

Livestock-associated MRSA – ein Paradebeispiel für die Notwendigkeit des One-Health-Ansatzes



Karsten Becker

Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsklinikum Münster

Antibiotika-Anwendungssituation 2018
Mensch, Tier, Umwelt · One Health!

Melle, 18. September 2018



*„One can think of the middle of the 20th century as the end of one of the most important social revolutions in history: **the virtual elimination of the infectious disease** as a significant factor in social life“ (MacFarlane Burnet; 1962)*

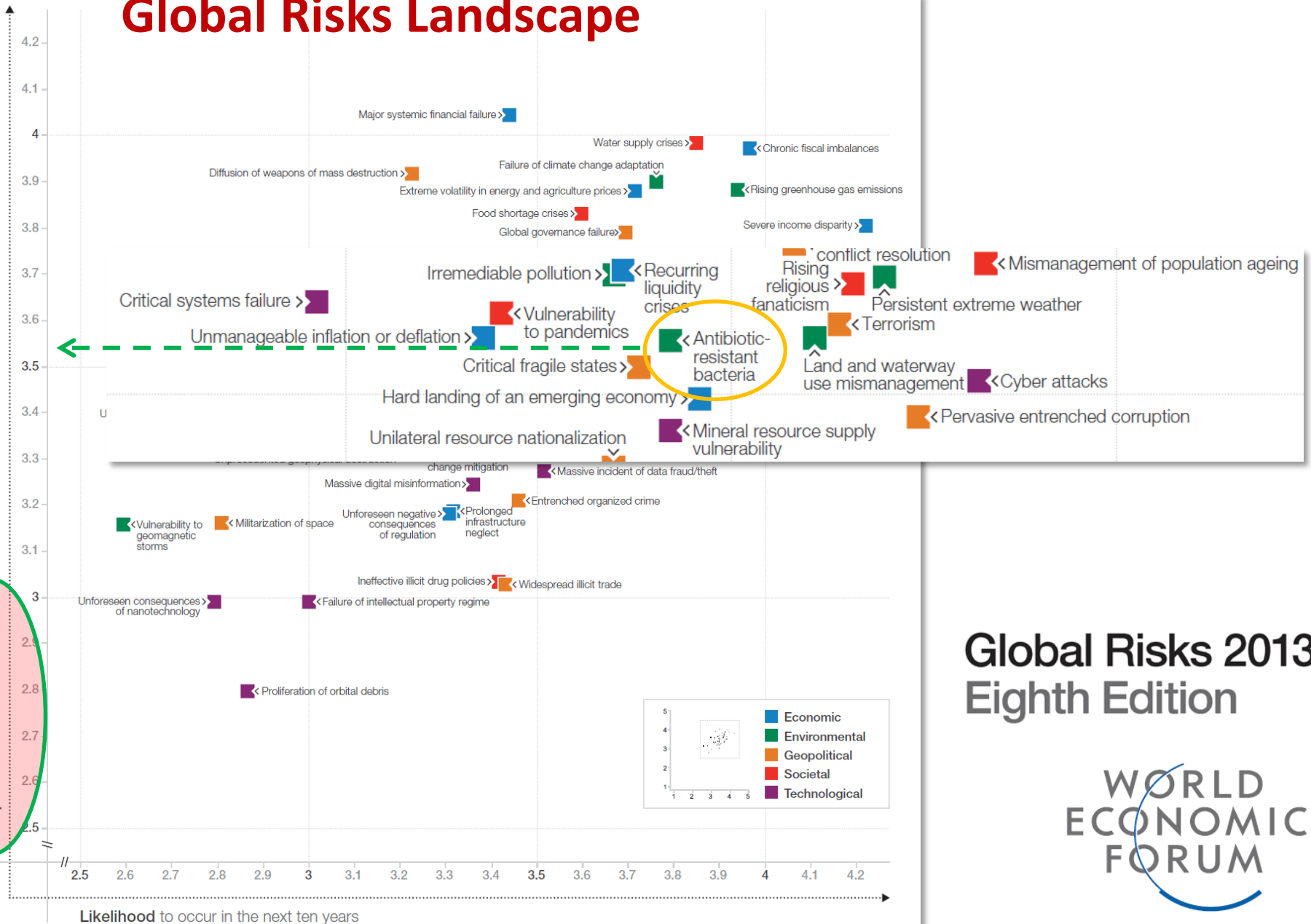
Frank MacFarlane Burnet (1899 – 1985)
(1960 Nobelpreis)



(Burnet M., White D.O. :Natural history of infectious disease. Cambridge University Press; London 1962; nach CDC).

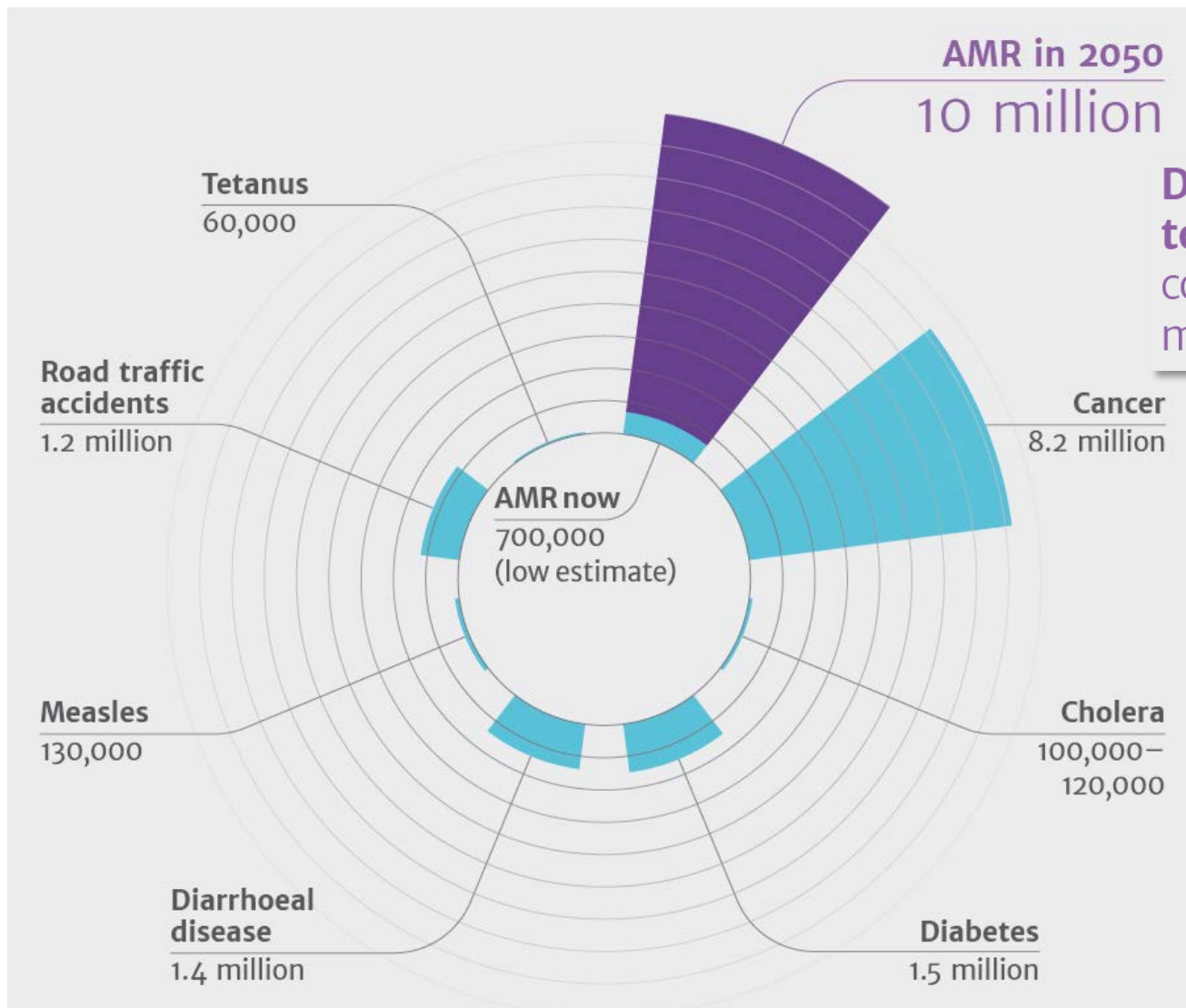
Global Risks Landscape

Impact if the risk were to occur



Global Risks 2013
Eighth Edition

WORLD
ECONOMIC
FORUM

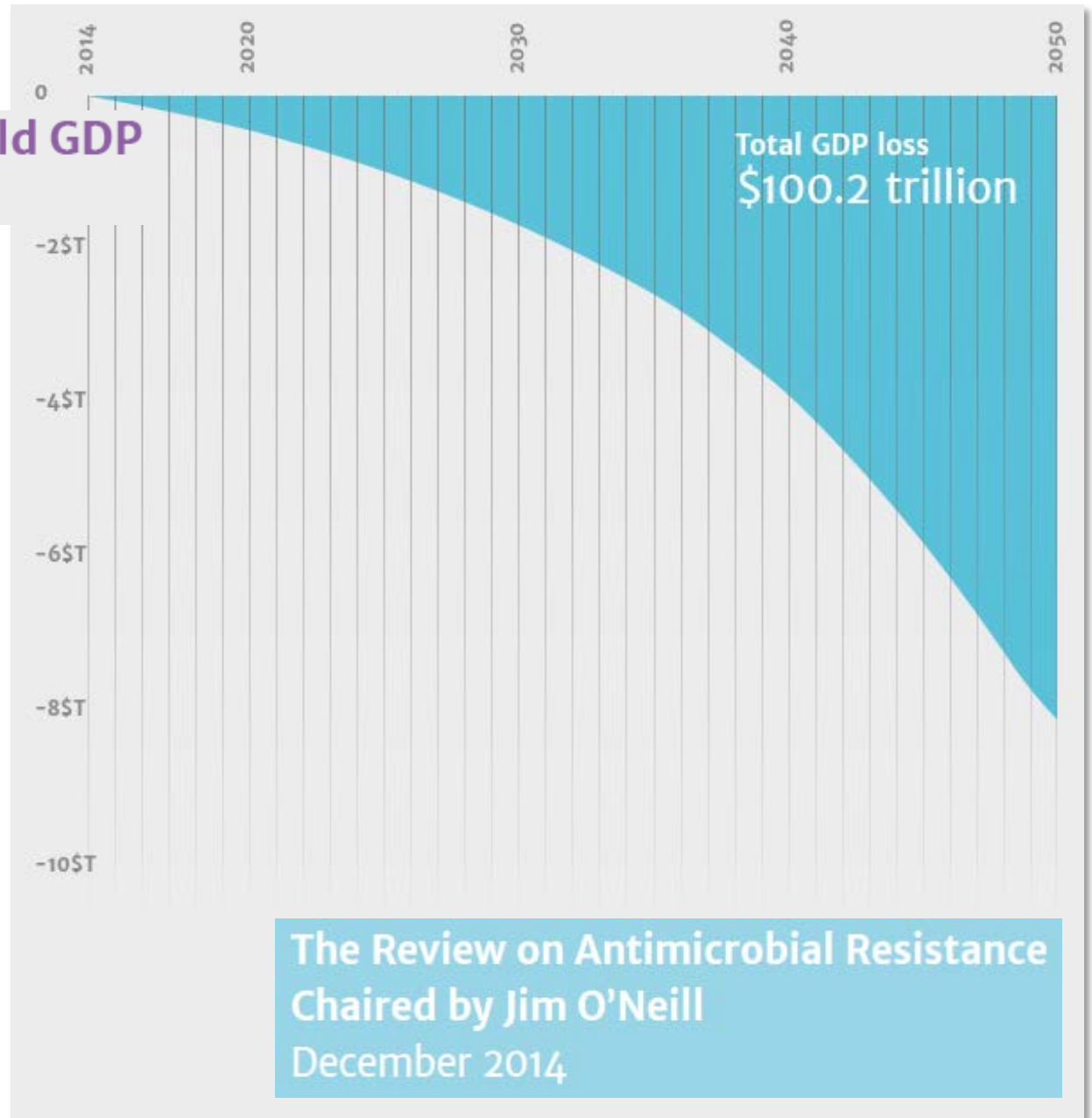


Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death

**The Review on Antimicrobial Resistance
Chaired by Jim O'Neill
December 2014**

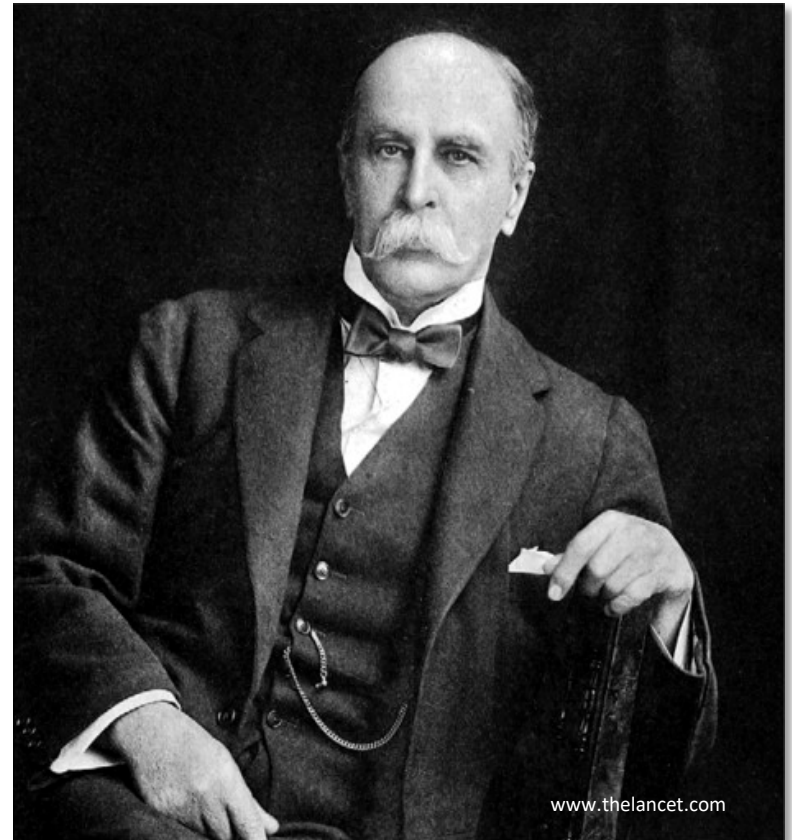
AMR's impact on World GDP in trillions of USD

(Gross Domestic Product)

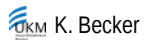


„The desire to ingest medicines is one of the principal features which distinguish man from animals“

Sir William Osler
(kanadischer Internist, 1849 – 1919)



Reservoir für mobile genetische Resistenzelemente



Veterinär-
medizin

Antibiotika-Einsatz

Human-
medizin

Therapie

Therapie

Prophylaxe

Metaphylaxe

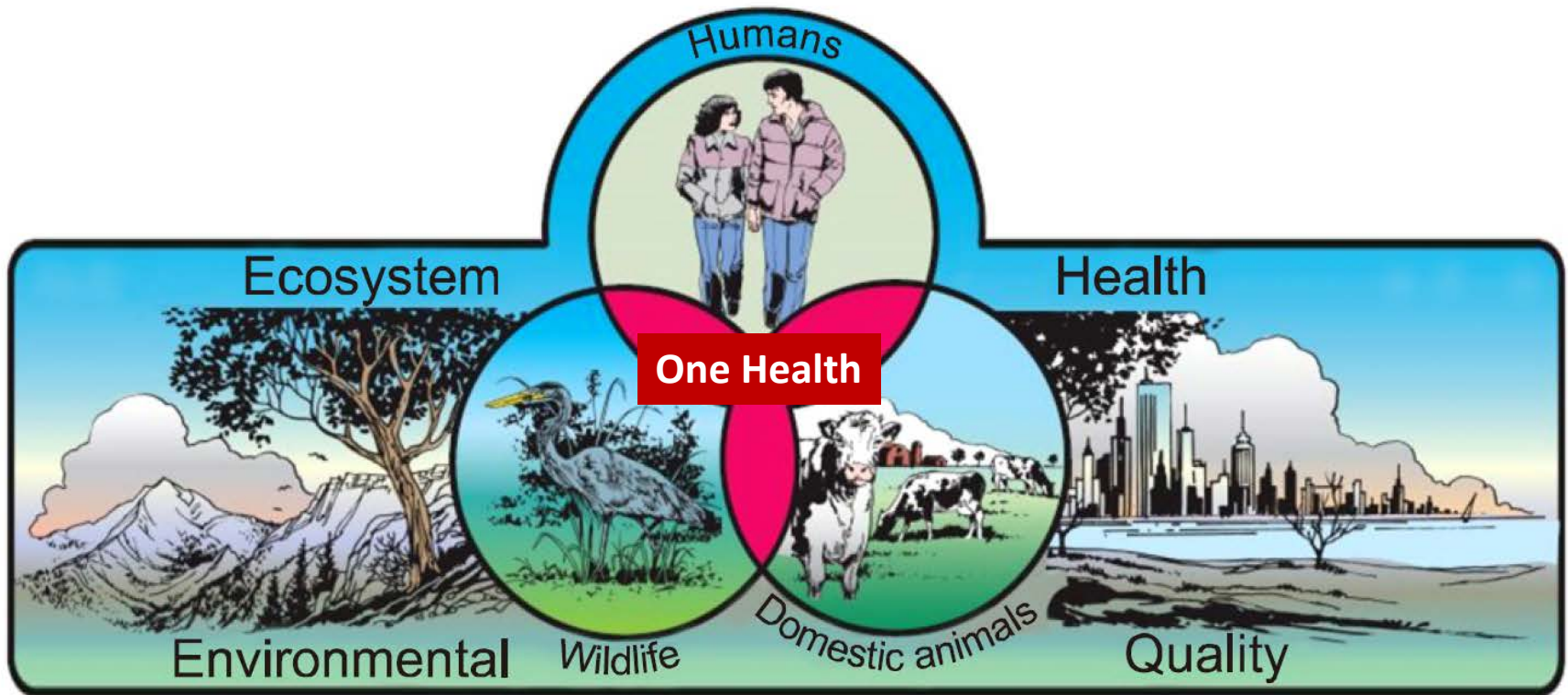
Futteradditiv

~~Gesundheitspflege-
mittel Additiv~~

S
E
L
E
K
T
I
O
N
S

D
R
U
C
K

One Health concept



mod. Sleeman et al. (*J Vet Sci.* 2017)

