

Thema MRSA

MRSA-dragerschap bij vleeskalverhouders, hun familieleden en dieren

H. Graveland, D. Heederik, J.A. Wagenaar

In 2007 is Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) voor het eerst bij vleeskalveren en vleeskalverhouders in Nederland aangetoond. Sinds de eerste waarnemingen van dragerschap zijn meerdere studies uitgevoerd die samengevat worden in dit artikel.

Er blijkt een direct verband te zijn tussen MRSA-dragerschap bij kalveren en MRSA-dragerschap bij mensen die wonen of werken op een vleeskalverhouderij. MRSA-dragerschap bij mensen blijkt sterk geassocieerd te zijn met het aantal MRSA-positieve dieren op het bedrijf. Als er geen of minder contact met dieren is zoals tijdens een vakantie of leegstand neemt de prevalentie van MRSA bij de mens af. Het grondig reinigen en desinfecteren van de stallen tijdens de leegstandperiode lijkt het voorkomen van MRSA in vleeskalveren te reduceren. Vleeskalveren die behandeld zijn met antibiotica zijn vaker drager van MRSA dan kalveren die niet behandeld zijn. De relatie met antibioticumgebruik is echter niet eenduidig. In een longitudinale pilotstudie werd aangetoond dat de MRSA-prevalentie binnen een koppel niet sterk stijgt tijdens of direct na een antibioticabehandeling. Potentiële interventies die moeten leiden tot een lagere MRSA-prevalentie bij vleeskalverhouders liggen in een verminderd antibioticumgebruik bij dieren en hygiëne op de bedrijven.

