

Veegerelateerde MRSA: epidemiologie in dierlijke productieketens, transmissie naar de mens en karakterisering van de kloon

Jaap A. Wagenaar en Arjen van de Giessen namens het LNV-MRSA onderzoek consortium

.....

In 2005 werd voor het eerst melding gemaakt van personen die met MRSA besmet waren geraakt door contact met varkens. Deze Nederlandse bevinding leidde tot een 'pilotstudy' bij negen slachthuizen waaruit bleek dat 39 procent van de varkens en 81 procent van de slacht-'batches' drager was van MRSA. Al de geïsoleerde stammen behoorden tot een specifieke kloon die niet typeerbaar was met de tot dan toe door het RIVM gebruikte standaardgenotyperingsmethode (Pulsed Field Gel Electroforesis met *SmaI*). Daarom werd aanvankelijk de naam niet typeerbare MRSA (NT-MRSA) geïntroduceerd. Ook werd de naam varkens-MRSA gebruikt vanwege het voorkomen van de bacterie in varkens. Omdat nu bekend is dat de kloon ook voorkomt in andere productiedieren, wordt de term veegerelateerde MRSA gebruikt (internationaal: Livestock Associated MRSA (LA-MRSA)). Recent is in China en Maleisië echter nog een andere MRSA-kloon gevonden die in Azië een brede verspreiding lijkt te hebben onder varkens. LA-MRSA beperkt zich dus niet tot de specifieke kloon ('sequence type' (ST) 398) die voorkomt in Europa, de Verenigde Staten en Canada.

Het voorkomen van MRSA in de veehouderij vormt een probleem voor het 'search and destroy'-beleid dat wordt gevoerd om de prevalentie van MRSA in de gezondheidszorg laag te houden (zie kader). De risicogroep van mensen die moeten worden gecontroleerd, geïsoleerd moeten worden verpleegd en moeten worden gedecon-

MRSA

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is ook bekend onder de naam 'ziekenhuisbacterie'. Karakteristiek voor deze *S. aureus* is dat deze ongevoelig is voor bèta-lactam antibiotica (penicillinen, cefalosporinen en carbapenems). Meticillineresistentie in stafylokokken is bekend sinds eind jaren vijftig van de vorige eeuw, kort nadat meticiline op de humane markt was gekomen. Aanvankelijk leidde deze resistentie voornamelijk in ziekenhuizen tot problemen; hier heeft MRSA de naam 'ziekenhuisbacterie' aan te danken. MRSA is een bedreiging voor de gezondheidszorg en in de Nederlandse ziekenhuizen wordt een zogenaamd 'search and destroy'-beleid gevoerd om MRSA te beheersen. Ziekenhuizen 'screenen' patiënten die tot een risicogroep behoren (bijvoorbeeld patiënten die gerepatriëerd worden uit een buitenlands

ziekenhuis, en tegenwoordig ook mensen die beroepsmatig werken met levende varkens en vleeskalveren), op MRSA. Indien een patiënt positief wordt bevonden, volgt geïsoleerde verpleging en decontaminatie, vrijmaken van MRSA. Pas wanneer er bij de patiënt geen MRSA meer kan worden aangetoond, wordt de quarantaine (isolatie en strikte hygiënische verpleging) opgeheven. Deze aanpak, in combinatie met een zeer terughoudend beleid in het gebruik van antibiotica in Nederland, heeft geleid tot een zeer lage prevalentie van MRSA in ziekenhuizen. Nederland steekt, samen met slechts enkele andere landen, met deze lage MRSA-prevalentie zeer gunstig af tegen andere Europese landen. De adviezen voor de aanpak van MRSA in ziekenhuizen worden gegeven door de Werkgroep Infectiepreventie (WIP).

tamineerd, is met de verspreiding van MRSA in de diersector sterk in omvang toegenomen. Nederland behoort tot de landen met de laagste MRSA-prevalenties wereldwijd. Daarom wordt beheersing van LA-MRSA in Nederland gezien als een belangrijk (en kostbaar) aspect van de gezondheidszorg.

