

# MRSA in der Lebensmittelkette – Wie groß ist das Verbraucherrisiko?

**Alexandra Fetsch**

**& B.-A. Tenhagen, A. Käsbohrer, J. Bräunig, B. Appel**

Nationales Referenzlabor für Koagulase positive Staphylokokken

Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz

Abteilung Biologische Sicherheit

# Inhalt – was erwartet Sie?

---

- I. MRSA beim Nutztier – wie alles begann
- II. Methodische Aspekte
- III. Mikrobiologische Risikoabschätzung
- IV. Ausblick



# MRSA beim Schwein – Der Stein kam ins Rollen...

---

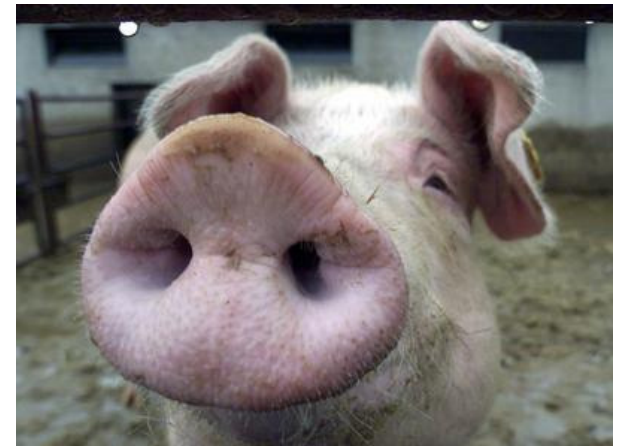
Hohe Prävalenz von MRSA bei Landwirten in NL und F

Häufung von Besiedlungen in einer Landwirtschaftsfamilie in NL

→ Untersuchungen im Umfeld der Familie

→ Nachweis des Erregers

– in der Nase klinisch unauffälliger Schweine



→ Einleitung umfangreicher Untersuchungen an Schlachtschweinen

# Gehäufte Nachweise von MRSA bei Schweinen

---

Untersuchung von 540 Schweinen aus 54 Schlachtchargen:

- 45 / 54 (81%) Schlachtchargen positiv
- 41 % der Tiere waren positiv
- Alle nachgewiesenen Isolate waren genetisch verwandt
- Nachweis des MLST - Typs ST 398



De Neeling *et al.*, 2007

→ Der Typ MRSA ST398 wurde in der Vergangenheit in NL selten beim Menschen nachgewiesen

# MRSA - Molekulartypisierung

## → **SCCmec** typing:

Multiplex PCR  
ref. Zhang *et al.* (2005)

## → **Spa** typing:

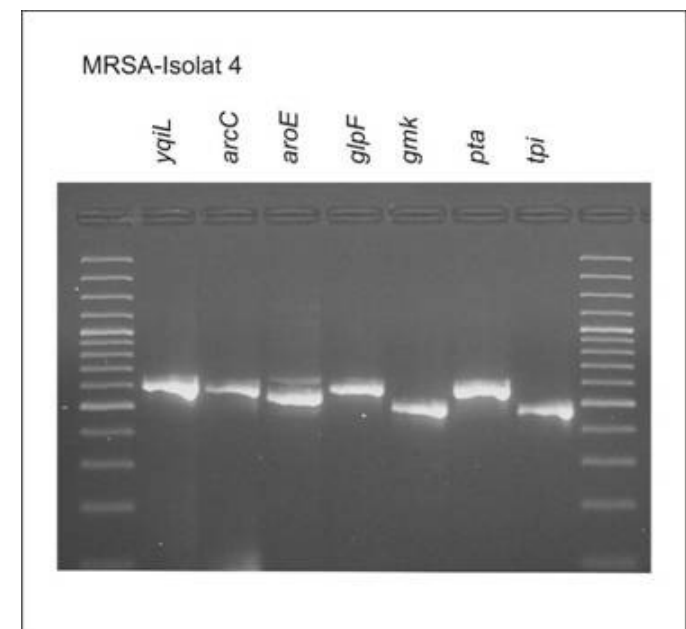
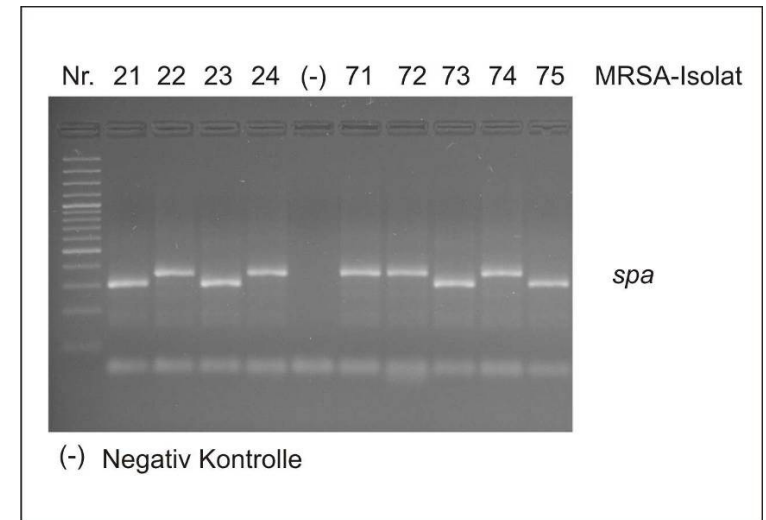
Single-round PCR  
ref. Shopsisin *et al.* (1999)

