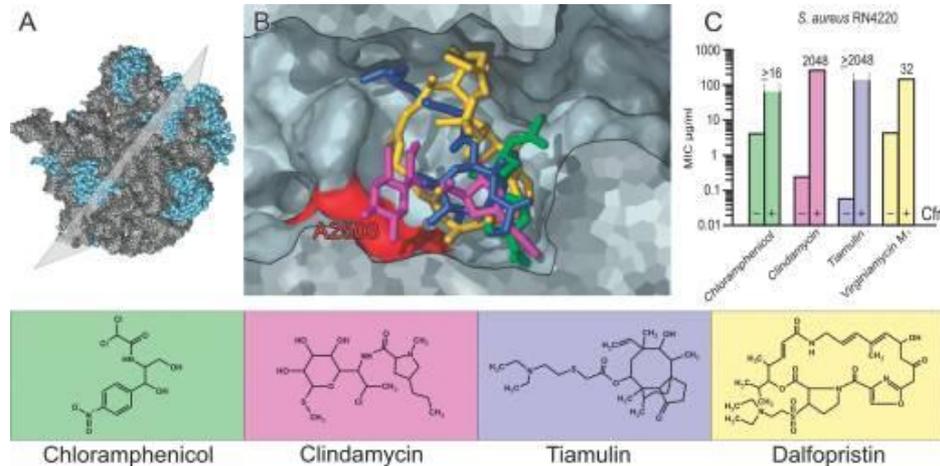
- *mecC*-MRSA bei Menschen und Tieren



Multiresistente Staphylokokken

Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis*

- Linezolid bindet an das Ribosom
- Mutationen in der 23S rRNA
Bindungsstelle sowie in den ribosomalen
Proteinen vermitteln Resistenz
- **cfr** (Plasmid) kodiert für eine Methylase,
die das Ribosom methyliert (LIZ-R);
- vermittelt Kreuzresistenzen



Long et al., 2006, AAC 50: 2500-5.

NRZ 2012

24 multiresistente *S. epidermidis* aus 6 KH (Ausbrüche in 3 KH vermutet)

PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, TET, CIP, SXT, RAM, FUS, MUP, LNZ, MFL, OxaSu

6 Isolate **cfr-positiv**



Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis*

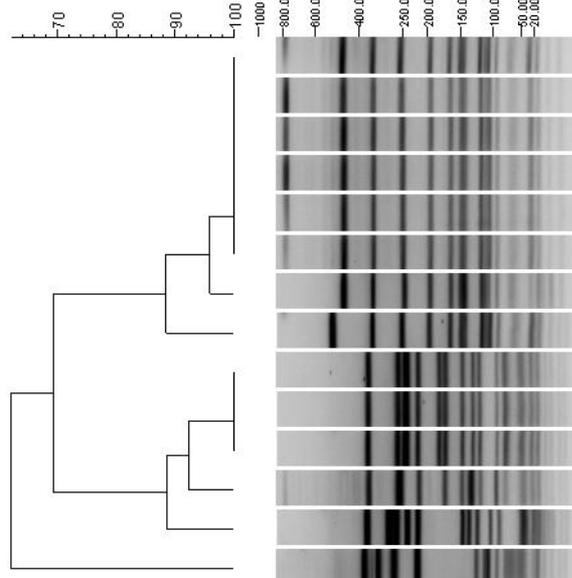
Mutationen in den jeweiligen Genen und Isolaten

No.	Mutations in			
	23SrRNA V region	<i>rplC</i> (L3)	<i>rplD</i> (L4)	<i>rplV</i> (L22)
12-00333	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	wildtype	wildtype
12-00408	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	wildtype	wildtype
12-01787	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	Pos 138 His Insertion (ACC)	wildtype
12-02300	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	Pos 138 His Insertion (ACC)	wildtype
12-02355	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	Pos 138 His Insertion (ACC)	wildtype
12-02762	C2161T; G2576T	C301G / Leu101Val	wildtype	wildtype
12-00389	C2161T	C301G / Leu101Val; T438G / His146Gln; C456T / -; G460T / Val154Leu; G469A, C470G / Ala157Arg	wildtype	A138G / -; C141T / -; G166A / -
12-00322	C2161T	C301G / Leu101Val; C456T / -; G469A, C470G / Ala157Arg	wildtype	A138G / -; C141T / -; G166A / -
12-02178	C2161T	C301G / Leu101Val	wildtype	wildtype
12-02179	C2161T	C301G / Leu101Val; C456T / -	T150C / -; A383 / Glu128Ala; A521G / Gln174Arg; G545A / Arg182Gln	A138G / -; C141T / -; G166A / -
12-01569	C2161T; T2502A; C2532T	C301G / Leu101Val; G455A, C456T / Gly152Asp; A474T / -; G475T / Asp159Tyr	T150C / -; A383 / Glu128Ala; A521G / Gln174Arg; G545A / Arg182Gln	A138G / -; C141T / -; G166A / -
12-02585	C2161T; T2502A; C2532T	C301G / Leu101Val; G455A, C456T / Gly152Asp; A474T / -; G475T / Asp159Tyr	T150C / -; A383 / Glu128Ala; A521G / Gln174Arg; G545A / Arg182Gln	A138G / -; C141T / -; G166A / -

PFGE

PFGE

kbp



PFGE Profile (*Sma*I-Restriktion)

12-00333 H1
 12-00408 H1
 12-01787 H1 ★
 12-02300 H1 ★
 12-02355 H1
 12-02762 H1
 12-02178 H3 ★
 12-01631 H7
 12-01569 H4
 12-02439 H4
 12-02585 H4
 12-00322 H3 ★
 12-00389 H2
 12-02179 H3 ★

- in Krankenhäusern H1, H3 und H4 wurden Ausbrüche vermutet
- Isolate von H1 und H4 zeigten identische PFGE Profile
- Plasmid-Hospitalismus?

