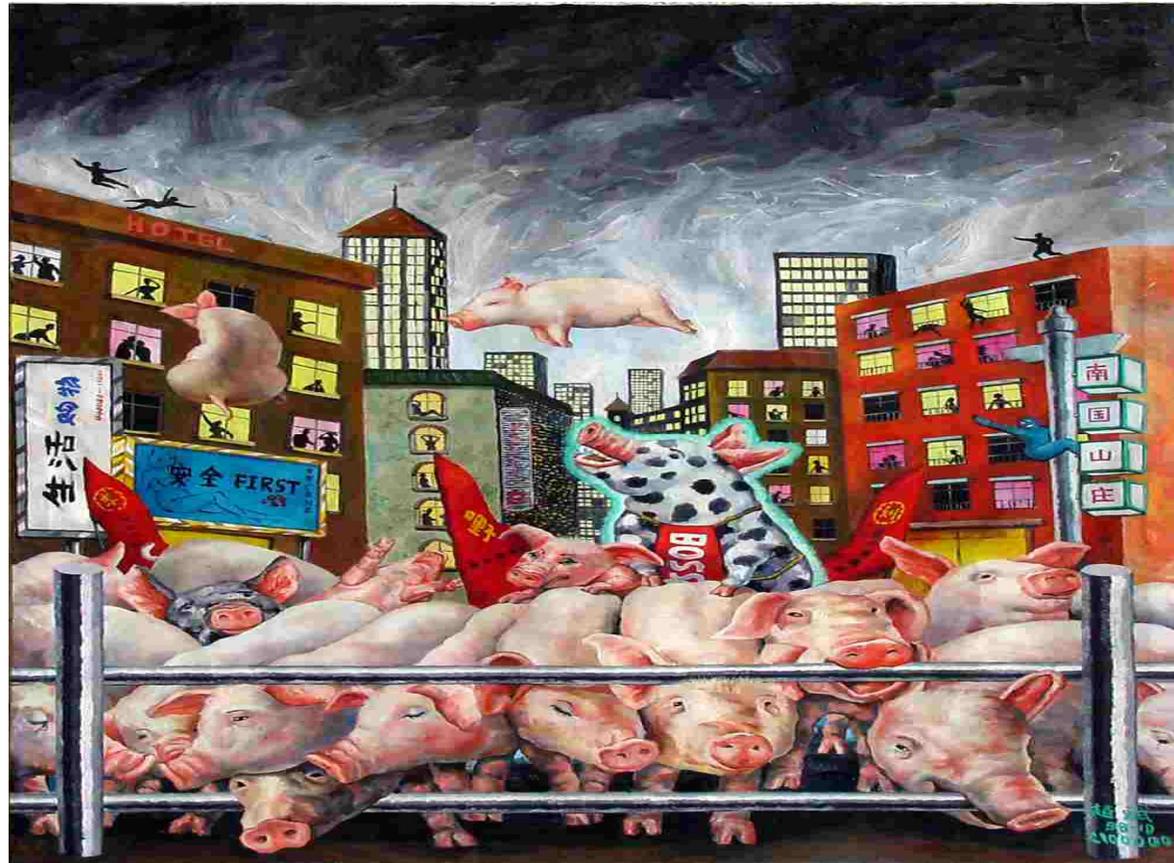


Robert Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken
Dr. Chr. Cuny, Dr. F. Layer und Prof. Dr. W. Witte



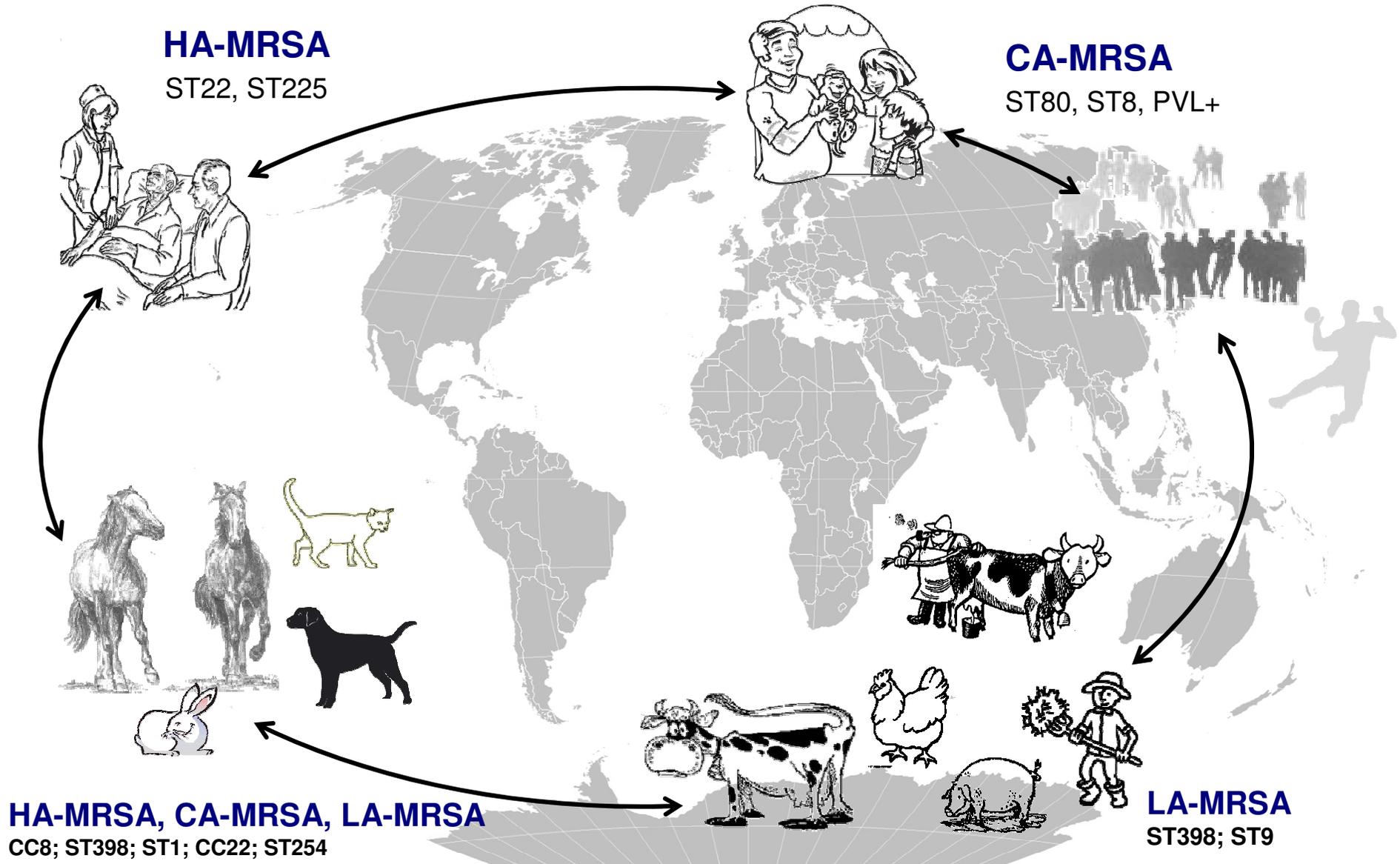
MRSA in Tierbeständen

Prinzipien der lebensmittelhygienischen Aufsicht hinsichtlich der Kontrolle von MRE

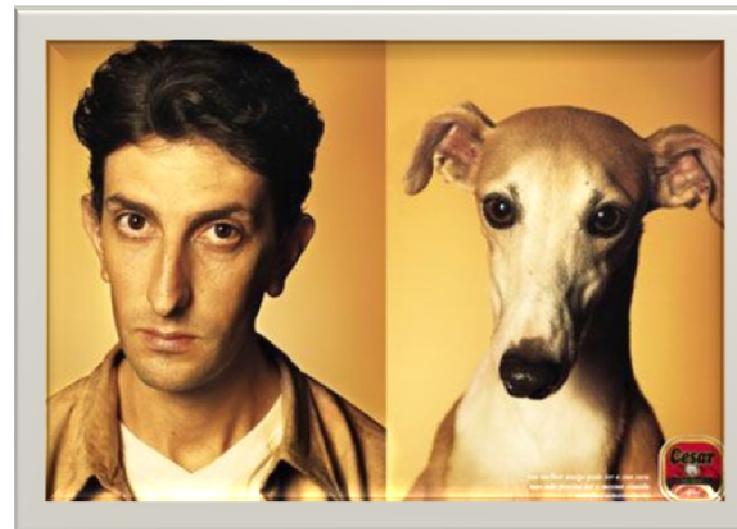
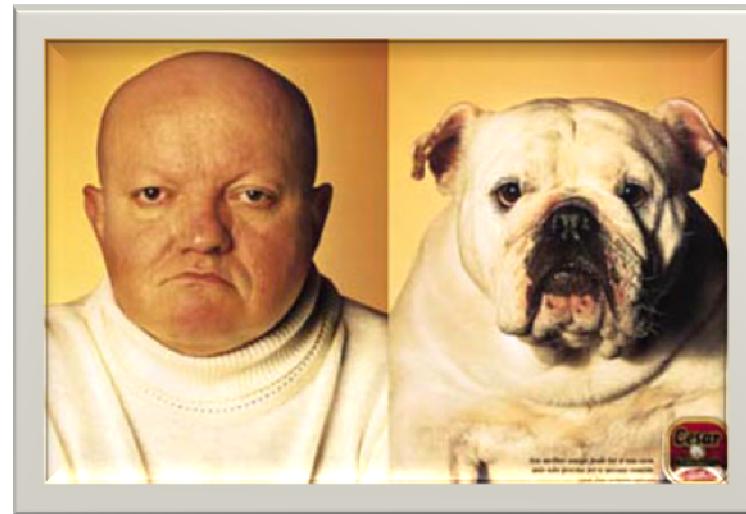