## → **MLST** typing:

7 loci ((*yqiL*, *arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*,  
*pta*, *tpi*) ref. Enright *et al.* (2000)

## → **PFGE**:

harmonised approach  
ref. Murchan *et al.* (2003)



## Molekulare Typisierung

- als Tool zur Prüfung epidemiologischer Zusammenhänge
- nicht zum Selbstzweck:
  - gehören Isolate verschiedener Herkunftte derselben klonalen Linie an ?
  - oder werden in Subgruppen unterschiedliche Typen mit möglicherweise unterschiedlichen Resistenzmustern/ Charakteristika nachgewiesen ?

## MRSA – Offene Fragen

- Übertragung zwischen verschiedenen Tierarten in der Primärproduktion
- Übertragung von kolonisierten Tieren auf das Lebensmittel im Rahmen der Lebensmittelgewinnung (Schlachtung, Milchgewinnung)
- Eintrag in die Lebensmittelkette aus potentiellen anderen Quellen
- mögliche Selektion spezifischer MRSA durch die Prozessschritte in der Lebensmittelbe- und -verarbeitung
- Verwandtschaft der von Tieren und Lebensmitteln isolierten MRSA mit Stämmen, die von Menschen isoliert werden

# Gefahrenidentifikation – *Staphylococcus aureus*

---

Krankheitserreger beim Menschen

Lebensmittelvergiftungen (z.B. hitzestabile Enterotoxine)

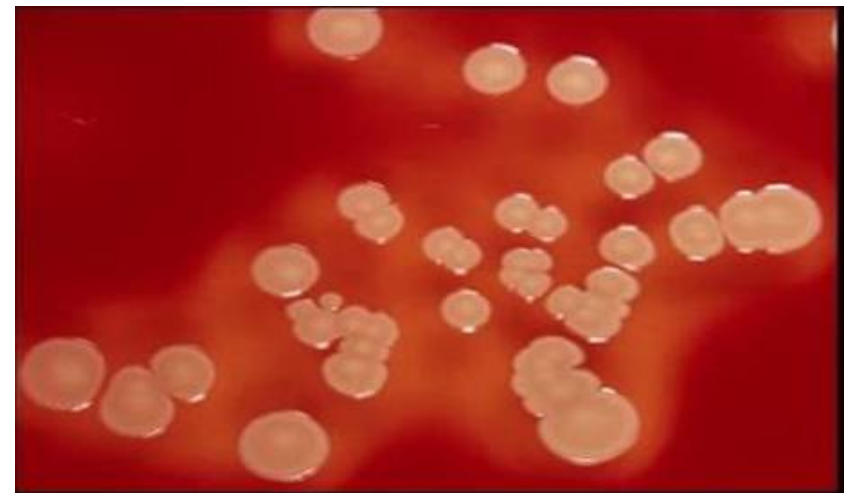
Tierkrankheiten (z.B. Mastitis)

katalasepositive Kokken

fakultativ anaerob

vergleichsweise unempfindlich  
gegen Umwelteinflüsse

weit verbreitet



➔ **Besiedlung der Haut und der Schleimhäute des Oropharynx  
bei Mensch und Tier**