Antibiotikaverbrauch in Deutschland



Humanmedizin:

600 bis 700 Tonnen/Jahr (2016)

- 85% im ambulanten Sektor
- seit 2008 weitgehend unverändert
- große regionale Unterschiede



Definierte Tagesdosen (DDD) pro 1.000 GKV-Versicherte

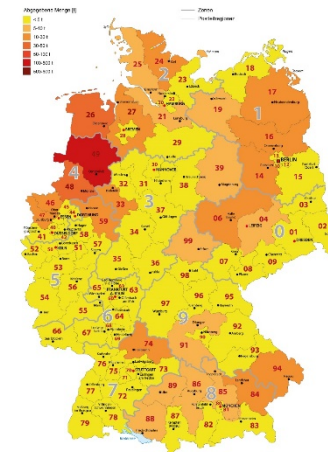
(Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; Versorgungsatlas Newsletter 2/2016)



Veterinärmedizin:

724 Tonnen/Jahr (2016)

- seit 2011 um >50% gesunken
- große regionale Unterschiede



Regionale Zuordnung der Antibiotika-Abgabemengen

(Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL); 13.09.2017)

Global trends in antimicrobial use in food animals

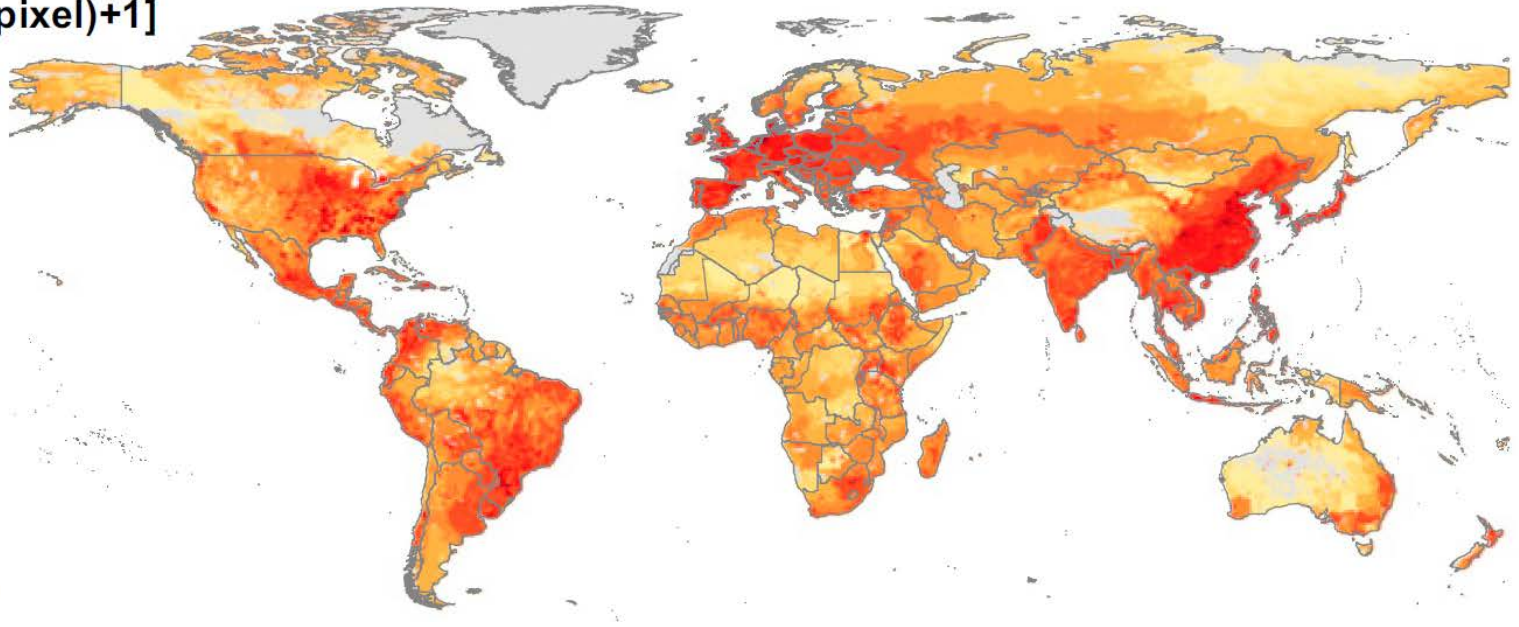
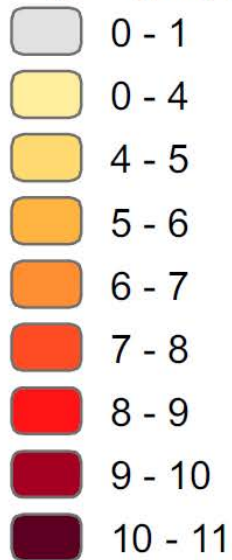
PNAS | May 5, 2015 | vol. 112 | no. 18 | 5649–5654

Thomas P. Van Boeckel^{a,1}, Charles Brower^b, Marius Gilbert^{c,d}, Bryan T. Grenfell^{a,e,f}, Simon A. Levin^{a,g,h,1}, Timothy P. Robinsonⁱ, Aude Teillant^{a,e}, and Ramanan Laxminarayan^{b,e,j,1}

Global average annual consumption of antimicrobials per kg of animal produced:

- 45 mg/kg for cattle
- 148 mg/kg for chicken
- 172 mg/kg for pigs

Log10 [(mg/pixel)+1]



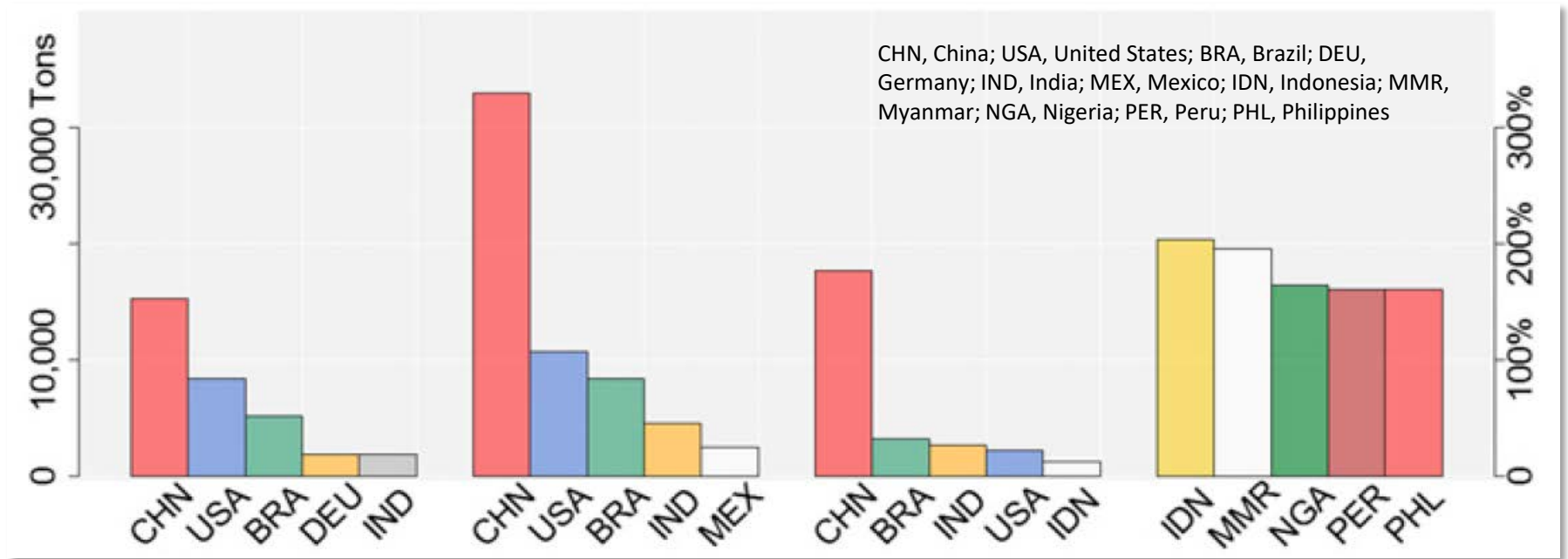
Global antimicrobial consumption in livestock in milligrams per 10 km² pixels

Global trends in antimicrobial use in food animals

PNAS | May 5, 2015 | vol. 112 | no. 18 | 5649–5654

Thomas P. Van Boeckel^{a,1}, Charles Brower^b, Marius Gilbert^{c,d}, Bryan T. Grenfell^{a,e,f}, Simon A. Levin^{a,g,h,1}, Timothy P. Robinsonⁱ, Aude Teillant^{a,e}, and Ramanan Laxminarayan^{b,e,j,1}

Global consumption of antimicrobials in food animal production (estimation):
63,151 ($\pm 1,560$) tons in 2010
[estimated rise by 67%, to 105,596 ($\pm 3,605$) tons, by 2030]



Largest five consumers
of antimicrobials in
livestock in **2010**

Largest five consumers
of antimicrobials in
livestock in **2030**
(projected)

Largest increase in
antimicrobial
consumption **between**
2010 and 2030

Largest relative increase
in antimicrobial
consumption **between**
2010 and 2030

Antibiotika sind besondere Medikamente



- **Anwendung bei einem Patienten kann die Therapie bei anderen Patienten beeinflussen,**
 - positiv durch Verhinderung der Erregerübertragung!
 - negativ durch Generierung und/oder Selektion resistenter Erreger
- Ein unsachgemäßer Antibiotikaeinsatz schadet der Gesamtpopulation (Mensch und/oder Tier) durch Resistenzentwicklung!



Antibiotika sind „soziale“ (!) Medikamente

MRSA

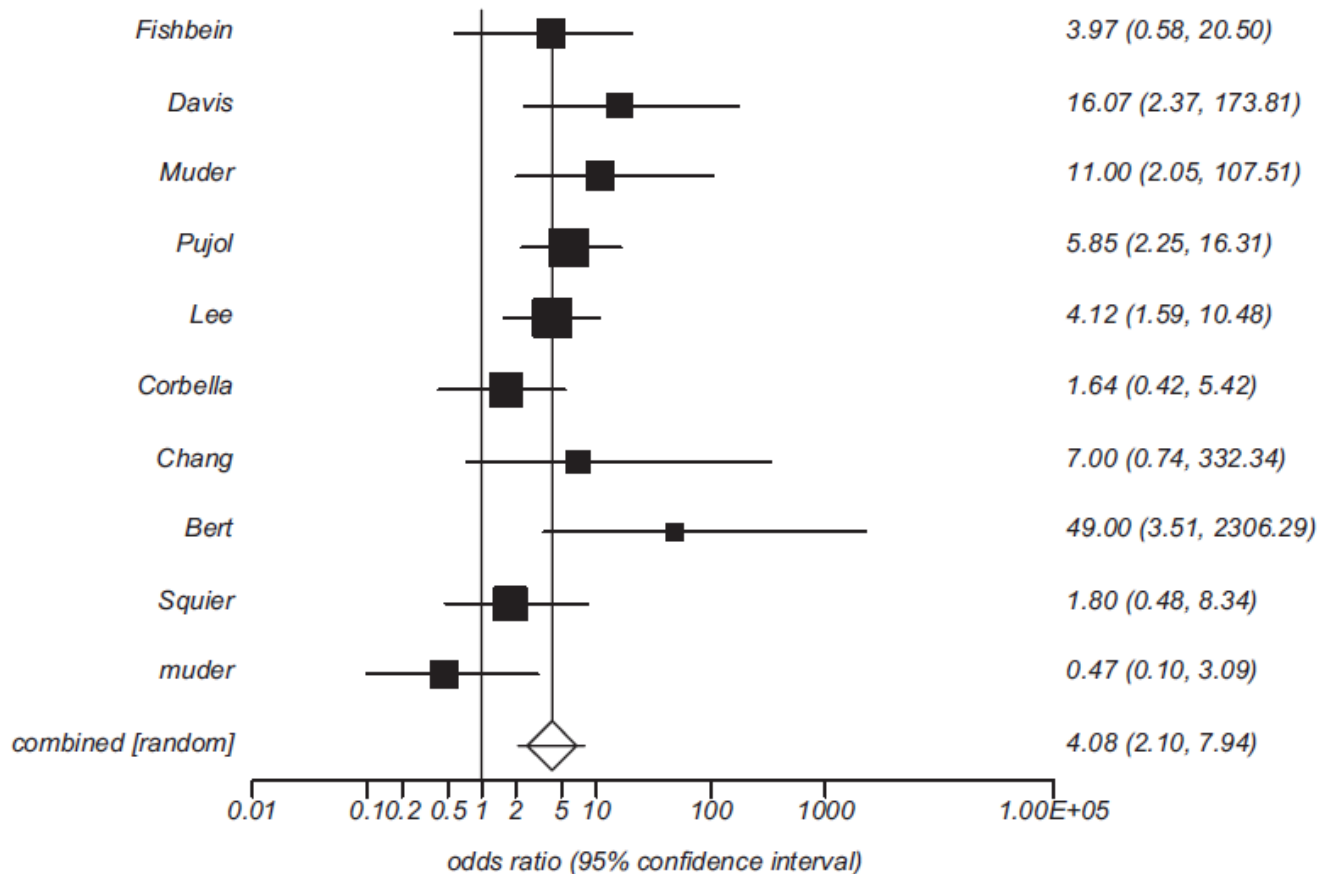
**Methicillin-resistenter
*Staphylococcus aureus***

höhere Morbidität und Mortalität, da:

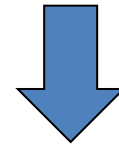
- eingeschränkte Therapieoptionen (keine klassischen Betalaktam-Antibiotika; Multiresistenz)
- weniger Kontakt des Patienten zum medizinischen Personal (krankenhaushygienische Maßnahmen der Separation)
- Krankenhaus: viele ältere (oder sehr junge) multimorbide, abwehrgeschwächte Patienten mit viel Fremdmaterialien (Katheter, künstliche Organe)
- CA-MRSA: zusätzlicher Virulenzfaktor (PVL [auch bei bestimmten MSSA-Linien])