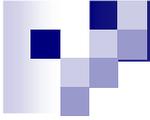
Aktuelle Situation

Inter-species Transmission von MRE



Die zunehmende „Menschwerdung“ der kleiner Haustiere



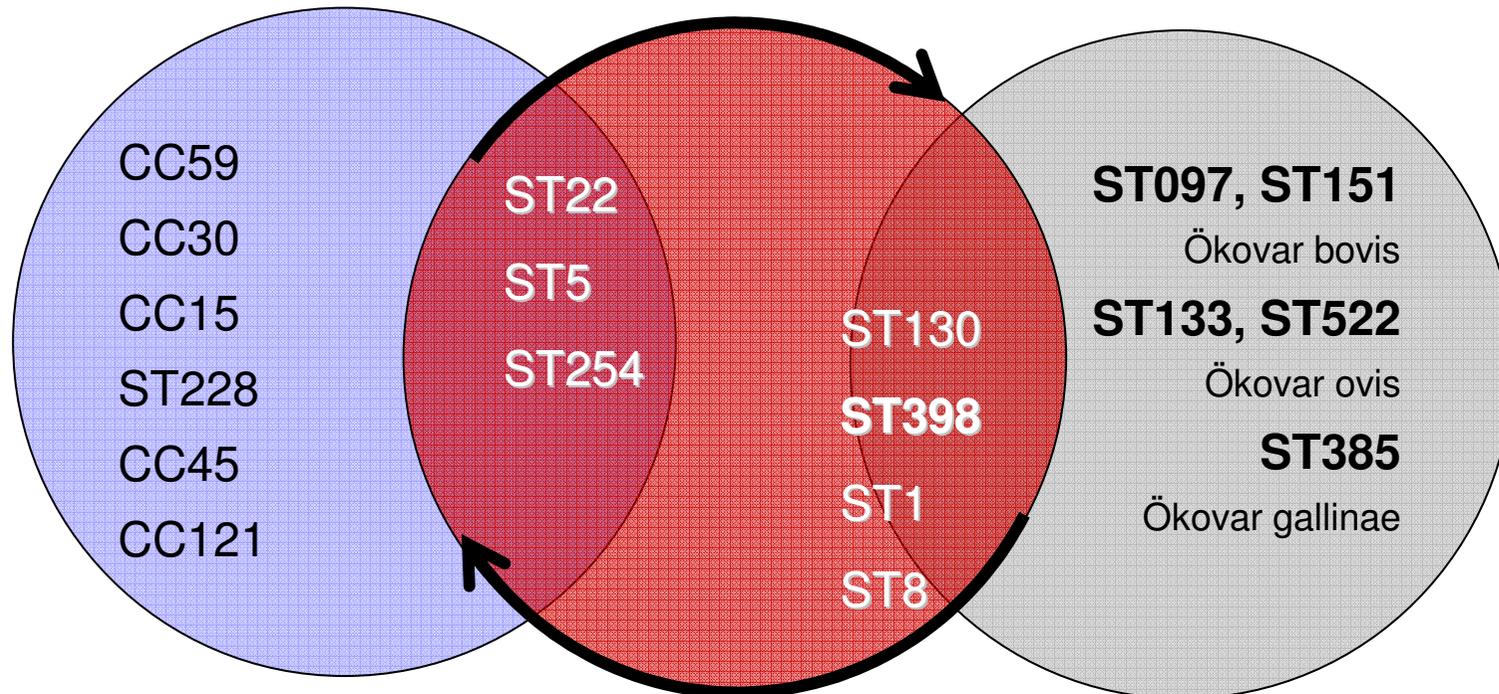


MRSA- eine interdisziplinäre Herausforderung

Verbreitung von klonalen Linien/ klonalen Komplexen
bei Menschen und Tieren

bisher nur beim Menschen

bisher nur beim Tier



VOM MENSCH ZUM TIER UND WIEDER ZURÜCK

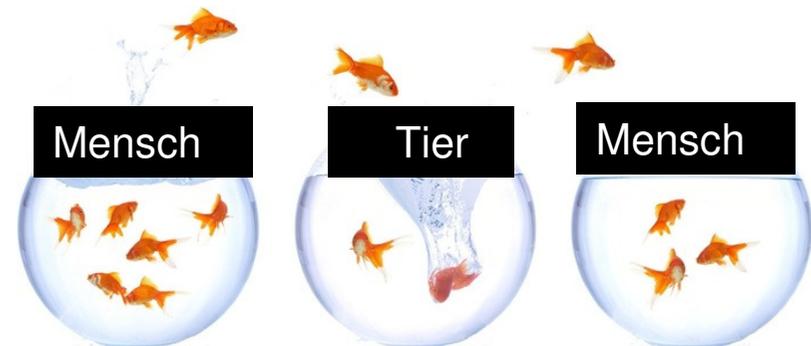
Staphylococcus aureus CC398: Host Adaptation and Emergence of Methicillin Resistance in Livestock

Lance B. Price,^a Marc Stegger,^b Henrik Hasman,^c Maliha Aziz,^a Jesper Larsen,^b Paal Skytt Andersen,^b Talima Pearson,^d Andrew E. Waters,^a Jeffrey T. Foster,^d James Schupp,^a John Gillece,^a Elizabeth Driebe,^a Cindy M. Liu,^{a,d} Burkhard Springer,^e Irena Zdovc,^f Antonio Battisti,^g Alessia Franco,^g Jacek Zmudzki,^b Stefan Schwarz,^l Patrick Butaye,^{j,k} Eric Jouy,^l Constanca Pombo,^m M. Concepción Porrero,ⁿ Raymond Rulmy,^o Tara C. Smith,^p D. Ashley Robinson,^q J. Scott Weese,^r Carmen Sofia Arriola,^a Fangyou Yu,^s Frederic Laurent,^u Paul Kelm,^{a,d} Robert Skov,^b and Frank M. Aarestrup^c

January/February 2012 Volume 3 Issue 1 e00305-11

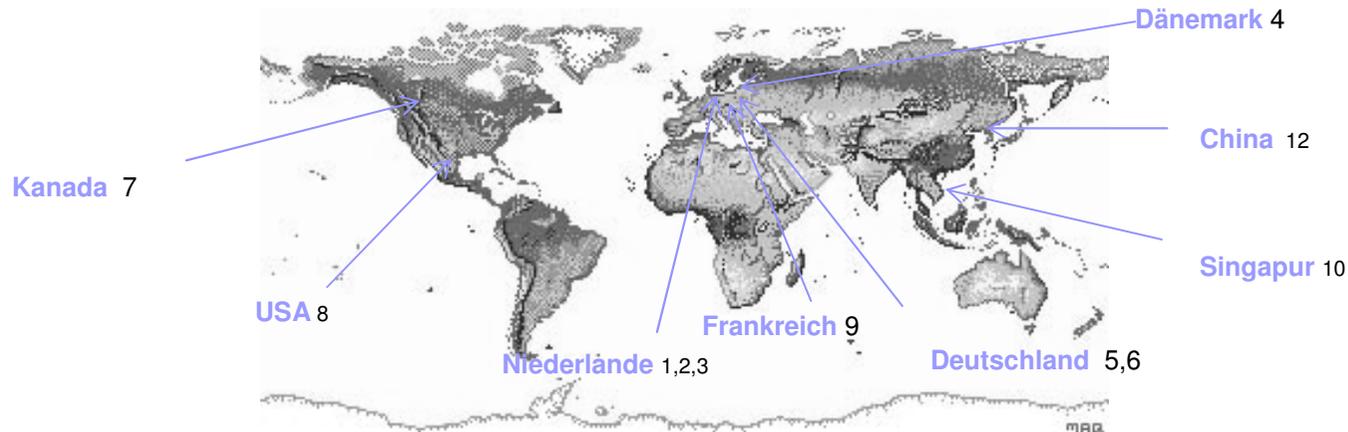
Besiedlungsstudien zum Nachweis von LA-MRSA ST398 beim Menschen

- Prävalenz bei Schweinehaltern in NL: **23%**
(Voss A Emerg Infect Dis 2005)
- Prävalenz bei Schweinehaltern in Belgien: **38%**
(Denis O Emerg Infect Dis 2009)
- Prävalenz bei Schweinehaltern Deutschland: **77-86%**
(Cuny C PlosOne 2009; Köck R AEM 2012)
- Prävalenz bei Veterinären in NL: **4,6%**
(Wulf M Emerg Infect Dis 2006)
- Prävalenz bei Schweineveterinären in Deutschland: **45%**
(Cuny C PlosOne 2009)
- Prävalenz bei Schlachthofpersonal in NL: **6%**
(VanCleaf BA Epidemiol Infect 2010)
- Prävalenz bei Familienangehörigen von Schweinehaltern in Deutschland: **4.3%** (Cuny C PlosOne 2009)
- Prävalenz bei Menschen **ohne Nutztierkontakt** in Niedersachsen: **1%**
(Bisdorff B Epidemiol Infect 2011)





Die rasante Ausbreitung vom „NT“-MRSA → „Schweine“-MRSA → LA-MRSA ST398



1) Voss et al. 2005

4) Guardabassi et al. 2007

7) Khanna et al. 2007

10) Sergio et al. 2005

2) de Neeling et al. 2007

5) Meemken et al. 2008

8) Smith et al. 2008

11) Willems et al. 2007

3) van Duijkere et al. 2007

6) Tenhagen et al. 2008

9) Armand-Lefevre et al. 2005

12) Wagenaar et al. 2009

Prevalence of MRSA types in slaughter pigs in different German abattoirs
 B.-A. Tenhagen et al., Veterinary Record. 2009;165:589-593



Clusters of Infections in Horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a Veterinary Hospital
 Christiane Cuny et al., Microbial Drug Resistance. December 2008, 14(4):310.



Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 from cases of bovine mastitis
 Andrea Feßler et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy Volume65, Issue4



Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in food production animals
 Vanderhaegen W. et al., Epidemiol. and Infect. 2010;138:5

Nasal Colonization of Humans with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) CC398 with and without Exposure to Pigs
 Christiane Cuny et al., PLoS ONE 2010 ;4(8)



MRSA CC398 as an emerging cause of human infections in Germany
 Köck R et al., Abstract number: P835, Milan 2011

MRSA- Nachweise bei Masthähnchen

❖ BELGIEN

- (Persoons et al., 2009)
2/14 Betriebe positiv (14%)
8/ 75 Tiere positiv (11%)
→ *spa*-Typ t1456 (**ST398**)
- (Nemati et al., 2008)
14/81 *S. aureus*- Isolate MRSA (17,3%)
→ *spa*-Typ t011, t567 (**ST389**)

❖ DEUTSCHLAND

- (Blaha et al., 2008)
(A. Dullweber, Diss.2010)
270 Proben aus 30 verschied. Betrieben;
70 Proben (26%) positiv
dabei: 14/44 (31,8%) Umgebungspoolproben
10/ 16 (62,5%) Trachealtupferproben

→ **75% ST398** (*spa*-Typ t011, t034)
→ **25% ST9** (*spa*-Typ t1430)



MRSA-Nachweise beim Rind



▪ Mastkälber

- **Belgien** (Graveland et al. 2008)

90/120 Kälbermastbetriebe positiv (Betriebsprävalenz: 89%)

458/2151 Kälber positiv(Einzeltierprävalenz: 28%)

▪ Milchvieh

- **Belgien** (Vicca et al. 2008)

3-14% der Milchviehherden betroffen; Betriebe über Tankmilchscreening identifiziert

- **Deutschland** (Spohr et al. 2009)

Im cvua Stuttgart werden für den Eutergesundheitsdienst der Tierseuchenkasse Baden-Württemberg (EGD) Milchproben von mastitiskranken Kühen untersucht 2008 fielen bei US 3 von ca. 1000 Milchviehbetrieben mit schwer behandelbaren Euterentzündungen auf. Bei mehreren Tieren dieser Betriebe wurden *S. aureus* nachgewiesen, die eine Mehrfachresistenz gegenüber Antibiotika aufwiesen. Die Tankmilchproben der drei betroffenen Betriebe waren MRSA-positiv. Die Untersuchung in den Ställen zeigte, dass der Befall der Kuheuter mit MRSA zum Teil mehrere Tiere in den Beständen betraf. Aus den Übersichtsuntersuchungen konnten Befallsquoten für die Euter der Milchtiere im Bereich von 2 - 16,7% errechnet



Chemisches und
Veterinäruntersuchungsamt
Stuttgart



LA-MRSA CC398- *quo vadis?*

LA-MRSA mit Pathopotenz und besonderer Resistenz?



