

Vragen en antwoorden over MRSA in landbouwhuisdieren

Jaap Wagenaar^{1,2}, Engeline van Duijkeren¹, Annet Troelstra³, Arjen van de Giessen⁴, Jan Kluytmans⁵, Dik Mevius⁶, Edine Tiemersma⁴, Peter van der Wolf⁷.

Uit en voor de praktijk

1. Waar staat de afkorting MRSA voor?

MRSA staat voor methicilline resistente *Staphylococcus aureus*.

2. Wat maakt een *S. aureus* een MRSA?

De aanwezigheid van het *mecA*-gen op het chromosoom van een *S. aureus* zorgt ervoor dat deze een MRSA is. Omdat dit gen codeert voor een penicillinebindend eiwit met een lage affiniteit voor beta-lactam antibiotica (penicillinen en cefalosporinen), is de MRSA resistent tegen alle beta-lactam antibiotica. Bij de gevoelige *S. aureus* binden de beta-lactam antibiotica aan dit eiwit en remmen zo de celwandsynthese. In het laboratorium wordt veelal de PCR (polymerase kettingreactie) gebruikt om de aanwezigheid van het gen aan te tonen, maar dit is ook mogelijk met een aangepaste vorm van de standaard gevoeligheidstest of met een agglutinatietest.

3. Waar bij mensen en waar bij dieren vinden we *S. aureus*?

Ongeveer een op de drie gezonde mensen is drager van *S. aureus*. Deze komt bij hen voor in de neus, op de huid of in de keel. Ook dieren kunnen drager zijn van stafylokokken. *S. aureus* kan worden aangetroffen bij gezonde runderen, paarden en varkens. Zowel bij mensen als bij dieren kan *S. aureus* klinische infecties van uiteenlopende aard veroorzaken. Bij de mens veroorzaakt *S. aureus* vaak huid-aandoeningen zoals steenpuisten. Veterinair bekende aandoeningen die door *S. aureus* worden veroorzaakt, zijn mastitis bij het rund en gewrichtsontsteking bij de kip en het varken.

4. Hoe kan men de prevalentie van MRSA bij de mens in Nederland zo laag houden?

In Nederland worden antibiotica in de humane gezondheidszorg met een grote terughoudendheid ingezet, waardoor het ontstaan van antibioticaresistentie en de verspreiding van antibioticaresistentie goed in de hand kunnen worden gehouden. Daarnaast is er in de humane gezondheidszorg altijd een strikt beleid geweest, gericht op de beheersing van MRSA (het zogenaamde 'search and destroy'-beleid), waardoor de prevalentie hiervan bij de mens in Nederland erg laag is. Dit in tegenstelling tot landen waar het beleid soepeler of afwezig is geweest. In Nederland worden mensen die tot risico-

groepen behoren, zoals mensen die in buitenlandse ziekenhuizen zijn verpleegd, gecontroleerd op de aanwezigheid van MRSA voordat zij op een afdeling van een Nederlands ziekenhuis worden opgenomen. Voor mensen die beroepsmatig met levende varkens en vleeskalveren in contact komen, is een speciale richtlijn opgesteld (zie vraag 14).

De verspreiding van MRSA in ziekenhuizen en verpleeghuizen wordt voorkomen door een strikt diagnostisch protocol in combinatie met isolatieverpleging en eventuele behandeling bij aangetoond dragerschap. In de humane gezondheidszorg wil men de prevalentie van MRSA laag houden omdat mensen met MRSA-infecties moeilijker te behandelen zijn, wat leidt tot meer kosten en ernstigere infecties met een hogere mortaliteit van patiënten. MRSA's zijn vaak multiresistent: naast de resistentie tegen alle penicillines en cefalosporines zijn ze vaak ook resistent tegen een groot aantal andere antibiotica.

