

Prævalensen af methicillinresistente *Staphylococcus aureus* er stigende i dansk landbrug

Rasmus Virenfeldt Laursen¹, Simon Bøggild Hansen¹, Malene Bøg Risager¹ & Øyvind Omland²

Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) har været kendt siden 1960'erne. Isolater fra hospitaler bliver kaldt *health-care-associated* MRSA (HA-MRSA). Prævalensen har varieret meget i Europa og synes at være relateret til landenes antibiotikapolitik samt kontrol- og screeningsstrategier. I sydeuropæiske lande er prævalensen op mod 50%, hvorimod den i de skandinaviske lande og Holland ligger på under 1% [1].

I 1990'erne begyndte MRSA at forekomme uden for hospitalerne, og denne type blev kaldt *community-associated* MRSA (CA-MRSA) MRSA. I 2000'erne blev MRSA påvist i et mindre og mere afgrænset miljø med mennesker, der arbejdede med husdyr, hovedsageligt svin og kvæg (*livestock-associated* MRSA, LA-MRSA).

Den dominerende subtype af LA-MRSA er *clonal complex* (CC)398. Den nyeste litteratur tyder på, at MRSA CC398 stammer fra en methicillinfølsom *S. aureus* (MSSA) CC398, som er overført til husdyr, fulgt af en erhvervelse af tetracyklin- og methicillin-resistensgener [2].

På basis af litteraturen vil vi i denne artikel beskrive eksponeringsforhold ved LA-MRSA og redegøre for human koloniseringsevne, transmissibilitet og patogenitet samt anføre tiltag til håndtering og overvågning af bakteriens forekomst i Danmark.

EKSPONERING

Bakteriens udbredelse hos danske husdyr er ikke endeligt klarlagt, men i en stikprøve af 99 landbrug var prævalensen af LA-MRSA 16% [3]. Bakterien koloniserer både svin, kvæg, fjerkræ og heste. Idet svinebestanden i Danmark er på omkring 28 mio., udgør svinepopulationer det største reservoir, og de er derfor bedst undersøgt. I Danmark er LA-MRSA også isoleret fra kødprodukter, dog primært importerede produkter [3].

Antallet af humane isolater, der tilhørte LA-MRSA, var i 2011 12,7% (n = 164) af det totale antal MRSA-isolater mod 10,9% (n = 109) i 2010 [4]. Fireogtyve af de 164 isolater var fra personer, der ikke havde haft direkte/indirekte kontakt til husdyr. Siden bakteriens fremkomst har prævalensen været stigende (Figur 1).

FAKTORER, DER ER RELATERET TIL UDBREDELSE AF LIVESTOCK-ASSOCIATED STAPHYLOCOCCUS AUREUS I LANDBRUGET

Vi ved ikke, hvordan MRSA CC398 er blevet introduceret i danske svinebesætninger, men der er kendskab til flere faktorer, som kan fremme LA-MRSA's vækst og spredning. Af betydning er udveksling af husdyr mellem MRSA-negative og MRSA-positive landbrug, selektionspres i form af antibiotikaforbrug og anvendelse af zinkchlorid.

LA-MRSA er eksperimentelt påvist at kunne sprede sig mellem svin i stalden. Det er derudover påvist, at få MRSA-positive grise introduceret til en MRSA-negativ stald er nok til at skabe persisterende kolonisering [5, 6]. Udveksling af svin kan derfor medvirke til spredning af LA-MRSA imellem landbrug [7].

I landbruget er der sket en stigning på 39% i forbruget af antibiotika fra 2001 til 2010 [4]. Der er især sket en stigning i forbruget af tetracykliner samt for søer og smågrise i forbruget af betalactamasestabile penicilliner [4]. Forbruget af makrolider har ligget på et nogenlunde stabilt højt niveau [4]. Udviklingen i antibiotikaforbrug fremgår af Figur 2. Der er en korrelation mellem antibiotikaforbruget og resistensmønstret hos LA-MRSA, da samtlige isolater er på-

STATUSARTIKEL

1) Institut for Folkesundhed – Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet
2) Dansk Ramazzini Center, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aalborg Universitetshospital



FAKTABOKS

Livestock-associated methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) blev fundet i landbrug i 2003. Siden fremkomsten har incidensen af isolater fra mennesker været stigende.

Udbredelsen blandt husdyr er ikke klarlagt. Af de ca. 28 mio. svin, der produceres årligt i Danmark, tyder stikprøver på, at 13% er koloniseret.