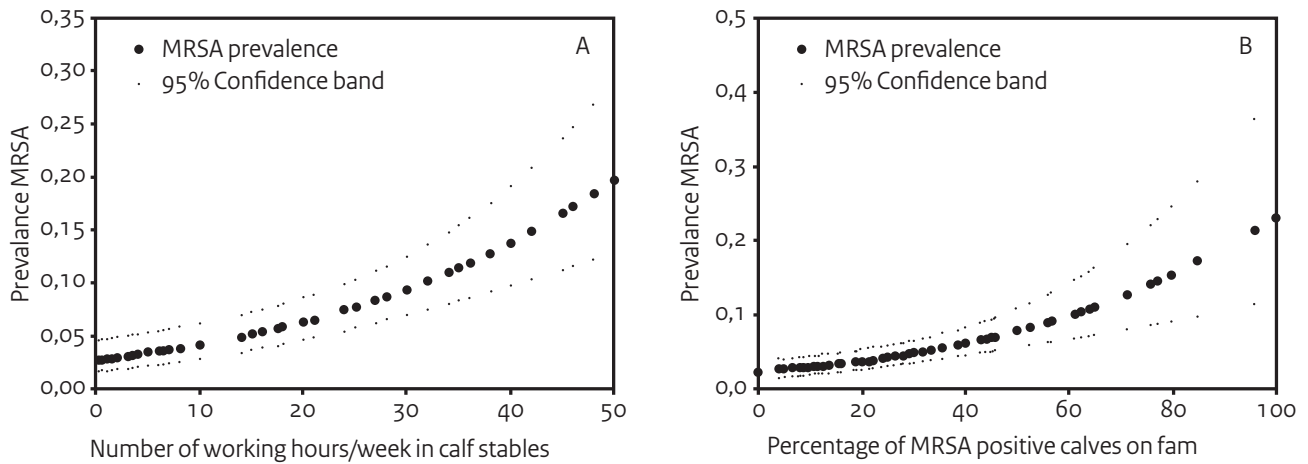
Introductie

MRSA werd voorheen in Nederland vrijwel uitsluitend in ziekenhuizen aangetroffen en komt onder de algemene bevolking zeer weinig voor (< 1%), voornamelijk door het nationale *search-and-destroy* beleid in combinatie met het restrictieve antibioticabeleid in de gezondheidszorg. (1) Sinds de eerste beschrijvingen van de zogenaamde veegerelateerde MRSA (livestock-associated (LA-) MRSA) in 2005 is duidelijk geworden dat deze MRSA-kloon (MLST CC398) wijdverbreid voorkomt in de Nederlandse veehouderij. (2) Varkens en vleeskalveren blijken frequent drager te zijn van deze bacterie en vormen een besmettingsbron voor de mens. (3) De toename van MRSA in Nederland vormt een belasting voor de Nederlandse gezondheidszorg en een potentieel risico voor patiënten. Door continue blootstelling is MRSA-eradicatie bij varkens- en vleeskalverhouders echter niet zinvol. De bevindingen over het voorkomen van MRSA in landbouwhuisdieren waren in 2007 aanleiding voor het opstarten van een onderzoeksprogramma in de kalversector als onderdeel van het bredere onderzoeksprogramma van het toenmalige ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (nu ministerie van Economische zaken, Landbouw & Innovatie) (4) met onder meer als doel inzicht te verkrijgen in het voorkomen en de verspreiding van MRSA in productiedieren. Dit artikel geeft een samenvatting van het

onderzoek naar MRSA in de vleeskalverhouderij. Hierin worden onder andere de associaties tussen determinanten van LA-MRSA-dragerschap in mens en dier, en persistentie en dynamiek van dragerschap besproken. De projecten zijn uitgevoerd door het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) in samenwerking met het departement Infectie-ziekten en Immunologie, beide onderdeel van de faculteit Diergeneeskunde te Utrecht. Het onderzoek is uitgevoerd in nauw overleg en intensieve samenwerking met vertegenwoordigers uit de kalversector.

Dwarsdoorsnedeonderzoek bij mens en dier

De prevalentie en risicofactoren van MRSA-dragerschap bij zowel mensen als vleeskalveren zijn onderzocht in een dwarsdoorsnede-studie die werd uitgevoerd in de periode mei 2007- maart 2008.(5) De vleeskalverhouderij in Nederland bestaat grofweg uit 2 subcategorieën: blankvleeskalveren en rosévleeskalveren. Het onderscheid is voornamelijk gebaseerd op het type voer dat kwalitatief verschillend soort vlees oplevert. Daarnaast worden de blankvleeskalveren doorgaans geslacht bij een leeftijd van circa 6-7 maanden en rosévleeskalveren op een leeftijd van circa 9 maanden.



Figuur 1 MRSA-prevalentie bij de mens uitgezet tegen aantal werkuren per week in de stal en tegen het aantal MRSA-positieve dieren op het bedrijf. (A) Achter stal en (B) achter bedrijf.

Op 102 vleeskalverhouderijen, zowel blankvees- als rosévees-bedrijven, werd eenmalig een onderzoek uitgevoerd bij zowel mens als dier. Het onderzoek bestond uit het afnemen van een vragenlijst en het afnemen van een neusswab van de deelnemende mensen en van een selectie de aanwezige kalveren en overige dieren op het bedrijf. Daarnaast werden van ieder bedrijf 5 stofmonsters uit de stallen genomen die onderzocht werden op MRSA.

In totaal namen 390 mensen deel aan het onderzoek, werkend of wonend op de betreffende kalverhouderijen. De MRSA-prevalentie over de totale populatie was 15,9%. Opvallend was dat een groot verschil in prevalentie werd gevonden tussen de kalverhouders en medewerkers enerzijds (33%) en gezinsleden anderzijds (8%). MRSA-dragerschap kwam significant vaker voor bij mannen (OR=3,0; 95% BI: 1,4-6,8; P<0.05), personen van hogere leeftijd (OR=1,3/ 10 jaar; 95% BI: 1,1-1,5; P<0.05), personen die meer uren/week werken (OR=1,4/10 uur/week; 95% BI: 1,2-1,7; P<0.05) op de kalverhouderij en bij personen die meer positieve kalveren op het bedrijf hebben (OR=2,1 (uitgedrukt voor het verschil tussen 0-28%); 95% BI: 1,4-3,0; P<0.05) (Figuur 1).