5. Is MRSA altijd multiresistent?

Er zijn twee soorten MRSA's: de ziekenhuisgerelateerde variant en de 'community'-gerelateerde variant. De ziekenhuisvariant van MRSA is vrijwel altijd multiresistent. Het voorkomen van de 'community'-variant is niet gebonden aan ziekenhuizen. Deze variant kan leiden tot kleine uitbraken in de bevolking wanneer mensen onderling intensief contact hebben (bijvoorbeeld in voetbalclubs en sauna's). Deze variant is doorgaans veel minder resistent dan de ziekenhuisvariant: vaak zijn deze MRSA's alleen resistent tegen de beta-lactam antibiotica. De MRSA's die gevonden zijn bij varkens en varkenshouders, zijn resistent tegen alle beta-lactam antibiotica, maar ook tegen tetracycline en regelmatig wordt daarnaast resistentie gevonden tegen lincosamiden, macroliden, gentamicine, streptomycine en kanamycine. Tot nu toe zijn bijna alle varkensgerelateerde isolaten trimethoprim/sulfonamiden (TMP/S)-gevoelig.

6. Is er een relatie tussen antibioticumgebruik en het voorkomen van MRSA?

Op plaatsen waar relatief veel mensen worden behandeld met antibiotica (met name ziekenhuizen en verpleeghuizen) ziet de MRSA kans om mensen te koloniseren en zich van mens naar mens te verspreiden. Dit komt omdat de MRSA wordt uitgeselecteerd door de antibioticumbehandeling en minder competitie ondervindt van andere bacteriën. Verder zijn de patiënten die worden behandeld met antibiotica vergeleken met niet-behandelde personen relatief vaker gevoeliger voor kolonisatie met micro-organismen, die vervolgens tot infecties leiden. Ook de omgeving van een MRSA-positieve persoon wordt sterk gecontamineerd, onder meer via stof. Als in een ziekenhuis onder patiënten en medewerkers een MRSA besmetting wordt aangetoond, worden dragers geïsoleerd en behandeld. Daarnaast wordt de omgeving gereinigd en gedesinfecteerd om nieuwe infecties te voorkomen. Voor de relatie tussen MRSA en het antibioticumgebruik in de varkenssector: zie vraag 10.

¹ Afdeling Klinische Infectiologie, Departement Infectieziekten en Immunologie, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht.

² Animal Sciences Group, Lelystad.

³ Afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht.

⁴ Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

⁵ Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VUmc, Amsterdam.

⁶ CIDC-Lelystad, Lelystad.

⁷ GD-Deventer, Deventer.

7. Is de MRSA bij landbouwhuisdieren hetzelfde als de MRSA bij mensen?

Tot nu toe zijn de meeste gegevens uit de landbouwhuisdierensector in Nederland afkomstig uit de varkenssector. Nagenoeg alle MRSA's die tot nu toe in de varkenshouderij gevonden zijn, behoren tot één bepaald type: NT-MRSA ('non-typable' MRSA). De term is geïntroduceerd omdat deze MRSA-kloon geen bandenpatroon oplevert met de techniek die standaard wordt gebruikt voor de typering van met name humane isolaten ('Pulsed Field Gel Electrophoresis'). Met andere methoden is deze kloon wel typeerbaar en ook kunnen er binnen deze kloon nog verschillende stammen worden onderscheiden. Dit zorgt ervoor dat stammen in de varkensketen in hun spreiding gevolgd kunnen worden. Het verband tussen MRSA en varkenshouderij werd aanvankelijk gelegd op basis van casuïstische bevindingen. Vervolgens is men varkens gaan screenen en heeft men daar deze NT-MRSA aangetoond. De NT-MRSA wordt bij mensen (dragers) aangetroffen bij groepen die intensief met varkens werken (ondermeer veehouders en dierenartsen). Als we terugkijken in de centrale MRSA-database bij het RIVM blijkt deze stam niet voor 2003 bij mensen gevonden te zijn. Dit duidt erop dat de MRSA in dieren een recent fenomeen is. NT-MRSA wordt nu relatief veel bij mensen gevonden in varkensdichte gebieden. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de gegevens over het voorkomen sterk worden beïnvloed door de geïntensiveerde (actieve) screening van risicogroepen.