HET MRSA-ONDERZOEKS-PROGRAMMA

Omdat het resultaat van de pilotstudie in varkens een verontrustend hoge MRSA-prevalentie liet zien, werd in 2007 een breed onderzoeksprogramma gestart met als doel meer inzicht te verkrijgen in het vóórkomen en de

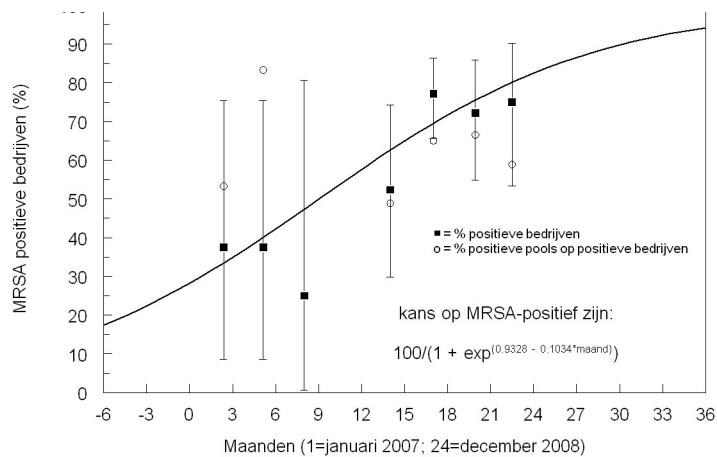
verspreiding van MRSA in productiedieren (varkens, vleeskalveren, pluimvee en melkvee), de risicofactoren voor besmetting (varkens en vleeskalveren), het voorkomen van MRSA in onverhit vlees en de overdracht ervan naar de mens (veehouders en gezinsleden, slachthuismedewerkers). Het onderzoek is uitgevoerd door een consortium van kennisinstellingen in het humane en veterinaire domein (RIVM, faculteit Diergeneeskunde, Gezondheidsdienst voor Dieren, CVI, Erasmus MC, UMC Utrecht, en VWA, in nauwe samenwerking met Wageningen Universiteit, Amphia ziekenhuis in Breda en

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen). LNV heeft dit programma gefinancierd, waarbij vws de kosten van de humane onderzoekscomponenten op zich nam. Het onderzoeksprogramma is onlangs afgerond en de resultaten zijn gepresenteerd op een symposium op 4 december 2009. In dit artikel worden in het kort de belangrijkste resultaten van het onderzoek weergegeven.

RESULTATEN

Varkenshouderij

In de varkenshouderij werd een dwarsdoorsnedeonderzoek uitgevoerd waarbij op 68,3 procent van de 202 onderzochte bedrijven MRSA werd aangetoond. Uit een risicofactorenanalyse op 171 zeugenbedrijven bleek dat grote bedrijven (meer dan 500 zeugen) vaker MRSA-positief waren dan kleine bedrijven (minder dan 250 zeugen) en dat er een toename was in de tijd: van 30 procent begin 2007 tot 75 procent eind 2008 (figuur 1). Andere factoren, zoals de aanwezigheid van vleesvarkens, de aanvoer van gelten, de hygiënescore en de toepassing van antibiotica, bleken niet statistisch significant van invloed op het voorkomen van MRSA, maar waren wel geassocieerd met de bedrijfsgrootte. De MRSA-prevalentie bij personen woonachtig en/of werkzaam op varkensbedrijven was 14 procent, met grote verschillen tussen personen die geen contact hadden met varkens (2 procent), en personen die intensief contact hadden met varkens (29 procent). Binnen de varkensproductiepiramide bleek een duidelijke associatie aanwezig tussen de MRSA-status van het aanleverende bedrijf en de MRSA-status van het afnemende bedrijf; 79 procent van de bedrijven met aanvoer van een MRSA-positief bedrijf was zelf ook MRSA-positief ten opzichte van 23 procent van de bedrijven met aanvoer van een MRSA-negatief bedrijf. In een studie naar de transmissie van MRSA tijdens transport en in het slachthuis bleek dat MRSA-negatieve varkens binnen enkele uren MRSA-positief kunnen worden als de varkens verblijven in een gecontamineerde vrachtwagen of



Figuur 1: Het verloop van het percentage MRSA-positieve bedrijven en het percentage positieve pools op positieve bedrijven in de tijd (onderzoekperiode in maanden; start onderzoek in maand 1)

wachtruimte.

