



Tier- assoziierte MRSA - Besiedlung und Infektion beim Menschen?

*„Eine Wissenschaft, die nicht so einfach ist,
dass man sie auf der Strasse
jedem erklären könnte, ist nicht wahr.“*

Max Planck

Christiane Cuny, Franziska Layer, Wolfgang Witte

Wir begehen in diesem Jahr das 50 jährige „Jubiläum“ des ersten Auftretens von MRSA

die damals gezogenen Schlussfolgerungen sind auch noch heute aktuell !

Editorial in

JAN. 14, 1961

TREATMENT OF SQUINT IN CHILDREN

BRITISH
MEDICAL JOURNAL 113

Zurückhaltender Einsatz neuer
Antibiotika, reserviert für schwere Infektionsverläufe
und damit eine kalkulierte Chemothérapie!



It would be a tragedy to lose such a valuable new drug by lack of forethought. There is a good case for restricting the use of celbenin in the same way as the prescribing of erythromycin was restricted. Indiscriminate use should be condemned, and this antibiotic should be reserved for serious infections for which sensitivity tests suggest its use, or in which a bactericidal effect is needed. It is also unquestionably the drug to use for severe acute infections, such as post-influenzal staphylococcal pneumonia, when treatment has to be started before laboratory studies can be completed. And, finally, if patients are found in hospital infected with or carrying celbenin-resistant *Staph. aureus*, they should be isolated both to protect other patients and to prevent the dissemination of yet another undesirable strain among the already too large collection of antibiotic-resistant staphylococci.

Verhindern der weiteren Ausbreitung:
Kontaktisolierung von betroffenen
Patienten!



Wir dürfen nicht vergessen: **„Die Bakterien haben das letzte Wort. Sie sind viel cleverer als wir,
ganz einfach, weil sie so viel mehr sind“**

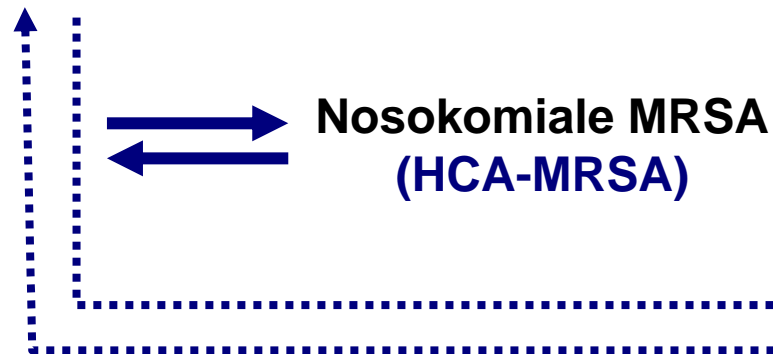
MRSA: Definition aufgrund der epidemiologischen Herkunft

„Wenn die Begriffe nicht klar sind, breitet sich Unordnung aus“ Konfuzius

MRSA bei Menschen:

MRSA im KH
Nosokomiale MRSA
(HA-MRSA)

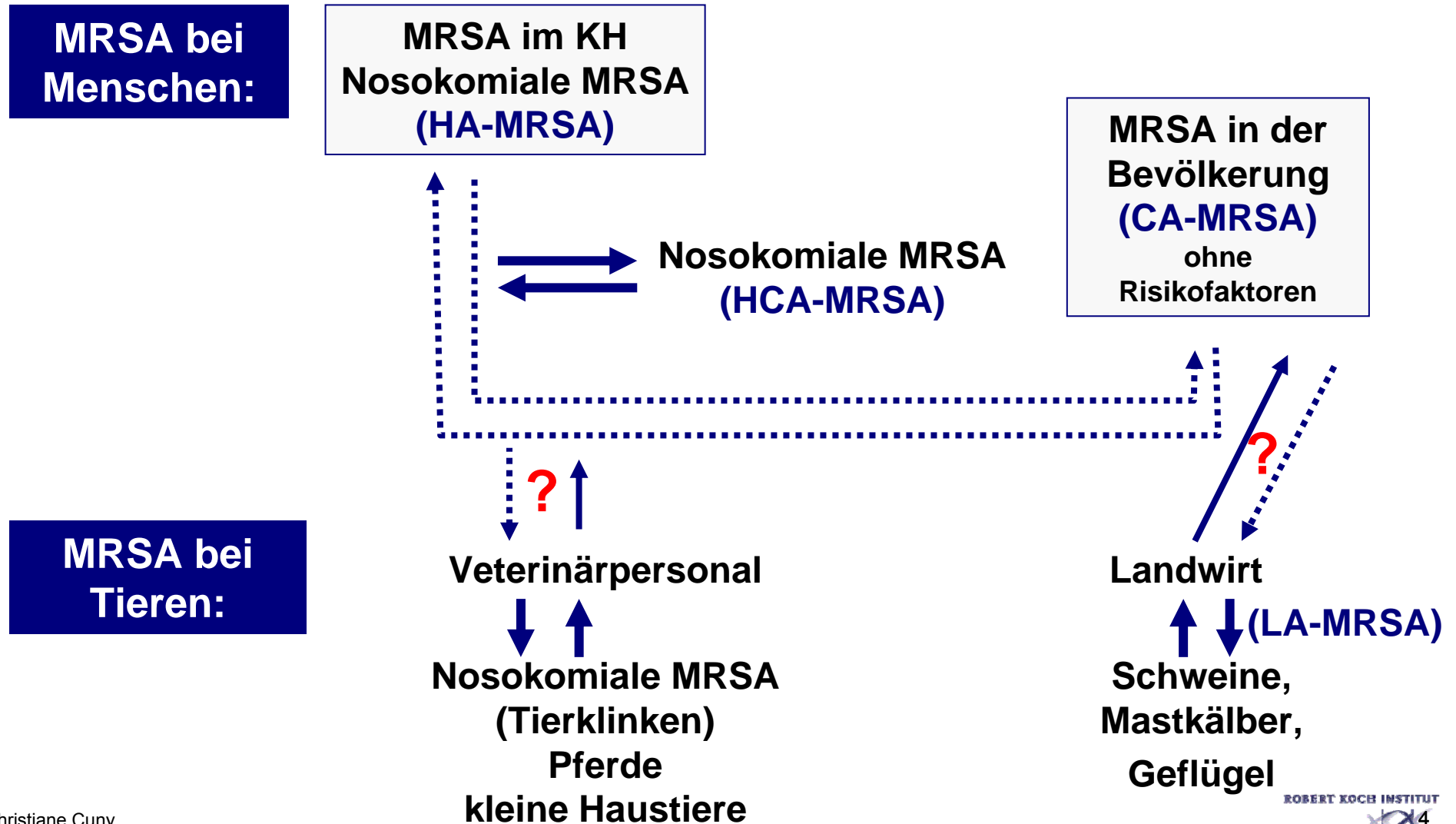
MRSA in der
Bevölkerung
(CA-MRSA)
ohne
Risikofaktoren