LA-MRSA im KH?



Ausmaß von LA-MRSA bei Nichtexponierten im ländlichen Umfeld?



LA-MRSA als Besiedler bei exponierten Menschen?



Prävalenz von LA-MRSA bei Masttieren?



2008 Studie der EFSA zur Prävalenzerhebung (Bestände) in Europa
 → Zucht: 14% (0-46%)
 → Mast: 27% (0-51%)

2009 zwei Studien vom BfR zur Prävalenzerhebung (Einzeltier) in De (Tenhagen et al. 2009)
 → 49%-71%

andere Expositionswege?



Nachweise bei anderen Tieren sowie in alternativen Haltungsformen?





Friedrich-Loeffler-Institut,
Institut für Tiergenetik, Neustadt
Stefan Schwarz

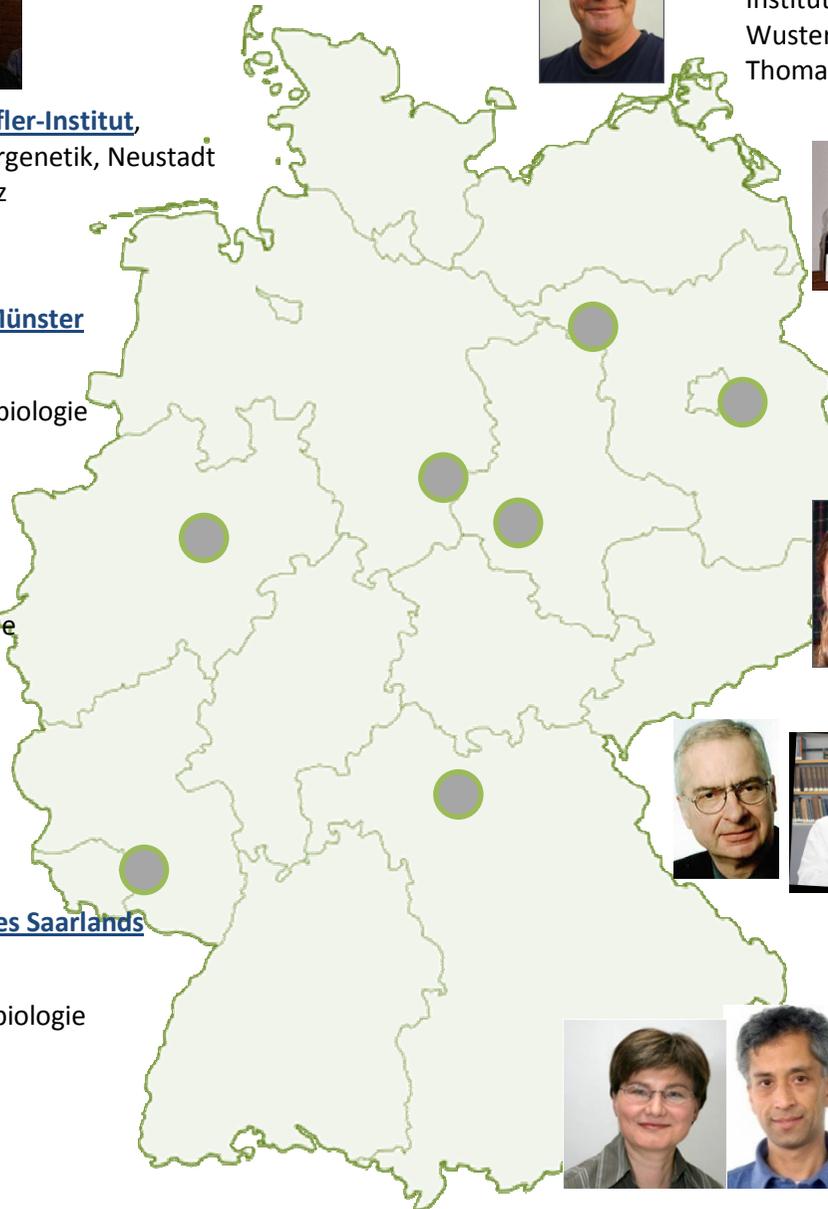


Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Epidemiologie,
Wusterhausen
Thomas Selhorst

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Universitätsklinikum Münster

Institut für Med. Mikrobiologie
Karsten Becker



Institut für Hygiene
Robin Köck



Klinik für Parodontologie
Dag Harmsen



Universitätsklinikum des Saarlands

Institut für Med. Mikrobiologie
und Hygiene
Markus Bischoff



Robert Koch Institut

Abt. Epidemiologie, Berlin
Tim Eckmanns



Freie Universität Berlin

Institut für Mikrobiologie &
Tierseuchen
Birgit Walther



Bundesinstitut für Risikobewertung

Alex Fetsch, Bernd-A. Tenhagen



Robert Koch Institut

Referenzzentrum für Staphylokokken
Wernigerode
Wolfgang Witte, Christiane Cuny



Universitätsklinikum Würzburg

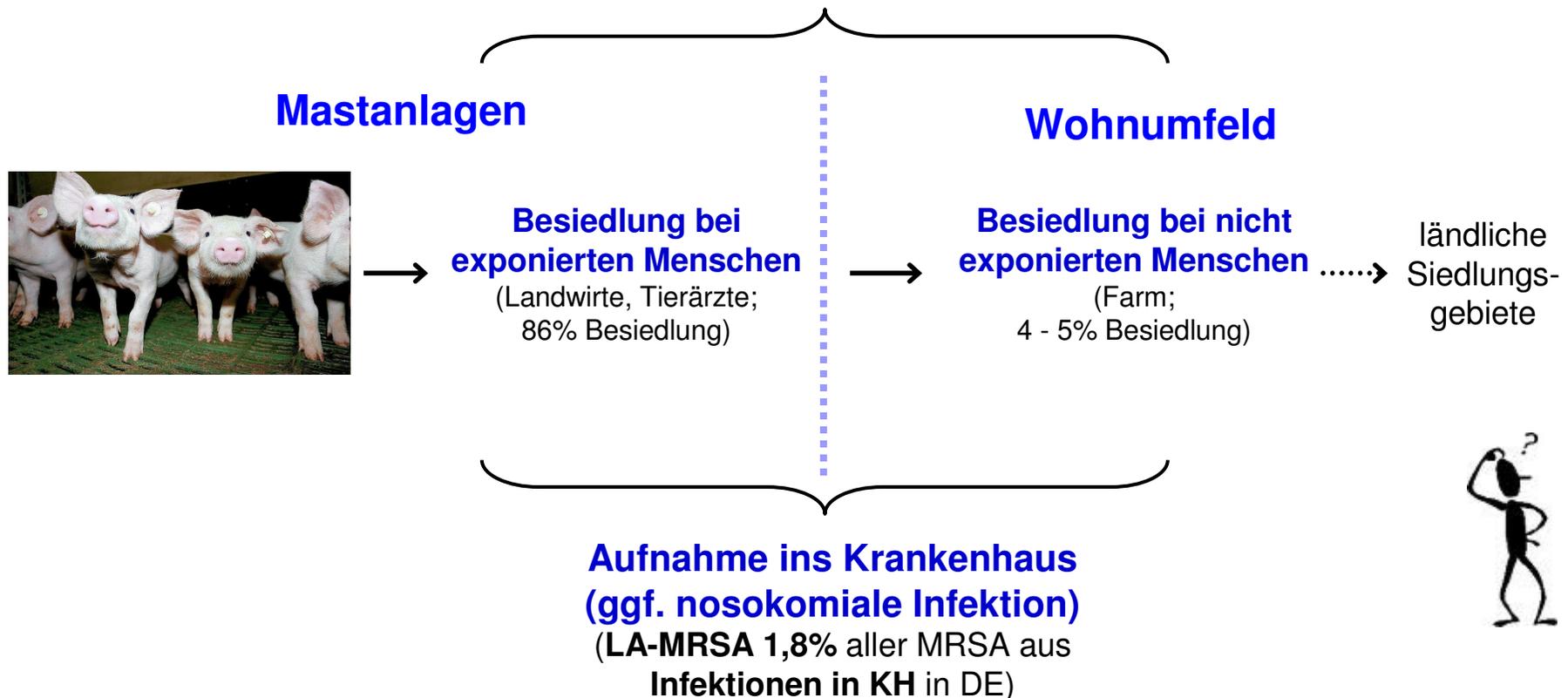
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Wilma Ziebuhr/Bhanu Sinha

Projektzeitraum: 1.11.10 - 31.10.13



Prospektive molekularepidemiologisch basierte Studien zur Übertragung von LA-MRSA ST398 von Schweinen auf Menschen und Infektionsrisiko für den Menschen

In der Bevölkerung: ~17 % der sporadisch auftretenden **tiefen Haut-Weichgewebeeinfektionen mit MRSA** werden **durch LA-MRSA CC398** verursacht





Nasale Besiedlung von Tierärzten mit MRSA

(Punktprävalenz - gemeinsam mit FG 32, Fr. Dr. Hermes, Berlin)

Studiendesign

Veterinäre, Studierende und tierärztliches Personal aus drei Zoonose-Prävalenz-Studien, rekrutiert auf Tagungen in Hannover (2008), Rosenheim (2009) und Nürnberg (2009).



| Studienort | Teilnehmer | % |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Bpt-Kongress Hannover 2008 | 687 | 47,3 |
| Nürnberg 2009 | 313 | 21,5 |
| Rosenheim 2009 | 453 | 31,2 |
| Gesamt | 1453 | 100,0 |

| Tierärzte (n = 1453) | MRSA- Besiedlung n = 114 (7,9%) | Zuordnung der MRSA zu klonalen Komplexen | | | | | | |
|-------------------------|--|--|---------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | | LA-MRSA | HA-MRSA | | | | CA-MRSA | |
| | | CC398 | CC5 | CC8 | CC22 | CC30 | CC45 | CC80 |
| | | 76 (66,7%) | 12 (10,5%) | 14 (12,3%) | 6 (5,3%) | 1 (0,9 %) | 1 (0,9%) | 1 (0,9%) |