Hoewel deze geen onderdeel was van het MRSA programma, is de in Europees verband uitgevoerde 'baseline'-studie wel het vermelden waard. Bij dit onderzoek zijn van januari tot december 2008 vijf stofmonsters verzameld op een steekproef van varkensbedrijven in 24 lidstaten. De monsters zijn met dezelfde methode geanalyseerd op het voorkomen van MRSA. Hierbij is echter een zeer ongevoelige methode gebruikt, waarbij de gevoeligheid voornamelijk afnam door het 'poolen' van de monsters in het laboratorium. Er vindt in deze studie dan ook een (sterke) onderrapportage plaats. Dit is duidelijk te zien als de resultaten van de bemonstering uit het LNV-programma worden vergeleken met de Nederlandse resultaten van de 'baseline'-studie (12,8 procent MRSA-positieve vermeerderingsbedrijven en 18,4 procent positieve vleesvarkensbedrijven). Het belang van het onderzoek zit in het feit dat de gegevens tussen de landen vergelijkbaar zijn. In 17 van de 24 Europese landen is met deze weinig gevoelige methode MRSA aangetoond op varkensbedrijven.

Vleeskalverhouderij

In een dwarsdoorsnedestudie in de vleeskalverhouderij bleek 27,5 procent van de kalveren positief voor MRSA en werd de bacterie gevonden op 88 procent van de vleeskalverbedrijven. Er werden significante positieve associaties gevonden tussen

de aanwezigheid van MRSA bij kalveren en de leeftijd van de dieren (figuur 2), het aantal kalveren per hok, de aanwezigheid van andere landbouwhuisdieren en antibioticagebruik. Significante negatieve associaties werden gevonden voor het aantal stallen op het bedrijf en het reinigen en desinfecteren van de stallen. De prevalentie bij personen woonachtig en/of werkzaam op vleeskalverbedrijven was 16 procent, met grote verschillen in prevalentie tussen kalverhouders (33 procent) en gezinsleden (8 procent), wat aangeeft dat contact met dieren (en hun omgeving) een belangrijke factor is voor MRSA-besmetting. Ook was er een duidelijke associatie tussen het aantal werkuren per week op de kalverhouderij en het besmet zijn met MRSA. In perioden van afwezigheid van diercontact (bij leegstand van het bedrijf of tijdens vakantie) daalt de prevalentie bij vleeskalverhouders met 16 procent en bij gezinsleden met 32 procent.

Stof

Stof dat verzameld is in stallen, blijkt een redelijke indicator te zijn van de MRSA-status van een varkens- of vleeskalverbedrijf. Wel waren er bedrijven waarbij het stof MRSA-positief was en de dieren negatief, en andersom.

Pluimveesector

In de pluimveesector heeft het onderzoek zich beperkt tot monster-

name op slachterijen. Van de veertig onderzochte koppels vleeskuikens op pluimveeslachterijen was 35 procent positief voor MRSA. Van de onderzochte vleeskuikens bleek 6,9 procent MRSA te dragen in de keel. De prevalentie van MRSA bij medewerkers van de pluimveeslachterijen was 5,6 procent. Medewerkers die contact hebben met levend pluimvee, hebben een hoger risico van MRSA-dragerschap dan medewerkers die uitsluitend contact hebben met dood pluimvee of die andere werkzaamheden uitvoeren.