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

MRSA: Definition aufgrund der epidemiologischen Herkunft

„Wenn die Begriffe nicht klar sind, breitet sich Unordnung aus“ Konfuzius



Kompetenzen und interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Institutionen der Human- und der Veterinärmedizin zu LA-MRSA

Humanmedizin:

In welchem Maße kommen LA-MRSA als Besiedler und Infektionserreger beim Menschen an ?



Veterinärmedizin:

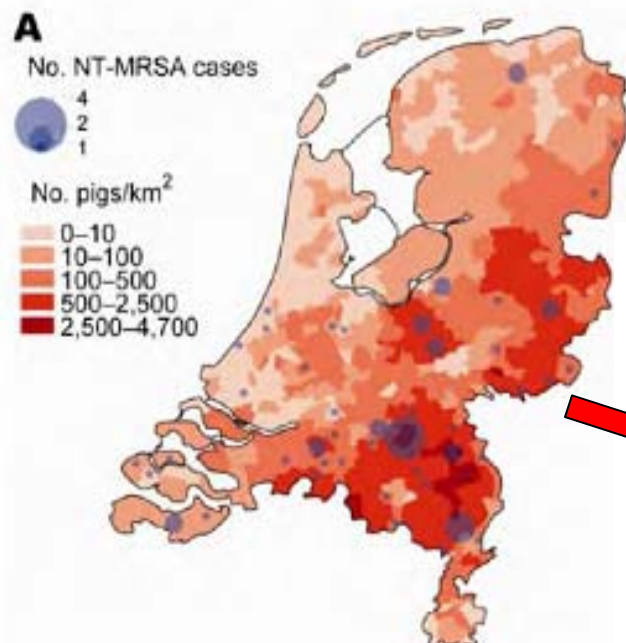
In welchem Ausmaß besteht die Exposition des Menschen (und anderer Tiere) gegenüber LA-MRSA ?





LA-MRSA CC398

kennt weder geografische Grenzen noch Speziesbarrieren



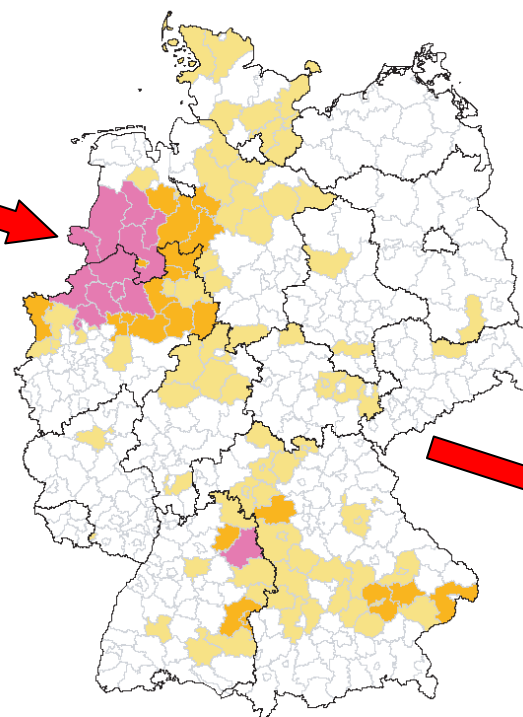
Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* of Animal Origin in Humans

(van Loo et al., Emerg. Infect. Dis. 2007; Dez.13(12):1834-9)

Livestock- associated Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* in Humans, Europe

(Witte,W., et al.. Emerg.Infect.Dis.2007;13:255 – 58

Van Cleef et al.. Emerg. Infect. Dis.2011, Vol. 17, No. 3, March 2011, in press)