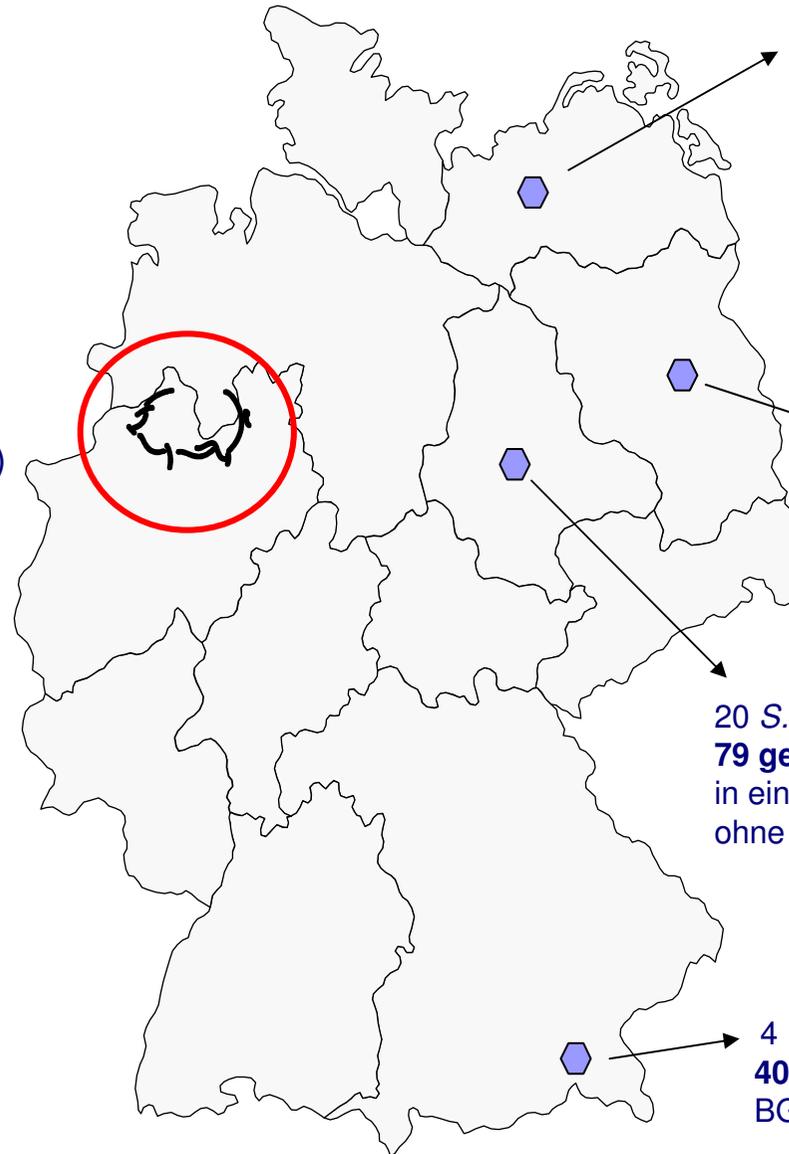


Verbreitung von MRSA ST398 im ländlichen Umfeld?



462 Schüler(innen) und
100 Altenheimbewohner/ Betreuer
im „Schweinedreieck“:

4 Nachweise von MRSA ST398
(alle mit Kontakt zur Schweinemast)



107 *S. aureus*-Isolatete aus
Nasenabstrichen von
410 Blutspendern in einer
Universitäts-Stadt in
Mecklenburg-Vorpommern:
**keine MRSA/ MSSA
entspr. ST398**

39 Jäger im
Jagdgebiet Grunewald:
**keine MRSA/MSSA
entspr. ST398**

20 *S. aureus*-Isolate von
79 gesunde nasalen Probanden
in einem Gebirgsdorf im Harz
ohne Tiermast:
**keine MRSA/ MSSA
entspr. ST398**

4 *S. aureus*- Isolate von
40 gesunde Probanden im
BGL mit Tierkontakten:
**keine MRSA/MSSA
entspr. ST398**



Probanden in einer Kleinstadt oder ländlichen Gegend ohne Schweinemastbetriebe
(jedoch mit und ohne Tierkontakte)



MRSA-Nachweise innerhalb der Community aus tiefen Haut-Weichgewebe-Infektionen

Stichprobe: Einsendungen an das NRZ
für Staphylokokken und Enterokokken



| Herkunft | ST8 „USA 300“ | | | | | ST80 „europäischer CA-MRSA“ | | | | | ST398 „LA-MRSA“ | | | | |
|---|--------------------|------|------|------|-----------|-----------------------------|------|------|------|-----------|-----------------|------|------|------|-----------|
| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
| Abszesse (Haut-Weichgewebe) | 18 | 32 | 15 | 18 | 16 | 19 | 27 | 12 | 11 | 6 | 2 | 2 | 4 | 5 | 3 |
| Furunkulose | | 6 | 1 | 4 | 1 | | 1 | 3 | 2 | 3 | | | | 1 | |
| Wundinfektionen | 1 | | 15 | 5 | 1 | 2 | | 6 | 8 | 3 | 6 | 1 | 9 | 10 | 6 |
| Follikulitis | | | | 1 | 8 | | | 1 | | 4 | | | | | |
| Phlegmonen | | | 1 | 1 | | | | | | 1 | | | 2 | 1 | |
| Pneumonie | | | 2 | | | 2 | 1 | | 1 | | | | 1 | 2 | 1 |
| Hautinfektion (Panaritium, Mastitis) | | | | | | | | | | 1 | | | | | 2 |
| Sepsis | | | 1 | | | 1 | | 1 | | | | | 1 | | 3 |
| Anzahl | 19 | 38 | 35 | 29 | 26 | 24 | 29 | 23 | 22 | 18 | 8 | 3 | 10 | 18 | 15 |
| gesamt | 147 (46,4%) | | | | | 116 (36,6%) | | | | | 54 (17%) | | | | |



Gewerbeaufsicht in
Niedersachsen



Schwere Erkrankung eines Landwirts durch Infektion mit MRSA-ST398

Eine Kasuistik aus dem Gewerbeärztlichen Dienst in Niedersachsen

Stefan BAARS¹, Irma POPP

Kurzfassung

Die Infektion mit Livestock-associated-MRSA führte bei einem Landwirt aus der Schweinemast zu einem intraspinalen Abszess mit inkomplettem Querschnitt und unvollständiger Restitution. Mit schweren Erkrankungen durch Livestock-associated-MRSA muss bei Beschäftigten in der Tierproduktion gerechnet werden.

Landwirt B. (*1969), führt seit 22 Jahren gemeinsam mit seinem Vater einen **Schweinemastbetrieb** (120 Zuchtsauen, 450 Mastschweine) im Südwesten Niedersachsens.

Keine relevanten Vorerkrankungen. Laufend kleinere Verletzungen (z. B. Schnittverletzungen), die ab und zu mit einem Pflaster abgedeckt wurden.

01.03.2010 notfallmäßige stationäre Aufnahme wegen Kollaps bei seit 10 Tagen bestehendem, **mit Doxycyclin behandeltem, pulmonalen Infekt**. Schweinetyperischer MRSA (Spa-Typisierung als t001, Untergruppe des MRSA-ST398) in Blutkultur.

04.03.2010 **akute Paraplegie** der Beine, Hypästhesie ab TH9 abwärts, Pyramidenbahnzeichen pos., Meningismus, Harn- und Stuhlinkontinenz. MRT: ausgedehnter **intra-spinaler Abszess BWK1 – BWK6** mit Kompression des thorakalen Myelons.

05.03.2010 mikrochirurgische Dekompression mittels **Laminektomie** und Abszessentfernung, wenige Tage nach OP beginnende Willkürmotorik der Beine.

22.03.-27.05.2010 **Frührehabilitation** bei sensiblem Querschnitt Höhe TH11, hochgradiger Paraparese der Beine und neurogener Blasenentleerungsstörung.

Ergebnis: in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf Fremdhilfe angewiesen, Gehen mit Rollator möglich. Für längere Wegstrecken Rollstuhl erforderlich.

27.05.–28.07.2010 Stationäre Rehabilitation, Ergebnis: Gehfähigkeit für ca. 500 m (Gehgeschwindigkeit 1 km/h), in den Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig, Rückkehr in den Beruf zurzeit nicht möglich.

05.03.2011 Gehfähigkeit auch für längere Spaziergänge, aber eingeschränktes Gangbild durch **spastische Tonuserhöhung beider Beine**.

01.08.2011 Neurologisch – psychiatrisches Gutachten: inkomplettes Querschnittssyndrom TH10 mit Parese der Bauchmuskulatur, **spastische Paraparese der Beine**, z. T. mit Kontrakturen im Sinne von Spitzfuß, Hypästhesie und Hypalgesie ab TH10, spastisch ataktisches Gangbild.

Beurteilung: Absturzgefahr auf Leitern und Gerüsten, schweres Heben und Tragen sowie längeres Sitzen (Trecker) nicht möglich, **Arbeitsfähigkeit in der alten Tätigkeit nicht mehr zu erwarten**.

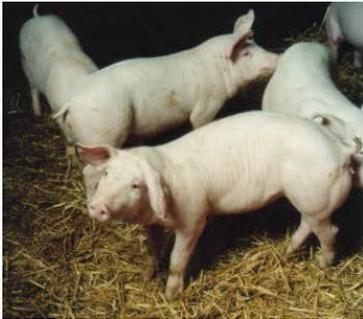
Ergänzung: Beim Vater des Erkrankten wurde ebenfalls eine Kolonisation mit MRSA ST398 nachgewiesen.





Nachweis von LA-MRSA ST398 mit *cfr*-GEN (übertragbare Linezolidresistenz) bei Schweinen und Menschen

Mastanlage



exponierte Menschen

(Landwirte, Tierärzte;
86% Besiedlung)

Wohnumfeld

nicht exponierte Menschen

(Farm;
4-5% Besiedlung)

.....→
ländliche
Siedlungs-
gebiete

1 Fall Besiedlung
(Kehrenberg et al. 2008)

Aufnahme ins Krankenhaus (ggf. nosokomiale Infektion)
(LA-MRSA stellt 1,8% aller MRSA aus Infektionen im Krankenhaus)

1 Fall (VAP), junger Landwirt, Nürnberg (2010)

Übertragung auf HA-MRSA

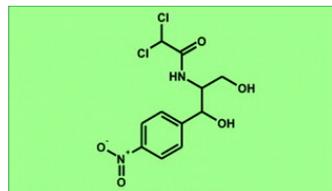
Cluster von Krankenhausinfektion mit *cfr*-Gen pos.MRSA in
Madrid, 2008

(Sanchez Garcia et al.,)

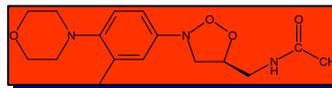




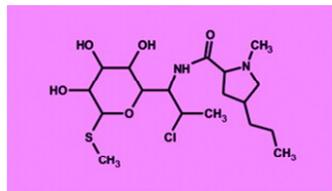
cfr-Gen vermittelte Linezolidresistenz in Staphylokokken