Risiko der MRSA-Besiedlung

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

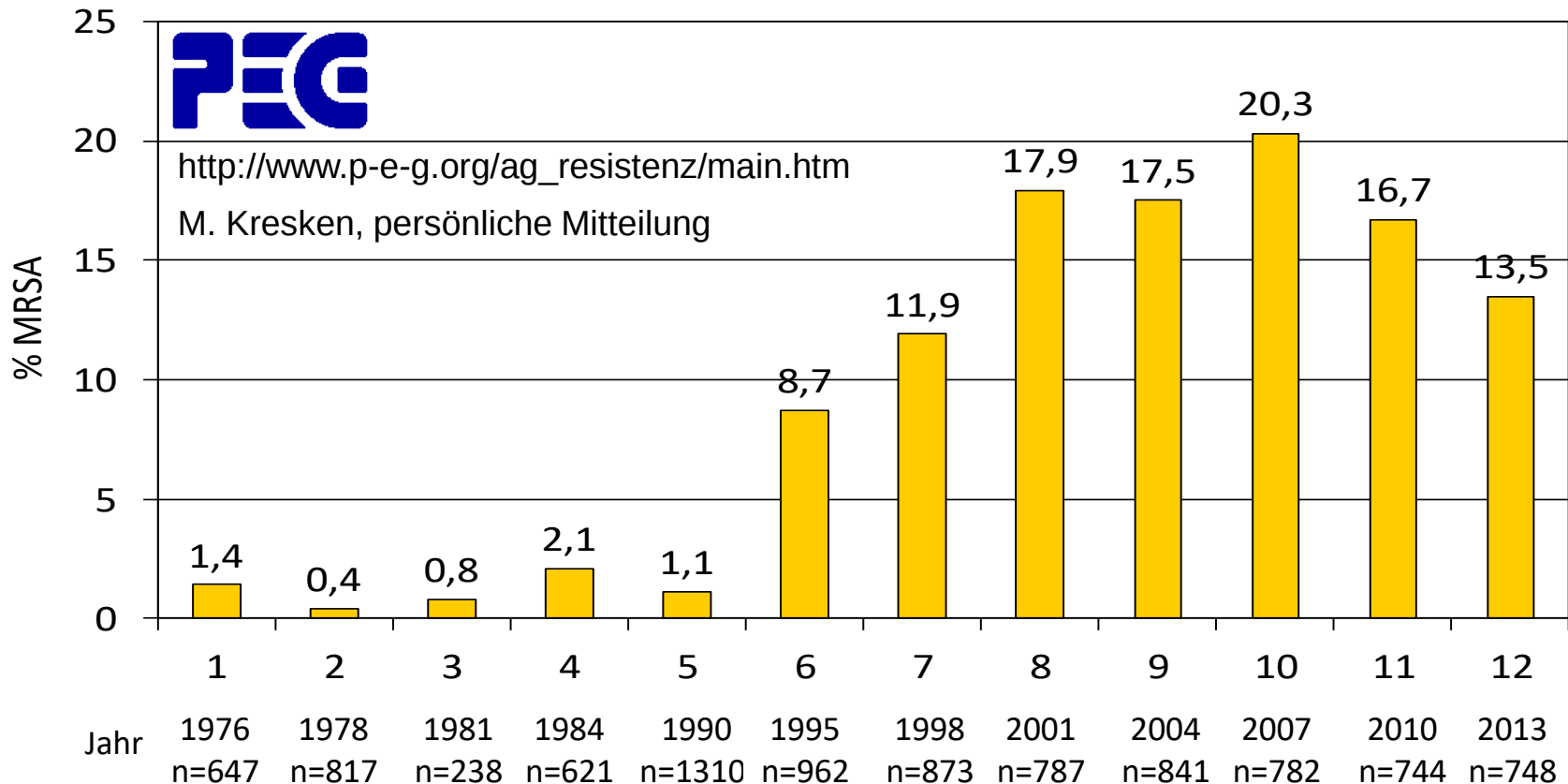


Analyse von Studien zur
Einschätzung eines
Infektionsrisikos nach
MRSA-Besiedlung im
Vergleich zur MSSA-
Besiedlung



**4-fach höheres
Infektionsrisiko
bei MRSA-
Besiedlung**

Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (MRSA) (PEG-Resistenzstudien, 1976 – 2013, Hospitalbereich)



- klinische, als Infektionsursache eingestufte Isolate
- gesicherte Spezieszugehörigkeit (MALDI-TOF MS)
- mittels Mikrodilution als MHK-Werte bestimmt

Population Dynamics among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Germany during a 6-Year Period

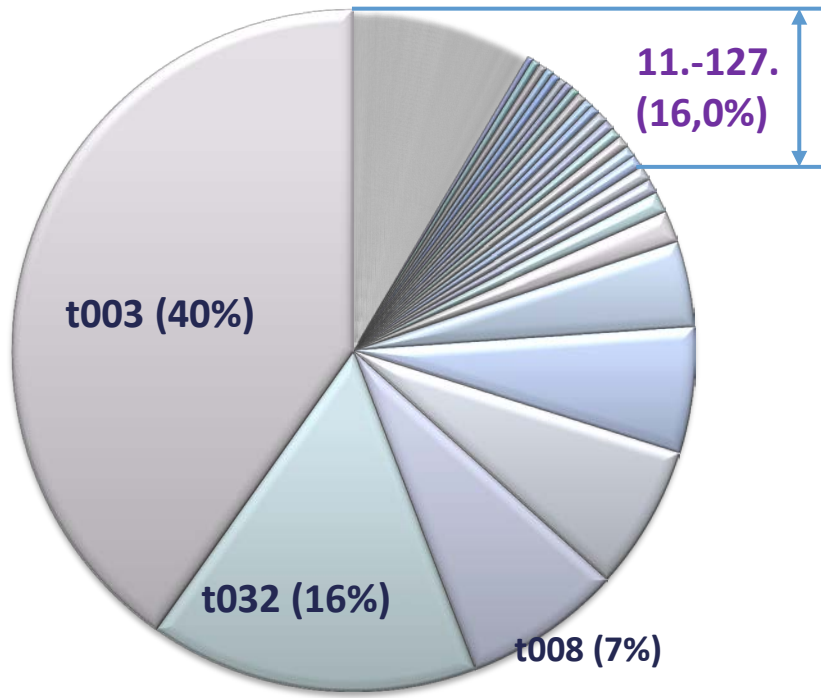
J. Clin. Microbiol. 2012; 50(10):3186–92

Frieder Schaumburg,^a Robin Köck,^b Alexander Mellmann,^b Laura Richter,^a Felicitas Hasenberg,^a André Kriegeskorte,^a Alexander W. Friedrich,^c Sören Gatermann,^d Georg Peters,^a Christof von Eiff,^{a*} Karsten Becker,^a and study group

- **Multizentrische** Studie (36 Zentren)
 - Universitätskrankenhäuser (n = 20)
 - andere Krankenhäuser (n = 6)
 - niedergelassener u.ä. Bereich (n = 10)
- **2 Sammlungsperioden**
 - 02/2004 bis 01/2005 mit 36 Studienzentren
 - 02/2010 bis 01/2011 mit 33/36 Studienzentren
- **Konsequente Sammlung** von 50 MRSA-Isolaten in jedem Labor bzw. konsequente Sammlung bis zum Studienende
- **keine copy-Isolate**
- standardisierte **Fragebögen** zu Klinik und Risikofaktoren
- **spa-Genotypisierung** aller Isolate
- Bestimmung von **Virulenzfaktoren**



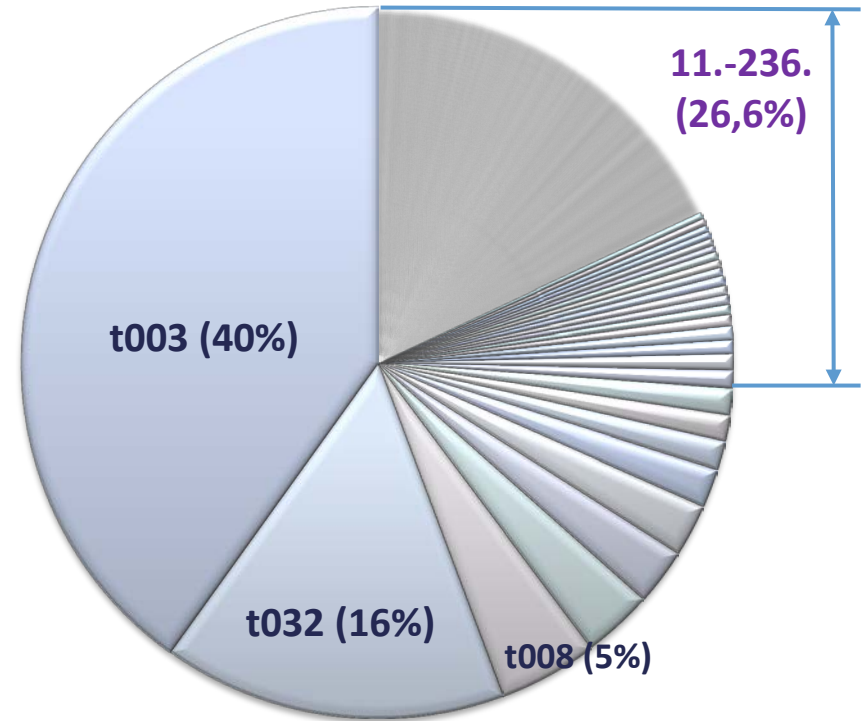
MRSA-Genotypen in Deutschland (2004/05 vs. 2010/11)



2004/05

→ 127 *spa*-Typen

(2 [0,1%] nicht-typisierbare Isolate)



2010/11

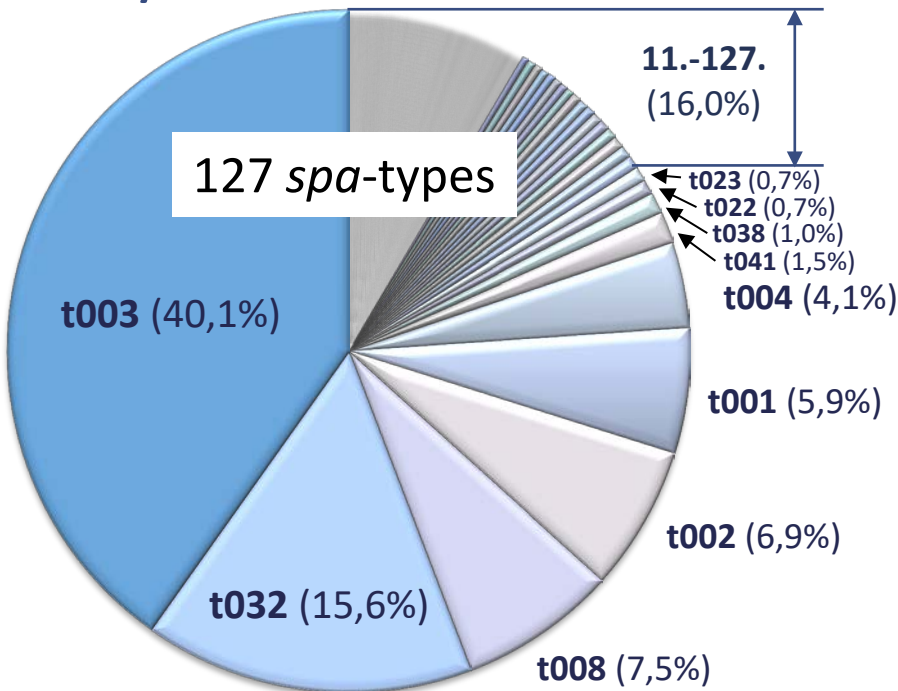
→ 236 *spa*-Typen

(9 [0,6%] nicht-typisierbare Isolate)

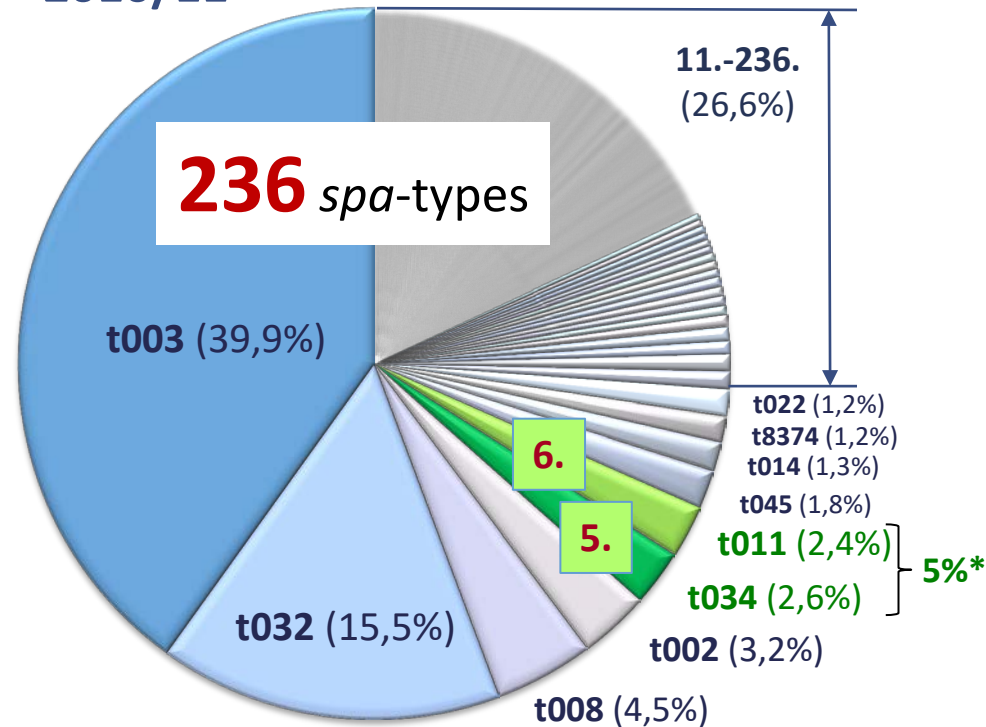
- ⇒ gestiegene **Diversifizierung** der MRSA-Population
- ⇒ keine Unterschiede in dem Vorkommen von *spa*-CCs zwischen Infektions- und Kolonisations-assoziierten Isolaten

Increased diversification of German MRSA population

2004/05

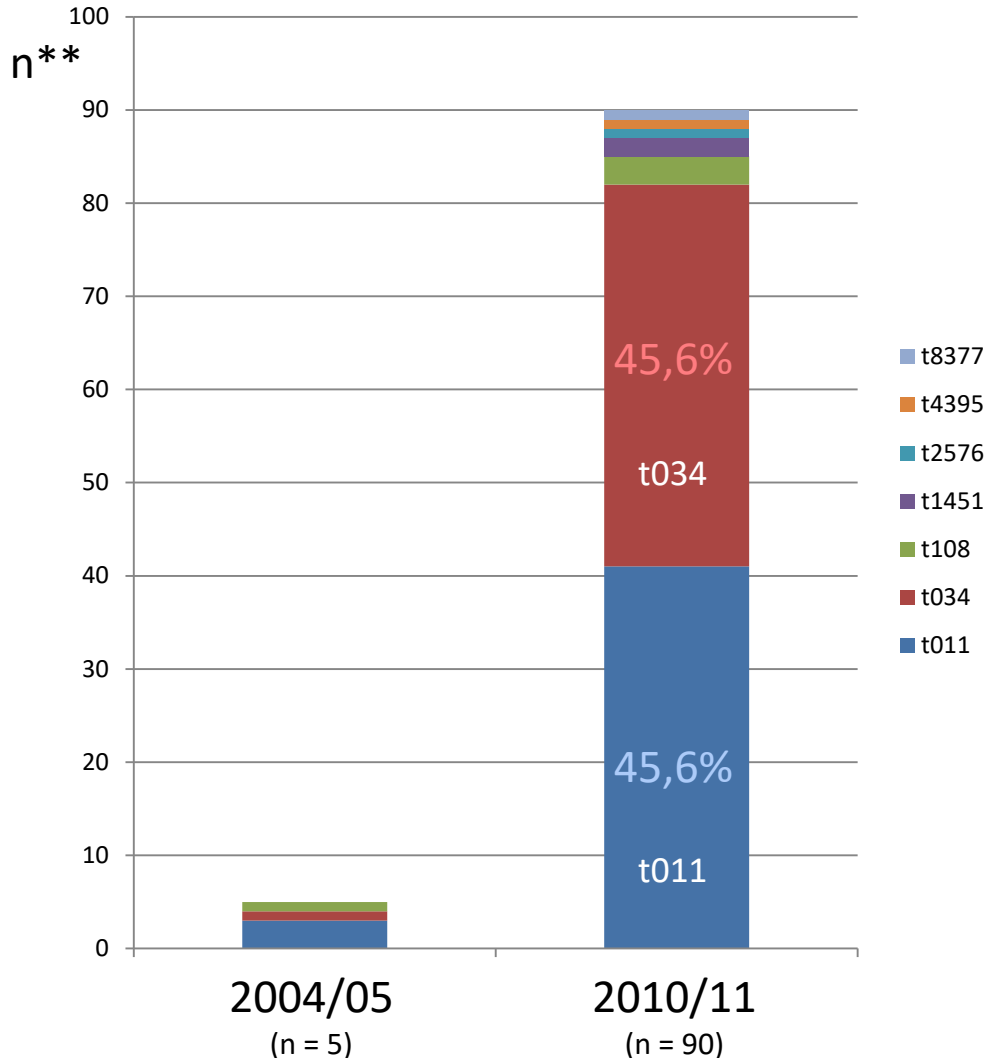


2010/11



- Increasing MRSA diversity
- Emergence of **novel clones**

Prävalenz von Tierzucht-assoziierten *spa*-Typen* (LA-MRSA)



0,3% → **5,4%**
(2004/05) **(2010/11)**

(OR=22.67, 95% CI=8.51 to 85.49, $P<0.0005$; JCM 2012)