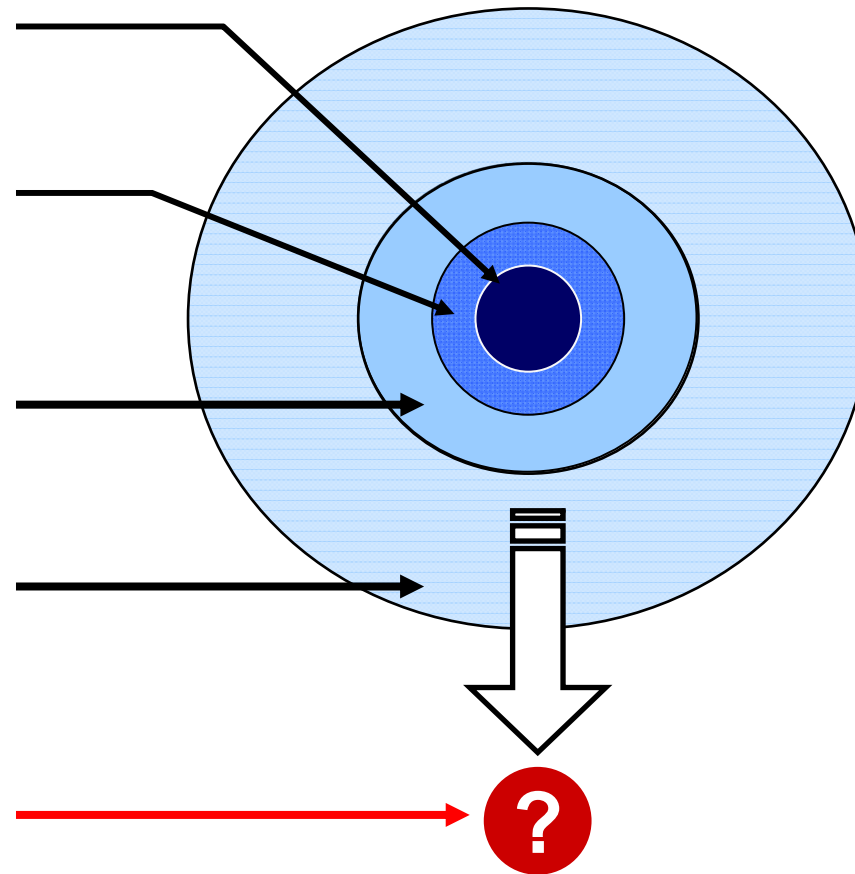
0 - 100 100 - 250 250 - 500 > 500



Mastschweine

Wichtige Fragen im Zusammenhang mit dem Auftreten von MRSA bei Tieren aus der Sicht der Humanmedizin

- Nasale Kolonisierung und Infektionen bei Tieren
- Nasale Kolonisierung / Infektion beim Menschen mit Exposition zu Tieren mit MRSA ?
- Nasale Kolonisierung / Infektion bei Familienmitgliedern von Menschen mit Exposition ?
- Nasale Kolonisierung / Infektionen bei Menschen in ländlichen Gebieten ?
- Krankenhausinfektionen mit MRSA von Tieren ?**



Methodisches Vorgehen

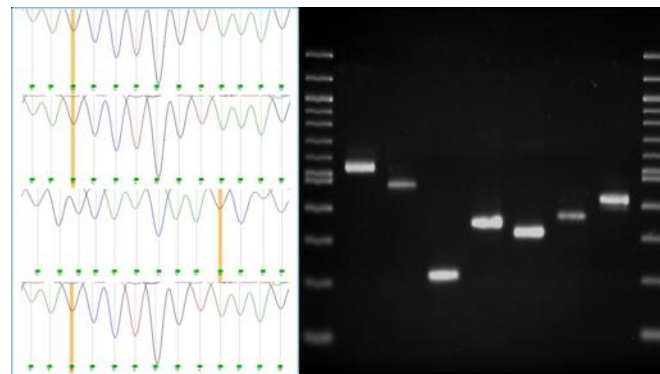
- **Selektive Anzuchtung von MRSA aus Infektionen und der nasalen Besiedlung unter Verwendung von („CHROMagar MRSA“)**



- **Resistenzphänotyp**
(MHK, Mikrodilution, OXA/SU-Röhrchentest)

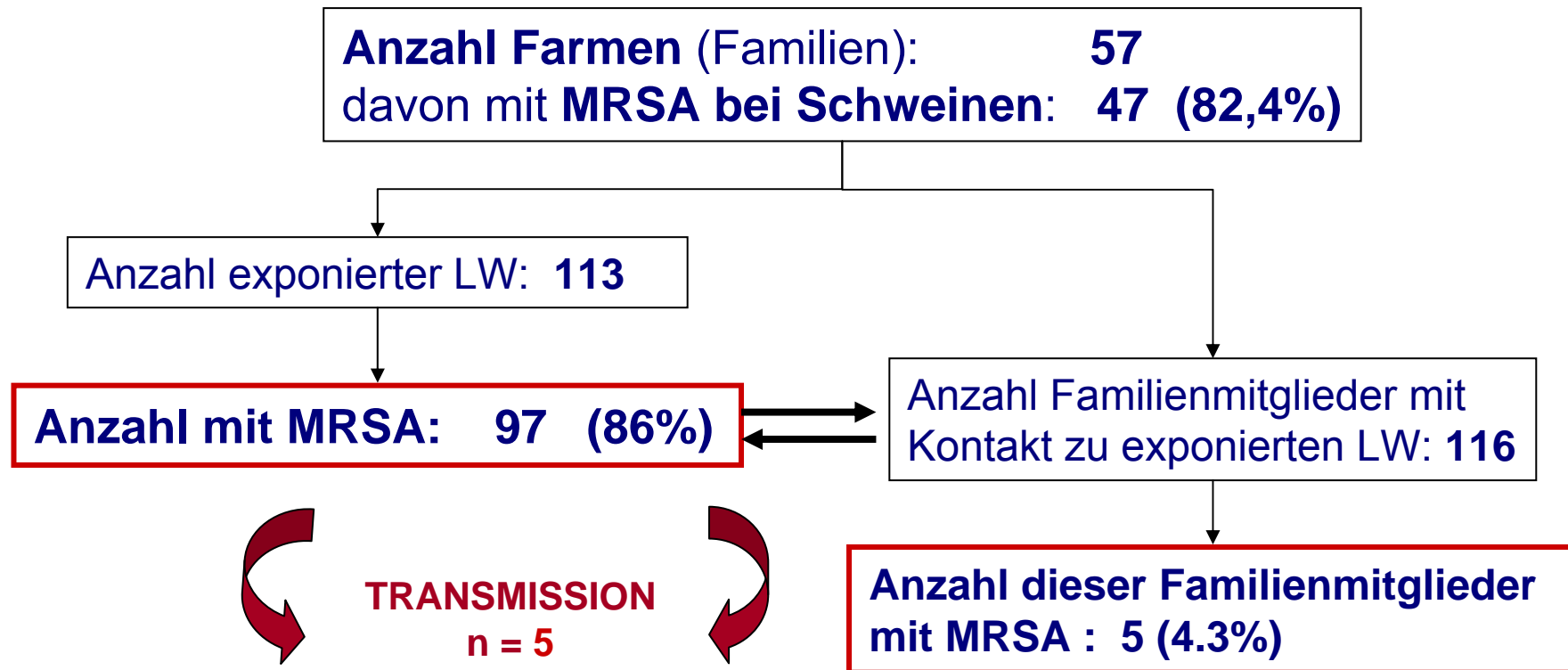


- **Molekulare Typisierung**
(*spa*, ggf. MLST, *SCCmec*)
- **Vergleich der Ergebnisse mit Daten zu MRSA vom Menschen**
(Datenbestand des NRZ für Staphylokokken, Deutschland)