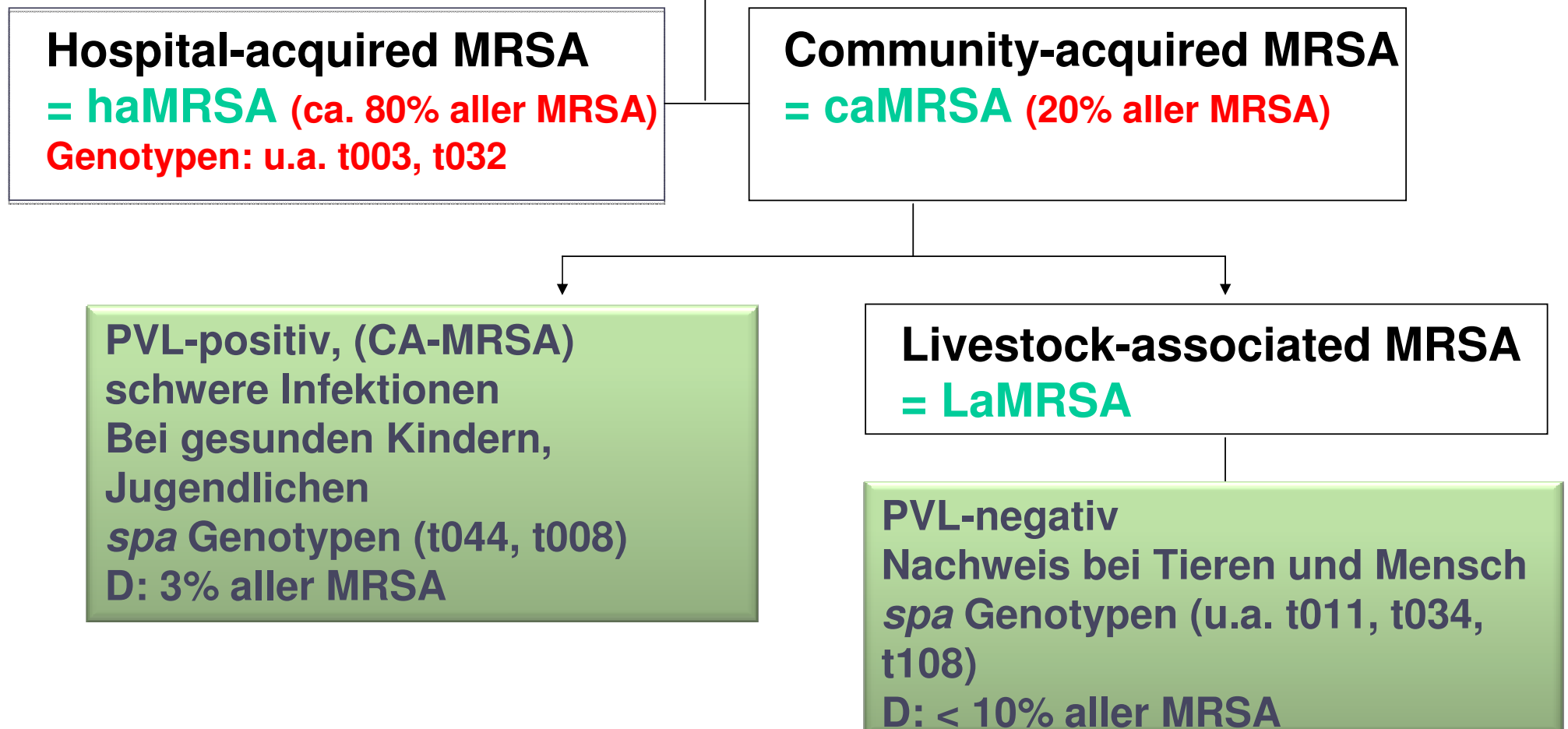


# Gefahrenidentifikation – MRSA

---

- Resistenz gegen beta-Laktam-Antibiotika
  - Aufnahme einer mobilen Genkassette in die chromosomale DNA von *S. aureus* („*Staphylococcus cassette chromosome mec*“ (**SCCmec**))
  - Genkassette enthält *mecA* Gen
  - *mecA* codiert für zusätzliches Penicillinbindepotein (PBP2a)
  - an PBPs binden normalerweise alle beta-Laktam-AB und zerstören so die Weiterbildung des Peptidoglycan der Zellwand
  - PBP2a hat erniedrigte Affinität zu Penicillinen und übernimmt bei hohen Penicillin-Konzentrationen die Funktion der anderen PBPs
  
- Zusätzlich oft Multiresistenzen durch Aufnahme weiterer Resistenzgene (z.B. Tetrazyklin, Gentamicin, Erythromycin, Clindamycin...)