Schaumburg et al., J. Clin. Microbiol. 2012
 Schaumburg et al., Clin Microbiol Infect 2014

* nach EFSA Journal 2009; 7(11):1376 und eigener BURP-Analyse

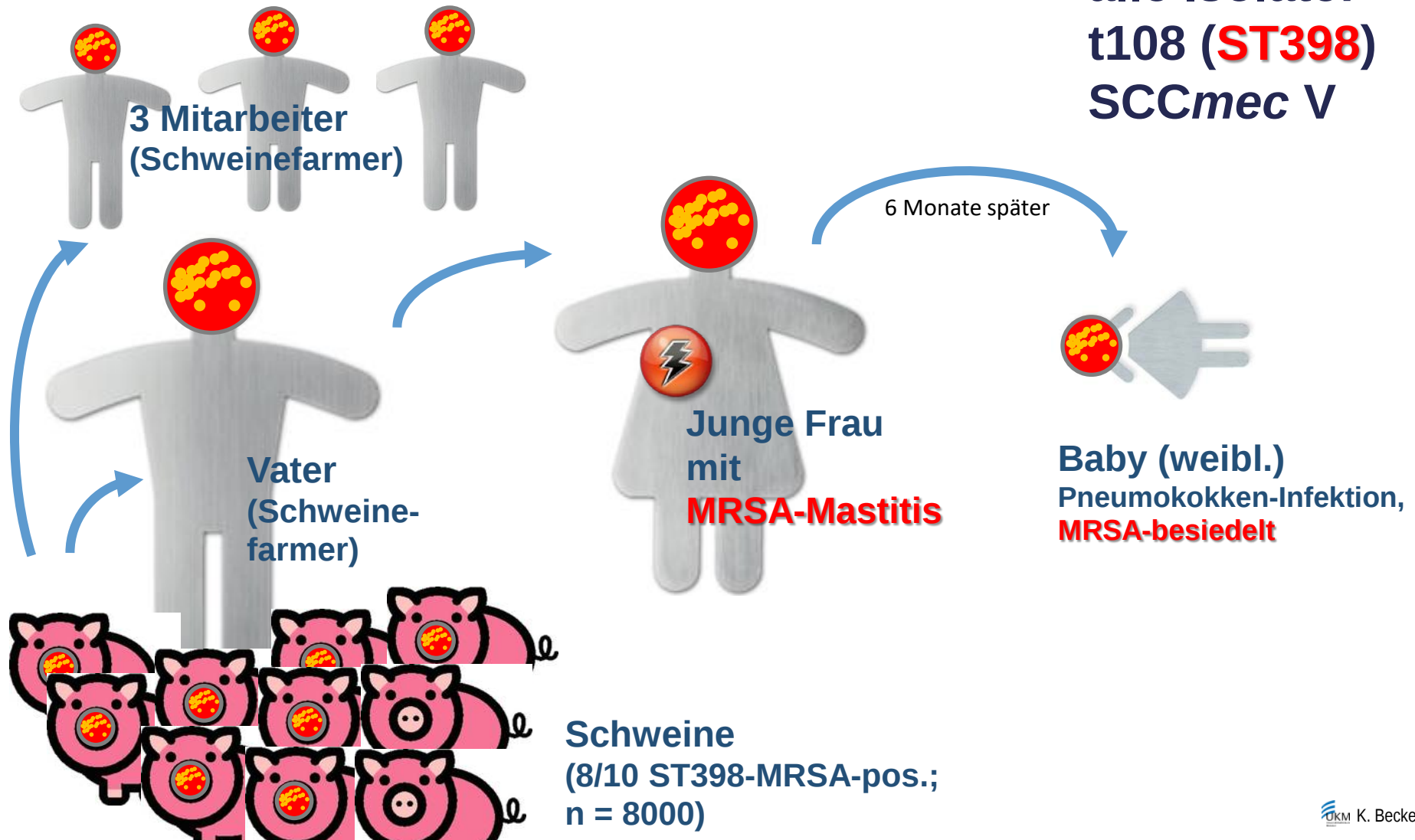
** hier einschl. der 3 in der Veröffentlichung (JCM 2012) nicht berücksichtigten Zentren

K. Becker, UK Münster

Community-acquired MRSA and pig-farming

Xander W Huijsdens*¹, Beatrix J van Dijke², Emile Spalburg¹, Marga G van Santen-Verheuvél¹, Max EOC Heck¹, Gerlinde N Pluister¹, Andreas Voss^{3,4}, Wim JB Wannet¹ and Albert J de Neeling¹

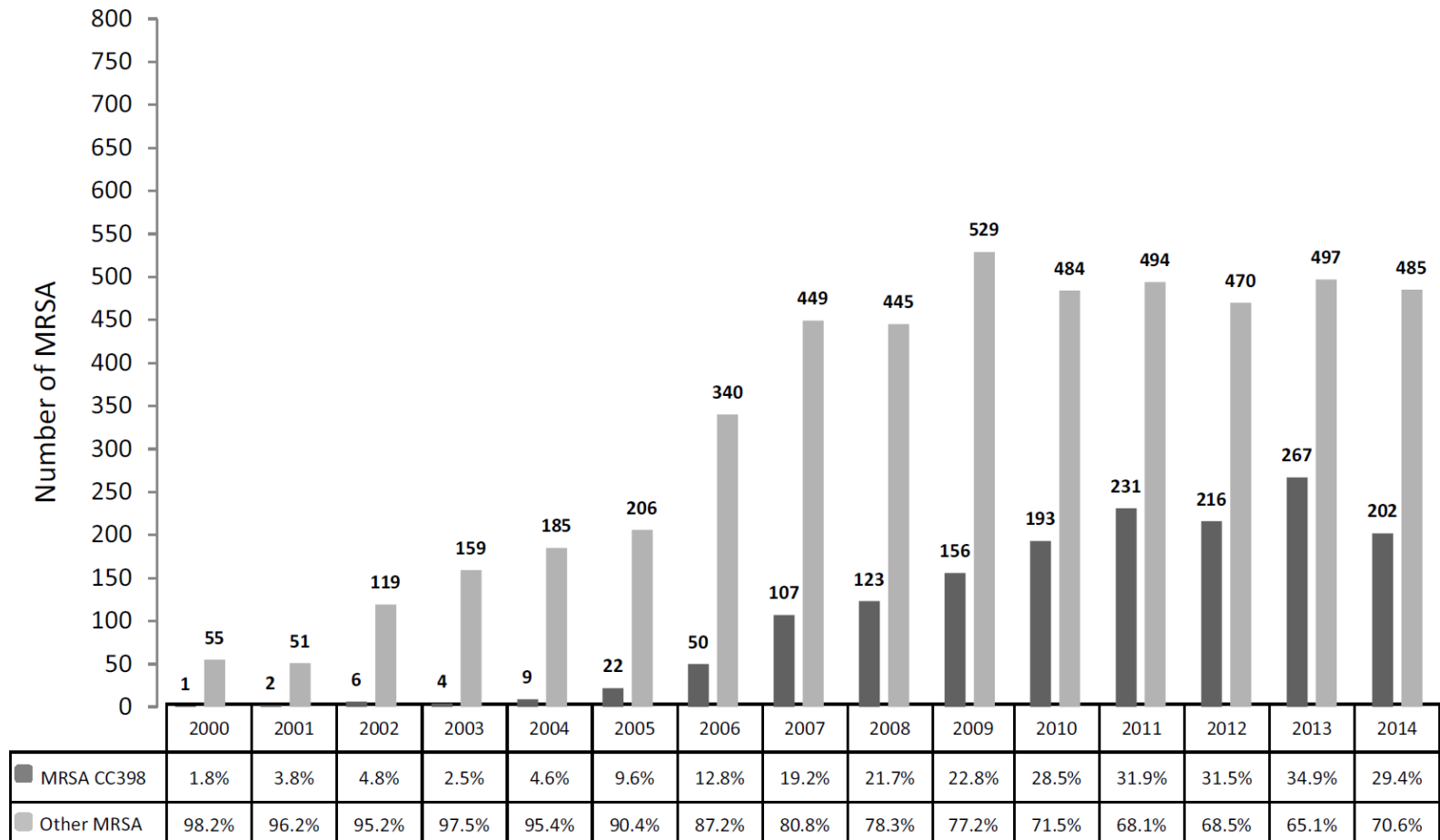
Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2006, **5**:26



In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster

S. van Alen^a, B. Ballhausen^{a,1}, G. Peters^a, A.W. Friedrich^b, A. Mellmann^c, R. Köck^a, K. Becker^{a,*}

Veterinary Microbiology 200 (2017) 19–24



Number of MRSA CC398 compared to other MRSA clonal lineages

Population Dynamics among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Germany during a 6-Year Period

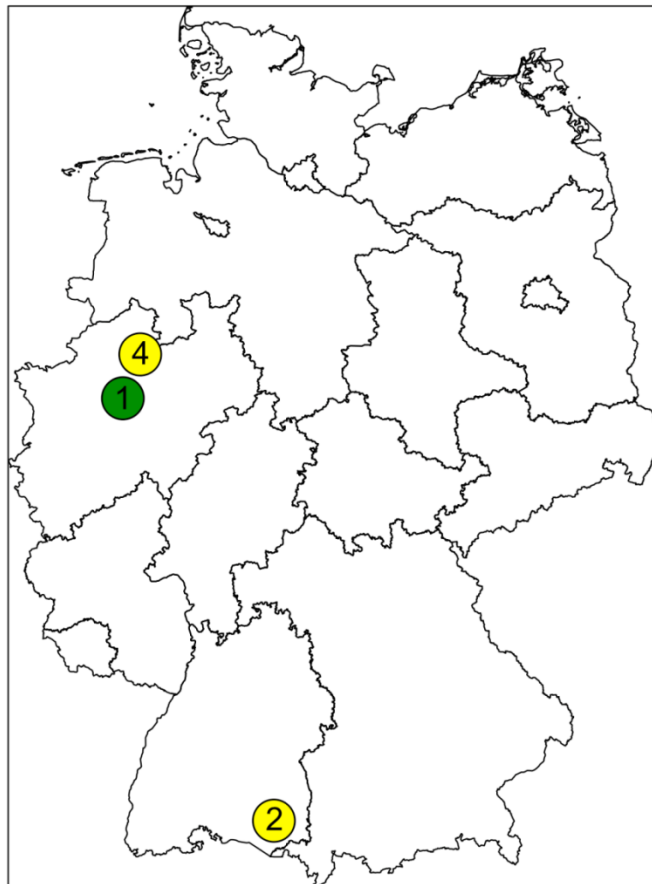
Frieder Schaumburg,^a Robin Köck,^b Alexander Mellmann,^b Laura Richter,^a Felicitas Hasenberg,^a André Kriegeskorte,^a Alexander W. Friedrich,^c Sören Gatermann,^d Georg Peters,^a Christof von Eiff,^{a*} Karsten Becker,^a and study group

Journal of Clinical Microbiology p. 3186–3192

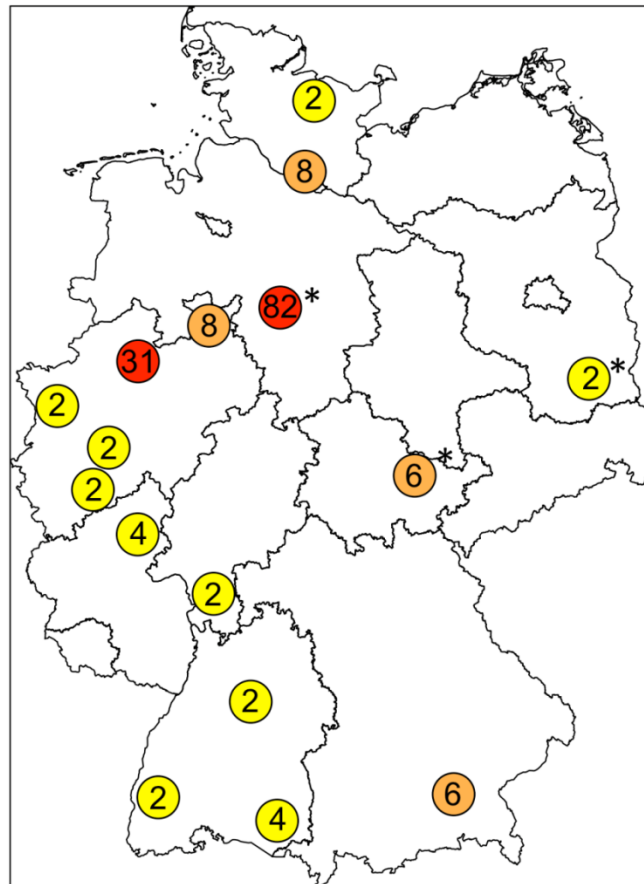
October 2012 Volume 50 Number 10

Verteilung und Ausbreitung der LA-MRSA in Deutschland

2004/05



2010/11

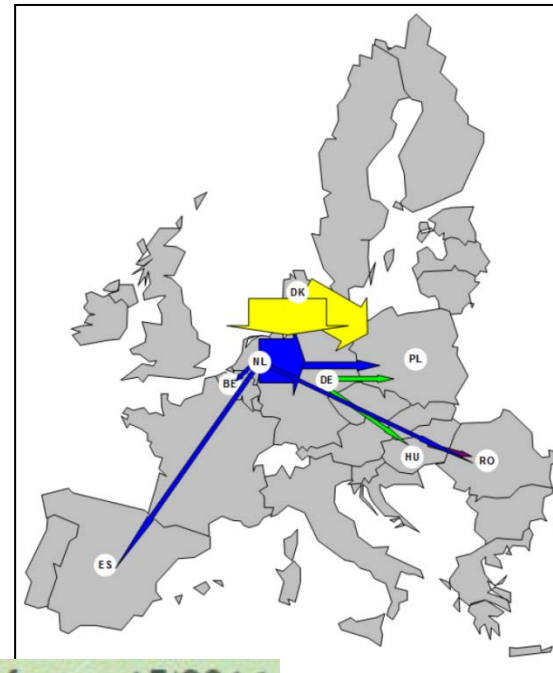
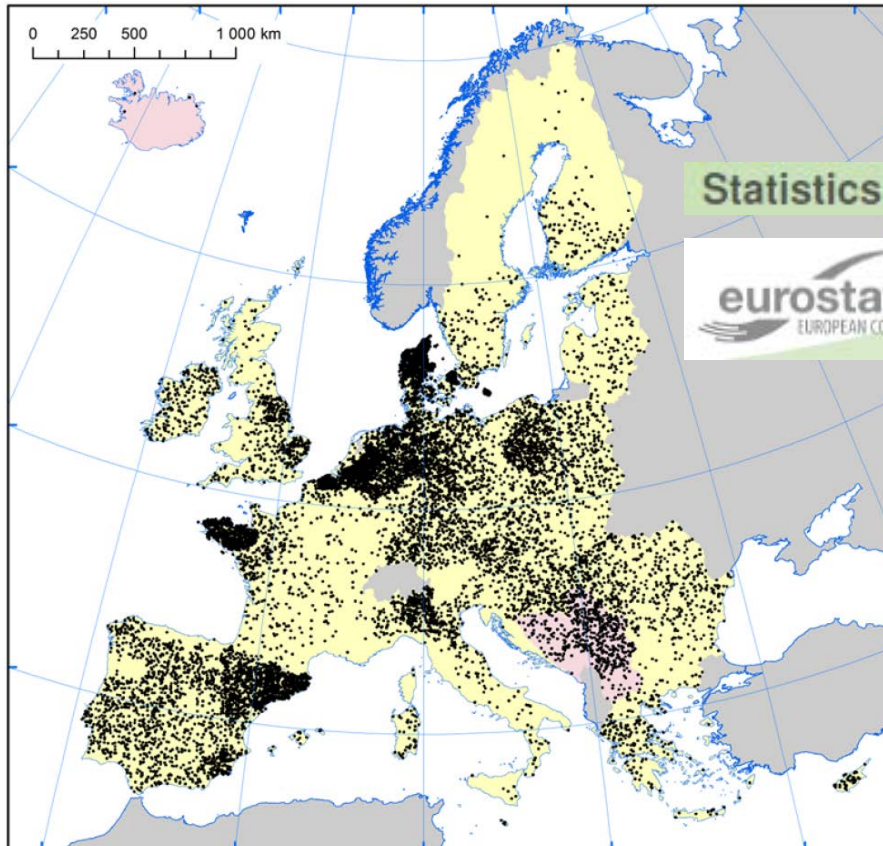