Auftreten von MRSA CC398 bei Landwirten (LW) mit Exposition zu MRSA besiedelten Schweinen und deren Familienangehörigen

(Cuny et al., PLoSOne, 2009, Issue 8, e6800)



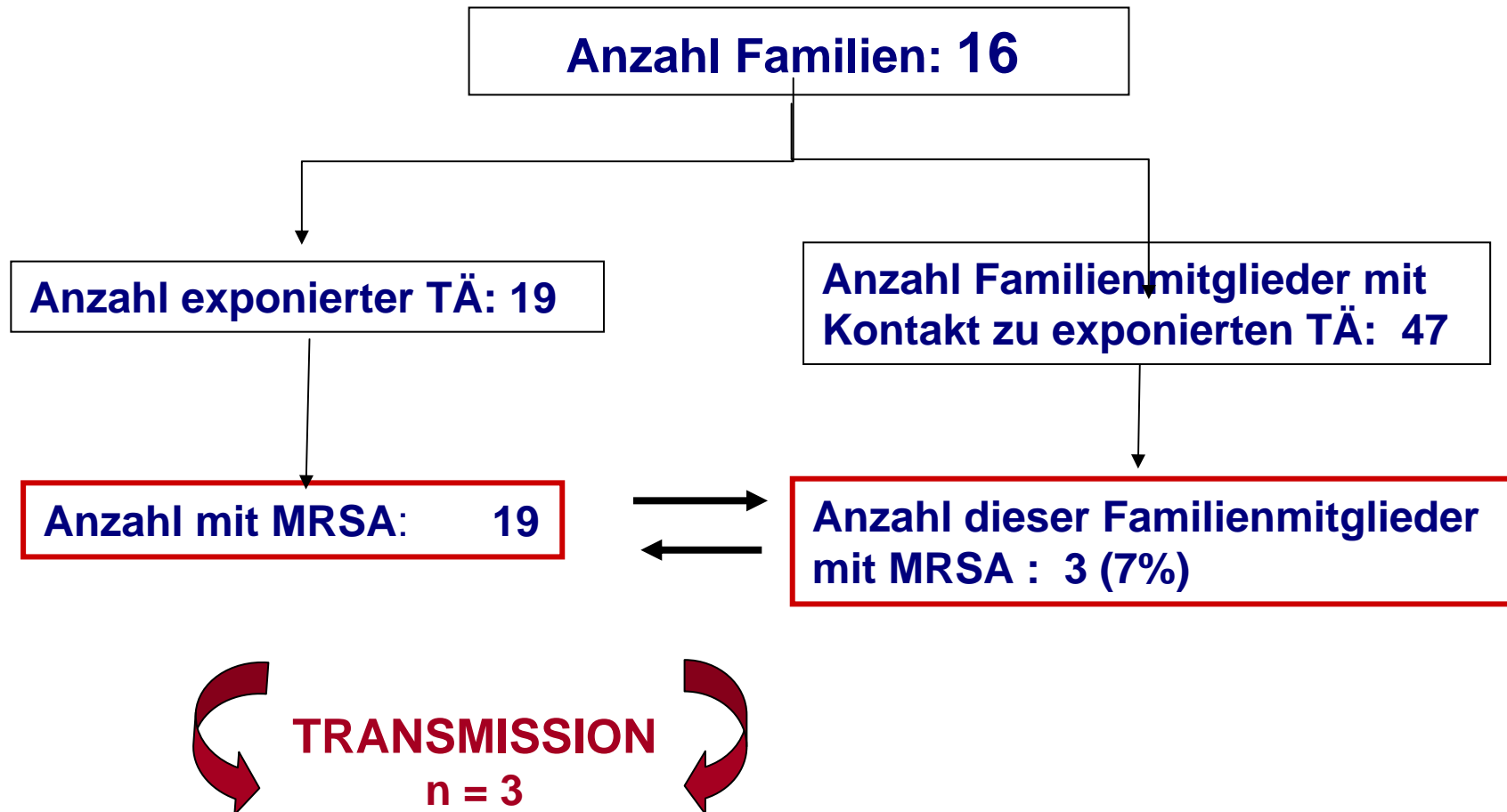
Multivariate Analyse:

Exponierte Menschen haben ein 138 fach erhöhtes Risiko, MRSA zu erwerben als nicht exponierte !

Die Antibiotikabehandlung bei diesen Menschen hat dabei keinen Einfluss auf die Kolonisation !



Auftreten von MRSA ST398 bei Tierärzten (TÄ) mit Exposition zu MRSA-positiven Schweinen und bei Familienangehörigen





Prevalence of Livestock-Associated MRSA in Communities with High Pig-Densities in The Netherlands

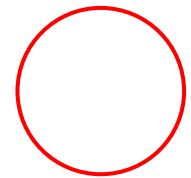
Brigitte A. van Cleef^{1,2,3,*}, Erwin J. M. Verkade^{4,6}, Mireille W. Wulf⁵, Anton G. Buiting⁶, Andreas Voss^{3,7,8}, Xander W. Huijsdens¹, Wilfrid van Pelt¹, Mick N. Mulders¹, Jan A. Kluytmans^{2,4}

1 Centre for Infectious Disease Control Netherlands, RIVM National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, **2** Department of Medical Microbiology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands, **3** EU-HEALTH Project PILGRIM of the 7th Framework Programme, Nijmegen, The Netherlands, **4** Laboratory for Microbiology and Infection Control, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands, **5** PAMM Laboratory of Medical Microbiology and Catharina Hospital Eindhoven, Veldhoven, The Netherlands, **6** Laboratory for Medical Microbiology and Immunology, St. Elisabeth Hospital, Tilburg, The Netherlands, **7** Department of Medical Microbiology and Infection Control, Canisius-Wilhelmina Hospital, Nijmegen, The Netherlands, **8** Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Auch eine etwas später in den Niederlanden durchgeführte Studie an Menschen im ländlichen Siedlungsgebiet kam zum Ergebnis, dass MRSA CC398 nur selten über den Bereich der Mastanlagen hinausgehend verbreitet wird.