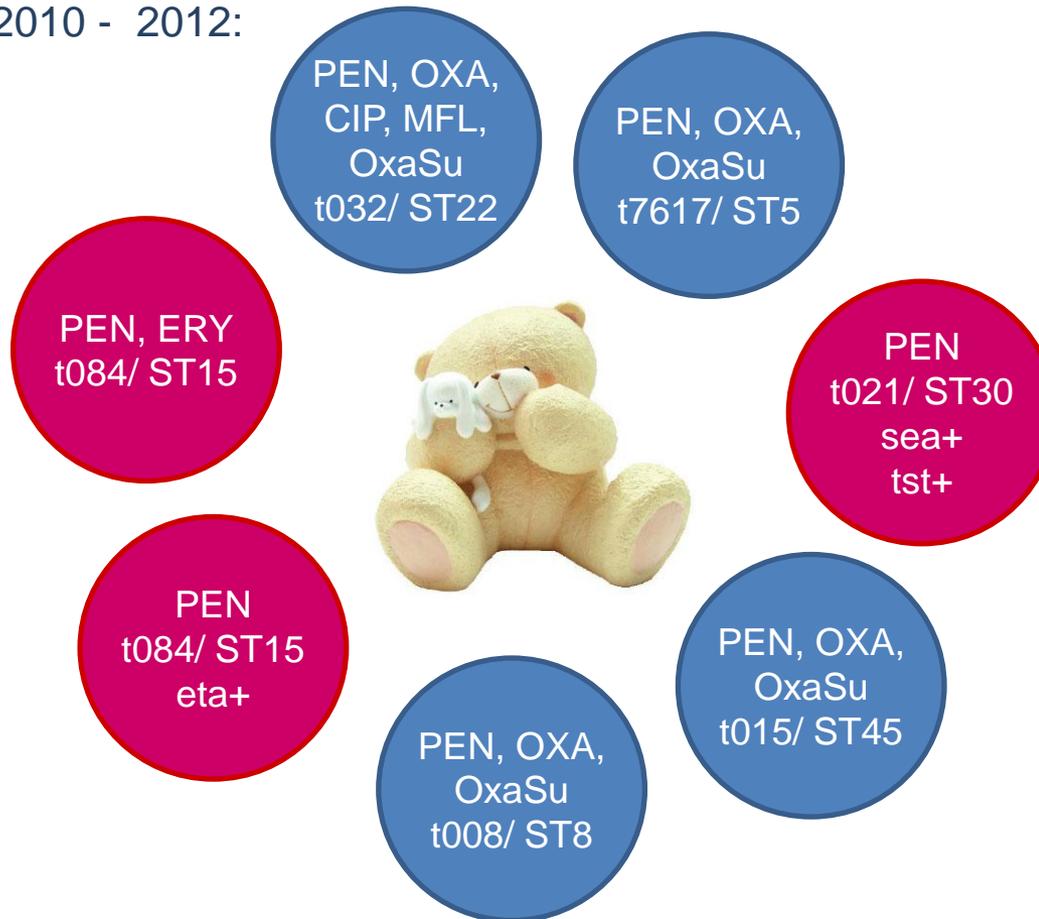
★ *cfr*-positive



Neonatologische Patienten

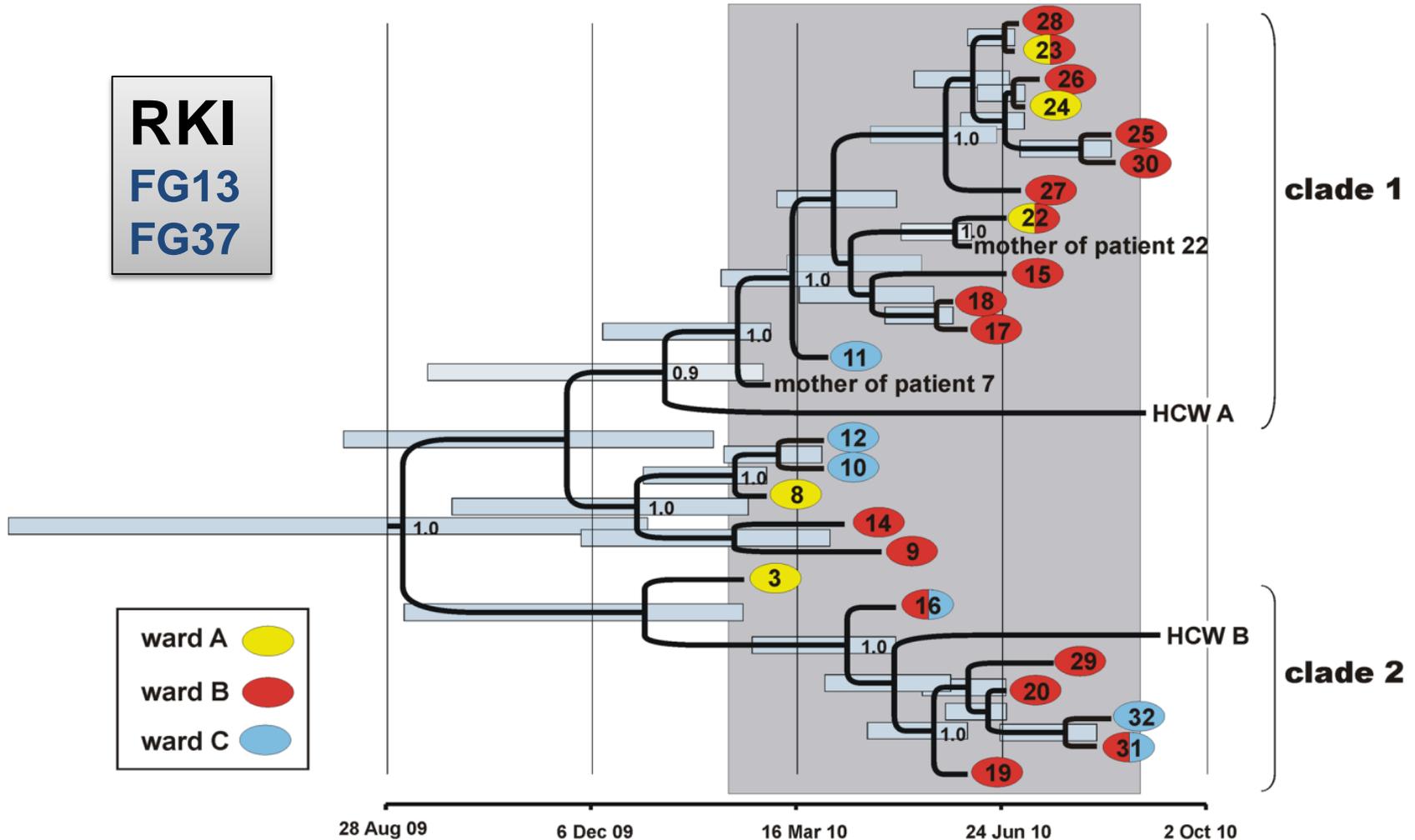
S. aureus, die wir im Rahmen von Ausbrüchen auf neonatologischen Stationen untersucht haben, sind divers!

Daten des NRZ 2010 - 2012:



MRSA ST22:

Aufklärung von Transmissionsketten: Epi & NGS



Zusammenfassung – MRSA in D



- leicht rückläufiger Trend, MRSA bleiben aber der wichtigste nosokomiale Erreger
- Differenzierung zwischen HA-, CA-, HCO-MRSA anhand von Hintergrundinformationen oder rein molekular ist schwierig
- LA-MRSA (CC398) haben ein zoonotisches Reservoir und eine zunehmende Bedeutung
- phänotypisch positive, *mecA*-negative MRSA treten noch selten auf (z.B. *mecC* in ST130, zoonot. Reservoir!)
- Resistenzentwicklung bei Reserveantibiotika (LNZ, DPT, TGC)
- **KEINE ENTSPANNUNG IN SICHT**

Vancomycin Resistenztypen *vanA-N*

Resistance phenotype	VanA	VanB ²	VanD ²	VanE	VanG ²	VanL	VanM	VanN ⁴
MIC _{vancomycin} in µg/ml	16 - 1000	4 - 32 (-1000)	64 - 128	8 - 32	16	8	>256	16
MIC _{teicoplanin} in µg/ml	(4-) 16 - 512	0,5 - 1	4 - 64	0,5	0,5	S	0.75 / 96 ³	S
expression	inducible	inducible	constitutive	inducible	inducible	inducible	inducible	?
ligase	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
localization	plasmid/chrom.	chrom./plasmid	chromosome	chromosome	chromosome	chromosome?	plasmid	?
transferable by conjugation	+/-	+/-	-	-	+	-	+	?
Distribution among enterococcal species	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. gallinarum</i> ¹ <i>E. casseliflavus</i> ¹ <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. mundtii</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> ¹	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>

