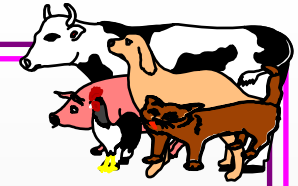


MRSA in der Nutztierhaltung

¹Schulz, J., ²Rösler, U. und ¹Hartung, J.

¹Institut für Tierhygiene, Tierschutz und Nutztierethologie, Stiftung
Tierärztliche Hochschule Hannover

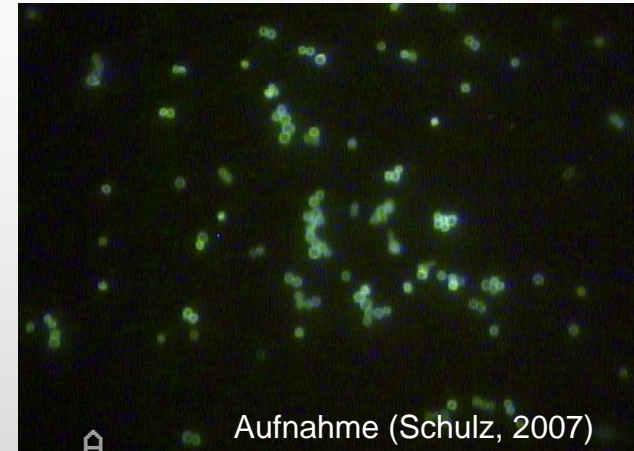
²Institut für Tier- und Umwelthygiene, Frei Universität Berlin



Vortragsgliederung

1. Was ist MRSA?
2. MRSA bei Mensch und Tier
3. Eigenschaften von ST398
4. Was wird befürchtet?
5. Was wird getan?
6. Verbundvorhaben „MRSA in Nutztierhaltungen“
7. Schlussfolgerungen und Ausblick

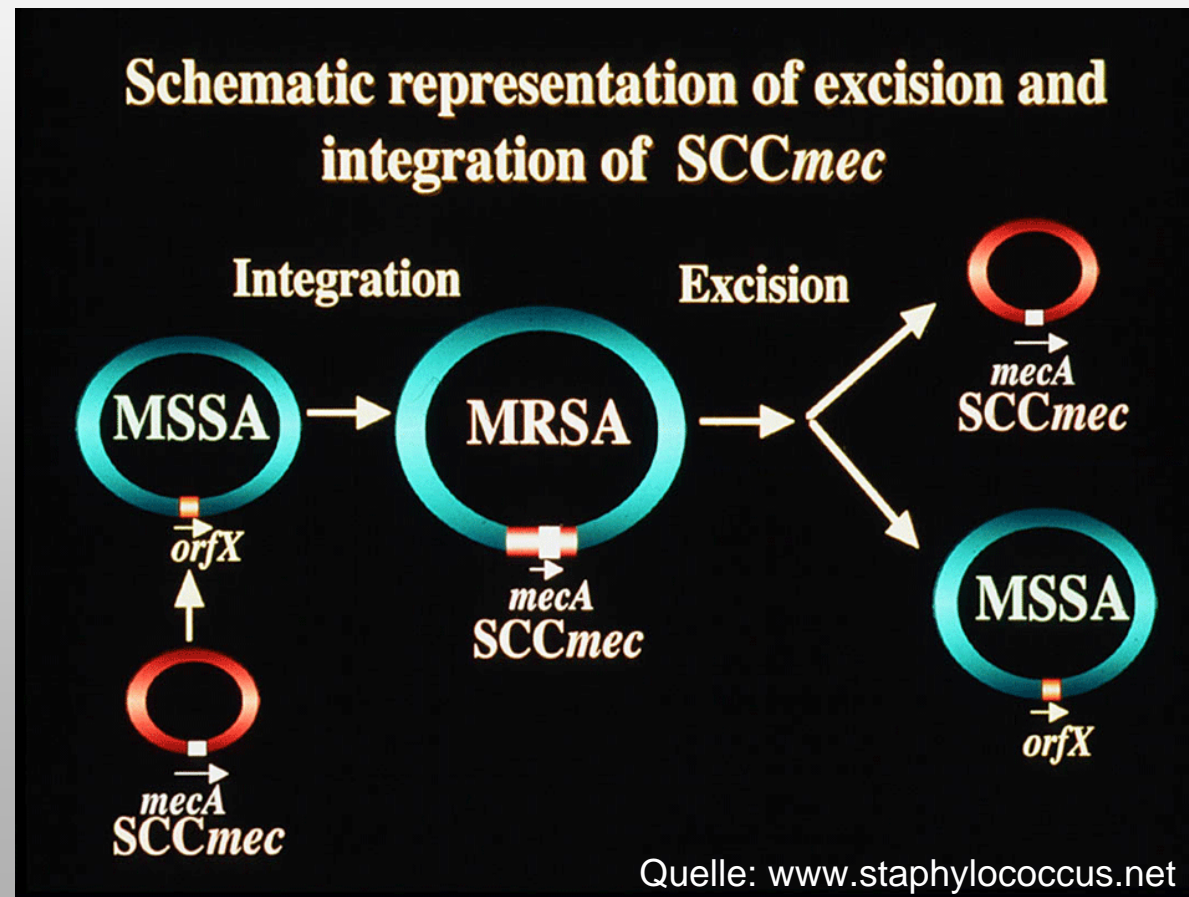
MRSA sind **M**ethicillin **r**esistente Bakterien der Spezies *Staphylococcus aureus*.