(Van Cleef, et al. PLoSOne 2010;Feb 25; 5 (2): e9385)

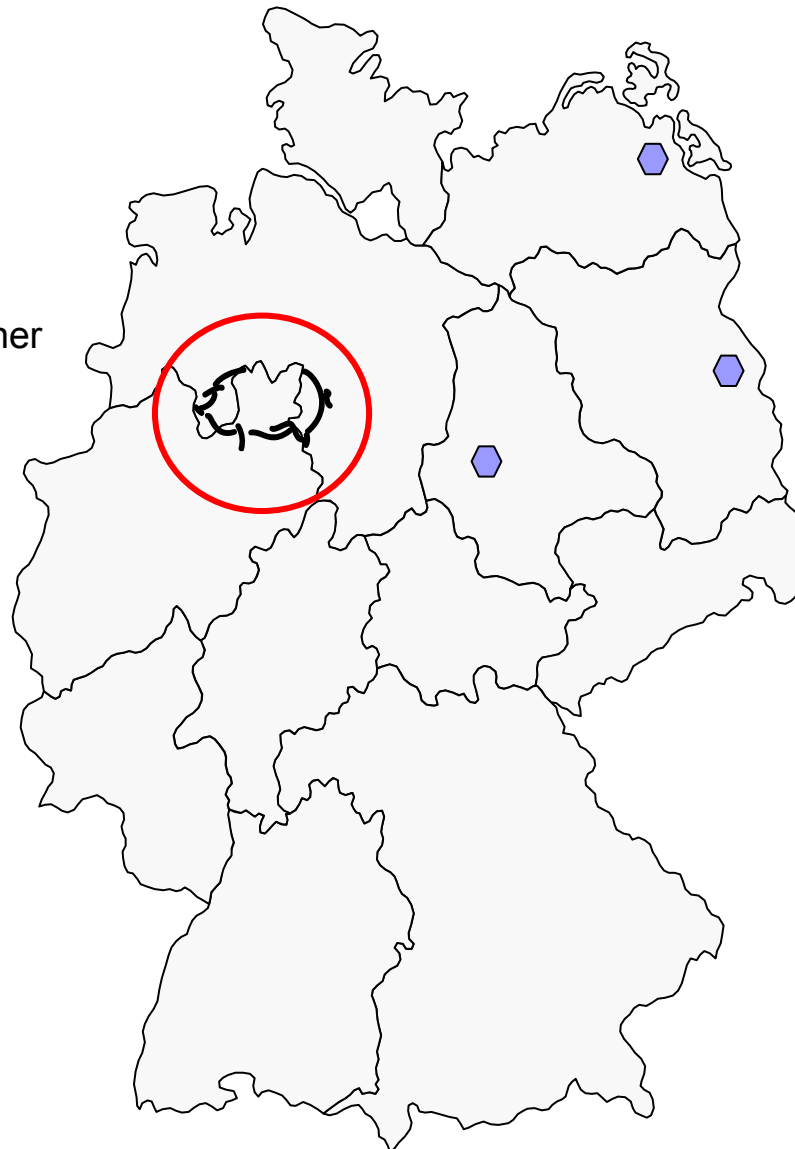
Verbreitung von MRSA CC398 im ländlichen Umfeld ?



Schüler und Altenheimbewohner
im „Schweinedreieck“



Erwachsene und Schüler
in Kleinstadt/ ländlicher Gegend
ohne Schweinemastbetriebe



Das Ergebnis:

Nasenabstriche von 462 Schüler (innen)
einer Sekundarschule in einer schweinedichten
ländlichen Gegend in NRW



205 *S. aureus*-Isolate

**3 MRSA CC398,
alle Kontakt zur Schweinemast!**

**Keine Verbreitung von MRSA über die Lebensgemeinschaften
hinausgehen im ländlichen Umfeld !**

Ergebnis: Altenheimstudie in NRW 2010



- „Seniorenhaus im Josefzentrum“
nasales Screening bei Bewohnern (n=36) sowie Personal (n=31)
 - **16 *S. aureus*- Isolate und**
 - **1 MRSA ST22 („Barnim-Epidemiestamm“)**

- „Marien-Altenheim“
nasales Screening bei Bewohnern (n=56) sowie Personal (n=44)
 - **15 *S. aureus*- Isolate und**
 - **3 MRSA ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“)**
 - **1 Nachweis MRSA CC398 bei einer Pflegerin**

Mitarbeit im Schweinemastbetrieb des Ehemanns





Die „Negativkontrolle“

- 107 *S. aureus*-Isolate aus Nasenabstrichen von 410 Blutspendern in einer Universitätsstadt in MV
 - keine MRSA
 - keine MSSA mit *spa*-Typen entspr. CC398

- 20 *S. aureus*-Isolate von 79 gesunden nasalen Probanden in einem Gebirgsdorf im Harz ohne Kontakt zur Landwirtschaft
 - keine MRSA/ MSSA entspr. CC398

- Keine Nachweise bei 16 Kleinanlagen sowie bei 24 Biohöfen von NEULAND e.V. mit Schweinehaltung
 - Keine MRSA bei den Tieren nachweisbar
 - 1 Nachweis für MRSA CC398 bei LW (Kontakt zur konventionellen Schweinemast)

**Kein Nachweis von MRSA CC398 als Besiedler
bei Probanden/ Bewohnern einer Gebirgsregion
ohne Kontakt zur (konventionellen) Landwirtschaft**

Wirtsspezifität von *Staphylococcus aureus*

Daten aus „alten Zeiten“ wie die phänotypische Charakterisierung (z.B. Lysotypie, Nachweis extrazellulärer Produkte) wiesen auf die Existenz von Ökovaren hin...