Melkvee

Bij melkvee is geen prevalentiestudie uitgevoerd, maar wel is vastgesteld dat een veegmonster van de huid tussen uier en schenkel de beste matrix is om het voorkomen van MRSA bij melkvee te bepalen. Uit onderzoek dat parallel is uitgevoerd aan het LNV-programma bleek dat bij positief bevonden rundveebedrijven een associatie lijkt te bestaan met intensief gehouden varkens op dezelfde bedrijven. Er is hier mogelijk sprake van een overloop vanuit het varkensreservoir. Eenzelfde situatie wordt gesignaleerd in de paardenhouderij waarbij ST398 geregeld wordt aangetroffen bij paarden terwijl daarbij 'van nature' een ander type (ST8) voorkomt. De hoge LA-MRSA-prevalentie in intensief gehouden landbouwhuisdieren kan dus ook van invloed zijn op de epidemiologie van LA-MRSA in andere dieren. Er zijn in het project geen gegevens verzameld over humane besmettingen veroorzaakt door contact met MRSA-positief melkvee.

Vleesmonsters

MRSA werd geïsoleerd uit 11,9 procent van de onderzochte onverhitte vleesmonsters die waren genomen in de detailhandel. Het MRSA-kiemgetal was in alle gevallen kleiner dan 10 kiemvormende eenheden per gram vlees (kve/g). Op basis van de bevindingen in dit project en epidemiologische gegevens waaruit blijkt dat er slechts zeer sporadisch LA-MRSA wordt geïsoleerd bij mensen waarbij diercontact niet de bron lijkt te zijn, heeft het Bureau Risicobeoordeling (BuR) van

de vwa geconcludeerd dat levensmiddelen geen of een verwaarloosbare rol spelen bij de verspreiding van MRSA onder de bevolking.

Typering

Uit de typering van de stammen blijkt dat het bij het overgrote deel van de isolaten afkomstig uit landbouwhuisdieren en van vlees gaat om ST398, dat behoort tot klonaal complex (CC) 398. Dit is de kloon die ook in andere Europese landen, de VS en Canada, gerelateerd is aan de veehouderij. Van de isolaten uit pluimvee behoorde 20 procent tot ST9, een type dat niet verwant is aan ST398. Incidenteel zijn er in de verschillende sectoren ook andere typen gevonden die geassocieerd zijn met voorkomen bij de mens.

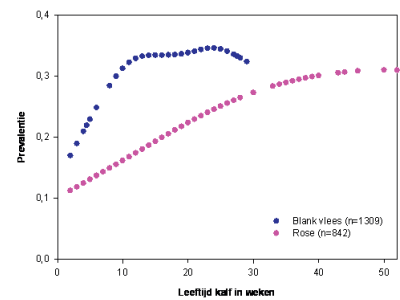
Zoals verwacht waren bijna alle isolaten resistent tegen tetracycline, wat kenmerkend is voor MRSA ST398. In vleesproducten en pluimvee werden ook tetracyclinegevoelige varianten gevonden die vaak resistent waren tegen fluoroquinolonen. Vrijwel geen van deze stammen behoorde tot ST398. Resistentie tegen de in de humane geneeskunde belangrijke antibiotica mupirocine, fusidinezuur, rifampicine en vancomycine werd in de niet humane isolaten niet of nauwelijks gezien.

Genetische karakterisering

Uit de genetische karakterisering van MRSA ST398 bleek dat er drie aparte fylogenetische lijnen voorkomen, die onafhankelijk van elkaar zijn ontstaan. Dit gegeven kan mogelijk meer inzicht geven in de enorme verspreiding van LA-MRSA. Bekende virulentiefactoren van *S. aureus* zoals PVL (Panton-Valentine Leucocidine) en exotoxines zijn niet aangetoond in ST398.

HUMANE BESMETTING MET LA-MRSA

Hoewel stammen van type ST398, zowel MSSA als MRSA, klinische infecties kunnen veroorzaken bij de mens, is de kans dat ST398 tot gezondheidsproblemen zal leiden, niet groot. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat ST398-stammen een afwijkend ziekteverwekkend vermogen hebben