Besondere Eigenschaft: Multiresistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika → wichtige Therapeutika stehen für die Behandlung von *S. aureus* Infektionen nicht mehr zur Verfügung!

Der Resistenzmechanismus gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika

MRSA besitzen die Genkassette „**Staphylococcal Cassette Chromosome *mec***“ (**SCC*mec***). Innerhalb dieser Kasette liegt das Gen *mecA*.



Das Produkt des *mecA* Gens ist ein Penicillin-Bindingprotein (PBP), das am Aufbau der Gram-positiven Zellwand von Staphylokokken beteiligt ist. Weil die Affinität des Proteins zu Beta-Laktam-Antibiotika gering ist, erfolgt keine irreversible Bindung der Antibiotika am PBP.

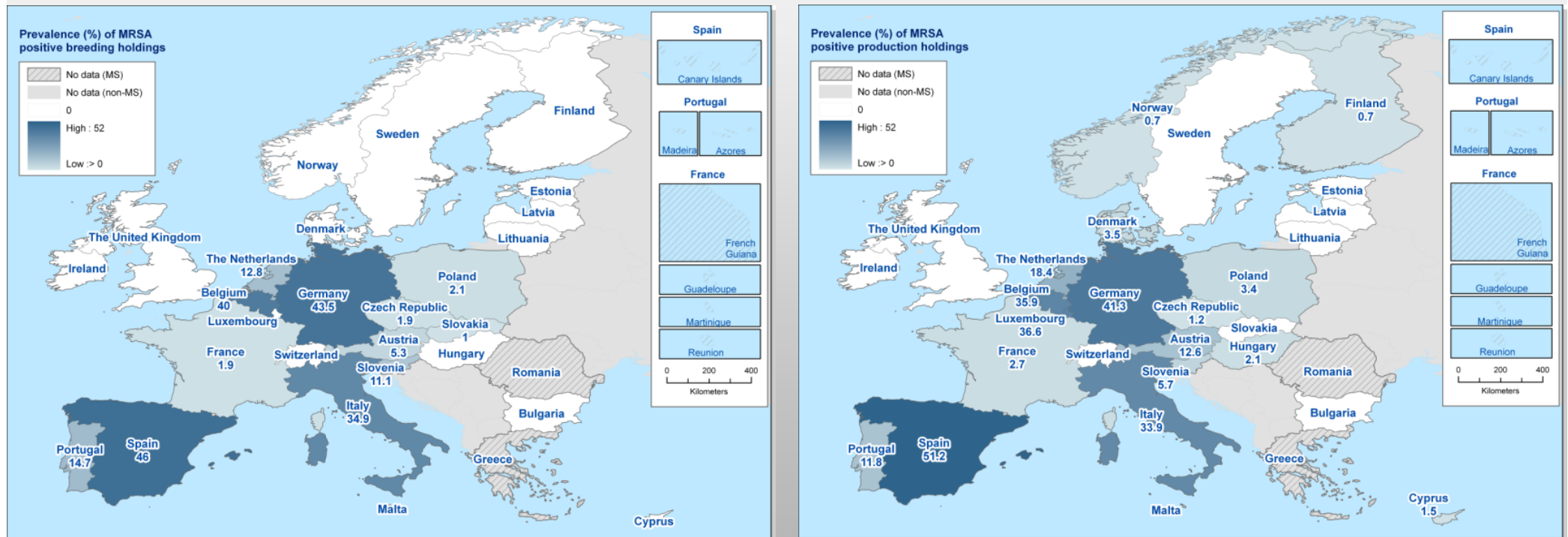


Aufbau der Bakterienzellwand und normale Entwicklung der Bakterienzellen in Gegenwart von Beta-Laktam-Antibiotika möglich.

MRSA bei Mensch und Tier

- Erste Identifizierung eines menschlichen Isolates bereits zwei Jahre nach Einführung des Methicillins (Jevons, 1961).
- In den nächsten drei Jahrzehnten weltweite Verbreitung des Keims in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Dort als „**hospital aquired**“ MRSA (haMRSA) bedeutender Erreger nosokomialer Infektionen.
- Anfang der 70er Jahre erstmalige Beschreibung von MRSA in der Tierhaltung (Mastitis beim Rind).
- Nachweise bei Haustieren seit Ende der 80er Jahre. Erreger nosokomialer Infektionen in Tierkliniken und Tierarztpraxen.
- Seit Ende der 90er Jahre Anstieg von „**community aquired**“ (caMRSA) Stämmen beim Menschen.
- Erste Isolate „**livestock associated**“ (laMRSA) bei Nutztieren (Rind, Huhn, Schwein) zwischen 2001 und 2005.