## MRSA ist nicht gleich MRSA



## MRSA-Infektionen:

- Infektionen im Krankenhaus
- bis zu 20-fach höhere Sterblichkeit



- Eingeschränkte Therapiemöglichkeit

Becker et al. 2005  
Antimicrob Agents  
Chemotherapie

- 5-12 d verlängerte Liegedauer

Cosgrove et al. 2003 Clin Infect Dis

- Mehrkosten von MRSA (6 – 20.000 €/ Patient)

Wernitz et al. 2005 Clin Microbiol Infect  
Diller et al. 2008. J Hyg. Environ Med

- USA 2005: 72.850 – 104.000 invasive Infektionen /Jahr

Klevens et al. 2007. JAMA

- Meldepflicht bereits in UK, DK, IE, S, NL

**Krank im  
Krankenhaus**  
Resistente Erreger – eine schleichende Gefahr  
für Mensch und Gesundheitssysteme

Allianz-Report 2007

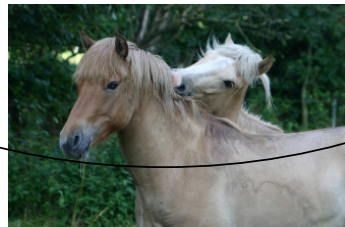
# MRSA bei Tieren: 2 Problemkreise

## „Nosokomiale Problematik“

MRSA in Tierkliniken

Überwiegend humane  
Stämme

Pferde und Kleintierkliniken



ST 398 bei  
„Hobbytieren“



## „Nutztierproblematik“

MRSA in  
Nutztierpopulationen

Überwiegend 1 Typ

Kaum klinische  
Symptomatik

## Charakteristika

- Non-typeable by Smal-PFGE
- SCC $mec$ : mainly V and III, IV (nach Zhang et al.)
- Spa types: t011, t034, t108, t567 und assoziierte
  
- weitere Resistenzen: Tetracycline, Erythromycin, Clindamycin, Kanamycin, Gentamicin
  
- negativ für viele Virulenzfaktoren: - Leukotoxine (PVL toxin gene *lukPV*)
  - Exfoliatine
  - SAG (TSST-1, Enterotoxine)
  
- überwindet Speziesschranken
- hervorragender Besiedler
  
- einzelne Isolate mit deutlich erweitertem Resistenzspektrum (z.B. crf-Gen)
- vereinzelt Nachweise im Zusammenhang mit klinischen Erkrankungen

# MRSA-Nachweise bei Nutztieren

---

- Sporadisch – seit Jahrzehnten beim Rind (*S. aureus* als bedeutender Mastitiserreger)
- Mit hoher Prävalenz:
  - Seit 2004: beim Schwein
  - Seit 2007: beim Mastkalb
  - Seit 2007: bei Pferden
  - Seit 2008: bei Milchkühen
- Überwiegend MLST Typ ST398
- Andere MLST-Typen kommen vereinzelt vor
- Nachweis ist in der Regel nicht mit Erkrankung verbunden
- Deutliche Hinweise auf eine Beziehung zu Betriebsmanagement
  - Tierhandel
  - Arzneimittelanwendung