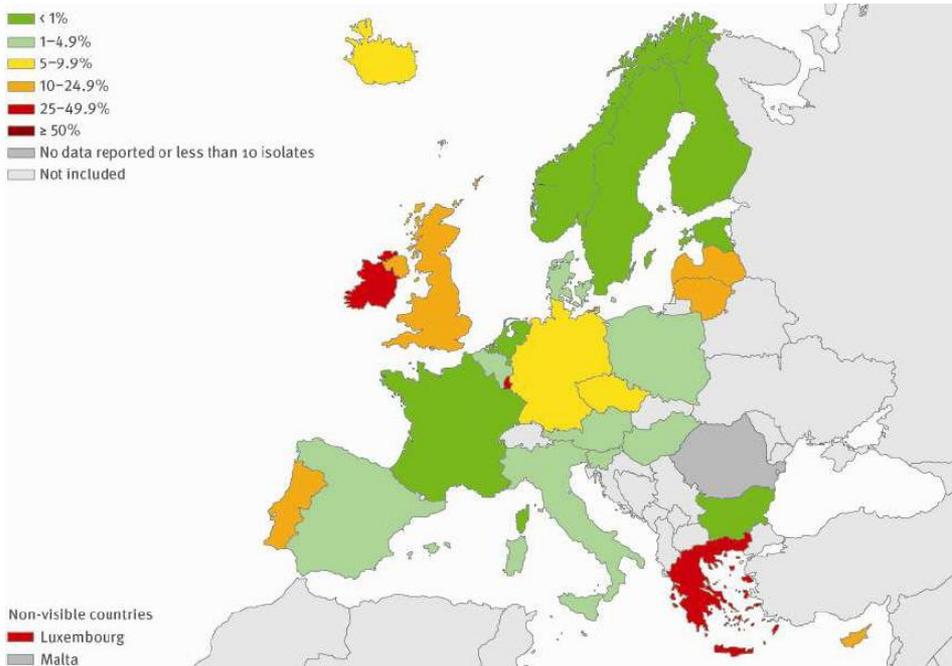
Legend: S, susceptible (no MIC given); ¹ Acquisition of *vanA* or *vanB* genes in addition to *vanC1/C2* genes – rare event; ² subtypes exist (*vanB1-3*, *vanD1-5*, *vanG1-2*);

³ several strains exist with different teicoplanin MICs; ⁴ data from a presentation given by R. Leclercq, ESCMID conference on Enterococci, Barcelona/ES, 18.-20.11.2009.

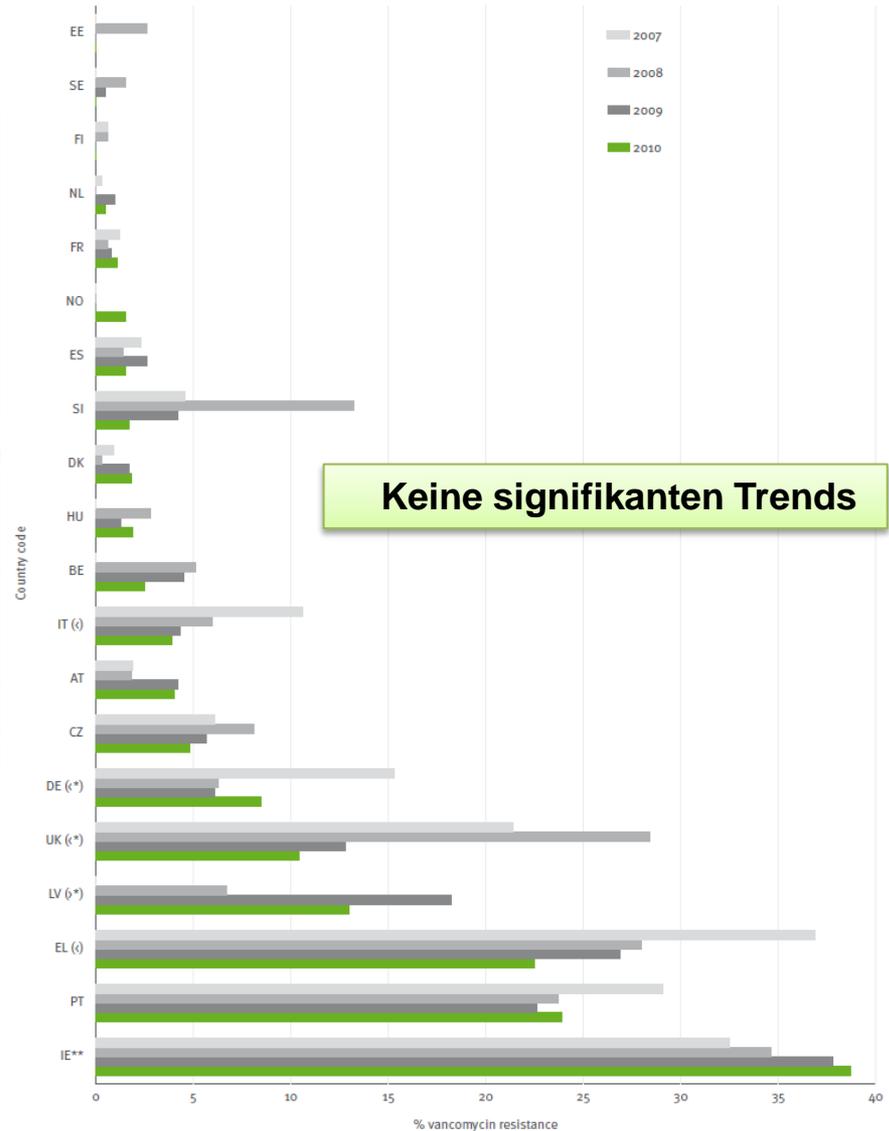
Vancomycinresistenz ist nur ein Problem in *E. faecium*!