Van 2151 kalveren werd eveneens een neusswab afgenomen. Hiervan waren 1309 blankveeskalveren en 842 roséveeskalveren. In totaal werd bij 28% van de kalveren MRSA gevonden. Op bedrijfsniveau werd 88% van de deelnemende bedrijven positief bevonden (MRSA in 1 of meerdere kalveren en/of in 1 of meerdere stofmonsters). De aanwezigheid van MRSA op bedrijfsniveau was voor zowel blankvees- als roséveesbedrijven vergelijkbaar. De prevalentie van MRSA binnen het bedrijf bleek echter bij blankveeskalveren hoger dan die bij roséveeskalveren. Oudere dieren waren vaker drager (OR=1,3; 95% BI: 1,1-1,5; P<0.05) en dieren die antibioticum toegediend hadden gekregen waren ook vaker drager (OR=1,8; 95% BI: 1,1-3,0; P<0.05). Een significant beschermend effect (OR's < 1) werd gevonden voor het reinigen en desinfecteren van de stallen in de leegstandperiode (OR=0,3; 95% BI: 0,1-0,7; P<0.05).

Dynamiek en persistentie van MRSA-dragerschap bij mensen

Het feit dat er binnen families een groot verschil werd gevonden in prevalentie tussen mensen mét en familieleden zónder intensief diercontact suggereert een beperkte spreiding van MRSA-ST398 tussen mensen. Het sterke verband tussen MRSA-dragerschap en het aantal uren dat men contact heeft met dieren deed de vraag rijzen of naast dragerschap ook blootstelling aan MRSA via inhalatie van stof en depositie in de neus, dat met name bij langer verblijf in de stal kan optreden, tot positieve uitslagen had geleid. (6) Het zou dan hierbij niet gaan om dragerschap maar om contaminatie met besmet stof. De kans op het vinden van MRSA bij de kalverhouder hing sterk samen met de prevalentie onder de dieren op het eigen bedrijf. De prevalentie onder dieren varieerde over de tijd. Deze bevinding, gecombineerd met de gevonden correlatie tussen aantonen van MRSA bij veehouder en de dieren wijst op een dynamische besmetting van de mens. Een andere aanwijzing voor de beperkte kolonisatie van MRSA-ST398 bij mensen is de observatie dat veldwerkers die tijdens het onderzoek de neusswabs van de kalveren afnamen nooit langer dan een dag positief voor MRSA waren nadat ze een positief bedrijf hadden bezocht. (7)

Om persistentie van dragerschap te onderzoeken is een studie uitgevoerd onder 155 kalverhouders en gezinsleden, wonend en/of werkend op een vleeskalverhouderij (n=51). Gedurende een periode van circa 2 maanden zijn tussen juni en december 2008 herhaaldelijk neus- en keelwabs afgenomen. Perioden met hoge blootstelling en lage blootstelling aan dieren zijn in deze periode betrokken. In de hoge blootstellingsperiode waren er kalveren op het desbetreffende bedrijf aanwezig. Gedurende de lage blootstellingsperiode was de deelnemer óf op vakantie óf waren er geen vleeskalveren op het desbetreffende bedrijf aanwezig; een leegstandperiode tussen twee productiecycli.

Er werden wekelijks swabs afgenomen in hoge blootstellingsperiode en tweewekelijks in lage blootstellingsperiode. Gemiddeld werd er op 10 dagen gemeten, zowel in de ochtend als in de avond. De swabs werden per post teruggestuurd naar het laboratorium, waar ze onderzocht werden op de aanwezigheid

Tabel 1 Persistentie van MRSA-dragerschap in kalverhouders, gezinsleden en anderen.

Aantal MRSA positieve meetdagen*	0	1	2	3	4	5	6	7	8**	9**	10**	Totaal
Kalverhouder	13	13	1	2	4	1	3	2	3+2	2	5	51
Partner van kalverhouder	11	14	6	3	3	1	0	0	0	0	2	40
Kind van van kalverhouder	25	17	7	3	0	1	3	0	1	0	0	57
Anderen	5	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	7
Totaal	54	44	15	8	7	3	6	2	6	2	7	155

* MRSA-positief gedefinieerd als MRSA aangetoond in tenminste 1 van de 4 swabs (neus en/of keel) afgenomen op 1 meetdag.