■ Mastitis und Euter-Besiedlung: Ökovar „bovis“

(Meyer, G., J. System. Bacteriol. 17 (1967) 387-89

Majek, V.R, Marsalek, E. Zbl. Bakt. A 217 (1971) 176-82)

nachträglich durchgeführte MLST: **ST091, ST126, ST151, ST464**

bisher **nicht beim Menschen** nachgewiesen !



■ Mastitis bei Schafen und Ziegen: Ökovar „ovis“

(Witte, W. et al. J. Epid. Hyg. 22 (1978) 177-83, Z. Allg. Mikrobiol. 17 (1977) 639-46)

nachträglich durchgeführte MLST: **ST522, ST 133**

bisher **nicht beim Menschen** nachgewiesen !

■ Dermatomyositis und Synovitis in Mastgeflügel: Ökovar „gallinae“

(Witte, W. et al., Z. Allg. Mikrobiol. 17 (1977) 639-646)

nachträglich durchgeführte MLST: **ST 385**

bisher **nicht bei Menschen** nachgewiesen !





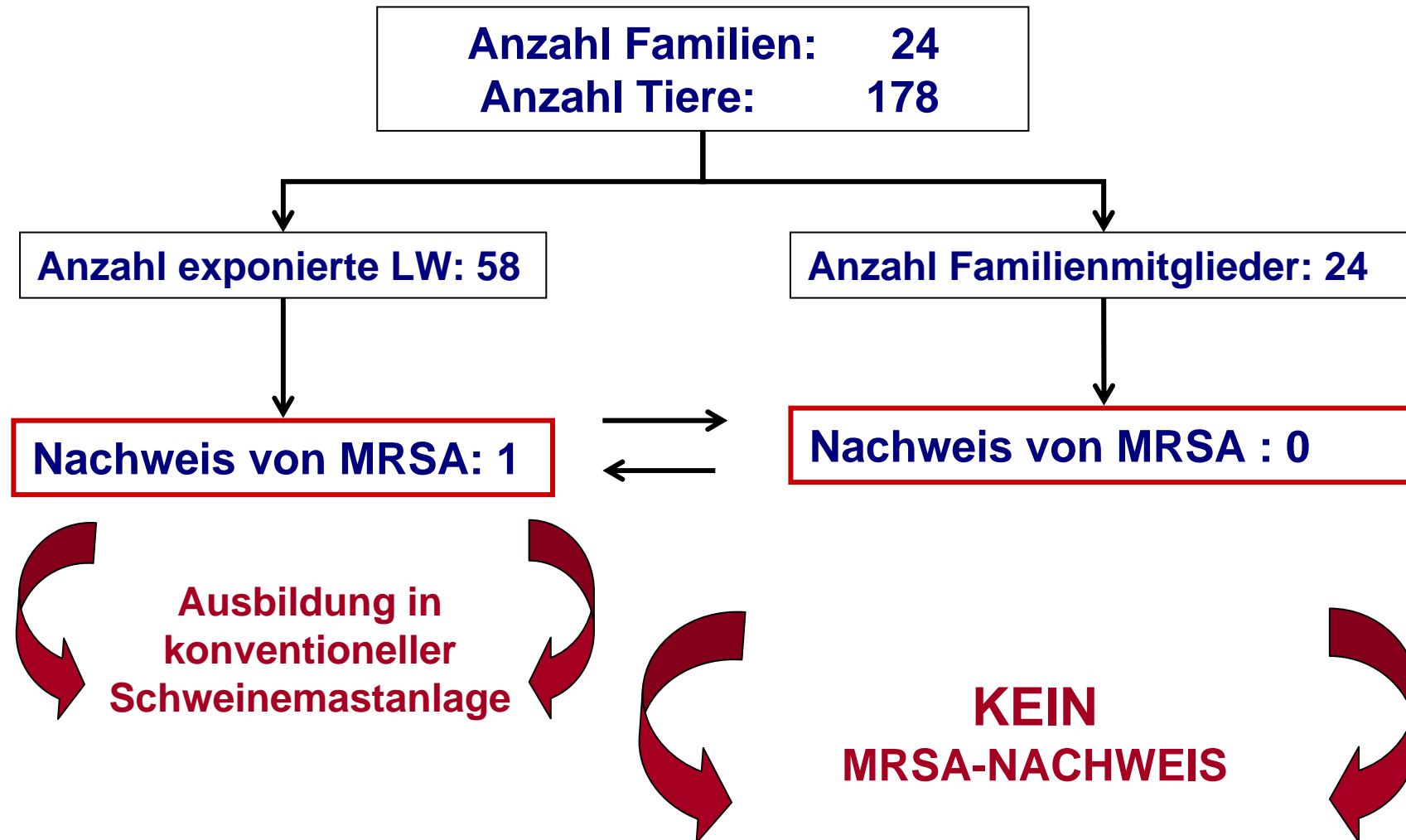
KEIN natürliches Ökovar für Schweine und Hunde

„...*S. aureus* ist sehr wahrscheinlich kein natürlicher
Besiedler von Schweinen und Hunden“

- Befunde von Hajek, Marsalek sowie aus der eigenen Arbeitsgruppe aus den **1960ziger-1970ziger** Jahren
- Punktprävalenzstudie zur Besiedlung anlässlich einer Hundeausstellung in Berlin 2009 (RKI,FG32)
→ **112 Hunde negativ**
→ 112 Haltern waren 13 mit *S. aureus* (für nasale Besiedlung übliche klonale Komplexe)
- Nasenabstriche von **119 Wildschweine** sowie **15 Jagdhunden**,
(aus Berlin-Grunewald, Nordharz, NRW)
→ lediglich **1 *S. aureus*-Isolat**
- Screening bei Schweinen und Hofhunden auf **40 Biohöfen**
→ **kein Nachweise** für MRSA/ *S. aureus*