Werner, G. 2011. *In: Enterococcus and safety*. Nova Science Publishers Inc., Hauppauge NY, USA; [in print]

Vancomycin-Resistenz bei invasiven *E. faecium*-Isolaten in Europe, 2011



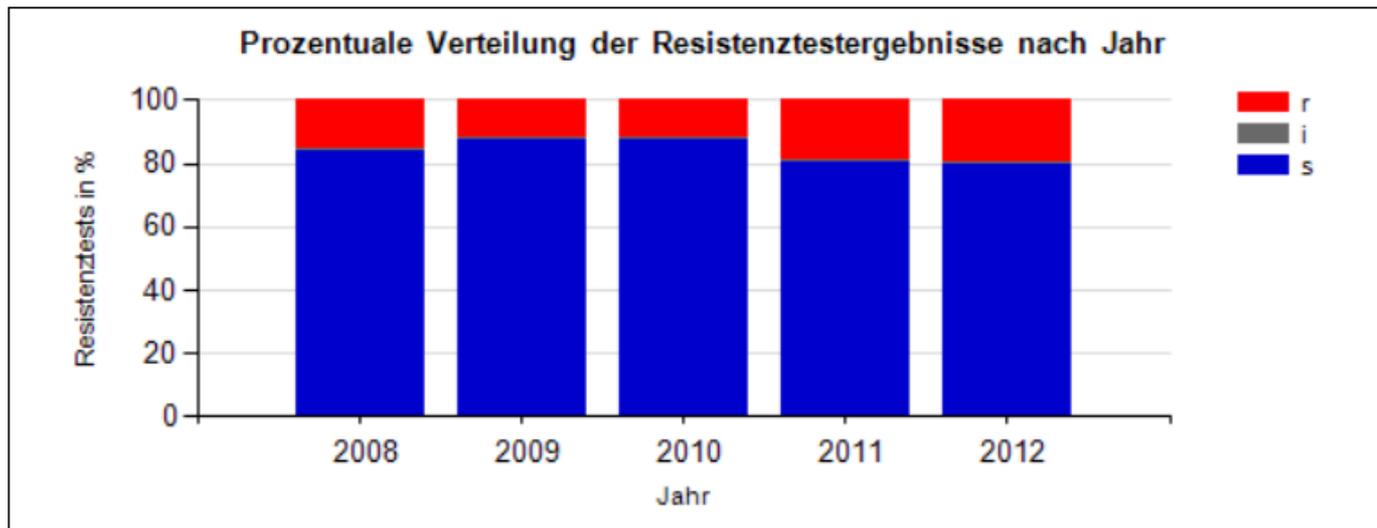
n= 4945 *E. faecium* (451 VRE)



Vancomycinresistenz in *E. faecium*

Datenstand: 04.02.2013

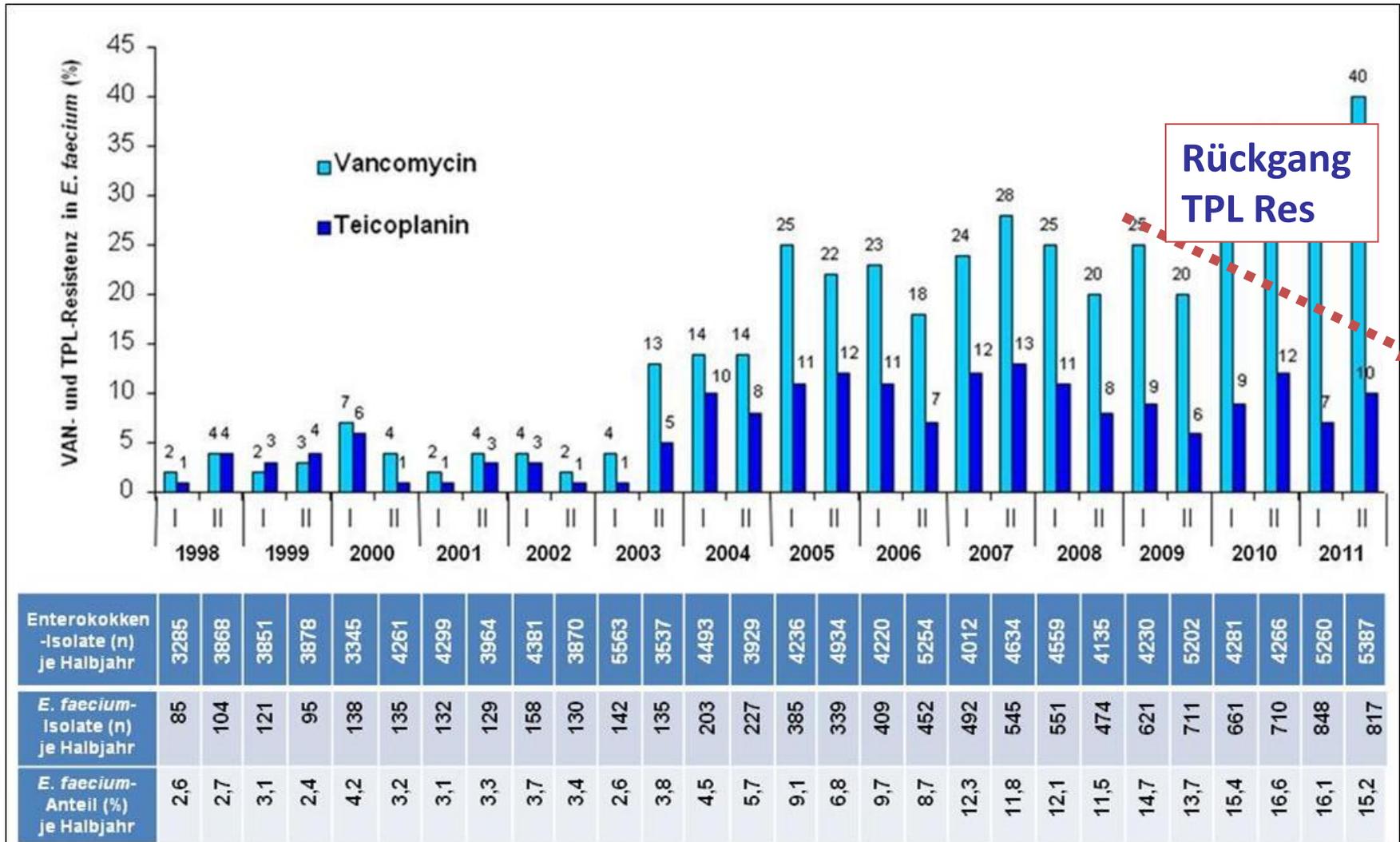
Intervall	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Jahr 2012	983	19,1	1	0,0	4174	80,9	5158
Jahr 2011	903	18,3	5	0,1	4036	81,6	4944
Jahr 2010	452	11,5	3	0,1	3459	88,4	3914
Jahr 2009	336	12,1	12	0,4	2440	87,5	2788
Jahr 2008	252	16,2	1	0,1	1303	83,7	1556