- 2008 Studie der EFSA zur MRSA-Prävalenzerhebung in Schweinebeständen in Europa
 - Zuchtbestände: 14% (0-46%)
 - Mastbestände: 27% (0-51%)



Quelle: MRSA-Prävalenz 2008 in Zucht- und Mastschweinebestände, EFSA Journal 2009

- Das Vorkommen von MRSA in Tierhaltungen des Mastgeflügels (Broiler, Puten) ist mehrfach nachgewiesen. Valide Daten zur Prävalenz auf Bestandesebene liegen zur Zeit noch nicht vor.
- Der in der Nutztierhaltung überwiegend vorkommende MRSA ist vom Sequenztyp 398 (ST398). Zur Unterscheidung von Stämmen dieses Sequenztyps wird i.d.R. eine *spa*-Typisierung (DNA-Sequenzanalyse des Protein A) vorgenommen. In der Schweinehaltung beispielsweise dominieren nach bisherigen Erkenntnissen die *spa*-Typen t011, t108 und t034.

Eigenschaften von ST398:

- kann Haut und Schleimhäute von Tier und Mensch kolonisieren
- Menschen mit Kontakt zu Schweinen sind häufiger Träger

Tabelle 2: MRSA beim Menschen in Schweinemastbetrieben mit MRSA-Nachweis bei Schweinen

Anzahl Farm	Mensch mit Exposition	Mensch ohne Exposition
8 (Norddeutschland)	36 auf 8 Farmen 14 positiv für MRSA	8 auf 8 Farmen 0 positiv für MRSA
1 (Sachsen-Anhalt)	8 auf 1 Farm 6 positiv für MRSA	10 im Umfeld einer Farm 1 positiv für MRSA

Tabelle 3: Nasale Kolonisierung mit MRSA ST398 bei Menschen mit beruflichen Kontakten zur Schweinemast

Tierärzte	NL	4,6%	(7 von 152, allg. TÄ-Kongress)
	D	50%	(15 von 30, Expertenrunde)
„Fleischbeschauer“, Schwein	D	14%	(7 von 49)
Geflügel	D	0%	(0 von 10)

Quelle: Cuny et al., 2008

Betroffene Berufsgruppen können

- Tierhalter (Tierpfleger)
- Tierärzte
- Personal am Schlachthof sein.

(Kolonisierte Individuen sind nicht zwingend dauerhafte Träger!)

- Die Übertragung von ST398 kann zwischen Tier und Mensch und vermutlich auch von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt erfolgen. Übertragung durch Staub (luftgetragenen Staub) noch unklar.
- Träger von MRSA ST398 erkranken i.d.R. nicht. ST398 kann Haut-Weichteilgewebe- und Wundinfektionen verursachen. In Einzelfällen trat ST398 bei Pneumonien in Krankenhäusern auf (Sepsis infolge laMRSA-Infektionen selten).



Quelle: DermAtlas 2010
Abszess beim Menschen



Quelle: Deutsch. Tierärzteblatt 7, 2008
Wundinfektion beim Pferd

- Es gibt keine Hinweise darauf, dass ST398 virulenter ist als MSSA Stämme oder andere MRSA-Typen.


- Der Anteil von laMRSA- Infektionen in deutschen Krankenhäusern und vergleichbaren stationären Einrichtungen lag bei einer vom RKI untersuchten Stichprobe (3500 Isolate) im Jahre 2009 bei 1,8%. Im Vergleich zu epidemischen Krankenhaus-assoziierten MRSA besitzen laMRSA bisher keine Fähigkeit zur Ausbreitung in Krankenhäusern (persönliche Mitteilung Prof. Dr. W. Witte vom RKI).
- „Gegenwärtig gibt es keinen Nachweis dafür, dass Menschen sich durch den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln mit dem MRSA-CC398-Stamm infizieren können. Es gibt auch keine Anhaltspunkte dafür, dass dieser Bakterienstamm ursächlich für Lebensmittelvergiftungen ist“ (Stellungnahme EFSA, 2009).

Antibiotikaresistenzen von Ia-MRSA

Table 3.1 Resistance of pig and human MRSA to tetracyclines and fluoroquinolones

Antibiotic class	Resistance in MRSA in pigs	Resistance in NT-MRSA in humans	Resistance in typeable MRSA in humans
Tetracyclines	100%	79%	9%
Fluoroquinolones	0%	6%	51%

Sources: Van Loo et al. 2006b, de Neeling et al. 2007

- In einer BfR-Studie (Stellungnahme Nr. 014/2009) wiesen 636 ST398 Isolate von Schlachtweinen neben der Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika und Tetracyclin, Resistenzen gegen Lincosamide (Clindamycin) und Makrolidantibiotika (Erythromycin) auf.  Es stehen im Falle einer Infektion des Menschen mit ST398 wirksame Antibiotika für die Therapie zur Verfügung.