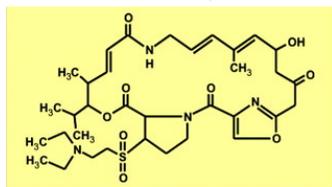
Chloramphenicol



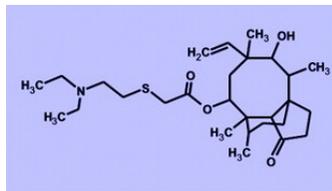
Linezolid



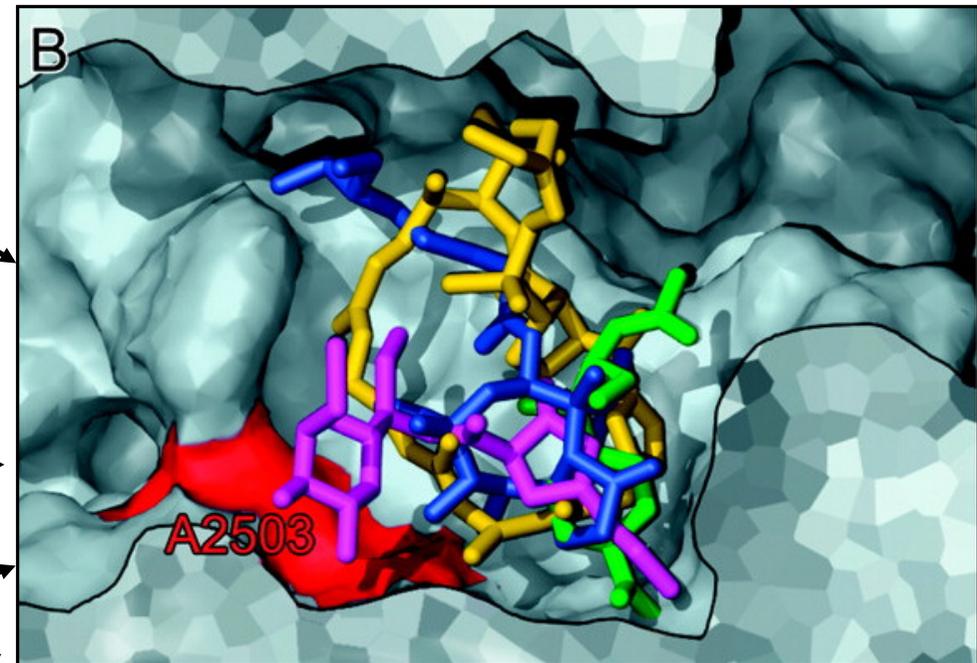
Clindamycin



Dalbavipristin



Tiamulin



➤ Linezolid bindet an Peptidyltransferase-Zentrum der großen UE des bakteriellen Ribosoms

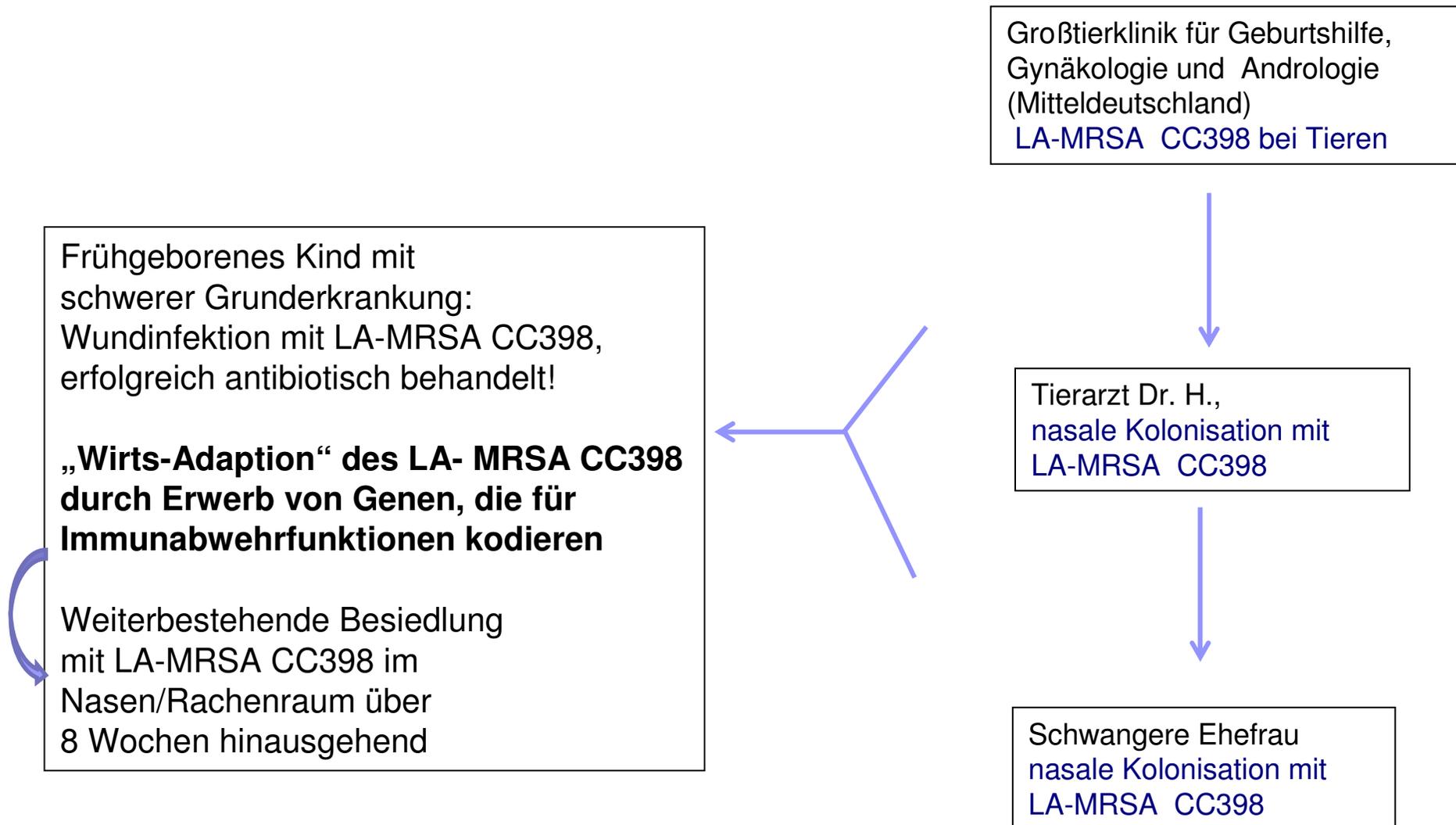
➤ *cfr* kodiert für eine Methylase, die Adenin an der Position A2503 der 23S rRNA methyliert und somit die Bindung von Linezolid verhindert

➤ vermittelt Kreuzresistenzen gegen weitere Antibiotikaklassen



Mensch zu Mensch Übertragung von LA-MRSA CC398

„Einschleppen“ in ein Krankenhaus und Krankenhausinfektion, im Juni 2012





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)



Nachweis von LA-MRSA bei Aufnahme in Krankenhäuser (Aufnahme-Screening)

"Man sieht nur, was man weiß"

(Goethe, 1819)

Daten aus dem MRSA-Netzwerk Südbrandenburg (13.855 Patienten)

- MRSA Nachweise insgesamt: 0,77 %
- Anteil an LA-MRSA: 10,3 %
- Nachweise von LA-MRSA insgesamt: 0,08 %

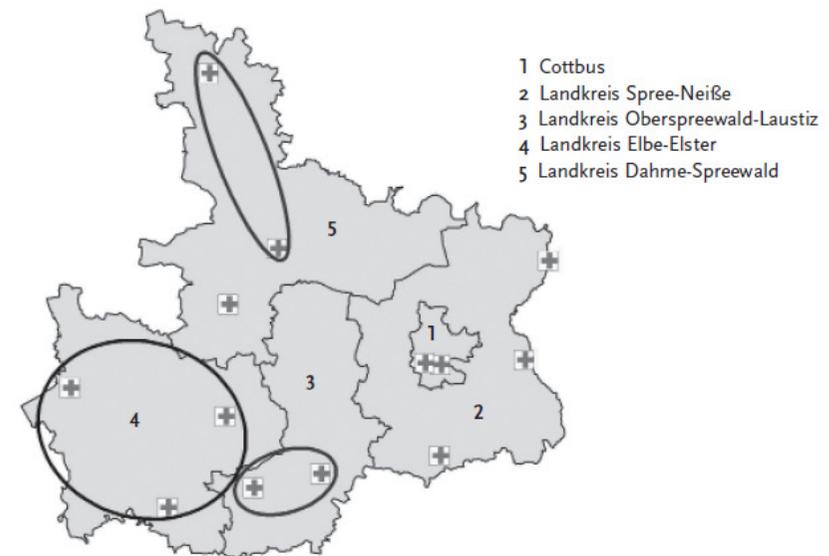


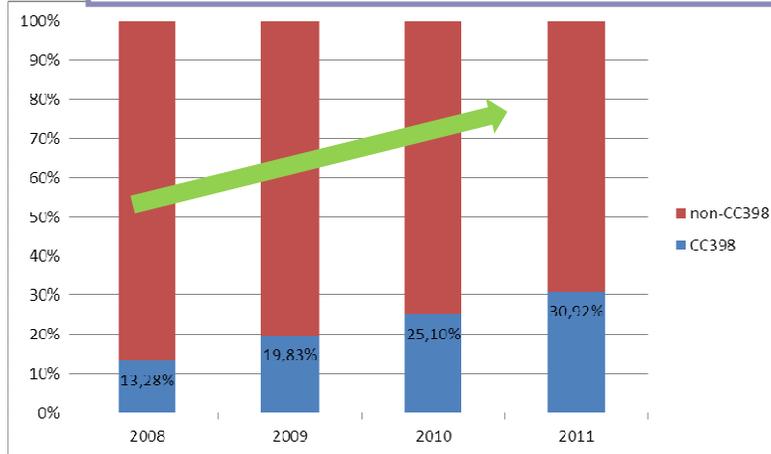
Abb. 1: Am Projekt teilnehmende Krankenhäuser in Südbrandenburg, Deutschland, 2010



Ergebnisse EUREGIO

Screening und Nachweise aus klinischen Materialien

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

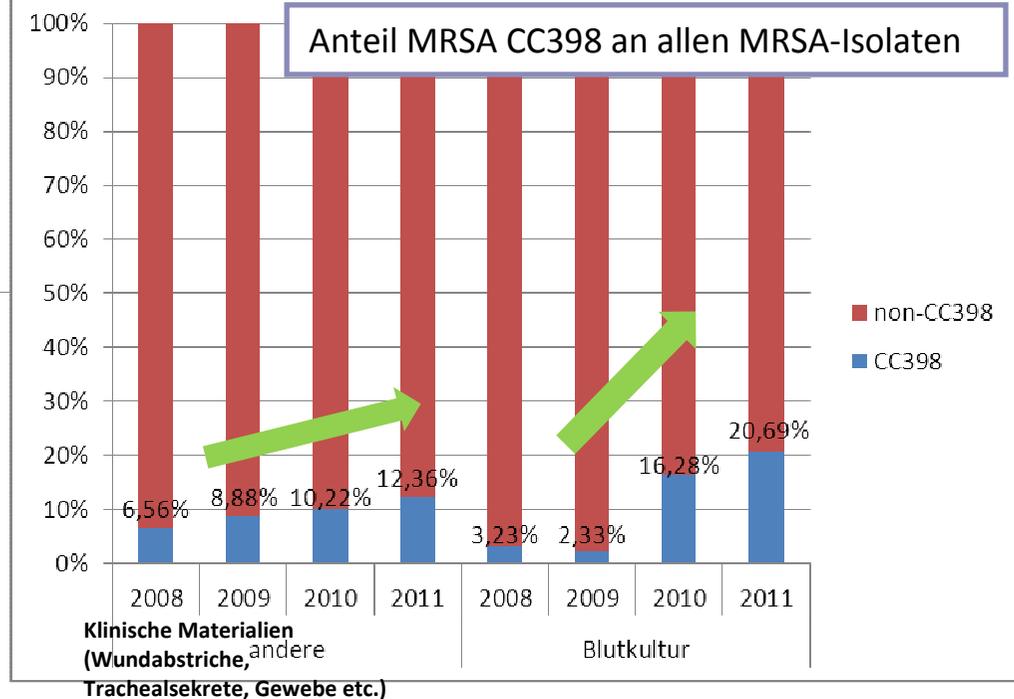


- Sammlung /Typisierung von MRSA Isolaten aus **40 Krankenhäuser im Münsterland (EurSafety Health-net)**
- *Spa*-Typisierung von MRSA (MedVet Staph)
- Sammlung der Typisierungsdaten in zentraler Datenbank
- Alle typisierten MRSA Isolate seit **01.01.2008 - 10.12.2011**