Es werden nur Antibiotika mit ≥ 50 getesteten Isolaten angezeigt.

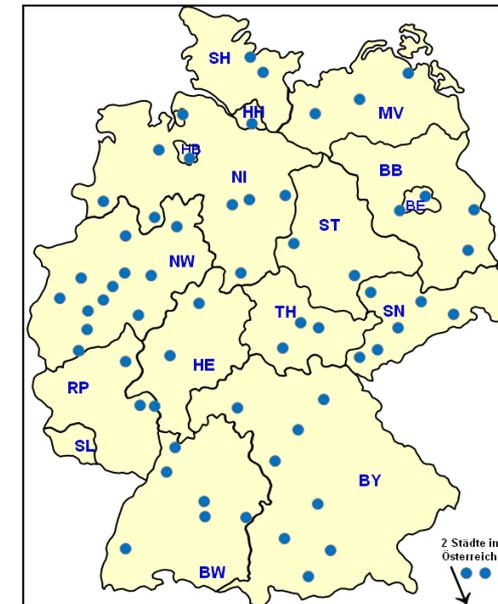
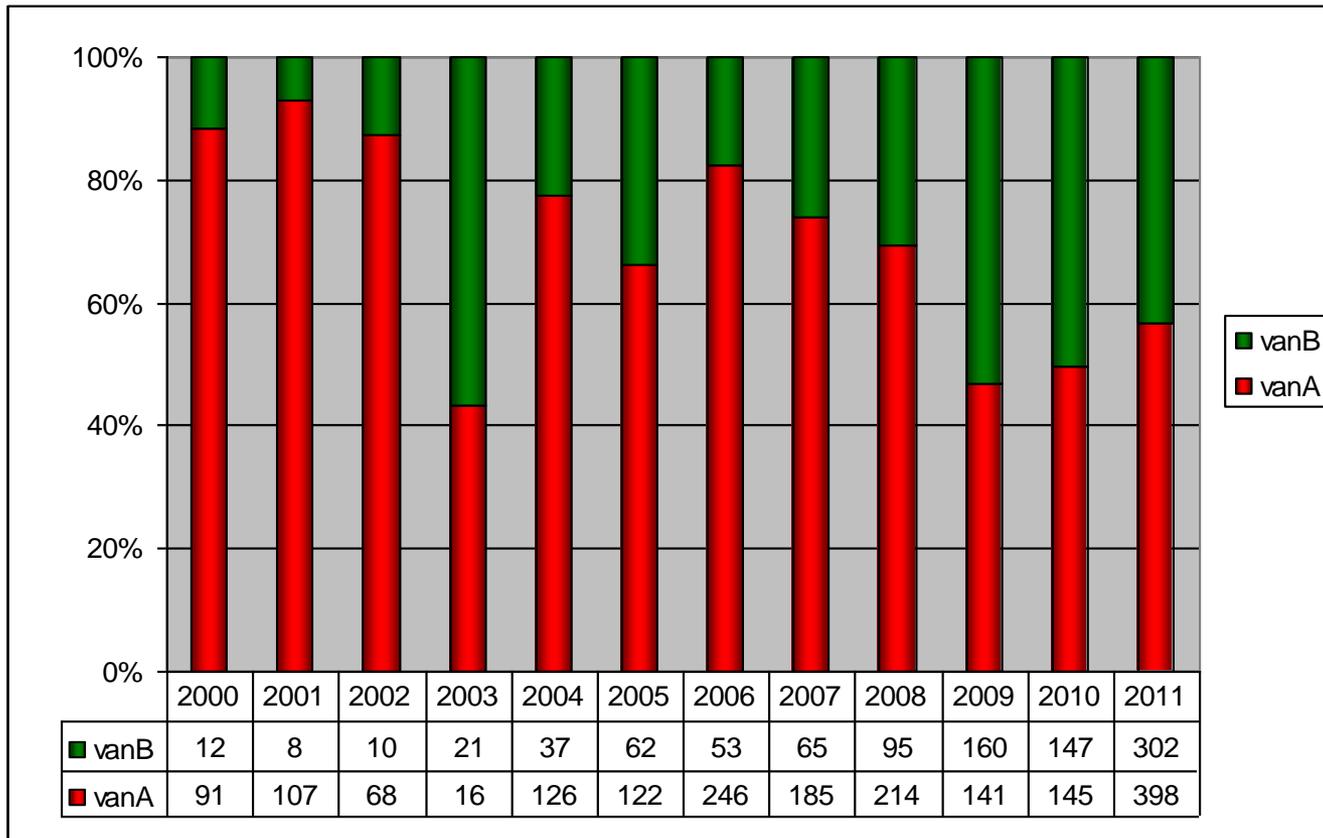
Glycopeptidresistenzen in *E. faecium* aus deutschen KH