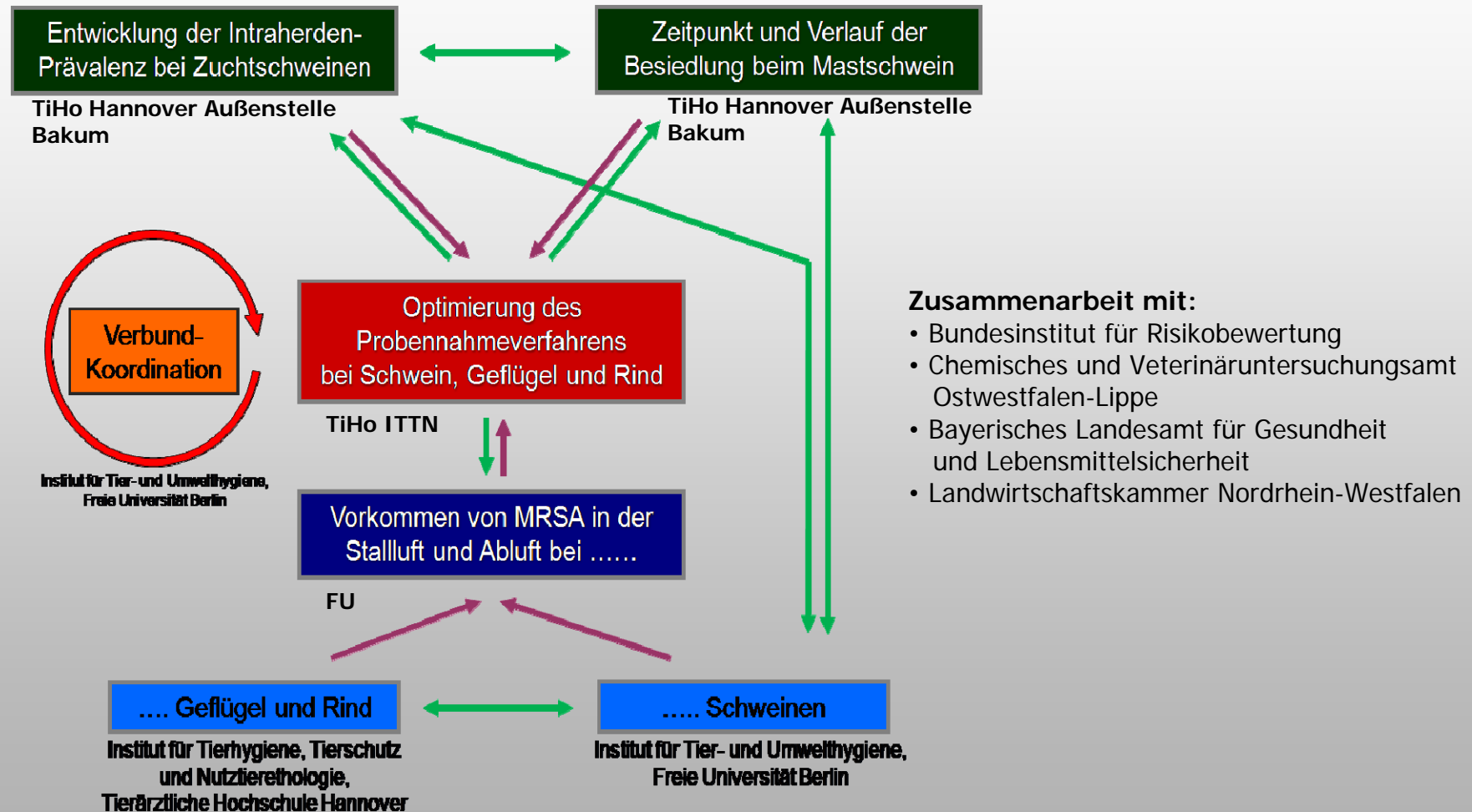
Was wird befürchtet?

Dass laMRSA in Nutztierhaltungen weitere Virulenzeigenschaften erwerben und sich Erreger mit gesteigerter Virulenz über die Tierhaltung auch in der Bevölkerung verbreiten.

Was wird getan?

Um derartige Risiken einschätzen zu können, müssen genauere Kenntnisse über die Eigenschaften und die Verbreitung von laMRSA gewonnen werden. Erste internationale und nationale Prävalenzstudien wurden bereits abgeschlossen. Weitere Studien die z.B. Intraherdenprävalenzen, Transmissionswege des Keims in der Nutztierhaltung und Faktoren, die die Transmission beeinflussen, genauer erforschen wurden 2009 begonnen.

Verbundvorhaben „MRSA in Nutztierhaltungen“ gefördert durch die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung



Bestandsbeprobung: Probenahmen am Tier und in der Tierumgebung

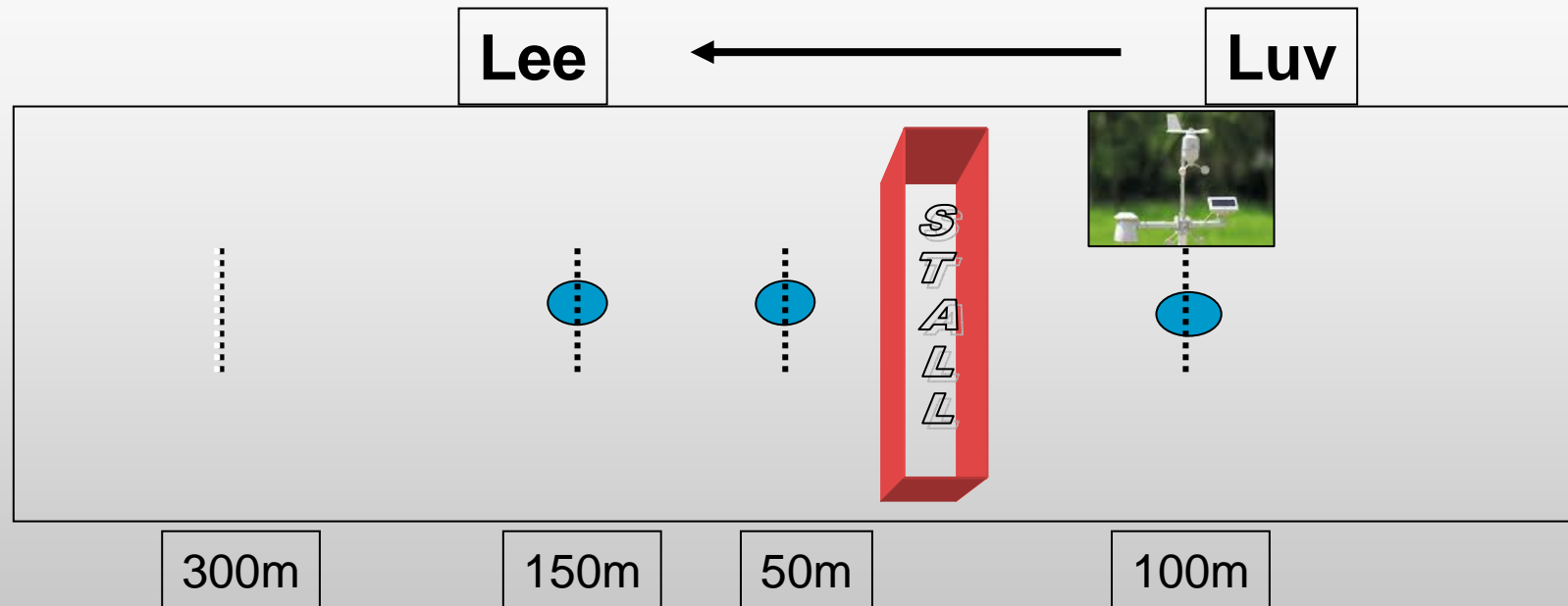
- Tiertupfer:
 - 60 Hauttupfer
 - 60 Nasentupfer
 - je 4 Gesäuge-, Perianal- und Vaginaltupfer
- Luftproben:
 - 3 mittels Impingement
 - 3 mittels Filtration
- Tierumgebung:
 - Sammelstaub
 - Sammelkot
 - Futter
 - Sockentupfer
 - (Einstreu)
 - Stallinventar



- Stallklima + Fragebogen

6. Verbundvorhaben "MRSA in Nutztierhaltungen"

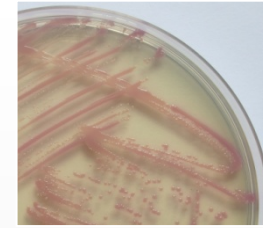
Proben in der Stallumgebung: ● Luft, ⋮ Sockentupfer (an 6 Ställen in einer Langzeitstudie)



6. Verbundvorhaben "MRSA in Nutztierhaltungen"

Labordiagnostische Methoden

Untersuchung der Proben auf MRSA



Quantitativ Staub, Impinger, Filter,
Nasentupfer, Sockentupfer

Qualitativ Hauttupfer, Kot, Futter,
Einstreu, Stallinventar

Direktausstrich

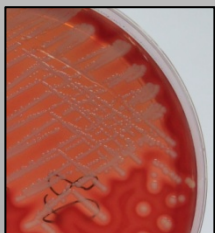
- Ausstrich der Proben auf CHROMagar ↓
- Subkultivierung verdächtiger Kolonien auf Blutagar