* Nur ein
Labor aus
dieser Region

Vernetzung der Schweineproduktion und –verarbeitung in Europa

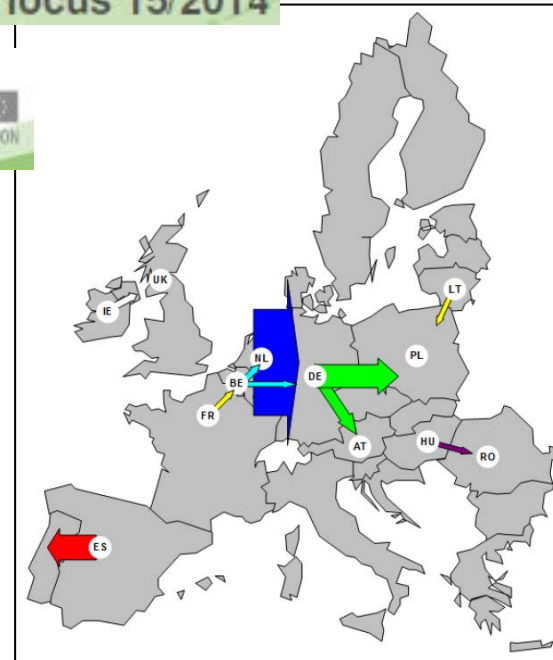
Number of sows by region (2013)

Source: Eurostat (agrranimal)



Net exchanges of **young pigs**, 2013

Scheme of the intra-EU exchanges
(Marquer et al., 2014)

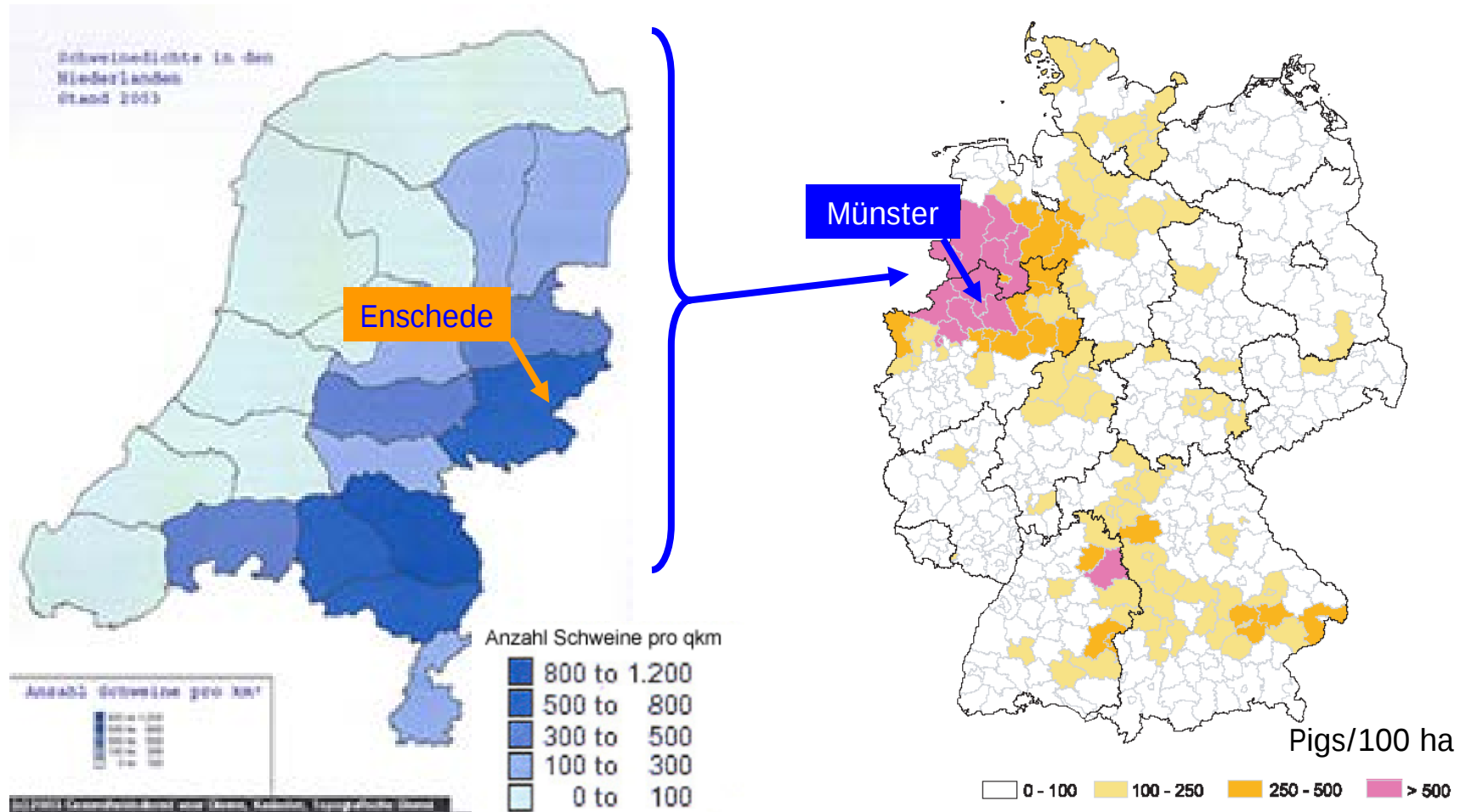


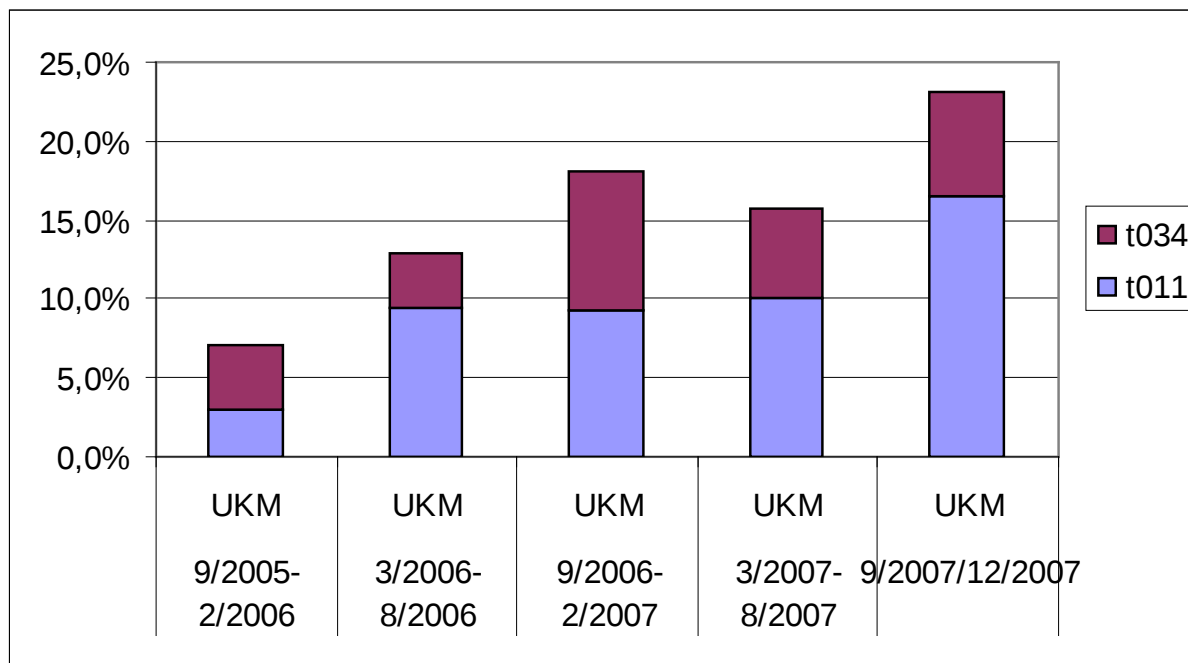
Net exchanges of **pigs for slaughtering**, 2013

Scheme of the intra-EU exchanges
(Marquer et al., 2014)

Schwein muß man haben... oder nicht?

- Schweinedichte -





ca.
30
%

UKM
ab 2010

**Vorkommen
von Tierzucht-
assoziierten
MRSA *spa*
Typen am
Universitäts-
klinikum
Münster**

Anteil von LA-MRSA t011 und t034 (= *spa*-CC 011) an allen MRSA



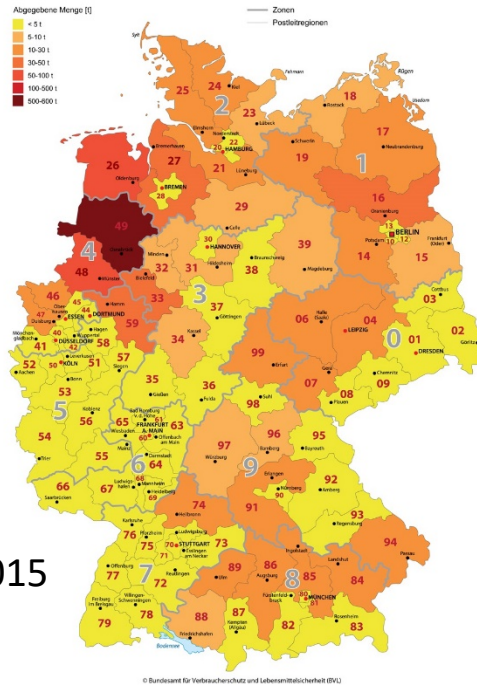
**LA-MRSA derzeit zweithäufigste MRSA-Gruppe am UKM
u.a. münsterländischen Krankenhäusern**



Köck et al., DGHM 2007/2008
Köck et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009
Köck et al., PLoS One. 2013
Köck et al., Berl Münch Tierarztl Wochenschr. 2014

2016 ⇒ Abgabe von 724 Tonnen (t) Antibiotika an Tierärzte in Deutschland

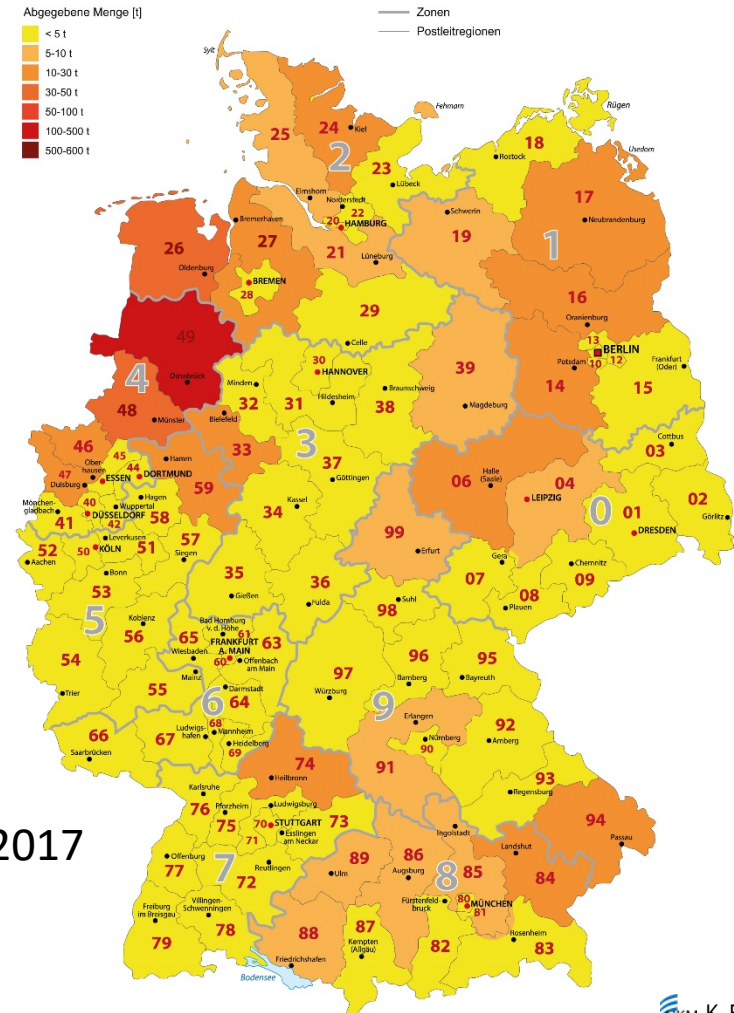
(Reduktion um 56% gegenüber 2011 [1706 t])



28.07.2015

Regionale Zuordnung der Antibiotika-Abgabemengen

(Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL))



13.09.2017

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus in Deutschland

Epidemiologie

Robin Köck, Alexander Mellmann, Frieder Schaumburg, Alexander W. Friedrich,
Frank Kipp, Karsten Becker

MRSA in Deutschland

82 000 000 Einwohner

- Krankenhaus: circa 132 000 MRSA-Fälle (Besiedlung und Infektion)
- Altenheim: circa 7 100 MRSA-Träger
- CA-MRSA: circa 1–2 % der Personen mit Hautinfektionen
- LA-MRSA: Besiedlung von bis zu 86 % der Landwirte mit direktem Tierkontakt; > 4 % der Familienangehörigen von Landwirten; CC398-Anteil an allen MRSA bei Krankenhausaufnahme in Region mit hoher Nutztierhaltungsdichte 17 %

> 160 000 000 Nutztiere

	Anzahl Tiere	MRSA-positiv
Pferde	541 900	ka ^{*1}
Rinder	12 686 000	circa 30 %
Milchkühe	4 071 200	circa 5–17 % ^{*2}
Schafe	2 537 800	ka ^{*1}
Schweine	27 125 300	circa 70 %
Geflügel	111 522 600	ka ^{*1}

circa 27 000 000 Haus- und Heimtiere

Einzelfallbeschreibungen von MRSA, keine Prävalenzdaten verfügbar

^{*1} ka: keine Angabe, aber Nachweise beschrieben; ^{*2} in Milchproben

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cattle food chains – Prevalence, diversity, and antimicrobial resistance in Germany¹

B.-A. Tenhagen,^{*2} B. Vossenkuhl,^{*} A. Käsbohrer,^{*} K. Alt,^{*,†} B. Kraushaar,^{*} B. Guerra,^{*} A. Schroeter,^{*} and A. Fetsch^{*}

J. Anim. Sci. 2014.92:2741–2751

Samples were collected between 2009 and 2012 in Germany

- **19.6% MRSA** in dust samples
- **45.0% MRSA** in nasal swabs at slaughter
- **30.8% MRSA** in carcasses at slaughter
- **19.4% MRSA** in meat preparations

Veal calves

(2009 and 2010, ≤ 8 months;
2012, ≤ 12 months)

97.6% ST398

Short communication: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in conventional and organic dairy herds in Germany

J. Dairy Sci. 2018 101:1–7

Bernd-Alois Tenhagen,^{*1} Katja Alt,^{*} Beatrice Pfefferkorn,[†] Lars Wiehle,[†] Annemarie Käsbohrer,^{*}
and Alexandra Fetsch^{*}

Samples from 372 conventional and 303 organic dairy herds throughout
Germany

Bulk tank milk from dairy herds

- **9.7% MRSA** in conventional herds
- **1.7% MRSA** in organic herds

92.7% ST398

Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals

R. Köck • J. Harlizius • N. Bressan • R. Laerberg •
L. H. Wieler • W. Witte • R. H. Deurenberg • A. Voss •
K. Becker • A. W. Friedrich

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2009) 28:1375–1382

Table 1 Results of univariate analysis and results of logistic regression. Number of patients in the case group (presumptive livestock-related MRSA *spa* types) and the control group (other than livestock-related MRSA *spa* types) sharing several potential risk factors for MRSA carriage

Risk factor	Number of patients				Univariate analysis	Final logistic regression model	
	Case group		Control group		<i>P</i> value ^a	Odds ratio (CI 95%) ^b	<i>P</i> value ^b
	Yes	No	Yes	No			
Contact with horses	19	81	5	95	0.005	2.955 (0.834–10.473)	0.093
Contact with cattle	25	75	3	97	<0.001	8.607 (1.729–42.854)	0.009
Contact with pigs	62	38	6	94	<0.001	20.455 (7.831–64.386)	<0.001

ST398 ⇒ Eindringen in die Krankenhäuser der Euregio

Livestock-associated MRSA

- Epidemiologie (Deutschland) -

- 49-71% Prävalenz bei Schlachtschweinen (Tenhagen et al. Vet Rec 2009)



- 23% Prävalenz bei Personen mit beruflicher Schweineexposition (Tierärzte, Laborpersonal und Mitarbeiter der amtlichen Fleischuntersuchung) (Meemken et al. Dtsch Tierärztl Wochenschr. 2008)
- 70-86 % Prävalenz bei Schweinehaltern (SafeGuard MRSA-VetMed-net Projekt, C. Cuny)
- 45% Prävalenz bei schweinebetreuenden Veterinären (Cuny et al., PLoS ONE 2009)

**klonale
Linie
CC398**



**hohe Besiedlungsraten beruflich
Schweinekontakt-exponierter Personen in
Deutschland**

Determinants for persistent MRSA nasal carriage in pig farmers after multivariate analysis

Determinant	PR (95% CI)	P value ^a
Associated with <u>elevated</u> MRSA risk		
Age 17–39 years	Ref	
Age 40–49 years	2.13 (1.26–3.59)	0.01
Age 50–67 years	1.26 (0.75–2.12)	0.38
Work in stables >40 h/week	1.89 (1.19–3.01)	0.01
Give birth assistance to sows in the last 7 days	2.26 (1.10–4.67)	0.03
Wash hands when leaving stables	3.46 (0.93–12.79)	0.06
Associated with <u>lower</u> MRSA risk		
Remove manure of finisher pigs in the last 7 days	0.48 (0.26–0.87)	0.02
Continuously wear facemask when working in stables	0.13 (0.02–0.76)	0.02
Contact with cats in the last 12 months	0.62 (0.39–1.01)	0.05
^a Multivariate generalized estimated equations model with persistent nasal MRSA carriage as dependent variable. MRSA, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ; PR (95% CI), prevalence ratio with 95% confidence intervals; Ref, reference category.		