# MRSA im Schlachtprozess

---

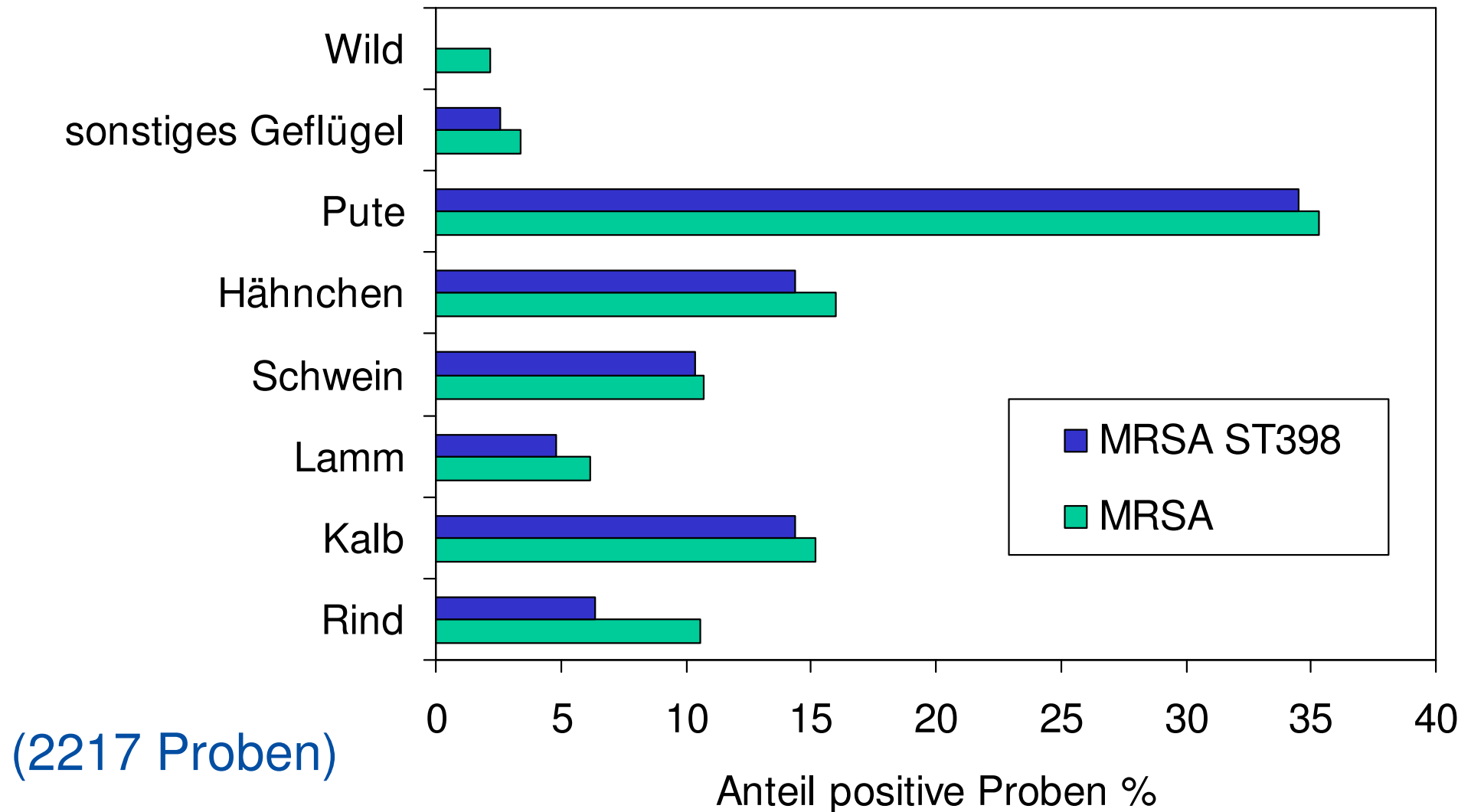
## *Staphylococcus aureus*

- Verschleppung im Rahmen des Schlachtprozesses
- Nachweis im Verarbeitungsbetrieb
- hohe Tenazität auf Oberflächen
- Gefahr der Biofilmbildung