Absolute Anzahl untersuchte MRSA

| Material/Jahr | CC398 | non-CC398 | Gesamt |
|------------------------------|------------|-------------|-------------|
| klinische Materialien | 209 | 1994 | 2200 |
| 2008 | 29 | 413 | 442 |
| 2009 | 68 | 698 | 766 |
| 2010 | 65 | 571 | 636 |
| 2011 | 44 | 312 | 356 |
| Blutkultur | 15 | 131 | 146 |
| 2008 | 1 | 30 | 31 |
| 2009 | 1 | 42 | 43 |
| 2010 | 7 | 36 | 43 |
| 2011 | 6 | 23 | 29 |

Anteil MRSA CC398 an allen MRSA-Isolaten



Quelle: Robin Köck, Münster

Nachweise von LA-MRSA ST398

1. bei Aufnahme-Screenings

■ MRSA-Netzwerk Südbrandenburg (2010):

10% der insges. 107 MRSA-Isolate (107/15.726 Probanden) (68%)

→ LA-MRSA ST398 bei 0,07% der Probanden

■ MRSA-Netzwerk EUREGIO (2008-2011)

Daten über Gesamtzahl der Probanden nicht verfügbar (5.780 MRSA-Isolate)

→ LA-MRSA ST398 mit Anteil

2. als Erreger invasiver Infektionen (Blutkultur)

■ Nachweise von LA-MRSA ST398 aus Blutkulturen als Anteil aller MRSA-Einträge aus Blutkulturen (Sepsis)

→ 17 von 462 Einsendungen an das NRZ aus dem gesamten Bundesgebiet für 2011)

■ LA-MRSA ST398 aus Blutkulturen aus Untersuchungen des MRSA-Netzwerks EUREGIO (2008-2011)

→ 10,2 % (bei 15/ 146 Sepsis-Fällen)

„Höherer Eintrag“ von LA-MRSA ST398 in KH in Regionen mit höherer „Schweinedichte“!

Gefördert durch:

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Quelle: R. Köck, Münster

Projekt „Molekulare Typisierung von MRSA aus Bakteriämiefällen in NRW“

Projektpartner

- Westfälische Wilhelms-Universität,
Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene
Poliklinik für Parodontologie
- Landeszentrum Gesundheit NRW
- Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
NRZ für Staphylokokken

Projektidee

Sammlung von MRSA- Isolaten aus Bakteriämien in Absprache mit den an den MRE Netzwerken **MRE Nordwest** (gefördert durch das BMG) und **EurSafety Health-net** (gefördert durch Interreg IV Programm der EU) beteiligten Krankenhäusern & Laboratorien

Molekulare Charakterisierung (*spa*- Typisierung, Zuordnung zu CC)

Geplant ist eine geografische Darstellung der Ergebnisse unter Nutzung einer Datenbank, die durch den Partner Poliklinik für Parodontologie im Rahmen des **MedVet Staph** Verbundes erstellt wird;

Projektzeitraum

11/2011 – 10/2013

→dort ist dann der Abgleich mit „Tier-assoziierten MRSA“ möglich.



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 Hundausstellung 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 Haltungssystemen

Anzahl Familien: 24
Anzahl Schweine: 178

Exponierte LW:
n = 58



1 MRSA ST398



Familienmitglieder:
n = 24



KEIN MRSA



**KEINE
MRSA-NACHWEISE
bei den Tieren**





**Übertragung von Antibiotika resistenten Bakterien
über das Lebensmittel
auf den Menschen?**



MRSA- Prävalenz im Lebensmittel

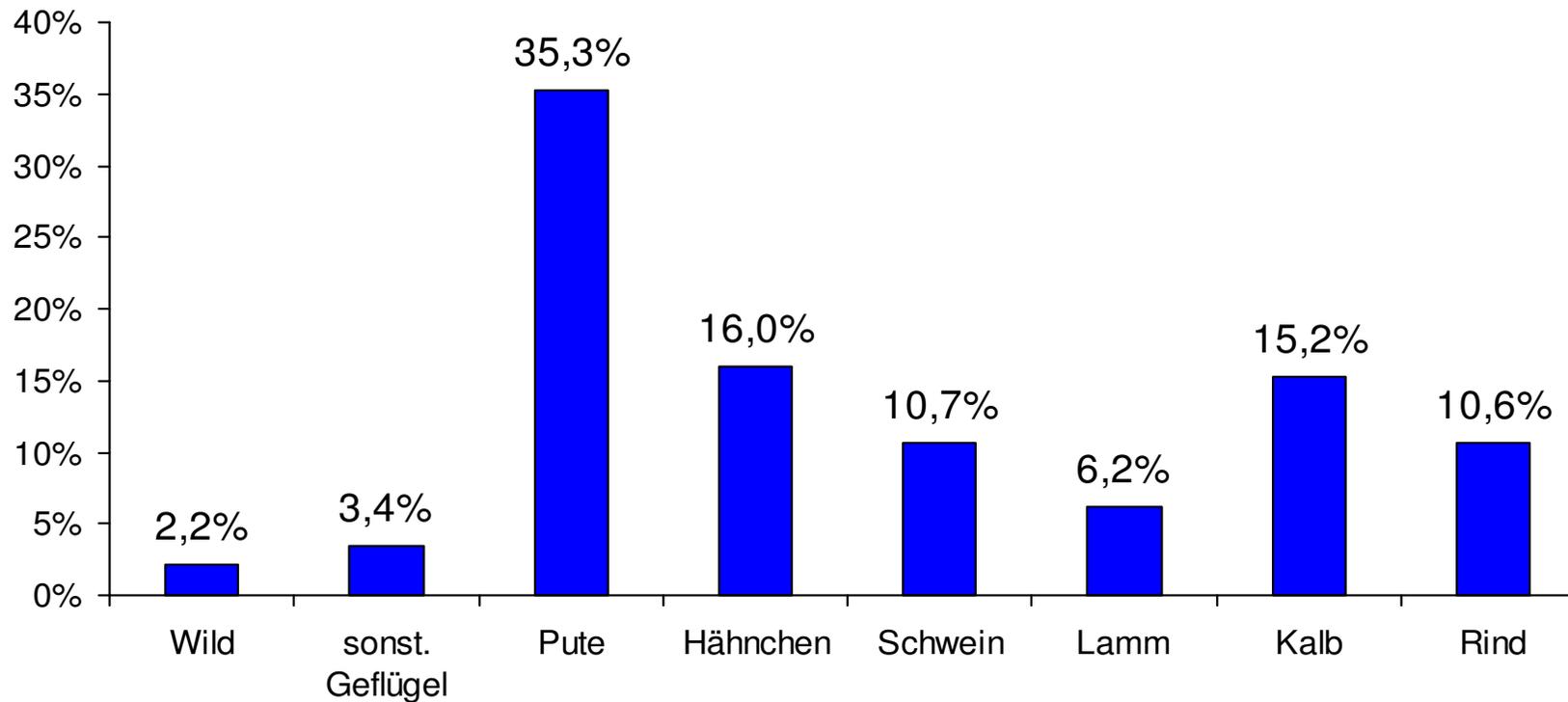
Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat

E. de Boer ^{a,*}, J.T.M. Zwartkruis-Nahuis ^a, B. Wit ^a, X.W. Huijsdens ^c, A.J. de Neeling ^c, T. Bosch ^c,
R.A.A. van Oosterom ^b, A. Vila ^a, A.E. Heuvelink ^a

^a Food and Consumer Product Safety Authority (VWA), PO Box 202, 7200 AE Zutphen, The Netherlands

^b Food and Consumer Product Safety Authority (VWA), PO Box 19506, 2500 CM Den Haag, The Netherlands

^c National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), PO Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands



n = 2217 Proben, 11,9% MRSA
(davon 85% ST398)



Kontaminationsstatus von Hähnchen/Pute/Kalb/Schwein

Fleisch und Fleischerzeugnisse aus dem Einzelhandel

Untersuchungen an insgesamt 67 Lebensmittelproben

- Frischzubereitungen Hähnchenfleisch n=15
- Putenfleisch und –zubereitungen n=16
- Kalbfleisch n=12
- Schweinefleisch n=24

| Lebensmittelgruppe | Anzahl Proben | davon Salmonellen-nachweisen | | davon MRSA nachgewiesen | | davon Campylobacter coli / jejuni | | davon VTEC | |
|--|---------------|------------------------------|------------|-------------------------|-----------|-----------------------------------|------------|------------|----------|
| | | n | % | n | n | n | % | n | % |
| Frisches Hähnchenfleisch | 8 | 1 | 12,5 | 0 | 3 | 3 | 37,5 | | |
| Fleischzubereitungen mit Hähnchenfleisch | 7 | 2 | 28,5 | 1 | 14 | 0 | | | |
| Frisches Putenfleisch | 8 | 0 | | 2 | 25 | 0 | | | |
| Fleischzubereitungen mit Putenfleisch | 8 | 1 | 12,5 | 3 | 37,5 | 0 | | | |
| Frisches Kalbfleisch | 12 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| Frisches Schweinefleisch | 8 | 0 | | 3 | 37,5 | 0 | | 2 | 25,0 |
| Schweinehackfleisch | 8 | 1 | 12,5 | 1 | 12,5 | 0 | | 0 | |
| Schweinefleisch-zubereitungen | 8 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| Gesamt | 67 | 5 | 7,5 | 10 | 15 | 3 | 4,5 | 2 | 3 |

MRSA = methicillinresistente Staphylokokken

VTEC = verotoxinbildende E.coli

Das Vorkommen von Zoonoseerregern bei rohen Lebensmitteln kann nicht ausgeschlossen werden, sodass der sachgerechte Umgang mit Lebensmitteln (küchentechnische Fehler) durch den Verbraucher ein wichtiges Kriterium bleibt. Das gleichzeitige Bearbeiten von Rohmaterialien und Zubereiten von Speisen im Haushalt kann zum Verschleppen von Erregern (Kreuzkontamination) führen. Außerdem stellen veränderte Verzehrsgewohnheiten (Kurzerhitzung, Mikrowelle) eine zunehmende Gefährdung dar, sodass sich der Verbraucher auch seiner eigenen Verantwortung in der Verhinderung von lebensmittelbedingten Erkrankungen bewusst sein sollte.

Ergebnis:

- Salmonellen 5xpos. (7,5%)
- MRSA 10xpos. (15%)

•Zoonoseerreger erscheinen auch am Ende der Lebensmittelkette!

- Campylobacter als Durchfallerreger beim Geflügel am häufigsten n=3 (4,5%)
- Beim Schweinefleisch auch VTEC mit 3%!