Risikogrupper for erhvervelse af LA-MRSA er primært personer med erhvervs-mæssig kontakt med svin og kvæg.

Brug af antibiotika og zinkchlorid i landbruget samt udveksling af husdyr mellem gårde kan fremme udbredelsen af LA-MRSA.

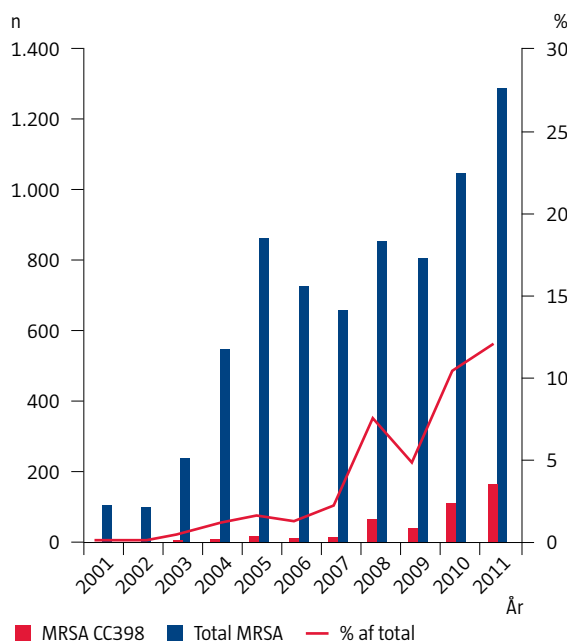
LA-MRSA er mindre transmissibel, mindre virulent og giver mindre anledning til infektion end anden MRSA.

LA-MRSA repræsenterer en kvantitativt massiv, primært arbejdsbetinget eksposition, som i nogle tilfælde kan føre til infektion.

Der findes ingen specifikke retningslinjer for kontrol af LA-MRSA i fødevarer sektoren i Danmark.

FIGUR 1

Udvikling i antal methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-isolater i Danmark i perioden 2001-2011. Data er hentet fra DANMAP [4].



vist at være resistente for tetracykliner og penicilliner og en stor del desuden for makrolidet erytromycin. Hvorvidt der er tale om kausalitet, er ikke klarlagt, men studier af andre bakterier har vist en klar sammenhæng mellem forbrug af antibiotika og forekomst af resistens [8]. Resistensgener i LA-MRSA er i høj grad lokaliseret til samme mobile genetiske element, benævnt SCCmec og er således koblet [9]. En undtagelse fra dette er genet for tetracyklinresistens, der er universelt udbredt blandt LA-MSSA og LA-MRSA. Brugen af tetracyklin vil derfor selektere for både LA-MSSA og LA-MRSA. Brugen af andre antibiotika, som SCCmec indeholder resistensgener for, vil endvidere selektere for LA-MRSA.

Zinkklorid bruges generelt i foderet, især til smågrise under fravæning som profylakse mod diarré. Det er også til denne gruppe svin, at der anvendes mest tetracyklin og antibiotika generelt. Forbruget af zinkklorid i dansk landbrug er ikke klarlagt. Der er i flere studier påvist en klar sammenhæng mellem zinkresistens og methicillinresistens [10, 11]. I et dansk studie fandt man, at 74% (n = 324) af LA-MRSA-isolater var resistente over for zinkklorid via genet *czrC*. Dette gen er stærkt associeret til SCCmec-type V, der er den mest prævalente SCCmec-type i LA-MRSA [10]. Anvendelse af zinkklorid må derfor antages at selektere for LA-MRSA.

I et tysk studie har man fundet, at hos svin, der var opdrættet i alternative landbrug, kunne LA-MRSA ikke påvises, selv om disse landbrug lå i et LA-MRSA-

højprævalent område [12]. Disse landbrug er bl.a. karakteriseret ved at have en restriktiv antibiotikapolitik, have færre svin pr. gård og undlade at importere svin fra konventionelle landbrug.