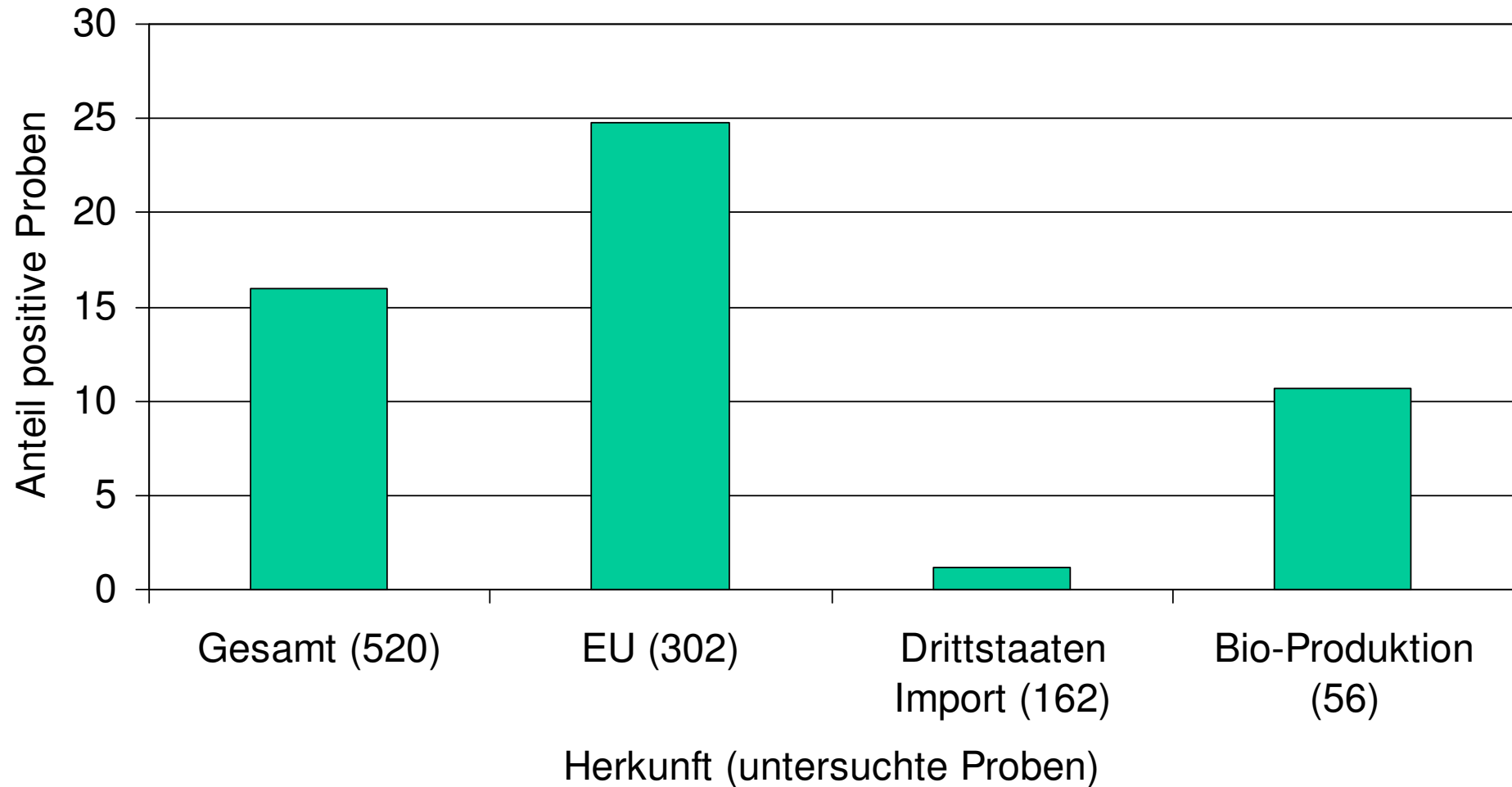
Übertragbarkeit der Ergebnisse auf MRSA ???

# MRSA in Fleisch im Einzelhandel (de Boer et al. 2009, NL)





# MRSA in Hähnchenfleisch (de Boer et al. 2008)



# MRSA im Lebensmittel, DE

---

## Vorkommen

Dem BfR liegen Isolate aus folgenden Lebensmitteln vor

- Hähnchenfleisch
- Putenfleisch
- Schweinefleisch

## Typisierungsergebnisse

- überwiegend *spa*-Typen die dem MLST-Typ ST398 zuzuordnen sind
- sinnvolle Prävalenzschätzungen erst nach Durchführung des Zoonosen-Stichprobenplans 2009 möglich

# Zusammenfassung Lebensmittel

---

- MRSA sind in von Tieren stammenden LM nachweisbar
- Die Keimkonzentration im Lebensmittel ist nach derzeitigem Kenntnisstand gering
- Nachweis überwiegend von ST398
- Andere MLST-Typen kommen vereinzelt vor