- Survival of MRSA on water taps, towels and soap for days
- More hand washing when working in a stable with much dust

Risk factors for MRSA carriage among **patients** colonized with **MRSA CC398** vs patients with other MRSA clonal lineages (MRSA non-CC398).

Risk factor	Category	Patients with MRSA CC398 (n = 55)	Patients with MRSA non-CC398 (n = 64)	Univariate p
Gender	Male	31	33	0.734
Distance of residence to a pig farm	Directly on farm	29	2	<0.001
	Direct neighbourhood (excl. directly on pig farm)	10	6	0.257
	>1 km, but <5 km	8	9	1.0
Distance of residence to a cattle farm	Directly on farm	13	1	<0.001
	Direct neighbourhood (excl. directly on pig farm)	6	4	0.510
	>1 km, but <5 km	7	6	0.772
Distance of residence to a poultry farm	Directly on farm	4	2	0.413
	Direct neighbourhood (excl. directly on pig farm)	8	3	0.110
	>1 km, but <5 km	3	3	1.0
Direct contact with livestock animals ^c		33	1	<0.001
Work in healthcare facilities		1	2	1.0
Use of direct marketing at farms		5	6	1.0
Contact with MRSA carrier	Yes	11 ^a	7 ^b	0.358
	No	13	19	
	Unknown	31	38	
Hospital stay within past 6 months		28	48	0.011

Staphylococcus aureus from the German general population is highly diverse

Karsten Becker^{a,*}, Frieder Schaumburg^a, Christian Fegeler^b, Alexander W. Friedrich^c, Robin Köck^{a,1}, Prevalence of Multiresistant Microorganisms PMM Study²

International Journal of Medical Microbiology 307 (2017) 21–27

- *S. aureus* screening of 1878 non-hospitalized adults by nasal swabbing (thrice in intervals of 6–8 months)
- 40.9% of all participants carried *S. aureus* at least once (331 different *spa* types)
- **0.7%** of the participants carried **MRSA**



<i>spa</i> type	<i>spa</i> -CC	No. of isolates/participants ^a	Genetic profile (all isolates except no. indicated)	Phenotypic resistance profile (all isolates except no. indicated) ^a
t011	CC015	7/4	<i>nuc, mecA, agrI, sec/seg/sei</i> (2), <i>eta</i> (1), <i>edin-A</i> (1)	FOX TET
t003	CC002	2/2	<i>nuc, mecA, agrII, sed/seg/sei/sej</i>	FOX, LEV, MOX, CLI, ERY TET (1),
t084	CC084	1/1	<i>nuc, mecA, agrI</i>	FOX, CLI, ERY TET SXT
t127	CC127/177	1/1	<i>nuc, mecA, agrIII, sea, seh</i>	FOX
t230	CC015	1/1	<i>nuc, mecA, agrII, seg, sei, sej</i>	FOX, CLI, ERY, LEV, MOX
t469	CC081	1/1	<i>nuc, mecA, agrI</i>	FOX TET
t670	CC005	1/1	<i>nuc, mecA, agrI, seg, sei</i>	FOX, LEV, MOX
t1017	CC015	1/1	<i>nuc, mecA, agrI, seg, sei</i>	FOX, LEV, MOX
t1081	CC015	2/1	<i>nuc, mecA, agrI, tst</i> (1), <i>seg</i> (1), <i>sei</i> (1)	FOX TET
t009	CC008	1/1	<i>nuc, tst, sea, seg, sei</i> ^b	FOX, CLI, ERY TET FOS, FUS
t159	CC645/159	1/1	<i>nuc, agrIV, seg, sei</i>	FOX, CLI, FOS

9/13 (69.2%) *mecA*-MRSA: Tetracyclin-resistant! (vs. 4% acc. PEG study of German hospital MRSA)

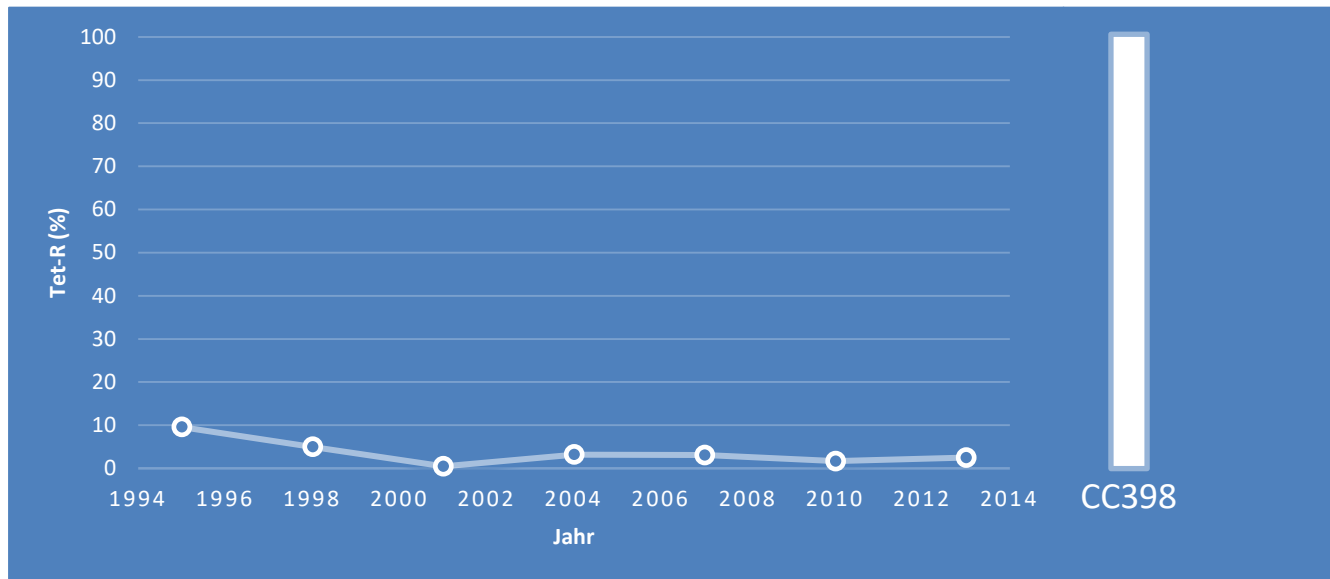
Tetrazyklin-Resistenz

Detection of antibiotic compounds in recent studies of pig manure samples

Country	Antibiotic compound	Sample size	Detection frequency [%]
China	Enrofloxacin	61	49
	Sulfamonomethoxine	61	48
	Oxytetracycline	61	41
Germany	Tetracyclines	305	54
	Sulfonamides	305	51
Austria	Chlortetracycline	30	57
	Sulfadimidine	30	60

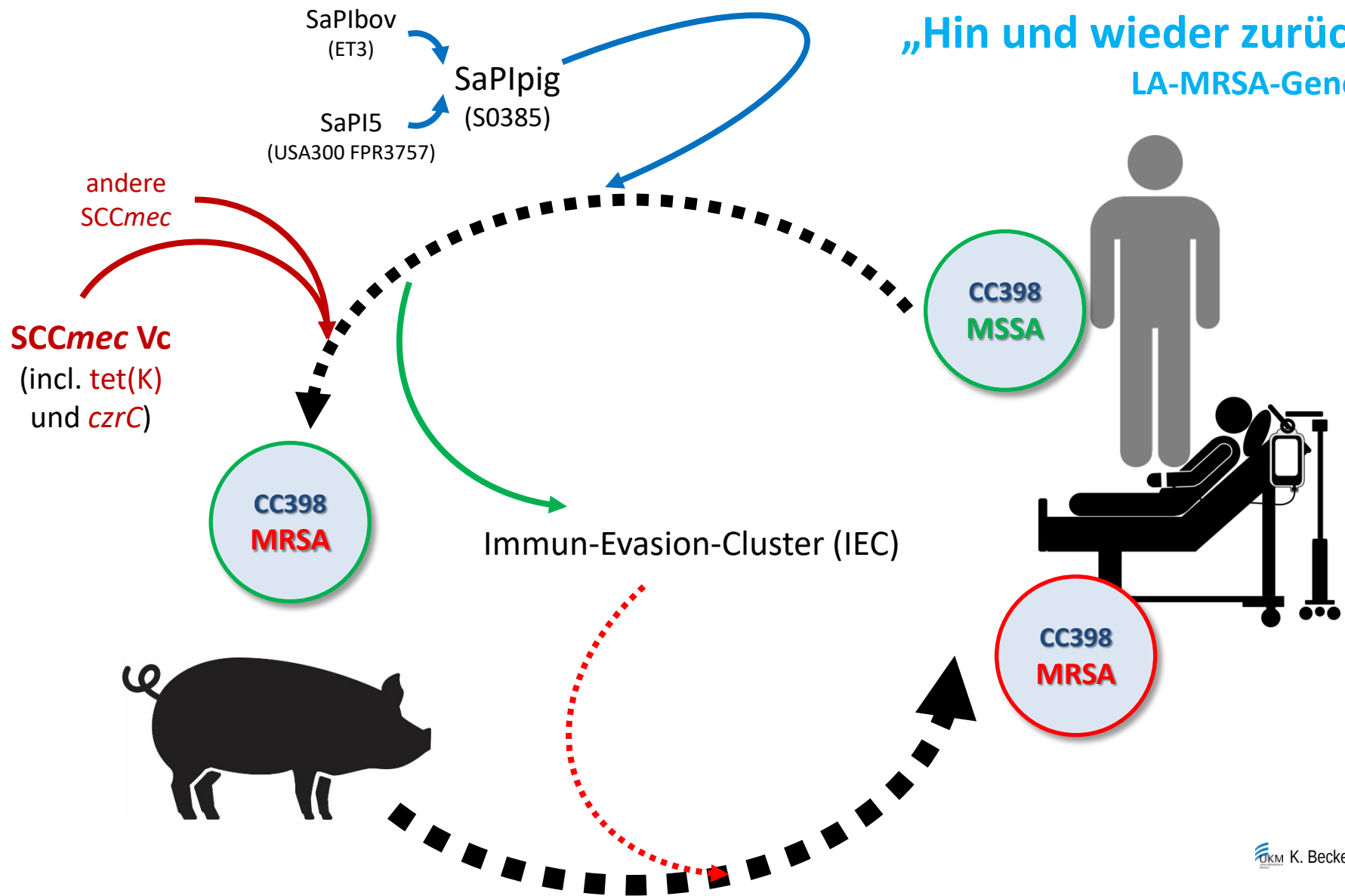
	Pig manure history		
	1 h before manuring	Pig manure	2 h after manuring
<i>sul1</i>	+	+	–
<i>sul2</i>	–	+	+
<i>sul3</i>	–	–	–
<i>tet(A)</i>	–	–	–
<i>tet(B)</i>	–	+	–
<i>tet(C)</i>	+	+	+
<i>tet(E)</i>	–	–	–
<i>tet(H)</i>	+	+	+
<i>tet(M)</i>	–	+	–
<i>tet(O)</i>	–	–	–
<i>tet(Q)</i>	+	+	+
<i>tet(S)</i>	+	+	+
<i>tet(T)</i>	+	+	+
<i>tet(W)</i>	+	+	+
<i>tet(Y)</i>	+	+	+
<i>tet(Z)</i>	+	+	+

Schmitt et al., Microbiol. Ecol., 2006; Heuer et al., Curr. Opinion Microbiol. 2011



PEG-Daten Doxycyclin-Resistenz (Kresken et al.); eigene Daten

„Hin und wieder zurück“ LA-MRSA-Genese



SaPIpig

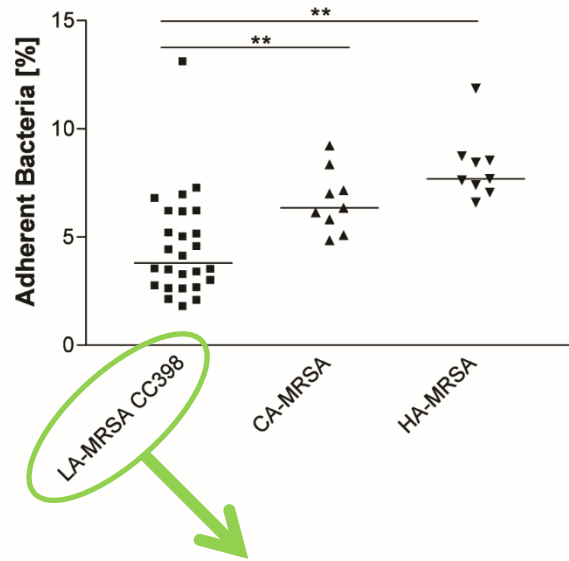
- ⇒ Staphylococcal complement inhibitor (SCIN) [nicht-humanspezifische Variante]
- ⇒ von Willebrand factor-binding protein (vWbp) [Variante mit Fähigkeit zur Koagulation von Wiederkäuer-Plasma]

IEC (auf β -haemolysin-converting bacteriophages [β C- Φ s])

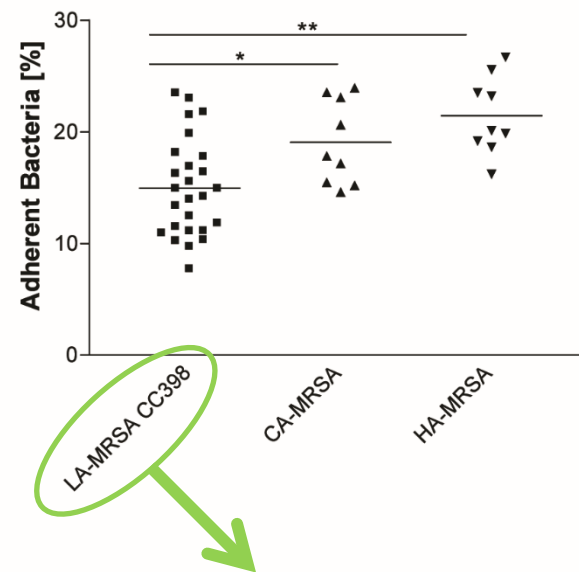
- ⇒ Immune-modulating proteins: Staphylococcal complement inhibitor (SCIN) [humanspezifische Variante], chemotaxis inhibitory protein, staphylococcal enterotoxin A, staphylokinase

Adhesion of MRSA isolates to human endothelial and epithelial cells

a) **Ea.hy926** endothelial cells



b) **HaCaT** epithelial cells

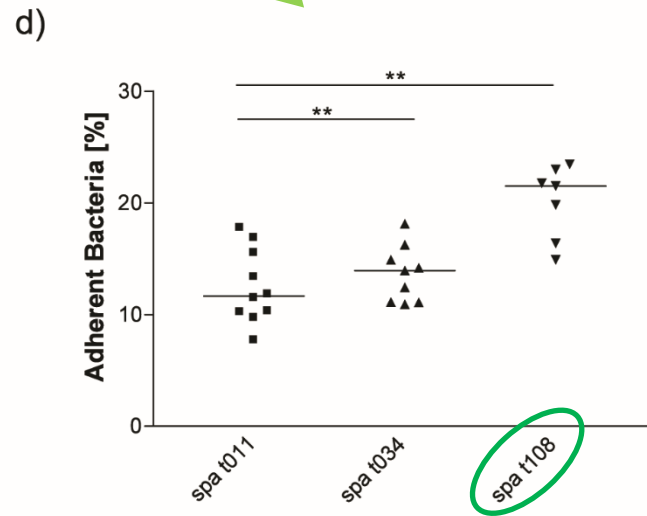
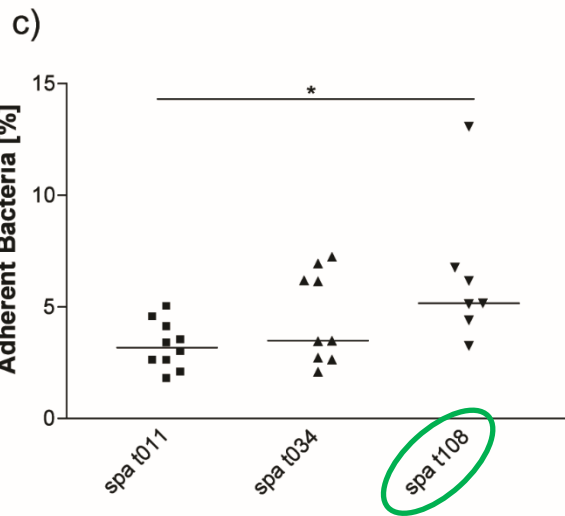