Zoonose-Monitoring in der Lebensmittelkette 2009

Ergänzend zu EU-weit vorgesehenen Monitoring- und Bekämpfungsprogrammen (Masthähnchen/Legehennen) wurden 2009 weitere Monitoringprogramme durchgeführt

- bei Puten/Putenfleisch
- bei Mastkälbern/Kälberfleisch
- beim Milchrind
- in Schweinefleisch

→ Die Erreger-Isolate werden dann den entsprechenden Referenzlaboratorien (BfR) zur Typisierung übergeben.

→ Die gemeldeten Ergebnisse gehen in den Zoonosebericht der EFSA sowie in nationale Zoonoseberichte ein.

Zoonoseerreger beim Milchrind im Erzeugerbetrieb

Zur Untersuchung der Milchrinderbestände sollte Anlieferungsmilch im Erzeugerbetrieb verwendet werden. Hierdurch sollte eine Aussage zum Vorkommen der betrachteten Erreger im Bestand und nicht im Lebensmittel, gewonnen werden. Bei 25 untersuchten Tankmilchproben aus dem Erzeugerbetrieb wurde bei einer Probe MRSA nachgewiesen. Campylobacter-Spezies und Verotoxinbildende Escherichia Coli (VTEC) konnten in keiner der Proben ermittelt werden. Diese Grundlagenstudie wird 2010 im Zoonose-Monitoring erweitert auf noch andere Zoonoseerreger weitergeführt, da Rohmilch auch eine Ursache für lebensmittelbedingte Krankheitsausbrüche sein kann.

| Lebensmittelgruppe | Anzahl Proben n | davon MRSA nachgewiesen | | davon Campylobacter coli / jejuni | | davon VTEC | |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------|---|-----------------------------------|---|------------|---|
| | | n | % | n | % | n | % |
| Tankmilch aus Erzeugerbetrieb | 25 | 1 | 4 | 0 | | 0 | |

Weitere Exposition für LA-MRSA ST398 Auftauwasser von Mastgeflügel

Verwendung von 100 µl Auftauwasser von Mastbroilern in Direktkultur auf von 126 Masthähnchen verschiedener Anbieter aus Supermärkten

- in 41 Proben (32,5%) von 3 der 5 Produzenten konnten MRSA ohne Anreicherung !!! detektiert werden
- in 16 weitere Proben aller Anbieter wurden MSSA nachgewiesen

Quantitative Nachweis von MRSA /MSSA reicht von 100 – 1000 cfu / ml (colony forming units per milliliter)





Phäno- und genotypische Charakterisierung der MRSA /MSSA-Isolate aus dem Auftauwasser von Masthähnchen in Direktkultur

| Anzahl der Isolate | <i>spa</i> -Typ | klonaler Komplex | SCC <i>mec</i> | Resistenzphänotyp |
|--------------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------------------------|
| 4 | t011 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET, GEN |
| 9 | t011 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET |
| 2 | t011 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI |
| 5 | t011 | CC398 | V | PEN, OXA, TET |
| 4 | t034 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET, CIP, MFL |
| 2 | t034 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MFL |
| 12 | t034 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET |
| 1 | t571 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET |
| 1 | t2576 | CC398 | V | PEN, OXA, ERY, CLI, TET |
| 1 | t1430 | ST9 | IV | PEN, OXA, CIP, MFL |
| 1 | t324 | ST72 | IV | PEN, OXA, ERY, CLI |
| 5 | t160 | ST12 | - | sensibel |
| 2 | t160 | ST12 | - | PEN |
| 1 | t002 | ST5 | - | sensibel |
| 3 | t002 | ST5 | - | CIP |
| 4 | t002 | ST5 | - | CIP, TET |
| 1 | t002 | ST5 | - | ERY, CLI |
| 1 | t002 | ST5 | - | PEN, TET, CIP |
| 2 | t056 | ST101 | - | PEN, ERY, CLI |



Wie häufig treten die im Auftauwasser von Masthähnchen detektierten Sequenztypen unter den Isolaten aus Infektionen beim Menschen auf?

(Datenbank des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken und Enterokokken)

Auftreten von klonalen Linie, die in Mitteleuropa bisher selten sind, häufiger aber in Süd-Ost-Asien
und dort auch assoziiert mit Mastgeflügel

- MRSA ST72** <0,01% der MRSA aus Infektionen beim Menschen in DE,
häufiger nachgewiesen in Süd Korea beim Geflügel, im Umfeld und aus
Infektionen beim Menschen
- MRSA ST9** nicht als MRSA aus Infektionen beim Menschen unter den Einsendungen
- MSSA ST12** 1% (2 aus 198) der MSSA aus Infektionen beim Menschen in DE,
sehr häufig im Zusammenhang mit Lebensmittelintoxikationen in Japan
- MSSA ST101** 2 Fälle von *S.aureus* im Universitätsklinikum Magdeburg, 2006
- MRSA ST398** 17% aller MRSA-Einsendungen ans NRZ aus der Community sind
assoziiert mit tiefen Haut- Weichgewebeeinfektionen in DE,
LA-MRSA als CA-MRSA

Risiko

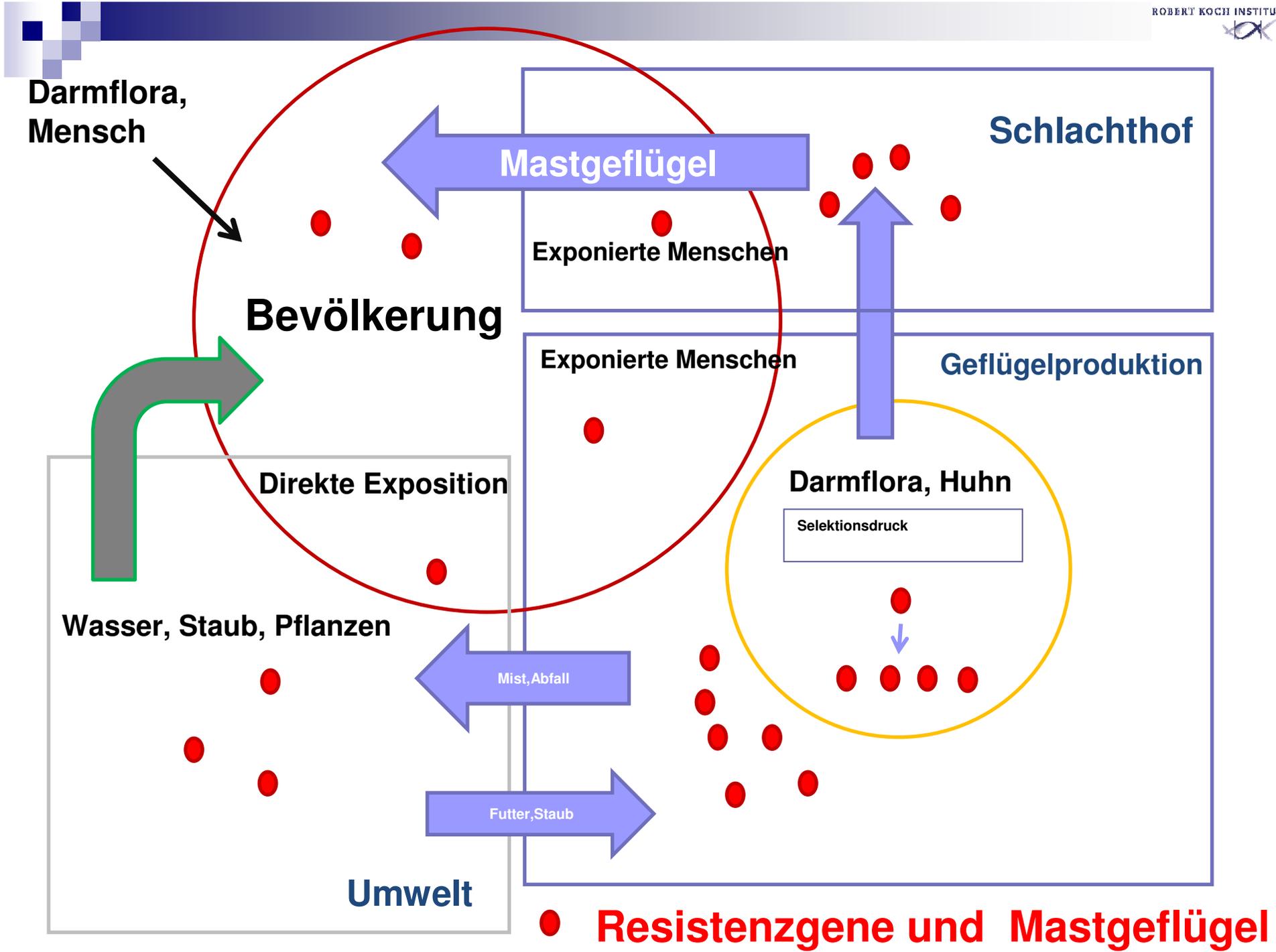
- Berufserkrankung
- Lebensmittelintoxikation



RKI-Daten zu Geflügel und Kontaktpersonen, 2010/2011

- **Screening an Puten und Haltern, NRW**
17 Tieren : kein Nachweis von *S. aureus*/ MRSA
4 Personen:
- **Screening bei Gänsen/Hühnern und 3 Mitarbeitern, Harz**
46 Proben: **zwei Nachweise MRSA ST398** und ein Nachweis *S. aureus*-Isolat CC49 (Mitarbeiter)
15 Proben (Jungtiere, Polen): 8 MSSA ST692 (PEN, TET, CLI)
16 Proben (Jungtiere, D): 3 *S. aureus*-Isolate ST12 (sensibel)
31 Proben (Jungtiere, D): keine Nachweise
- **Screening bei alternativer Geflügelhaltung (Hühner, Puten, Enten, Schlachtgeflügel, Mitarbeiter), Niedersachsen**
17 Proben: 1 Nachweis von *S. aureus* beim Mitarbeiter t091; ST7 (sensibel)
1 Nachweis von *S. aureus* bei einer Pute t091, ST7 (CIP, TET)
- **Screening bei Legehennen/Eiern, einschließl. Kot/Staubproben u. Mitarbeitern, SA**
45 Proben: 4 *S. aureus*-Isolate (Mitarbeiter)
- **Screening bei Legehennen, Gänsen, Enten, Tauben, TÄ, Mitarbeitern, SA**
40 Proben: 1 *S. aureus*-Isolat ST12 bei Legehenne
3 MRSA ST398 bei Tierärzten
2 *S. aureus*-Isolat CC30, CC45 bei Mitarbeitern der Anlage
- **Screening bei Legehennen/ Eier eines Geflügelhändlers, Harz**
16 Proben: 1 *S. aureus* -Isolat CC5 bei einem Huhn (sensibel)
- **Screening an Mitarbeitern vom Geflügelschlachthof „Möckern“**
15 Proben: 2 *S. aureus* –Isolate ST25 (PEN)
- **Screening an Küchenmitarbeitern einer Mensa, Niedersachsen**
37 Proben: 3 *S. aureus*-Isolate CC45 (sensibel, PEN)
1 *S. aureus*-Isolat CC8 (PEN)
1 *S. aureus* -Isolat ST97 (sensibel)





● Resistenzgene und Mastgeflügel

Vermeidung der Übertragung von LA-MRSA auf den Menschen über Lebensmittel tierischen Ursprungs: Fleisch

- **gesundheitliche Anforderungen an das Personal beim Umgang mit Lebensmitteln nach IfSG**
- Tätigkeits- und Beschäftigungsverbot nach §42 IfSG
- Belehrung für Küchenpersonal nach §43 IfSG durch Gesundheitsämter

Entspricht Empfehlung des BfR zum sicheren Umgang mit Fleisch

- strikte Einhaltung der allgemeine Küchenhygiene
- Verwenden von Küchengeschirr, das heiß gereinigt wird/ werden kann
- Nach Berührung mit rohem Fleisch, Fleischsaft und Abtauwasser von Fleisch müssen Hände, Arbeitsflächen und Arbeitsgeräte gründlich gereinigt werden. Vorher dürfen andere Lebensmittel damit nicht in Kontakt kommen
- nach Zubereitung der Fleischprodukte Separation der dafür verwendeten Küchenutensilien und sorgfältige Reinigung
- Verletzungen an Händen und Armen sind sachgerecht zu versorgen und mit Wasser undurchlässigem Material abzudecken
- gründliche Flächendesinfektion nach Zubereitung der Speisen
- Händewaschen mit heißen Wasser und Seife/Waschlotion nach Beenden der Tätigkeit

Schutz vor nasaler Besiedlung von Küchenpersonal mit MRSA ?