** Persisterende dragers vetgedrukt. (Persisterende dragers zijn personen met MRSA-positieve resultaten op *alle* meetdagen; het aantal meetdagen per persoon is afhankelijk van de duur van de vakantie of leegstandperiode)

van MRSA. Risicofactoren en inzicht in de duur en mate van blootstelling gedurende de studieperiode werden onderzocht met behulp van vragenlijsten.

De prevalentie van MRSA-dragerschap bleek sterk te variëren over de tijd. Het overgrote deel van de studiepopulatie was intermitterend drager (58%), gedefinieerd als personen waarbij MRSA werd aangetoond in neus- en of keelwabs van minimaal 1 meetdag maar maximaal 9 meetdagen. Slechts 7% van de mensen bleek persisterend drager te zijn (tabel 1). Een persistent drager is gedefinieerd als een persoon waarbij op iedere meetdag MRSA aangetoond werd in de neus of keel. Vergeleken met de hoge blootstellingsperiode daalde de prevalentie in de lage blootstellingsperiode enkele tientallen procenten (~58%). Dit effect is sterker bij mensen die een vakantie genoten (afwezigheid van het bedrijf) dan bij de mensen die tijdens de leegstandperiode op het bedrijf bleven. De afname in MRSA-prevalentie lijkt voornamelijk verklaard te kunnen worden door de afname van de frequentie van het diercontact in de lage blootstellingsperiode. Gezinsleden, met name kinderen, waren vaker drager wanneer de kalverhouder eveneens drager was (OR=2, P<0.05).

Dynamiek en persistentie van MRSA-dragerschap bij vleeskalveren

Om na te gaan hoe snel MRSA zich verspreidt binnen een koppel vleeskalveren en op welke momenten de grootste toename in prevalentie te zien is (mogelijkheden voor preventie c.q. interventie), werd een longitudinale studie uitgevoerd. Er werden op 3 bedrijven herhaaldelijk neus- en rectumswabs afgenomen van in totaal 402 kalveren. Monsters werden afgenomen direct na binnenkomst op de bedrijven en vervolgens 3, 6, 8, 10, 12, 15, en 18 weken later. Metingen in de omgeving (luchtmetingen) werden verricht parallel aan de monsternamen bij de kalveren. De prevalentie van MRSA in kalveren, maar ook in de luchtmetingen steeg snel gedurende de mestronde. De grootste stijging in MRSA-prevalentie werd gevonden nadat de kalveren losgelaten werden uit hun individuele huisvesting en gehuisvest werden in kleine groepen van circa 6 kalveren per hok. Opvallend was dat de toename in MRSA-prevalentie niet gelijktijdig of direct na een groepsbehandeling met antibiotica plaatsvond. Deze observatie

suggereert dat het antibioticagebruik niet de enige factor is voor MRSA-transmissie in kalveren maar vermoedelijk wel een voorwaarde. Andere factoren, zoals diercontact, kunnen de transmissie beïnvloeden. Er werden relatief meer positieve rectum- monsters gevonden in de eerst 6 weken. Het is mogelijk dat rectale uitscheiding bijdraagt aan MRSA-belasting van de omgeving. Dit zou de spreiding van MRSA in de kalverpopulatie mede kunnen beïnvloeden.

Discussie en conclusie

Onze gegevens laten zien dat intensiteit van mens-diercontact belangrijk is voor de MRSA-overdracht van dier naar mens. Het lijkt er op dat de huidig circulerende LA-MRSA-kloon (CC398) geen goede persisterende kolonisator is bij mensen. Dit is in lijn met andere studies, waarin een lage transmissiesnelheid van nosocomiale MRSA-ST398 is aangetoond in vergelijking met MRSA-stammen behorende tot andere klonen. (8,9) Gebaseerd op deze bevindingen zouden de beheersingsmaatregelen zoals opgenomen in het search-and-destroybeleid heroverwogen kunnen worden. Het ST398-gerelateerde risico op ziekte voor de veehouders is echter nog onduidelijk en vereist nader onderzoek. Zoals ieder micro-organisme kan ook LA-MRSA zich ongetwijfeld aanpassen aan nieuwe gastheren en bijvoorbeeld genen opnemen die coderen voor toxinen. Ook zou een MRSA met andere eigenschappen de huidige CC398 kunnen vervangen. Continue surveillance bij mens en dier op vóórkomen en type MRSA is een vereiste om veranderingen in epidemiologie tijdig te signaleren en hier adequaat op in te kunnen spelen..