wenn
unverdächtig



Anreicherung

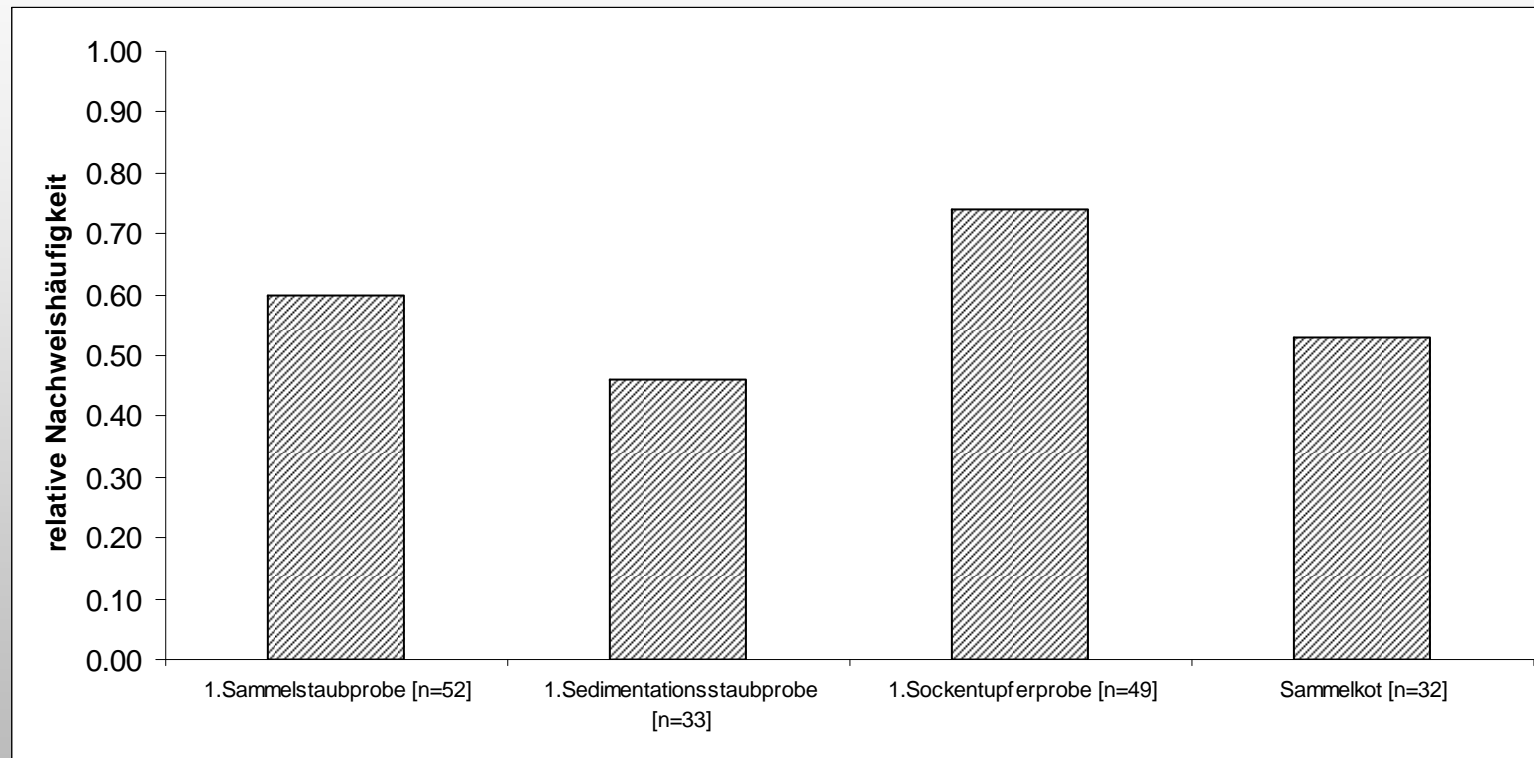
- Anreicherung mit Müller-Hinton-Bouillon (+6,5% NaCl) und Trypton-Soja-Bouillon (+AB) ↓
- dann auf CHROMagar ausstreichen ↓
- Subkultivierung verdächtiger Kolonien auf Blutagar



↓
Bestätigung der verdächtigen Kolonien durch
Oxidasetest, Katalase, Koagulase und PCR