- Studienlage dazu bisher nicht eindeutig, Gegenstand der Fortsetzung des BMBF-Projektes „MedVet-Staph“
- Tragen eines Mundschutzes deshalb undiskutabel
- prophylaktische Abstriche auf ggf. Besiedlung mit LA-MRSA bisher aufgrund des Fehlens von Daten noch nicht zu empfehlen





*„Die Kunst zu heilen kann viele Leiden lindern,
doch schöner ist die Kunst, die es versteht, die Krankheit am Entstehen schon zu hindern.“*
(Max von Pettenkofer 1818 – 1901)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dank an:

W. Witte, PI in 01KK11014G
F. Layer,
U. Nübel,
MTA's FG13,
D. Eitze,
Y. Pfeifer

A. Friedrich, Groningen,
R. Köck, Münster,
R. Nathaus, Reken,
J. Dettmer, Neuland e.V.,



Steckbrief: LA-MRSA ST398

Whole genome analysis of a livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 isolate from a case of human endocarditis

Maarten J Schiffelen, CH Edwin Boel, Jos AG van Strijp and Ad C Fluit*

- dieselben klin. Bilder bei Haut-Weichgewebe-Infektionen wie durch CA-MRSA verursacht sowie auch schwere nosokomiale Infektionen
- 3 unabhängige Fälle von Sepsis mit MSSA CC398 in den NL (van Belkum et al., EID, 2008; 14: 479-83)
- Cluster von Infektionen/Besiedlungen in einem Krankenhaus in den NL
 - 1 Patient mit infiziertem diabetischen *Ulcus cruris*
 - 4 zur gleichen Zeit behandelte Patienten mit Besiedlung (Wulf et al. 2008; Eurosurveillance 13 (9))
- **LA-MRSA CC398 „lernt dazu“**
 - Panton-Valentin-Leukozidin(PVL)-Isolate erstmals aus China nachgewiesen!(Yu et al., Clin. Microbiol. Infect.2008; 14: PVL positive Varianten in Skandinavien und NL (Welinder-Olsson Emerg Infect Dis 2008)
 - In Deutschland/ NRZ bisher (noch) als MSSA
 - Isolat (10-02048; t034) aus Furunkulose (NRW)
 - (11-00078, t011) rezidiv. Furunkulose (S)
 - (12-03208, t3625), Abszess (Bremen); China-Aufenthalt
 - Enterotoxin positive Varianten in Deutschland (Kadlec K et al. JAC 2009)
- **LA-MRSA CC398 „rüstet auf“**
 - Nachweis von *cfr*- Gen positivem Isolat bei einem SCHWEIN (2007) (Kehrenberg et al., 2009, 53: 779-781).
 - Nachweis von *cfr*- Gen positivem Isolat bei einem MENSCHEN (2010)
 - Isolat (10-01458; t011) mit PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, TET, **LNZ**, OXA/SU
 - Daptomycin resistente Varianten in Italien (Mammaia C et al. Scand J Infect Dis. 2010)
 - Oxazolidinon resistente Varianten in Deutschland (Kehrenberg C et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009)



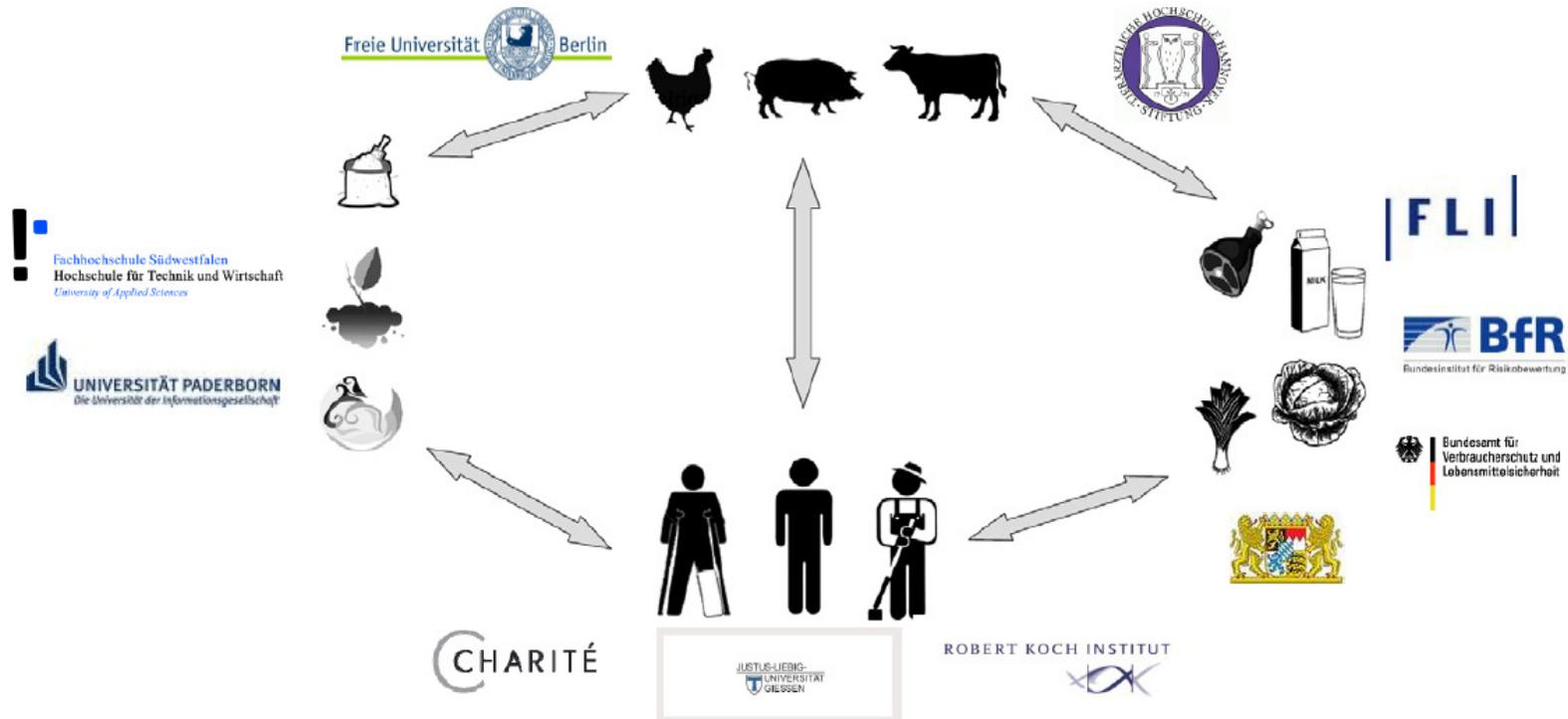
BMBF Verbund „RESET“

www.reset-verbund.de



Resistenzen bei Tier und Mensch – gemeinsame Forschung in Deutschland

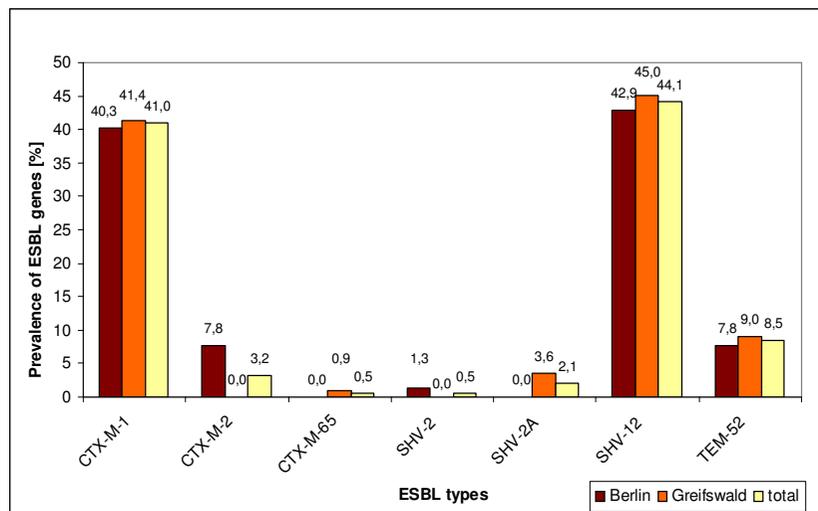
RESET VERBUND



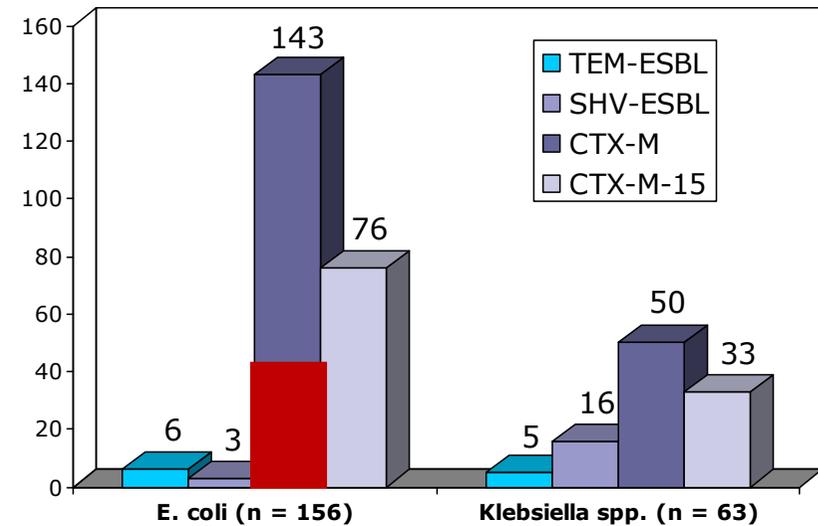
Quelle: Prof. Uwe Rössler



Verbreitung von ESBL-Typen bei Enterobacteriaceae (2011/2012)



ESBL-Typen, *E.coli*, Geflügelfleisch
(Pfeifer, Y, Kola, A, Steinmetz, I., Gastemier, P.)



ESBL-Typen, *E.coli*, Infektionen des Menschen
(Pfeifer, Y, Noll, I)