TRANSMISSION AF LIVESTOCK-ASSOCIATED STAPHYLOCOCCUS AUREUS FRA SVIN TIL MENNESKER

Landmænd og andre personer, der har erhvervsmæssig kontakt med husdyr, danner risikogruppen for kolonisering med LA-MRSA. Prævalensen af LA-MRSA i denne gruppe er i stikprøver fundet at være 14% [13] mod en generel MRSA-prævalens i stikprøver af tilfældige populationer i Holland og Danmark på < 1% [1]. I et tysk studie fandt man en prævalens blandt svineavlere på 86% [14]. Blandt personer med tæt kontakt til svin var der en LA-MRSA-prævalens på 29%, hvorimod den var 12% hos personer, der befandt sig i staldene uden at have direkte kontakt med dyrene [13]. Andre har fundet, at LA-MRSA-positive landmænd i perioder, hvor de ikke have kontakt med svin, i høj grad blev LA-MRSA-negative, og ved genoptaget kontakt med svin blev de atter LA-MRSA-positive [15]. Det er også påvist, at LA-MRSA hyppigt kunne isoleres fra personer med tæt, kortvarig kontakt med svin.

Efter 24 timer var de samme personer næsten alle LA-MRSA-negative igen [16]. Forfatterne foreslog kontaminering med LA-MRSA-holdigt støv uden reel kolonisering som mulig forklaring. Den gængse metode, der anvendes til at undersøge LA-MRSA-status, er en *swab* af nases og efterfølgende dyrkning i vækstmedie. Denne *swab* tager støv med fra næsen og vil således kunne kontamineres [16]. Disse observationer kan tyde på, at prævalensen af LA-MRSA blandt landmænd overestimeres. Dog kan det ikke afvises, at eksponering for LA-MRSA-holdigt støv i staldene er en risikofaktor for kolonisering [5], idet den konstante tilstedeværelse af støvet i næsen kan være en forløber for egentlig kolonisering.

RISIKO FOR MENNESKER

Til trods for den høje prævalens af LA-MRSA blandt landmænd er antallet af infektioner med LA-MRSA fortsat lavt. I 2011 var antallet af infektioner forårsaget af den mest prævalente spa-type af LA-MRSA i Danmark 49 [4]. Kolonisering med LA-MRSA medfører færre infektioner end kolonisering med non-LA-MRSA. Oddsratio blev fundet at være 4,83 for infektion med non-LA-MRSA i forhold til LA-MRSA [17]. Andre har fundet, at LA-MRSA udgjorde 25% af alle screeningsisolater mod kun 7% af de kliniske isolater [18]. Tilsvarende er mange landmænd og dyrlæger dagligt eksponeret for LA-MRSA uden at udvikle sygdom.

LA-MRSA producerer ikke Panton-Valentine-leukocidin [19], som er en virulensfaktor, der hyppigt sættes i forbindelse med alvorlige infektioner, der er forårsaget af andre CA-MRSA. Dette er muligvis en medvirkende grund til, at antallet af infektioner er så relativt lavt. Forskellige sygdomme er relateret til LA-MRSA, men hyppigst beskrevet er hudinfektioner. Alvorligere infektioner som pneumoni og kirurgisk sårinfektion samt et enkelt tilfælde af endokarditis er imidlertid også rapporteret [20-22].

På baggrund af litteraturen synes kolonisering med LA-MRSA at udgøre en lille sygdomsrisiko for mennesker. Imidlertid er denne vurdering baseret på sammenligning af persongrupper med forskellige karakteristika. Personer, der eksponeres for LA-MRSA, er generelt yngre og har mindre komorbiditet end personer, der eksponeres for HA-MRSA [18]. Den lave infektionsrate kan skyldes, at LA-MRSA endnu ikke er udbredt blandt mennesker med svækket immunforsvar.

I to studier har man kvantificeret transmissibiliteten mennesker imellem for LA-MRSA sammenlignet med non-LA-MRSA. I det ene fandt man, at LA-MRSA overførtes 5,9 gange mindre end non-LA-MRSA, i det andet fandt man, at LA-MRSA var 72% mindre transmissibel end non-LA-MRSA [23, 24]. Der er dog beskrevet et enkelt udbrud af LA-MRSA med ni isolater af samme spa-type på et hospital i Holland, hvor kun en af personerne havde en kendt risikofaktor for erhvervelse af LA-MRSA. Derudover er der beskrevet et udbrud af LA-MRSA med seks isolater på en institution for udviklingshæmmede i Holland [25]. Dette viser, at transmission kan forekomme i hospitals- og institutionsmiljøer [26].

PERSPEKTIV OG HÅNDTERING

LA-MRSA's koloniseringsevne, transmissibilitet og patogenitet over for mennesker har indtil videre vist sig at være mindre end non-LA-MRSA's, men på grund af forskelle i bl.a. alder og komorbiditet hos de mennesker, der er undersøgt for LA-MRSA og non-LA-MRSA, er det svært at vurdere endeligt.