Figuur 2: Verband tussen leeftijd van kalveren (blank en rosé) en prevalentie MRSA-dragerschap

in vergelijking met andere MRSA-stammen. Dragerschap van *S. aureus* houdt een risico in voor infecties met de eigen stam bij verwondingen van de huid of de slijmvliezen. Bij opname in het ziekenhuis is *S. aureus*-dragerschap een risicofactor voor het ontstaan van een ziekenhuisinfectie, bijvoorbeeld een wondinfectie na een operatie. Er zijn gevallen beschreven van infecties met ST398 binnen en buiten het ziekenhuis. Er zijn echter niet op grote schaal klinische problemen gesignaleerd bij veehouders na de (veronderstelde recente) introductie van MRSA ST398 in die groep. Naast het risico voor de individuele drager bestaat het risico voor de introductie en verspreiding van MRSA in het ziekenhuis. Hoewel een kleine uitbraak met ST398 is beschreven, is de kans op verspreiding van ST398 vergeleken met 'humane MRSA' gering, volgens een inventariserende studie van het UMCU. Omdat MRSA ST398 in vergelijking met HA-MRSA niet efficiënt van mens op mens over blijkt te gaan, wordt de MRSA-richtlijn van de WIP in sommige ziekenhuizen minder strikt gehanteerd dan direct na de aanpassing van de richtlijn, met name als het gaat om polikliniekbezoek. Het is duidelijk dat voor individuele personen het dragerschap met ST398 erg vervelend is (stigma) in verband met de infectiepreventie-maatregelen in de ziekenhuizen.

INTERVENTIES EN AANBEVELINGEN

Ter onderbouwing van interventies zal een nadere identificatie van risicofactoren plaatsvinden in (reeds lopende) longitudinale studies in de varkens- en vleeskalverhouderij. In

deze studies worden waar mogelijk interventies toegepast op bedrijven. Het doel van deze interventies is het terugdringen van de MRSA-prevalentie en/of de hoeveelheid MRSA.

De aanbevelingen uit het onderzoek betreffen onder meer het opnemen van MRSA in surveillance programma's zodat trends in prevalentie en virulentie kunnen worden gevolgd en het effect van maatregelen kan worden gemeten. In de vleeskui-kensector zal nader onderzoek moeten plaatsvinden naar risicofactoren voor MRSA-besmetting, omdat daar de sleutel moet worden gevonden voor een interventiestrategie. Om de mensen te beschermen die werken met MRSA-positieve dieren, wordt onderzoek naar de effectiviteit van persoonlijke beschermingsmiddelen voor de mens (mondkapjes et cetera) noodzakelijk geacht.

CONCLUSIES

MRSA komt wijdverspreid voor in de Nederlandse intensieve veehouderij en Nederland is hierin niet uniek. De MRSA-kloon die op dit moment het probleem bepaalt, is ST 398, een type dat zich goed kan verspreiden in dierpopulaties. Een verhoogd risico van MRSA-dragerschap is op dit moment in de veehouderij vastgesteld bij een specifieke groep mensen: personen die werken met varkens of vleeskalveren. Het risico voor dragerschap neemt toe bij langer en intensiever contact met de dieren. Ook bij medewerkers van vleeskuikenslachte-rijen is een verhoogd risico geconstateerd. Analyse op vleeskalverhoude-rijen geeft aan dat het gebruik van antibiotica en enkele andere bedrijfsfactoren risicofactoren zijn. Op zeugenbedrijven kwam antibioticum-gebruik er niet significant uit, omdat deze geassocieerd was met bedrijfs-

grootte. Het risico voor de volksge-zondheid schuilt op dit moment in het feit dat ST 398 zou kunnen veranderen in een meer virulente en/of aan de mens aangepaste variant. Er zijn op dit moment overigens geen aanwijzingen dat dit gebeurt.

Jaap A. Wagenaar is werkzaam bij het departement Infectieziekten en Immunologie, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht en het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, Lelystad. Arjen van de Giessen is werkzaam bij het Centrum Infectie-ziektebestrijding, RIVM, Bilthoven. Het LNV-MRSA onderzoeksconsortium bestaat uit: Alex van Belkum, Enne de Boer, Marc Bonten, Els Broens, Engeline van Duijkeren, Ad Fluit, Haitske Grave-land, Dick Heederik, Xander Huijsdens, Dik Mevius, Mick Mulders, Richard Olde Riekerink en Peter van der Wolf (projectleiders en onderzoekers).