(Daten Labor Limbach, Heidelberg)



VRE Einsendungen an das NRZ

(in größeren Städten: mehrere Einsender)



Verstärktes Auftreten von VanB VRE: Schweden, Frankreich, Polen, Niederlande

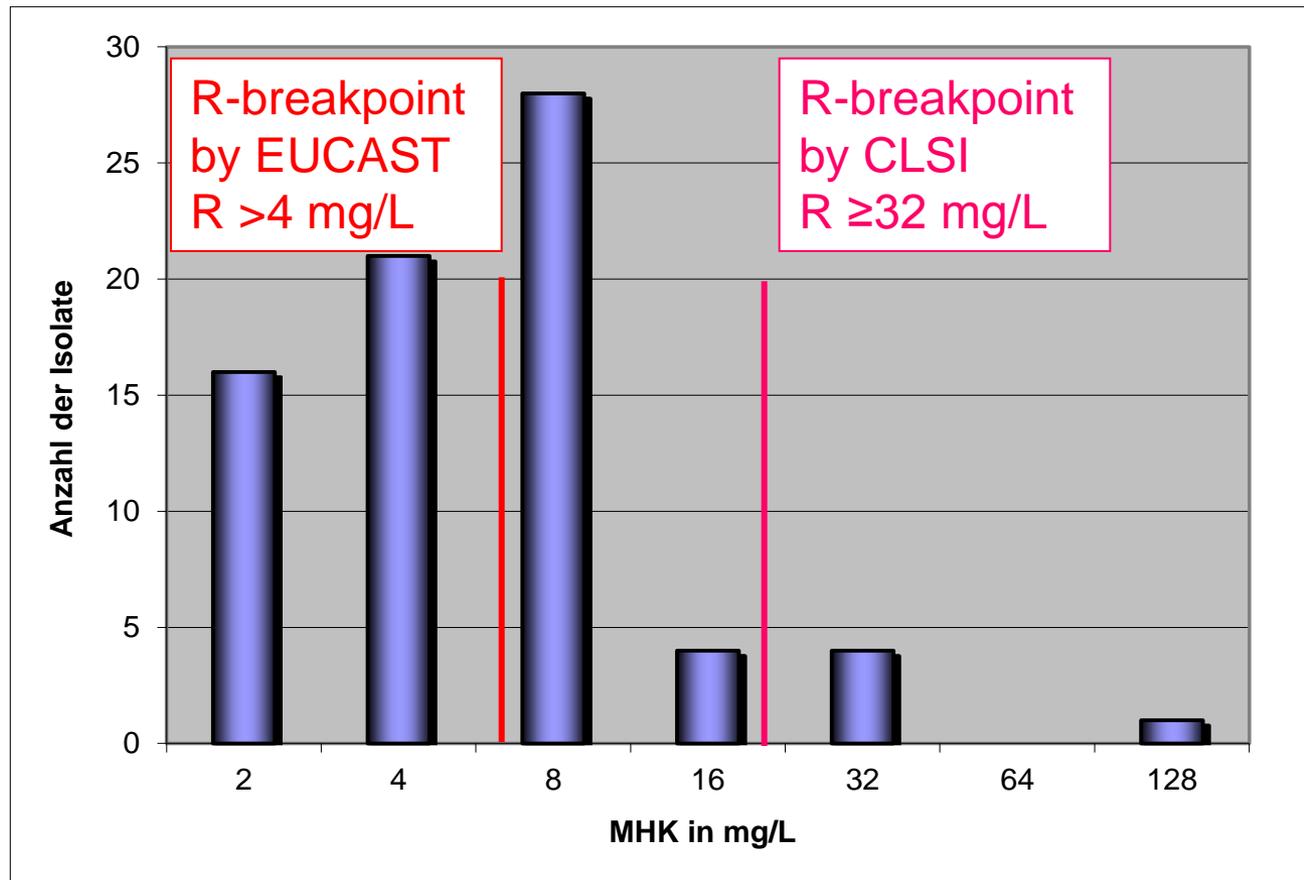
vanB-Typ VRE auf einer Neugeborenenstation