Screening auf LA-MRSA bei Landwirtfamilien sowie deren Schweinen mit alternativen Haltungsformen





Resistenzphänotypen von MRSA CC398 bei Menschen und Schweinen (09/2007 – 12/2008)

Resistenzphänotypen	Anzahl der Isolate	
PEN, OXA, OTE, ERY, CLI	276	30%
PEN, OXA, OTE	163	18%
PEN, OXA, OTE, SXT	110	12%
PEN, OXA, OTE, SXT, GEN	110	12%
PEN, OXA, OTE, ERY, CLI, SXT	105	11%
PEN, OXA, OTE, SXT, GEN, ERY, CLI	96	10.4%
PEN, OXA, OTE, ERY, CLI, GEN	15	1.6%
PEN, OXA, OTE, CIP	14	1.5%
PEN, OXA, OTE, ERY, CLI, CIP	8	0.9%
PEN, OXA, OTE, GEN	7	0.8%
PEN, OXA, OTE, CIP, MFL	7	0.8%
PEN, OXA, OTE, ERY, CLI, SXT, CIP, MFL	7	0.8%
PEN, OXA, OTE, CLI, CIP	3	0.3%
Total:	921	

4.3 % der Isolate resistent gegen Fluorochinolone

CIP = Ciprofloxacin, CLI = Clindamycin, ERY = Erythromycin, GEN = Gentamicin,
MFL = Moxifloxacin, OTE = Oxytetracycline, OXA = Oxacillin, SXT = Cotrimoxazole

MRSA CC398 as community MRSA



LA-MRSA

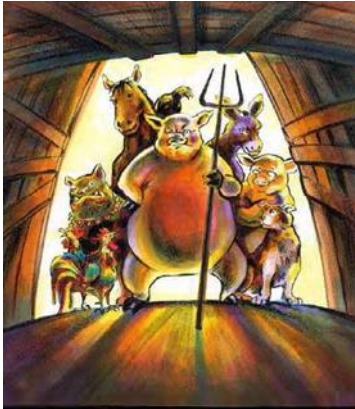


CA-MRSA

Clinical origin and typing characteristics of MRSA from community associated infections

Clinical origin	ST 8 („USA 300“)				ST80				ST398			
	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010
Abscesses (skin, soft-tissue)	18	32	15	18	19	27	12	11	2	2	4	5
Furuncle, withlow		6	1	4		1	3	2				1
Wound infection	1		15	5	2		6	8	6	1	9	10
Folliculitis				1			1					
Phlegmon			1	1							2	1
Pneumonia			2		2	1		1			1	2
Septicemia			1		1		1				1	
Sum:	19	38	35	29	24	29	23	22	8	3	10	18
sum	121 = 46,9%				98 = 38%				39 = 15%			

Livestock-assoziierte MRSA *versus* PVL- positive Community-assoziierte MRSA?



LA-MRSA



CA-MRSA



MRSA CC398 verursacht die gleichen Krankheitsbilder bei Haut-Weichgewebeeinfektionen wie PVL-positive CA-MRSA

~ 3.200.000 Schweine in Deutschland
mit MRSA ST398 besiedelt



~ 45.000 MRSA Infektionen
in Krankenhäusern



● caMRSA (ohne Risikofaktoren
bezügl. KH-Aufenthalten)



The EFSA Journal (2009) 993, 1-73

Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) in animals and foods¹

Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards

(Question No EFSA-Q-2008-300)

Adopted on 5 March 2009

Anfrage nach Vorstellung der Ergebnisse
anlässlich Expertenkonferenz EU-USA zu
Antibiotikaeinsatz bei Fleisch liefernden
Nutztieren im Mai 2010

Erweiterung der Empfehlung des RKI für ein Screening auf MRSA bei Aufnahme in Krankenhäuser

(Epi.Bull.2008; Nr.42, S.363)

Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweinemast) haben

Ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Kolonisation im Sinne der „Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ besteht bei:

1. Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese
2. Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz
3. Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten
4. Patienten, die (beruflich) direkten Kontakt zu Tieren in der landwirtschaftlichen Tiermast (Schweine) haben
5. Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. bei Unterbringung im selben Zimmer)
6. Patienten mit zwei oder mehr der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - ▶ chronische Pflegebedürftigkeit,
 - ▶ Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten,
 - ▶ liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde),
 - ▶ Dialysepflichtigkeit,
 - ▶ Hautulcus, Gangrän, chronische Wunden, tiefe Weichteilinfektionen,
 - ▶ Brandverletzungen.

Ein mikrobiologisches Screening umfasst in der Regel

- ▶ Abstriche der Nasenvorhöfe (rechts/links) und des Rachens und ggf.
- ▶ Abstriche von vorhandenen Wunden (einschließlich ekzematöse Hautareale, Ulcera).

Tab. 1: Präzisierung der „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“ hinsichtlich den Risikopopulationen für die Kolonisation mit MRSA (KRINKO und RKI, 2008)



Quo vadis?