Adhesion assays with fluorescent stained bacteria

➤ Overall, decreased adherence capacities of LA-MRSA for both endothelial and epithelial human host cells

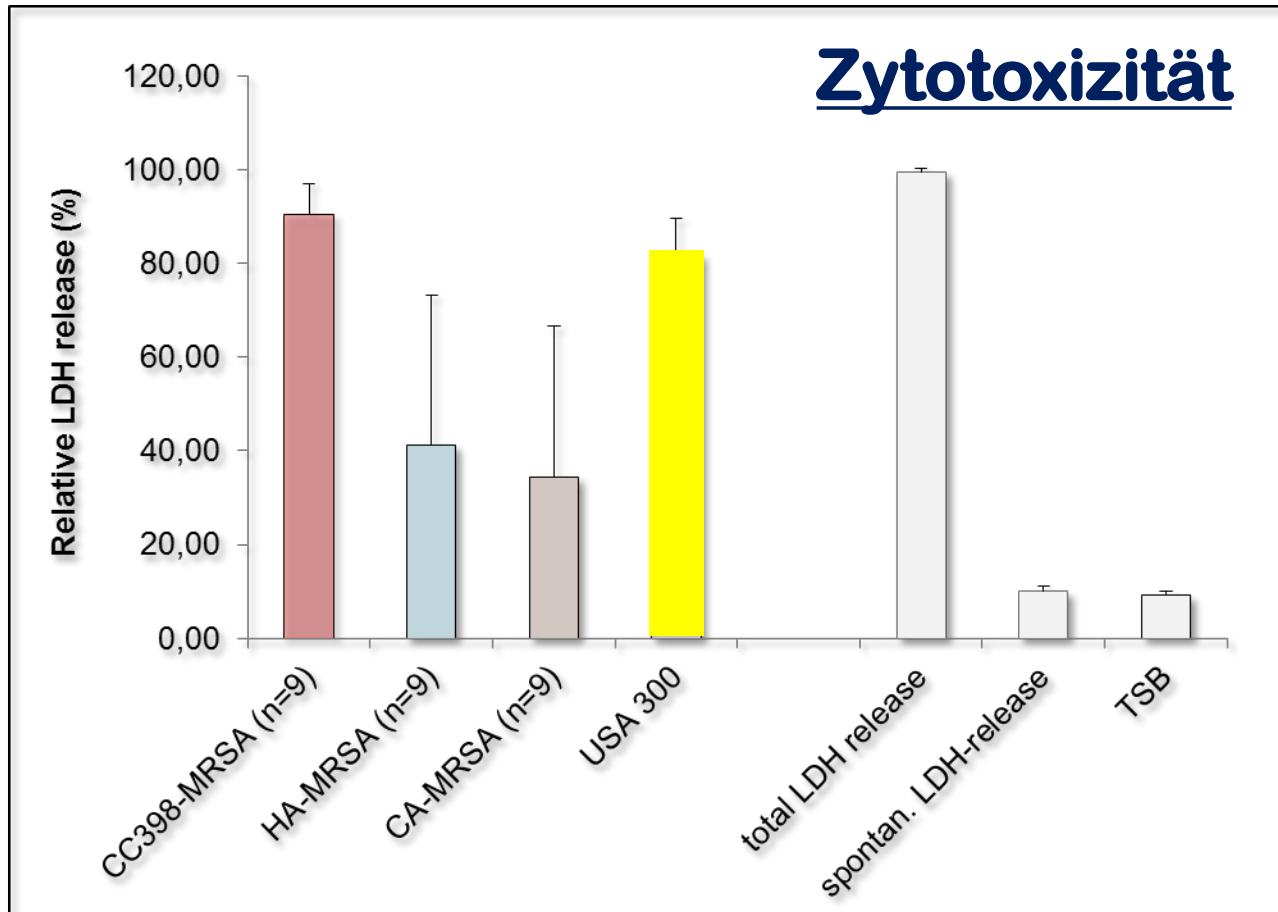
➤ No difference regarding the source (humans vs. pigs)

➤ t108 subtype with significantly increased adhesive capacity



The pathogenicity and host adaptation of livestock-associated MRSA CC398

Britta Ballhausen^{a,1}, André Kriegeskorte^a, Sarah van Alen^a, Philipp Jung^b, Robin Köck^{a,2}, Georg Peters^a, Markus Bischoff^b, Karsten Becker^{a,*}



Isolate: EUREGIO Münsterland – Twente

bakterielle
Kulturüberstände



Wirtszellen
(humane epitheliale
Lungenzellen A549)



Messung der
Zellzerstörung
(LDH-Freisetzung)

Reports on human infections caused by MRSA CC398

Circulatory system	Bacteremia, septicemia ^a	Germany, Japan, Netherlands, Spain
	Endocarditis	Germany, Netherlands
Integumentary system	Acute or chronic skin and soft-tissue infections ^b ; wound infections	Austria, Belgium, Canada, China, Denmark, Finland, Germany, Italy, Netherlands, Spain
Nervous system	Mastitis	Netherlands
	Necrotizing fasciitis	Italy
	Subdural empyema	Spain
Respiratory tract	Not defined (detection in cerebrospinal fluid)	Germany
	Pneumonia ^c	Austria, China, Denmark, France, Germany, Italy
Sensory system	Thoracic empyema	Spain
	Tonsillitis	Denmark
	Not specified	Spain
Skeletal system	Conjunctivitis	Austria, Netherlands
	Otitis	Netherlands, Italy
Urinary tract	Joint infection	Austria, Germany
	Osteomyelitis	Austria, France, Netherlands
Urinary tract	Not defined (detection in urine)	Germany, Netherlands

The clinical impact of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of the clonal complex 398 for humans

Karsten Becker^{a,*}, Britta Ballhausen^b, Barbara C. Kahl^a, Robin Köck^a

Veterinary Microbiology 200 (2017) 33–38



alle typischen
S. aureus-
Infektionsbilder

LA-MRSA-Ausbrüche

⇒ in Krankenhäusern

- ✓ Patienten
- ✓ med. Personal

FIRST OUTBREAK OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ST398 IN A DUTCH HOSPITAL, JUNE 2007

M WH Wulf (mireille.wulf@gmail.com)¹, A Markestein², F T van der Linden³, A Voss⁴, C Klaassen⁴, C M Verduin^{1,2}

- 5 Patienten und 5/238 med. Personal mit ST398-MRSA
- sämtliche Patienten ohne Kontakt zur Viehzucht; ein Mitarbeiter mit Wohnsitz auf einer Schweinefarm; jedoch ohne Kontakt zu den Tieren
- t567; Tetrazyklin-resistent

Basic structure of Staphylococcal Chromosomal Cassette *mec* (Staphylococcal cassette chromosome *mec*) (*SCCmec*)

Type I(1B)

Type II(2A)

Type III(3A)

Type IV(2B)

Type V(5C2)

Type VI(4B)

Type VII(5C1)

Type VIII(4A)

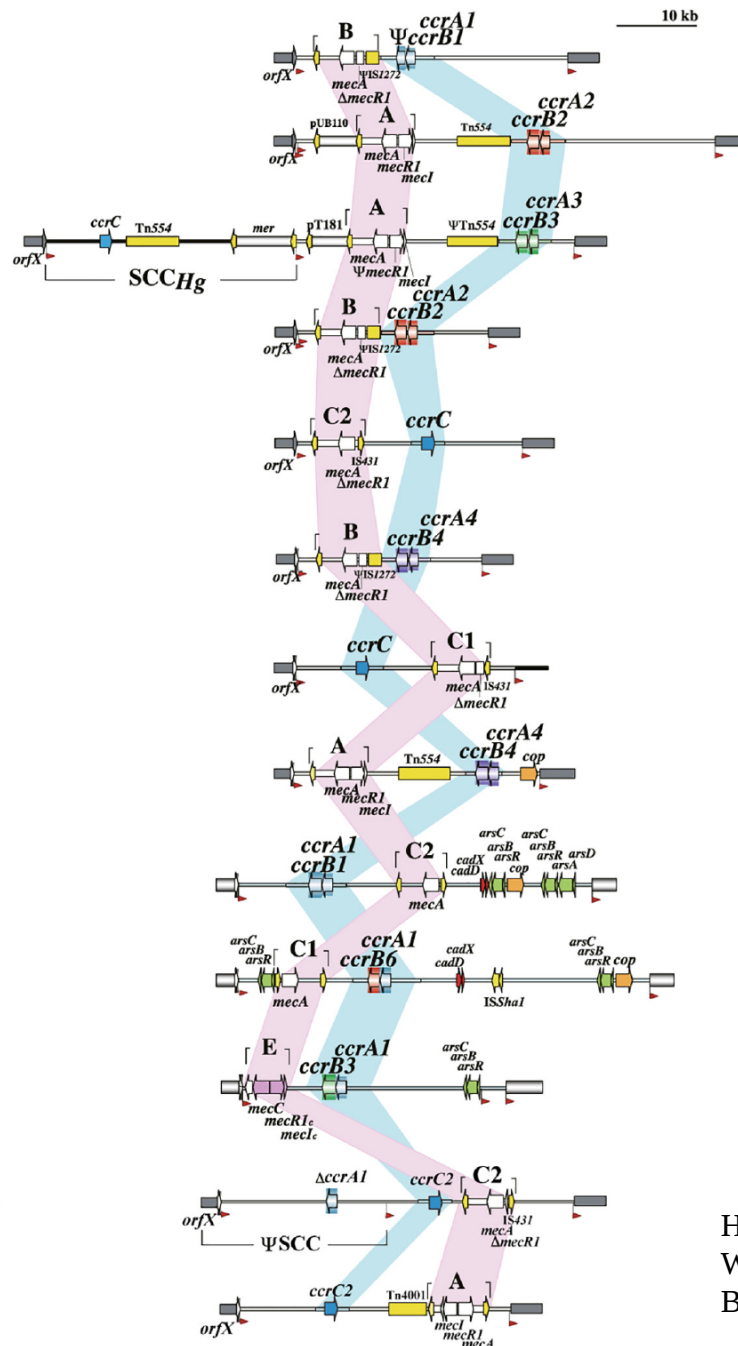
Type IX(1C2)

Type X(7C1)

Type XI(8E)

Type XII(9C2)

Type XIII(9A)

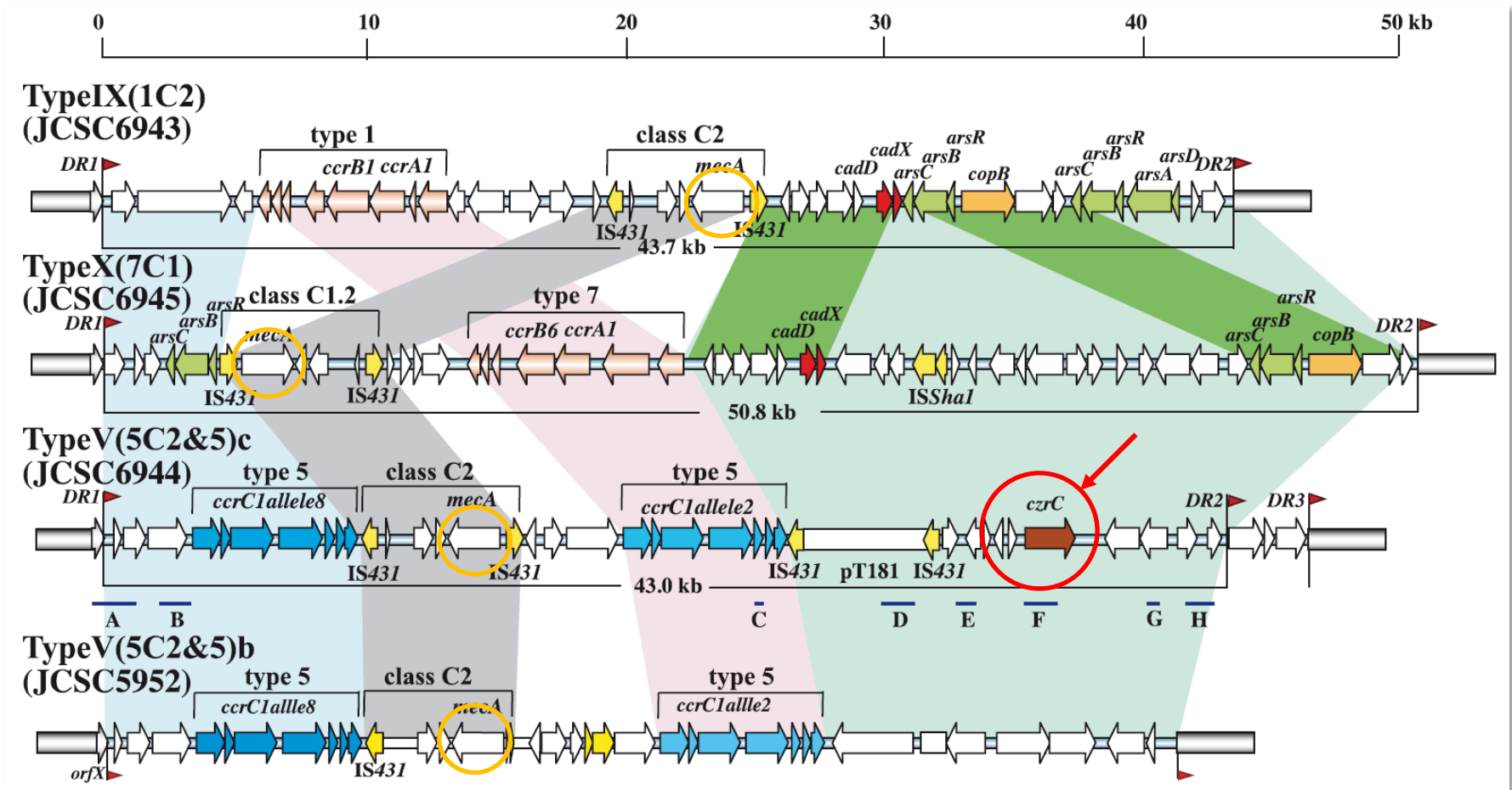


Hiramatsu et al., 2013, Infect Chemother 45

Wu et al., 2015, Antimicrob Agents Chemother 59

Baig et al., 2018, Infect Genet Evol. 2018 Jul;61:74-76

SCCmec elements harboring genes conferring resistance to metals



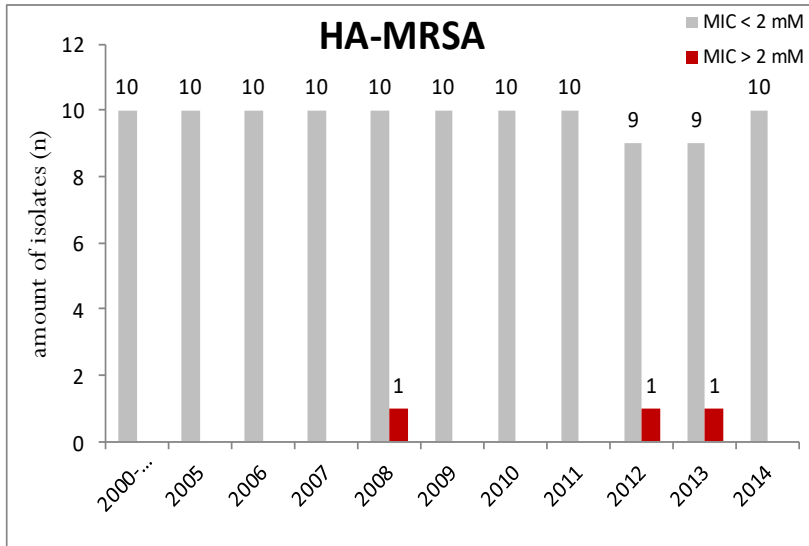
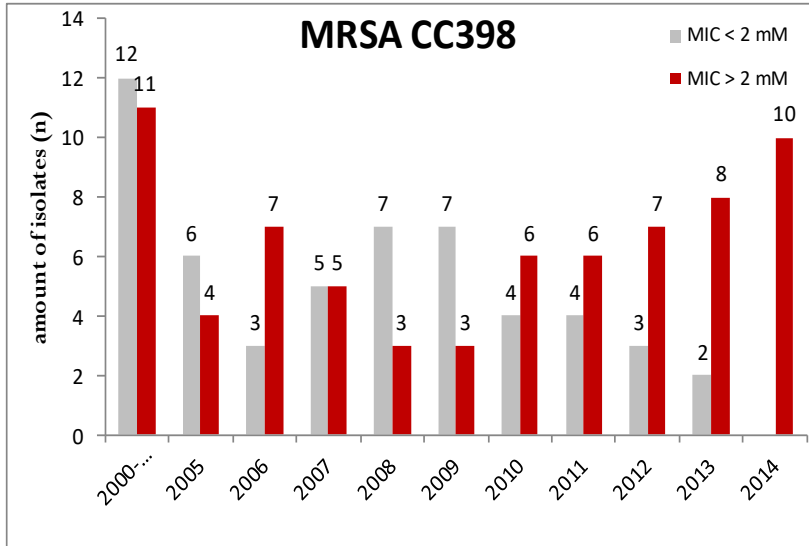
Resistance to metals and metalloids:

- Arsenic (*arsRBC* and *arsDARBC*)
- Cadmium (*cadDX*)
- Copper (*copB*)
- Zinc (*czrC*)

Li et al. -Antimicrob Agents Chemother. 2011

EUREGIO Twente – Münsterland

Im Zentrum der LA-MRSA-Epidemie



Role of zinc in piglet health

- ⇒ Essential nutrient (in low dosage)
- ⇒ Therapeutic treatment to prevent diarrhoea occurrence (in high dosage [$> 3.000 \text{ mg/kg}$])

- Im Gegensatz zu HA-MRSA ⇒ Anstieg der *czrC*-Gen-vermittelten **Zinkresistenz** in LA-MRSA CC398
- *czrC*-Gen ist Teil der *SCCmec* Vc von LA-MRSA ⇒ ⇒ **Koselektionsfaktor** für die Methicillinresistenz

VERORDNUNG (EG) Nr. 1334/2003 DER KOMMISSION

vom 25. Juli 2003

zur Änderung der Bedingungen für die Zulassung einer Reihe von zur Gruppe der Spurenelemente zählenden Futtermittelzusatzstoffen

(ABl. L 187 vom 26.7.2003, S. 11)

(wirksam ab 2005)

→ Reduktion auf 150 mg/kg Alleinfuttermittel (sonstige Tierarten)

Zinc as a selector for resistance or multi-resistance is an interesting topic but in relation to the use of antibiotics directly and especially those of increasing human importance such as colistin, the downside risks appear to be minimal. Every EU member state will have to work out their own risk/ benefit strategy. Those billions of pigs that have received zinc oxide in their feed to prevent post-weaning diarrhoea have received a major benefit with minimal risk.