8. Veroorzaakt NT-MRSA ziekte?

Tot nu toe hebben de meeste mensen die drager zijn van de NT-MRSA, geen klinische problemen. Als infecties optreden, betreft het meestal een secundaire infectie van een reeds bestaande laesie, bijvoorbeeld na de infectie van een bijtwond. De NT-MRSA kan bij de mens incidenteel tot (ernstige) infecties leiden; in Nederland zijn enkele gevallen beschreven (ondermeer endocarditis en osteomyelitis). Als zich bij de mens klinische problemen voordoen met NT-MRSA is de behandeling vanwege de multiresistentie moeilijker dan wanneer het een gevoelige stafylokok betreft. Het gevaar schuilt met name in het feit dat men niet bedacht is op MRSA als mogelijke verwekker; het empirische antibioticumbeleid is hier niet op gericht. In voorkomende gevallen bestaat in dat geval een reële kans op het laat starten van een effectieve therapie.

Ook bij dieren (varkens) leidt het voorkomen van NT-MRSA slechts in zeer sporadische gevallen tot klinische infecties: recent is bij Nederlandse varkens een geval van smeerswang gerapporteerd waarbij MRSA werd geïsoleerd in plaats van *S. hyicus*. MRSA in varkens lijkt dus tot nu toe nauwelijks een klinisch veterinair probleem.

9. Waar komt de NT-MRSA in varkens plotseling vandaan en waar in de keten komt deze voor?

De reden en de bron van het recent voorkomen van MRSA bij varkens is onbekend. Het *mecA*-gen komt ook voor in coagulase-negatieve stafylokokken en een van de theorieën is dat een gevoelige *S. aureus* het *mecA*-gen heeft opgenomen vanuit een coagulase-negatieve stafylokok, waarna deze MRSA zich heeft verspreid in de varkensketen. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat MRSA in Nederland zowel voorkomt op fokbedrijven als bij vermeerderaars en vleesvarkensbedrijven. Omdat MRSA 'hoog' in de productiepiramide voorkomt, is het probleem lastig te beheersen.

10. Zijn er ook negatieve varkensbedrijven en wat zijn de risicofactoren voor bedrijven om MRSA-positief te zijn?

In een onlangs uitgevoerde studie zijn verschillende varkensbedrijven gevonden waar geen MRSA is aangetoond. Gezien de brede verspreiding in de keten moeten we het niet aantonen van MRSA op een bedrijf echter voorzichtig interpreteren: we weten op dit moment nog weinig over de gevoeligheid van de gebruikte detectiemethode voor monsters uit varkensneuzen en stofmonsters. Daarnaast heeft de neusflora van het varken een totaal andere samenstelling dan die van de mens en ook dit lijkt invloed te hebben op de moleculaire detectie van MRSA. Op dit moment vindt onderzoek plaats naar gevoeligere methoden, zowel met kweek als met meer geavanceerde technieken zoals PCR. Negatieve bedrijven beschouwen we op dit moment als bedrijven die vrij zijn van MRSA, of bedrijven met een lage kolonisatiegraad. Begin dit jaar is een onderzoek gestart om de risicofactoren op varkensbedrijven te inventariseren. Uit een kleine pilotstudie is al gebleken dat de hoeveelheid antibiotica die op het bedrijf gebruikt wordt, een sterke correlatie heeft met de aanwezigheid van MRSA. Echt verrassend is dit niet als we de vergelijking maken met de humane situatie, waar de MRSA ook makkelijker geselecteerd wordt op plaatsen waar meer antibiotica worden gebruikt.