S. aureus er en bakterie, der ændres og adapterer sig konstant. Der er derfor mulighed for, at kendte forhold vedrørende subtypernes koloniseringsevne, transmissibilitet og patogenitet kan ændre sig. Disse forhold bør tages i betragtning ved udarbejdelse af strategier til nedbringelse af forekomsten af LA-MRSA. Der er tre principielle steder, hvor man kan sætte ind: 1) ved udbredelsen af LA-MRSA i husdyrpopulationer, 2) ved transmission mellem husdyr og mennesker samt 3) ved transmission mennesker imellem.

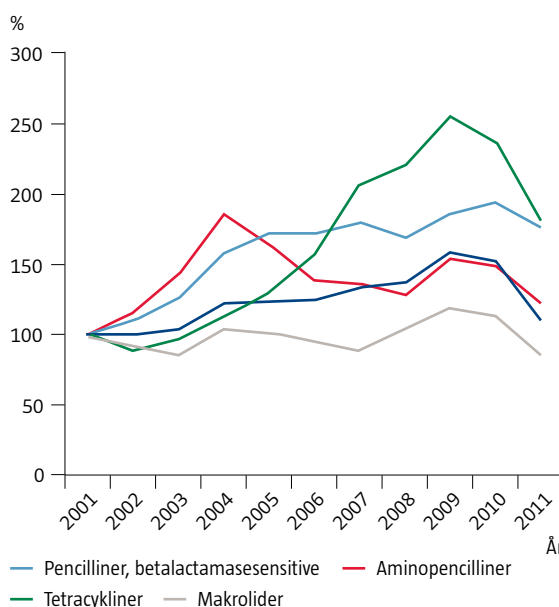
Der blev i december 2010 indført skærpede krav til nedbringelse af antibiotikaforbruget i landbruget. Dette førte til et fald i 2010-2011 på 18,8% i totalt antibiotikaforbrug [27]. Effekten af dette er ikke klarlagt. Forbruget af zinkchlorid er på nuværende tidspunkt svagt reguleret og bør kvantificeres for at afklare eventuelle sammenhænge med LA-MRSA. Pga. det større forbrug af antibiotika og zinkchlorid til smågrise under fravæning anbefales det at undersøge forskelle i LA-MRSA-prævalensen i denne gruppe i forhold til andre aldersgrupper af svin.

Selvom der kan påvises en effekt på forekomsten af LA-MRSA ved reduceret forbrug af antibiotika i landbruget, kan denne foranstaltning ikke stå alene. Identifikation af LA-MRSA-status for husdyr inden overførsel til et andet landbrug synes at være en central foranstaltning, hvis forekomsten af LA-MRSA i besætningerne skal reduceres væsentligt.

Der findes vejledninger i hygiejne og omgang med husdyr [28], og disse bør følges. Yderligere profylaktiske tiltag med anvendelse af personlige værnemidler inklusive åndedrætsværn vurderes ikke at være relevante eller hensigtsmæssige.

LA-MRSA håndteres i dag inden for rammerne af Sundhedsstyrelsens MRSA-vejledning fra 2006. En ny revideret udgave er netop udkommet, og heri er der foretaget en opstramning vedrørende LA-MRSA. De nye retningslinjer svarer til de hollandske. I Holland har man siden 2006 isoleret patienter, der rapporterer om kontakt med husdyr, indtil deres MRSA-status er klarlagt [29]. Effekten af denne politik er indtil vi-

FIGUR 2



Udvikling i antibiotikaforbrug til svin 2001-2011 opgjort i procentvis stigning fra 2001. Udregnet fra tal i *animal daily dose* til en given vægt (ADD/kg). Tallene er sammenlagt fra søer og smågrise, fravænte grise, slagteklare grise og grise uden aldersangivelse. Data er hentet fra DANMAP 2011 [4].

dere uklar, og det har samtidig resulteret i en kraftig belastning af hospitalerne i områder med husdyrproduktion med mere end en firedobling af isolationskrævende patienter på et større hospital [17]. Et andet problem med denne strategi er, at afkoloniseringen kun er midlertidig, idet personerne vender tilbage til eksponeringen.

Hvis Danmark fortsat skal være at finde blandt de førende lande inden for kontrol af bakteriel resistens, skal LA-MRSA tages alvorligt. Ovennævnte tiltag for at mindske udbredelsen af LA-MRSA må derfor gennemføres samtidig med, at udbredelsen kortlægges, og forekomsten vedvarende monitoreres med fokus på ændringer af LA-MRSA mod adaptation til mennesket.