LA-MRSA ST398 lernt dazu



3.2 Mill. asympt.
Besiedlungen



Besiedlung bei 86% der
Exponierten



4,3% bei Nicht-
Exponierten



Kolonisation bei weiteren
Masttieren

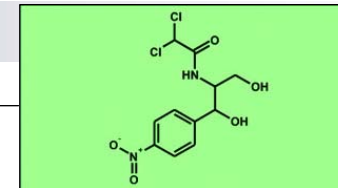
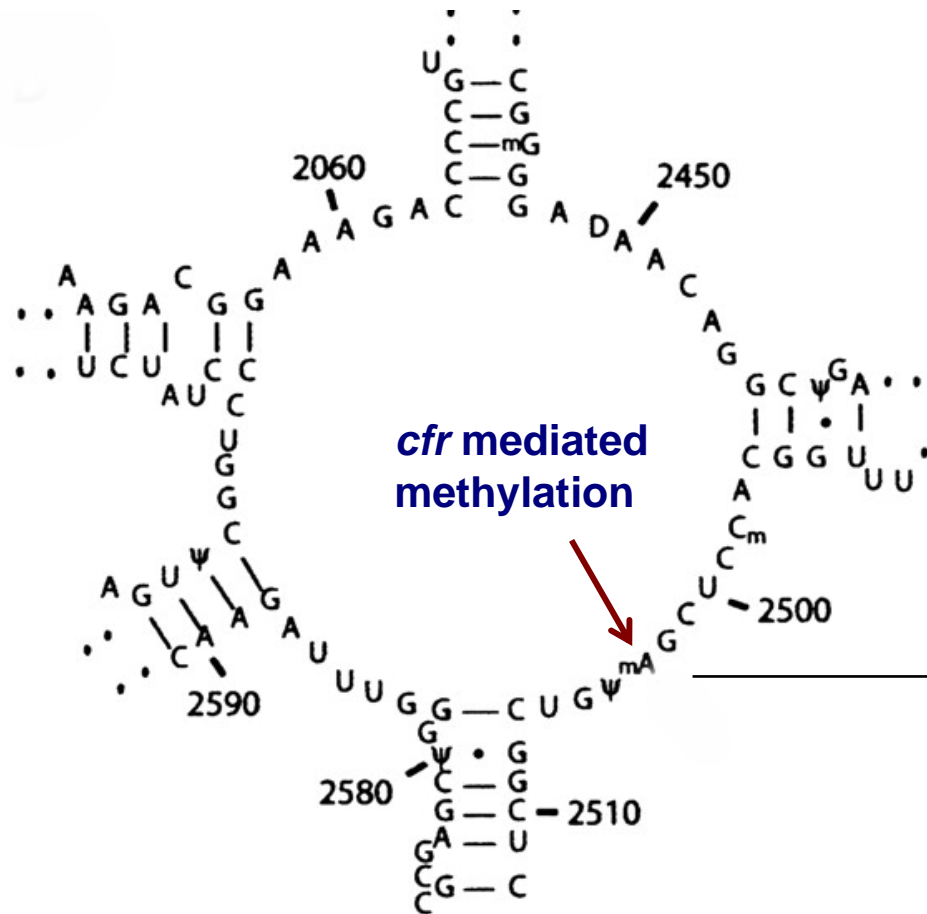
↓ **Pathopotenzen !!!**

- 1,8 % aller in D aufgetretenen KH-Infektionen mit MRSA
- Mehrere bekannte **Todesfälle**, dabei 1 **Beatmungspneumonie** und 1 **Sepsis** ohne Tierkontakt
- **Cluster von Infektionen/Besiedlungen** in einem **Krankenhaus** in den NL
 - 1 Patient mit infiziertem diabetischen *Ulcus cruris*
 - 4 behandelte Patienten mit Besiedlung zur gleichen Zeit (Wulf et al. 2008; Eurosurveillance 13 (9))

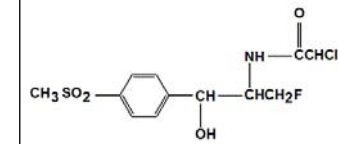
↓ **LA-MRSA ST398 „lernt dazu“**

- Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) bereits für Isolate aus China nachgewiesen (Yu et al., Clin. Microbiol. Infect.2008; 14: 3181-4)
- **Isolate** (10-02048; t034) aus rezidivierender Furunkulose mit **lukS-lukF PV** für **MSSA CC398** (11-00078; t011)
- Nachweis von **cfr- Gen** pos. Isolate in 2007 **bei Schweinen** für **MRSA CC398 u. MSSA ST9** (Kehrenberg et al., 2009, 53: 779-781)
- **2010: Isolat** (10-01458; t011) mit PEN; OXA, GEN, ERY, CLI, TET, **LNZ**, OXA/SU) mit **cfr-Gen** Nachweis → Gehirnblutung, schwere Beatmungspneumonie bei 1 Landwirt mit Schweinemast

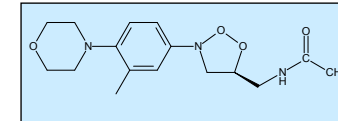
Angriffsort der durch das übertragbare *cfr*-Gen kodierten Methylase und breite Kreuzresistenz gegen Antibiotikaklassen bei Staphylokokken



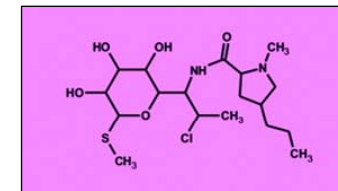
Chloramphenicol



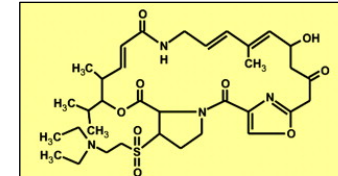
Florfenicol



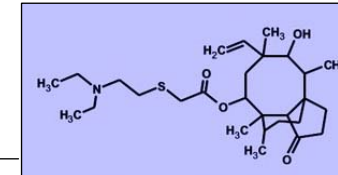
Linezolid



Clindamycin



Dalbapristin



Tiamulin

Veterinär-
medizin

Human-
medizin

Human-
medizin

Human-
medizin

Veterinär-
medizin

Ausblick: MRSA bei Geflügel...

- Nachweis von LA-MRSA CC398 im Auftauwasser von Mastgeflügel in **Direktkultur**

125 Proben

46 MRSA

16 MSSA



MRSA



E.coli mit ESBL

- Untersuchung zur Besiedlung in Familien sowie beim Personal in Großküchen nach der Verarbeitung
→ kommt es zu einer Besiedlung???

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Soweit muss es sicher nicht kommen !

Dank an:

W. Witte,
F. Layer,
U. Nübel,
B. Strommenger,
MTAs FG13,
D. Eitze,
R. Nathaus,
Neuland e.V.,
Altenheim, Borken