11. Komt MRSA ook voor op bedrijven met andere diersoorten?

Er zijn vanuit de humane sector aanwijzingen dat MRSA ook voorkomt bij pluimvee en vleeskalveren: mensen die contact hadden met deze dieren zijn positief bevonden voor MRSA. Omdat de ontdekking van positieve varkens en de aanwijzingen voor MRSA in de andere sectoren alarmerend waren voor de volksgezondheid, financiert het Ministerie van LNV een breed opgezet onderzoeksprogramma 'MRSA in dieren'. Op dit moment wordt er onderzoek verricht in de varkenssector en de rundveesector (vleeskalveren). Volgend jaar zal onderzoek worden uitgevoerd in de pluimveesector en in melkgevend rundvee. Naast onderzoek dat specifiek is gericht op het bepalen van de prevalentie in bepaalde sectoren, komen uiteraard ook gegevens beschikbaar uit klinische monsters (mastitis, gewrichtsaandoeningen bij pluimvee). Via deze monsterstroom zijn sporadische gevallen aangetroffen van MRSA in mastitismonsters van runderen. De VWA onderzoekt dit jaar de eindproducten (vers vlees) op het voorkomen van MRSA. Uiteraard zal dit een duidelijke indicatie geven of MRSA ook in andere vleesproducerende sectoren voorkomt.

12. Is MRSA bij landbouwhuisdieren een typisch Nederlands probleem?

MRSA in varkens is tot nu toe gemeld in Nederland, Frankrijk, Duitsland, Oostenrijk en Denemarken, wat aangeeft dat het geen typisch Nederlands probleem is. Ook MRSA in runderen (mastitis), paarden en gezelschapsdieren is gerapporteerd vanuit andere landen, maar dit betreft vaak 'humane' MRSA-stammen en niet de NT-MRSA.

13. Wie loopt er een risico om gekoloniseerd te raken met MRSA?

Alle mensen die in de omgeving verblijven van dieren die drager zijn van MRSA, lopen de kans om gekoloniseerd te raken. Met nadruk formuleren we dit antwoord wat vaag: er

is een duidelijk verband voor mensen die intensief contact hebben met dieren, zoals veehouders en dierenartsen. Van andere mensen (transporteurs, voorlichters en slachthuiswerkers) zijn er nog geen goede gegevens, maar het valt aan te nemen dat ook deze mensen een grotere kans hebben gekoloniseerd te zijn. Onderzoek daarnaar is op dit moment gaande. In hoeverre de gevoeligheid van mensen verschilt in de mate van kolonisatie (of men gekoloniseerd raakt, de hoeveelheid kiemen en de duur van kolonisatie) is op dit moment niet duidelijk.

14. Wat moet je doen als je gekoloniseerd bent en kun je nog in een ziekenhuis opgenomen worden?

Als je dagelijks met MRSA-positieve dieren in contact bent en geen ziekenhuisopname voorziet, is er geen reden te proberen de kolonisatie actief te elimineren. Het is weinig zinvol, omdat men als de behandeling effectief zou zijn iedere keer opnieuw besmet zou raken. In specifieke gevallen, zoals bij voorziene ziekenhuisopname, is het raadzaam te overleggen met de behandelend specialist en de arts-microbioloog van het betreffende ziekenhuis. Er is een officiële richtlijn opgesteld door de Werkgroep Infectiepreventie (WIP), die aangeeft dat mensen uit risicogroepen bij behandeling in een ziekenhuis protocollair moeten worden behandeld (screening, isolatie en MRSA-decontaminatiebehandeling als ze positief zijn). Deze richtlijn omschrijft 'personen die beroepsmatig in nauw contact komen met levende varkens op varkensbedrijven en personen die woonachtig zijn op dergelijke varkensbedrijven' als personen met een hoog risico op MRSA-dragerschap en 'personen die in hun werk in nauw contact komen met levende vleeskalveren op vleeskalverenbedrijven' als personen met een matig verhoogd risico op dragerschap.

De praktijk is echter dat de implementatie van deze WIP-richtlijn per ziekenhuis kan verschillen. Dit is het gevolg van een combinatie van logistieke problemen (teveel mensen voor de isolatieverpleging) en het verschil van inschatting van het risico bij opname van een dier-MRSA-positieve patiënt.