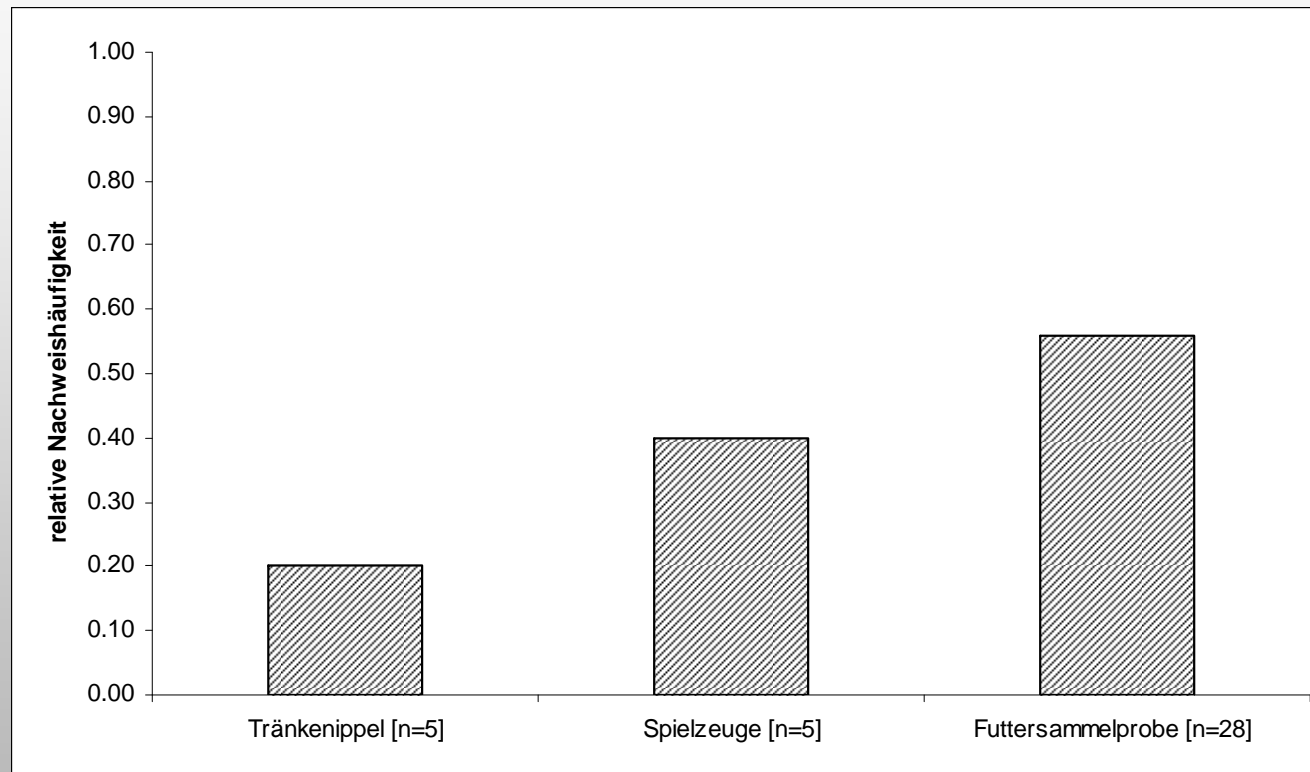


Relative Nachweishäufigkeit von MRSA in Schweinebeständen durch verschiedenartige Beprobungen der Tierumgebung



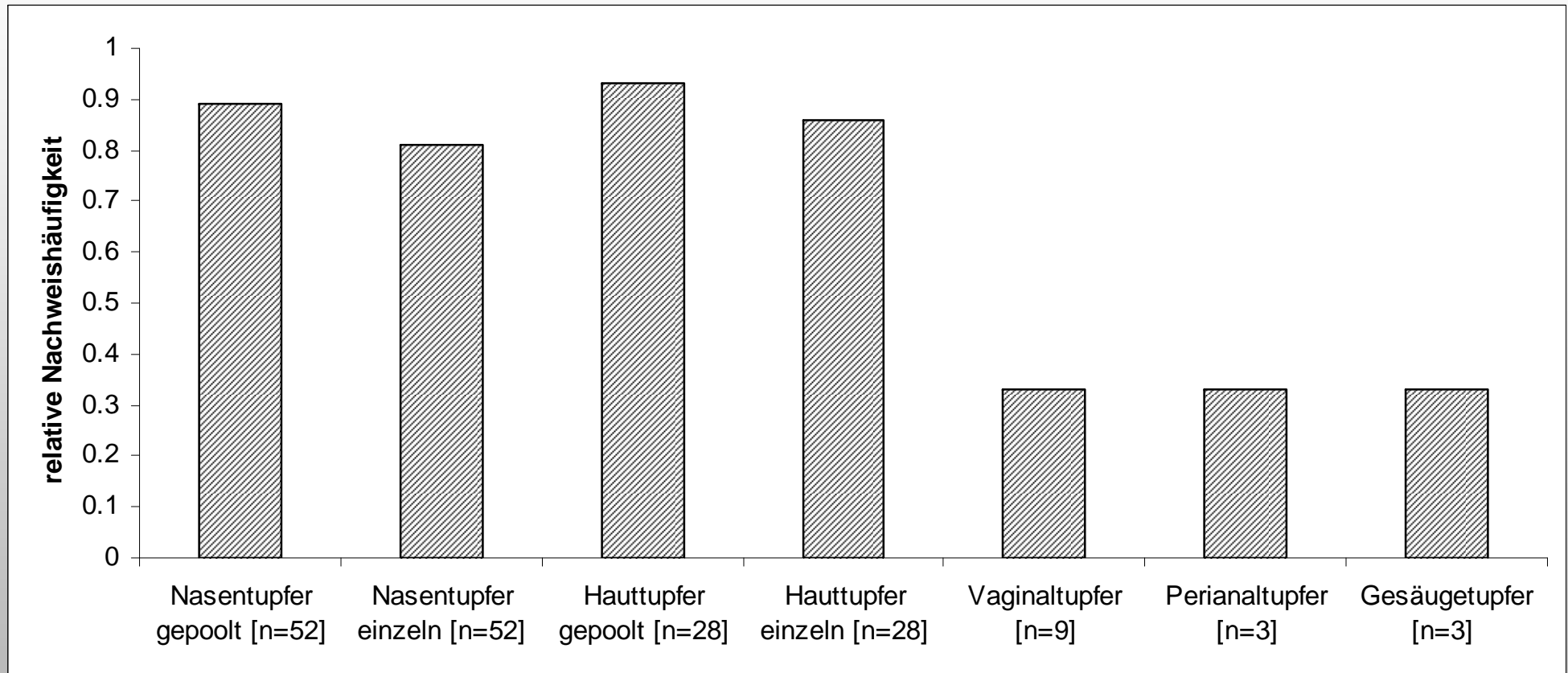
n = Anzahl der Bestände die mit dem jeweiligen Probenahmeverfahren untersucht wurden.

Relative Nachweishäufigkeit von MRSA in Schweinebeständen durch verschiedenartige Beprobungen der Tierumgebung



n = Anzahl der Bestände die mit dem jeweiligen Probenahmeverfahren untersucht wurden.