De resultaten uit de hierboven beschreven onderzoeken bieden aanknopingspunten voor interventies die op dit moment in een longitudinale studie onderzocht worden. Dit onderzoek richt zich enerzijds op de mogelijke effecten van het reduceren van het antibioticagebruik bij kalveren en anderzijds op de mogelijke effecten van het grondig reinigen en desinfecteren van de stallen in de leegstandperiode.

Nader onderzoek moet worden uitgevoerd naar de kwantitatieve bijdrage van specifieke antibiotica klassen of doseringen op het voorkomen van MRSA. Daarnaast is het aan te bevelen om de complexe structuur van de vleeskalverenproductieketen te optimaliseren.

Concluderend kan worden gesteld dat LA-MRSA voorkomt bij vleeskalveren en dat zij een besmettingsbron vormen voor de mensen die intensief contact hebben met de dieren. Aanwezigheid van MRSA bij de mens heeft een directe relatie met blootstelling; als de blootstelling afneemt, neemt de aanwezigheid van MRSA bij de mens af. LA-MRSA lijkt meer aangepast op kolonisatie bij de dieren dan bij de mens. Potentiële interventies worden op dit moment onderzocht en lijken te liggen in een verminderd antibioticumgebruik bij dieren en hygiëne op de bedrijven.

Met dank aan: Dik Mevius, Hans Heesterbeek, Engeline van Duijkeren, Marian Bos, Arie van Nes, Birgitta Duim, Lützen Portengen, Brigitte van Cleef, Anja Haenen, Arjen van de Giessen, Jan Kluytmans, Kelly Bergs, Anky Schoormans, Marian Broekhuizen-Stins, Wendy van Hoeyen, Maarten Gilbert, Isabella Oosting-van Schothorst, Koen Verstappen, Harry Stinis, Xander Huijsdens, Thijs Bosch voor betrokkenheid bij de opzet, uitvoering of analyse van een van de deelstudies. .

Het onderzoek is gefinancierd door het Productschap voor Vee en Vlees, het Ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie, het IRAS en de departementen Infectieziekten en Immunologie en Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren.

Auteurs

H. Graveland^{1,2}, D.Heederik¹, J.A. Wagenaar³

1. Institute for Risk Assessment Sciences, Divisie Environmental Epidemiology, Universiteit Utrecht
2. Departement gezondheidszorg landbouwhuisdieren, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
3. Departement infectieziekten en immunologie, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Correspondentie:

H. Graveland | h.graveland@uu.nl

Literatuur

1. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004 Sep;10(9):1627-1634.
2. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005 Dec;11(12):1965-1966.
3. van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis* 2007 Dec;13(12):1834-1839.
4. Wagenaar J.A., van de Giessen A.W., Veegerelateerde MRSA: epidemiologie in dierlijke productieketens, transmissie naar de mens en karakterisatie van de kloon. 2009. RIVM rapport 330224001.
5. Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, Heederik D. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One* 2010 Jun 8;5(6):e10990.
6. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of Livestock Associated MRSA CC398 in Humans Is Dependent on Intensity of Animal Contact. *PLoS One* 2011 Feb 9;6(2):e16830.
7. van Cleef BA, Graveland H, Haenen AP, van de Giessen AW, Heederik D, Wagenaar JA, et al. Persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in field workers after short-term occupational exposure to pigs and veal calves. *J Clin Microbiol* 2011 Mar;49(3):1030-1033.
8. Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, Bonten MJ. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011 Feb;17(2):316-319.
9. Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P, Bonten MJ. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface* 2011 Apr 6;8(57):578-584.