15. Is het voorkomen van MRSA in eindproducten een gevaar voor de volksgezondheid?

Er zijn geen aanwijzingen dat het voorkomen van MRSA op eindproducten een gevaar oplevert voor de volksgezondheid.

16. Wel of niet screenen bij dieren en de veehouder/dierenarts: wat is wijsheid?

Voor fokbedrijven kan het mogelijk zinvol zijn om vast te stellen of het bedrijf negatief is, om vervolgens alle aangevoerde dieren voor aanvoer te screenen op MRSA en zo te proberen de negatieve status te behouden. Omdat er op dit moment geen gefundeerd advies is te geven hoe een bedrijf van MRSA kan worden vrijgemaakt, is het nu niet zinvol om te screenen nadat het is komen vast te staan dat het bedrijf

MRSA-positief is. Mensen die met MRSA-positieve dieren contact hebben (veehouders, dierenartsen en transporteurs), hebben een kans dat ze zelf ook drager zijn van MRSA. Omdat er tussen mensen verschillen worden gevonden in dragerschap van stafylokokken, kan er mogelijk ook verschil zijn in het dragerschap van MRSA bij mensen. Onderzoek naar aspecten van dragerschap bij de mens (is iedereen gevoelig? Hoelang is er dragerschap?) loopt op dit moment. Mensen met beroepsmatig diercontact waarbij in de neus MRSA aangetoond wordt, dienen onder gewone omstandigheden niet behandeld te worden. De reden hiervoor is dat de mensen na (of tijdens!) de behandeling weer aan de NT-MRSA worden blootgesteld en dan waarschijnlijk weer gekoloniseerd raken. Uiteraard zijn er omstandigheden waaronder behandeling wel geadviseerd wordt (zoals ziekenhuisopname en verminderde weerstand). De beslissing hierover dient te worden genomen door een arts die de diverse aspecten mee laat wegen. Bedenk dat bij het testen van mensen een negatieve test niet uitsluit dat men de volgende dag wel positief is (zeker bij de mensen in de risicogroepen met diercontact!).

17. Hoe kunnen we MRSA beheersen in de vleesproductieketen?

De beheersing of bestrijding van MRSA in de vleesproductieketen is moeilijk. Ten eerste omdat MRSA in de varkenssector wijd verspreid voorkomt. Ten tweede omdat het elimineren van een resistente bacterie moeilijk is: als de kiem door een interventie onder controle is (teruggebracht tot lage aantallen) kan de kolonisatie door één antibioticumbehandeling weer sterk toenemen. De bestrijding van MRSA zal wellicht een georganiseerde aanpak omvatten, met als doel structureel negatieve bedrijven op te sporen (bij voorkeur hoog in de piramide beginnen), die vrij te houden en vervolgens van daaruit de varkenshouderij weer vrij te maken (vergelijkbaar met de Pm+-aanpak). Daarnaast moet dit altijd gepaard gaan met een zeer restrictief antibioticumbeleid om selectie van een enkele MRSA (via nieuwe insleep) te voorkomen en om de kans dat er weer een nieuwe MRSA ontstaat, zo klein mogelijk te maken.

18. Lopend onderzoek

LNV heeft een aantal onderzoeksinstituten (RIVM, GD, Faculteit der Diergeneeskunde, CIDC, ASG, VWA, VUmc, UMCU, Erasmus MC, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis) gevraagd om samen het onderzoek naar diverse aspecten van MRSA op te pakken. Dit onderzoeksproject is onlangs officieel gestart. Het omvat onderzoek in verschillende sectoren. In de eerste fase is dit onderzoek gericht op de inventarisatie van de omvang van het probleem en de risicofactoren op bedrijven die tot dit probleem leiden. Aan de hand van deze gegevens zullen interventies worden voorgesteld die moeten leiden tot de beheersing van dit volksgezondheidsprobleem.