Patientencharakteristika

- Alter: 0 - 11 Monate
- Stuhlproben auf NICHT-selektiven Medien gescreent(!)
- Nr. VRE Isolate: 76
 - *vanB* Typ VRE: 74
 - *vanA* Typ VRE: 2
 - (vancomycin-empfindliche Isolate: 8)
- PFGE Analyse identifizierte einen Hauptklon (n= 56)

vanB-Typ VRE auf einer Neugeborenenstation

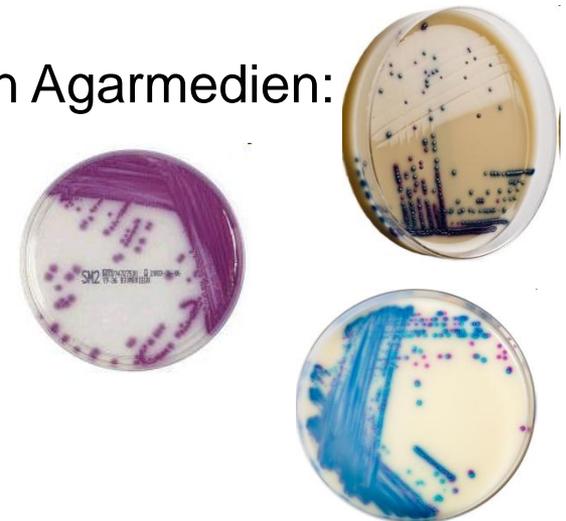
Verteilung der VAN MHKs bei den 74 vanB-Typ VRE



Molekulare Erfassung der Resistenzgenotypen

vanB VRE Studie RKI Wernigerode

- 129 *vanB*-Typ VRE aus 41 deutschen Laboren (2005 - 2011)
- Verteilungen der Mikrodilutions-MHK in MH Bouillon (DIN, EUCAST, CLSI)
- MHK im VITEK[®]2 und AES nach CLSI und EUCAST
- Etest[®] Vanco vs. Etest[®] Vanco Makromethode (höheres Inokulum, BHI anstatt MH Agar) mit 24/48 h Inkubation
- Vergleich der Performance von 3 chromogenen Agarmedien:
 - Brilliance[™] VRE Agar (Thermo Fisher Scientific)
 - chromID[™] VRE (bioMérieux)
 - CHROMagar[™] VRE (MAST Diagnostika)



Ergebnisse aus der *vanB* VRE Studie

- Klassische, VITEK[®]2 und Etest[®] Vanco MHKs lieferten gleiche Ergebnisse (Erfassung ca. 85 % der getesteten *vanB* Stämme)
- Auswertung im VITEK[®]2 nach CLSI und EUCAST ist identisch
- Etest[®] Makromethode (höheres Inokulum, BHI anstatt MH Agar) ist sensitiver als die klassische Etest[®]-Methode
- Chromogene Agarmedien (Brilliance[™] VRE Agar; chromID[™] VRE; CHROMagar[™] VRE) sind sensitiver als MHK (= Etest[®] Makromethode)
- (Real-time) PCR-basierte Assays haben einen schlechten PPV für VanB VRE > Bestätigung durch Kultur (*vanB* in Darmkommensalen?)

Zusammenfassung - VRE in D



- Reservoir der *vanA*- und *vanB*-Resistenz ist *E. faecium*
- Häufigster Typ war jahrelang *vanA*, ab 2009 verstärkt *vanB*
- VanB Resistenz wird heutzutage gut erkannt
- Ursachen des *vanB* Anstiegs unklar ebenso wie die Rolle des *vanB* Reservoirs in Darmkommensalen
- Kein „Goldstandard“ für effizientes *vanB* Screening
- **KEINE ENTSPANNUNG IN SICHT**

Dank an alle >300 einsendenden Labore!

Staph / MRSA

http://farm1.static.flickr.com/29/60200913_47875abcff.jpg

Nosokomiale Infektionserreger & Antibiotikaresistenzen NRZ Staphylokokken & Enterokokken

Robert Koch Institut Wernigerode

Burgstr. 37

38855 Wernigerode



Dr. F. Layer



Dr. B. Strommenger



Dr. C. Cuny

VRE

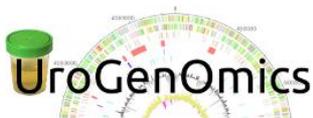
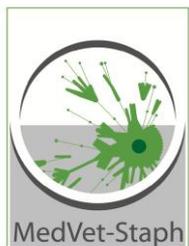


Dr. I. Klare

Genomics / Pop.-biologie



PD Dr. U. Nübel



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Bundesministerium
für Gesundheit

RKI Fellow



Prof. W. Witte