# Unterschiedliche Herkunft – unterschiedliche MRSA?

---

## Zuchtschweine:

Spa types: **t011**, **t034**, **t108** (t1250, t1451, t1430, t2445, t2510)

## Schlachtschweine:

Spa types: **t011**, **t034** (t108, t1451, t2576)

## Milchkühe/ Tankmilch:

Spa types: **t011**

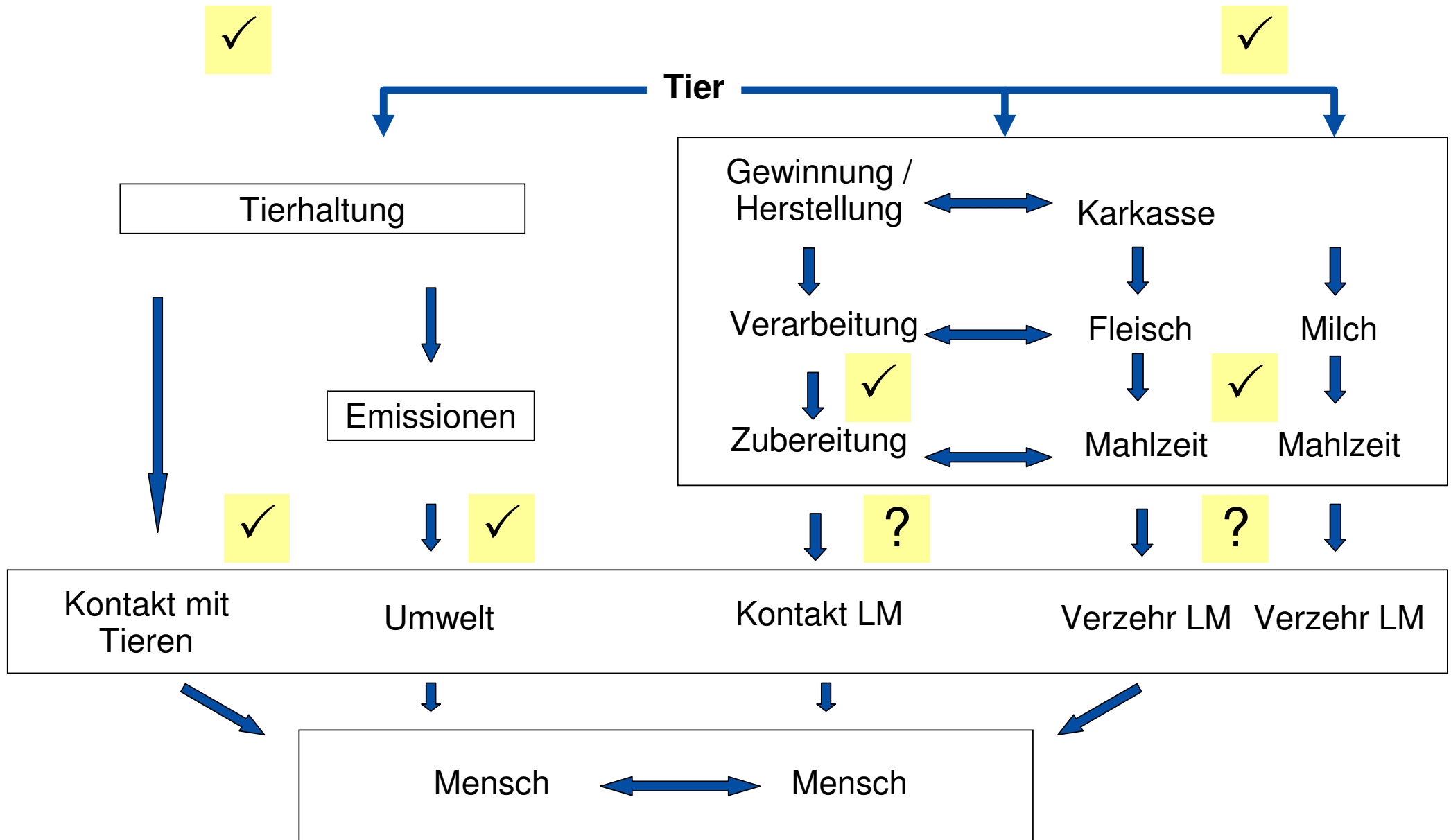
## Lebensmittel:

Spa types: **t011**, **t034** (t985, t1430, t1451)



Überwiegend, aber nicht ausschließlich mit **ST398** assoziierte Stämme

# Expositionspfade für den Menschen



# Bewertung der Expositionswege - Kontakt

---

→ Bisher nachgewiesen: direkter Kontakt mit Schweinen

Ausmaß der Exposition wird bestimmt durch

→ Intensität des Kontakts (z.B. Zuchtschweine, Kälber)

→ Anzahl Ausscheider und Ausmaß der Ausscheidung

→ **Besonders gefährdete Personengruppen: Landwirte, Tierärzte, Schlachthofpersonal**

Probleme:

→ große Anzahl von Ausscheidern (Schweinen)

→ Klassische Schutzmaßnahmen schützen nicht generell

→ Eintrag in andere Bevölkerungsgruppen, Krankenhäuser und Betreuungseinrichtungen

# Bewertung der Expositionswege - Lebensmittel

---

Über Verzehr und Kontakt möglich, aber

- Konzentration im Lebensmittel gering
- Infektionsdosis bzw. Dosis für Besiedelung nicht bekannt
- *S.aureus* ist in der Lage Haut und Hautwunden zu kolonisieren

Bedeutung wird derzeit als **gering** eingeschätzt

Probleme:

**breite Bevölkerungsschichten können exponiert sein / werden**

Es werden auch Fälle von Infektionen mit ST 398 berichtet, bei denen kein Tierkontakt als Infektionsquelle ermittelt werden konnte

# Bewertung der Expositionswege – Mensch zu Mensch

---

Durch erhöhte Prävalenz der Besiedlung steigt auch das Risiko der Exposition anderer Personen

→ Familienangehörige

→ Krankenhäuser etc.

Die Besiedelung mit MRSA führt zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine Infektion (Faktor 5 – 21)

ST 398 scheint geringere Tendenz zur Ausbreitung in Kliniken zu haben als andere MRSA-Stämme

Es gibt aber auch Berichte über eine Weiterverbreitung in Kliniken



# MRSA – eine vorläufige Risikoabschätzung

---

MRSA hat ein zoonotisches Potential

Exposition des Menschen in Deutschland **über verschiedene Wege und Tierarten** ist nicht auszuschließen

**Besonders gefährdete Personengruppen: Landwirte, Tierärzte**

Die Bedeutung der verschiedenen Wege und Tierarten kann derzeit nicht quantitativ bewertet werden

Eine weite Verbreitung und Ausbreitung des Erregers ist zu befürchten

Eine erhöhte Exposition (auch über Menschen) ist nicht auszuschließen

# Bisherige Aktivitäten BfR

---

Pilotstudie MRSA bei Schlachtschweinen mit NRW und NI  
EU-Zuchtschweine-Studie (Entsch. 2008/55/EG)

Freiwilliges nat. Zoonosenmonitoring in 2008

- MRSA in Mastschweinebeständen
- MRSA in Schweinefleisch
- MRSA in Hähnchen und Hähnchenfleisch

Etablierung von diagnostischen Methoden zum qualitativen Nachweis und zur Erregertypisierung

Koordinierung nationaler Arbeitsgruppen zu

- Diagnostik
- Epidemiologie

Mitarbeit in EU-Gremien (EFSA, KOM)

## Tierbestand

Legehennen, Masthähnchen, Milchrind

## Schlachthof

Pute, Mastkalb

## Lebensmittel im Einzelhandel (für Endverbraucher)

Kalbfleisch, Putenfleisch, Hähnchenfleisch, Schweinefleisch  
und Zubereitungen

## Methodik:

- Entwicklung und Validierung von Methoden zum quantitativen Nachweis von MRSA in Lebensmitteln
- Validierung des selektiven Verfahrens zum qualitativen Nachweis von MRSA in Hackfleisch und Rohmilch

## Erregercharakterisierung:

- Prüfung des Einflusses von technologischen Verfahren auf die Erregerkonzentration im Fleisch
- Molekularbiologische Charakterisierung von MRSA aus Nutztieren sowie aus Lebensmitteln auf unterschiedlichen Stufen der Lebensmittelkette