KORRESPONDANCE: Øyvind Omland, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aalborg Universitetshospital, Havrevangen 1, 9100 Aalborg. E-mail: oo@rn.dk

FØRST PÅ NETTET: 29. april 2013

ANTAGET: 7. januar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Borg MA, Camilleri L, Waisfisz B. Understanding the epidemiology of MRSA in Europe: do we need to think outside the box? *J Hosp Infect* 2012;81:251-6.
- Price LB, Stegger M, Hasman H et al. Staphylococcus aureus CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio* 2012;3:e00305-11.
- Agersø Y, Pedersen K, Skov R. MRSA in Danish pig herds, broilers and cattle at slaughter, and in Danish and imported retail meat. DANMAP 2010. http://danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2010.aspx (16. jul 2012).
- DANMAP 2011 <http://danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202011%20Web%20Annex.aspx> (16. jul 2012).
- Crombé F, Vanderhaeghen W, Dewulf J et al. Colonization and transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in nursery piglets. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:1631-4.
- Jouy E, Le Roux A, Kéranflech A et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 contamination and transmission in pigs after a low dose inoculation. *Lett Appl Microbiol* 2012;54:518-23.
- van Duijkeren E, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ et al. Transmission of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol* 2008;126:383-9.
- DANMAP 2009 http://danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2009.aspx (16. jul 2012).
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of Staphylococcus aureus. *Infect Genet Evol* 2008;8:747-63.
- Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM. Zinc resistance of Staphylococcus aureus of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Biology* 2011;150:344-8.
- Aarestrup FM, Cavaco L, Hasman H. Decreased susceptibility to zinc chloride is associated with methicillin resistant Staphylococcus aureus CC398 in Danish swine. *Vet Microbiol* 2010;142:455-7.
- Cuny C, Friedrich AW, Witte W. Absence of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus clonal complex CC398 as a nasal colonizer of pigs raised in an alternative system. *Appl Environ Microbiol* 2011;78:1296-7.
- van den Broek IV, van Cleef BA, Haenen A et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect* 2009;137:700-8.
- Cuny C, Nathaus R, Layer F et al. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS ONE* 2009;4:e6800.
- Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K et al. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS ONE* 2011;6:e16830.
- van Cleef BA, Graveland H, Haenen AP 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;49:1030-3.
- van Rijen MM, van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant Staphylococcus aureus related to animal farming. *Clin Infect Dis* 2008;46:261-3.
- Köck R, Siam K, Al-Malat S et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect* 2011;79:292-6.
- Price LB, Stegger M, Hasman H et al. Staphylococcus aureus CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio* 2012;3:e00305-11.
- Mamma C, Calà C, Plano MR et al. Ventilator-associated pneumonia and MRSA ST398, Italy. *Emerg Infect Dis* 2010;16:730-1.
- Ruhmann CH, Kolmos HJ, Kristiansen JE et al. Svin som smittekilde til infektioner med methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) hos mennesker. *Ugeskr Læger* 2008;170:3436.
- Hartmeyer GN, Gahrn-Hansen B, Skov RL et al. Pig-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis* 2010;42:318-20.
- Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P et al. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J R Soc Interface* 2011;8:578-84.
- Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A et al. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (ST398) in Dutch hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:316-9.
- Fanoy E, Helmhout LC, van der Vaart WL et al. An outbreak of non-typeable MRSA within a residential care facility. *Euro Surveill* 2009;14:e19080.
- Wulf MW, Markestijn A, van der Linden FT et al. First outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill* 2007;13:e8051.
- Opgørelse over antibiotika solgt i Danmark af Vetstat, Fødevarestyrelsen. www.foedevarestyrelsen.dk/Dyr/Laegemidler_til_dyr/Vetstat/Sider/Forside.aspx (16. jul 2012).
- Fødevarestyrelsens retningslinjer for smittebeskyttelse ved omgang med dyr. www.foedevarestyrelsen.dk/Dyr/Dyresundhed_og_dyresygdomme/Dyresygdomme_og_zoonoser/smittebeskyttelse/Sider/Smittebeskyttelse.aspx (16. jul 2012).
- Hollands retningslinjer for bekæmpning af MRSA på hospitaler. Dutch Working Party on Infection Prevention. http://www.wip.nl/UK/free_content/Richtlijnen/110530%20MRSA%20hospital%20def.pdf (16. jul 2012).