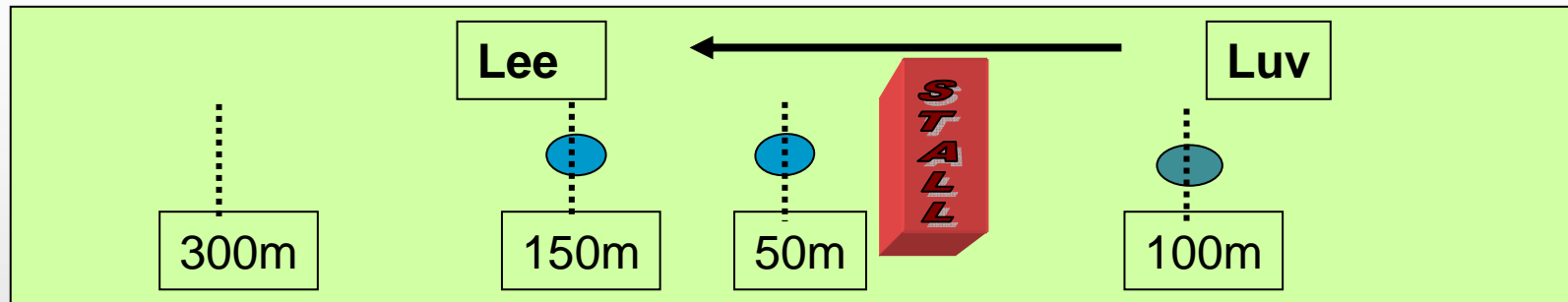
Relative Nachweishäufigkeit der Probenahme am Tier



n = Anzahl der Bestände die mit dem jeweiligen Probenahmeverfahren untersucht wurden.

- Der MRSA-Nachweis an fünf verschiedenen Lokalisationen beim Schwein und in 9 unterschiedlichen Umgebungsproben zeigt die weite Verbreitung und die vielfältigen Transmissionsmöglichkeiten von ST398 innerhalb von Schweinebeständen.
- Statistische Erhebungen ergaben (paarweiser Methodenvergleich nach McNemar), dass „gepoolte“ Nasentupfer (Probenahme am Tier) und Sockentupfer (Probenahme in der Tierumgebung) in Schweinebeständen die sensitivsten Probenahmeverfahren darstellten.
- Diese Ergebnisse deuten an, dass bisherige Prävalenzstudien anhand von Staubproben, die tatsächliche Prävalenz auf Bestandsebene wahrscheinlich unterschätzen.

Ergebnisse: Proben in der Umgebung von Schweineställen



Stall	300m	150m		50m		100m	
	ST	ST	LP	ST	LP	ST	LP
1	3/4	2/4	-	2/4	-	0/3	-
2	1/3	1/3	-	2/3	1	1/2	-
3	2/2	2/2	-	2/2	-	1/2	-
4	0/1	1/1	-	1/1	-	0/1	-
5	1/1	1/1	1	1/1	1	1/1	-
6	2/3	1/3	-	2/2	1		-

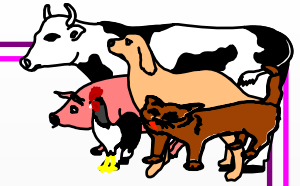
ST: Sockentupfer
LP: Luftprobe

- MRSA konnten in der nahen Umgebung von Schweineställen vereinzelt in geringen Konzentrationen in der Luft nachgewiesen werden.
- Die Sockentupferanalysen deuten eine Keimdeposition auch in weiteren Entfernungen zum Stall an.
- Der molekulargenetische Beleg dafür, dass die außen gefundenen Keime aus den Ställen emittierten, steht noch aus.

Schlussfolgerungen und Ausblick

- MRSA vom Sequenztyp ST398 haben sich in der Nutztierhaltung verbreitet. Welche Faktoren dazu beigetragen haben, ist derzeit noch unklar (hier besteht weiterer Forschungsbedarf).
- Potentielle Transmissionsquellen im Stall sind vielfältig. Der (häufige) direkte Kontakt mit dem Keim kann zur Kolonisierung bei Mensch und Tier führen. Die Bedeutung des Keims im luftgetragenen Stallstaub, ist in diesem Zusammenhang ungewiss.
- Es gibt Hinweise auf MRSA-Immissionen im nahen Umfeld von MRSA-positiven Ställen (Ergebnisbestätigung steht noch aus).
- IaMRSA ST398 kann Infektionen bei Mensch und Tier verursachen (sensible Stämme tun das auch).

- laMRSA unterscheiden sich von den nosokomialen Erregern (haMRSA) in Krankenhäusern. Eine Ausbreitung von la-MRSA im Gesundheitswesen wird derzeit nicht beobachtet.
- Veränderungen von Resistenz- und Virulenzeigenschaften bei laMRSA müssen in Betracht gezogen werden. Eine Beobachtung der Entwicklung von laMRSA erscheint daher notwendig.
- Tierärzte, Tierpfleger und Tierhalter bzw. Mitarbeiter in der Nutztierhaltung sollten nachdrücklich auf die Risiken einer MRSA-Kolonisierung hingewiesen werden.
- Präventionsmaßnahmen (Schwarz-Weiß-Prinzip, Handhygiene, Atemschutzmasken) scheinen die Kolonisierung von im Stall arbeitenden Menschen verhindern zu können (dies sollte gezielt untersucht werden).
- Aufgrund jüngster Presseveröffentlichungen erscheint eine Versachlichung des Themas „MRSA in Nutztierhaltungen“ dringend geboten.



**Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit!**