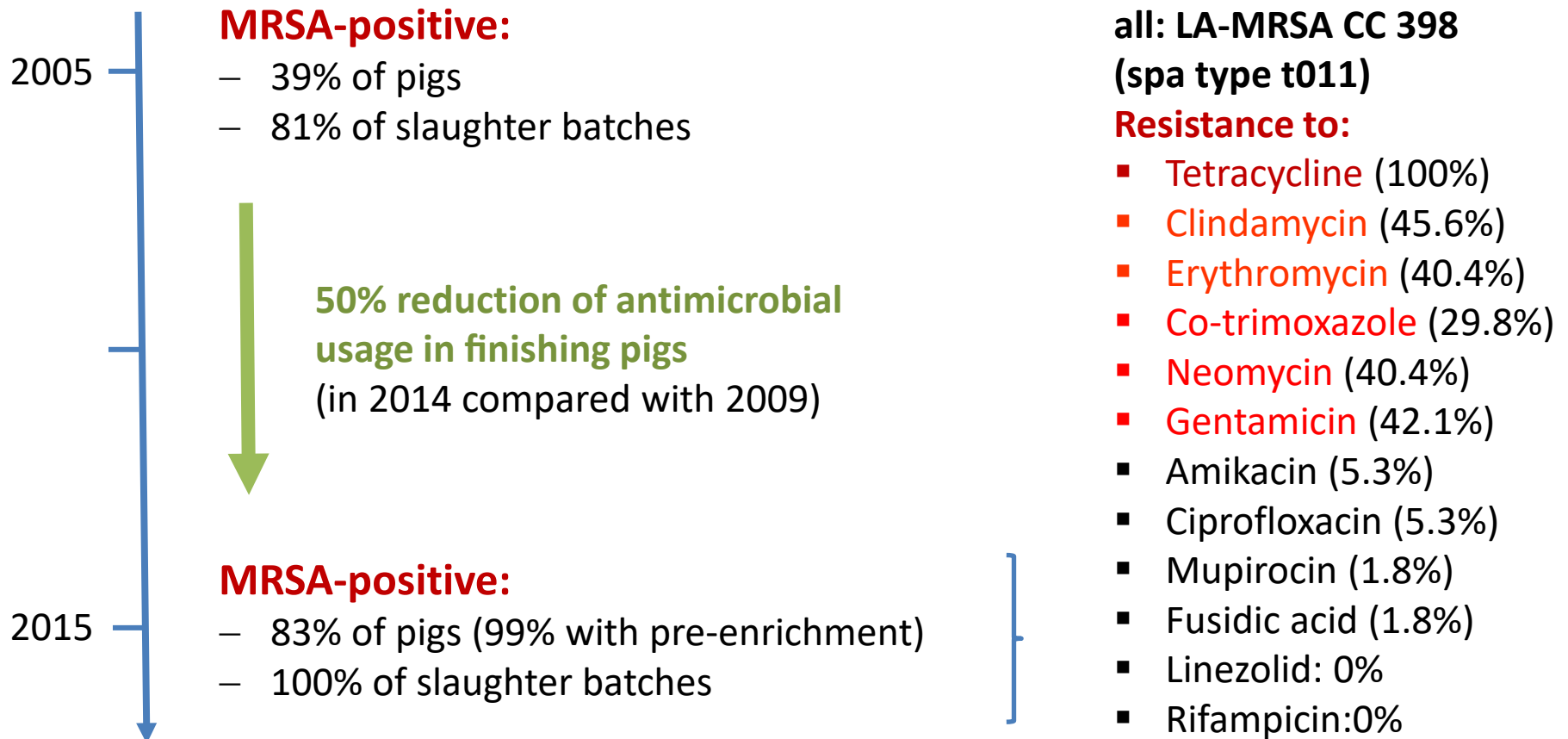
D. Burch

[Source: Pig Progress special – Piglet Health, 2014]

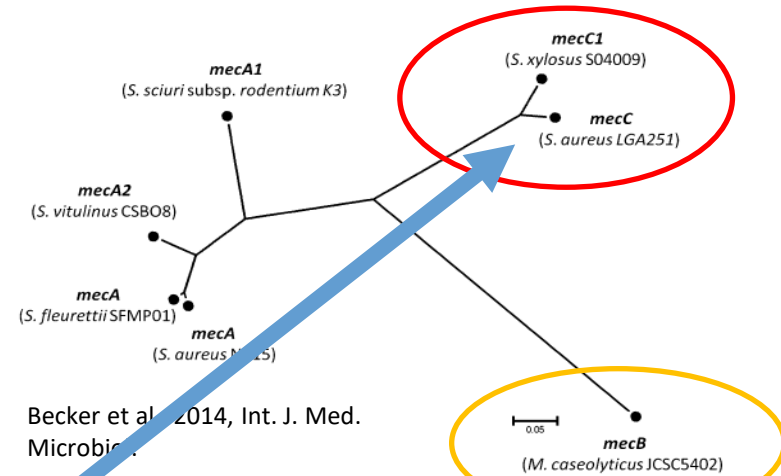
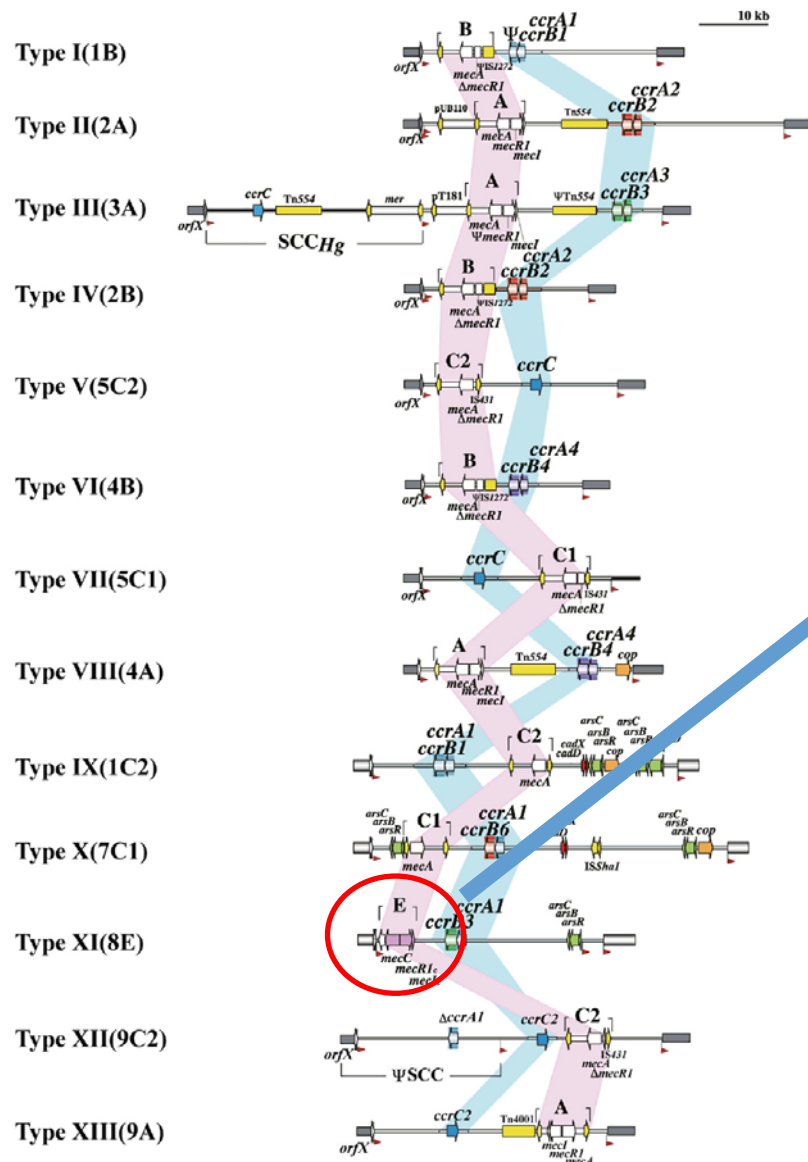
Ten years later: still a high prevalence of MRSA in slaughter pigs despite a significant reduction in antimicrobial usage in pigs the Netherlands

Cindy M. Dierikx¹, Paul D. Hengeveld¹, Kees T. Veldman², Angela de Haan¹, Sanne van der Voorde³, Petra Y. Dop³, Thijs Bosch¹ and Engeline van Duijkeren^{1*}

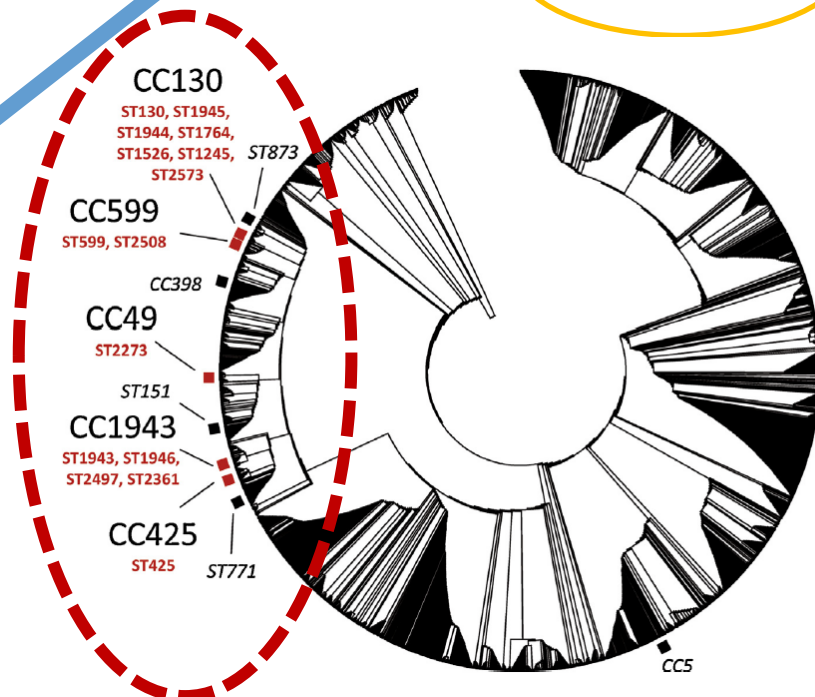
J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2414–2418



mecA homologs: *mecC* and other



Becker et al., 2014, Int. J. Med. Microbiol.



mecC – Vorkommen in Deutschland

Erste systematisch erhobene Daten



J Clin Microbiol. 2012;50(10):3186-92

Studienzentrum
Münster

Population Dynamics among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Germany during a 6-Year Period

Frieder Schaumburg,^a Robin Köck,^b Alexander Mellmann,^b Laura Richter,^a Felicitas Hasenberg,^a André Kriegeskorte,^a Alexander W. Friedrich,^c Sören Gatermann,^d Georg Peters,^a Christof von Eiff,^{a*} Karsten Becker,^a and study group

Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Münster, Germany^a; Institute of Hygiene, University Hospital Münster, Münster, Germany^b; Department for Medical Microbiology and Infection Control, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands^c; and Department of Medical Microbiology, Institute for Hygiene and Microbiology, Ruhr University, Bochum, Germany^d



multizentrische
Studie (n = 36)

2004/05: **1** Isolat /1.604
(Sputum, *S. aureus*-**Pneumonie**)

2010/11: **1** Isolat/1.603
(Hautabstrich, Pat. mit chron.
Erkrankung der Atemwege)

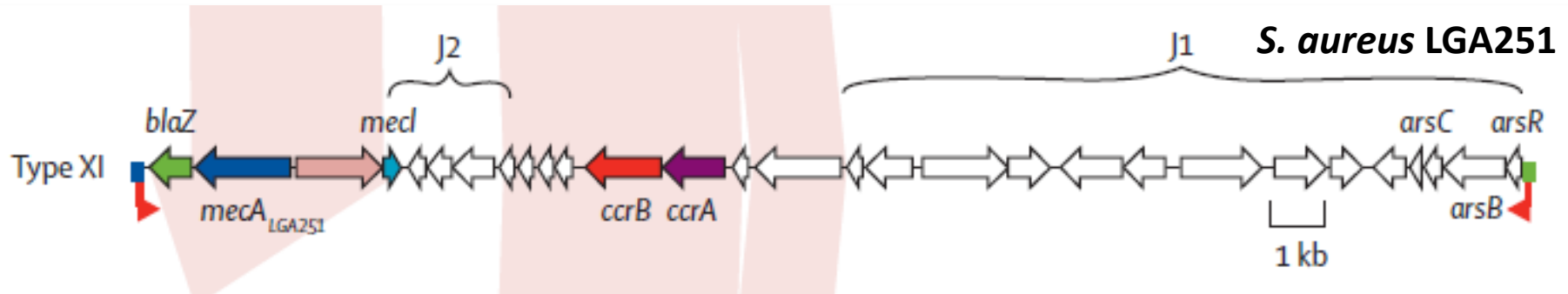
2/3207 (**0,06%**)

spa t843 (ST 130)

⇒ unverändert sehr geringer Anteil von *mecC*-Isolaten

Neues *mecA*-Homolog – neue diagnostische Herausforderung

*mecA*_{LGA251} = *mecC*



⇒ **Novel 29.4 kb SCCmec element**

García-Álvarez et al., Lancet Infect Dis 2011
Shore et al., AAC 2011

- ⇒ bisher keine starke Verbreitung (in Europa beschrieben in: Belgien; Dänemark; Deutschland; England; Frankreich; Irland; Niederlande; Norwegen; Schottland und Schweden) bei Mensch und Tier (**Rind, Schaf, Kaninchen, Katze, Seehund, Wanderratte u.a.**)
- ⇒ **häufig geringe MHK-Werte** gegenüber Oxacillin/Cefoxitin (0,125 - 4 mg/l; z.T. aber auch bis 64 mg/l)
- ⇒ am häufigsten bisher MLST-CC130: ST130 (*spa* t843) und ST1245 (*spa* t1535)
- ⇒ **diagnostische „Diskrepanz“ zwischen kulturellem und molekulargenetischem Ergebnis**

mecB | *mecD*?

mecB

- Nachweis bei *Macrococcus caseolyticus* und *M. canis* (Baba et al., J. Bacteriol. 2009; Cotting et al., Vet. Dermatol., 2017)
- Vorläuferform des *mecA*-Komplexes?
- chromosomal als SCC*mec*-Teil oder **plasmidal**

mecD

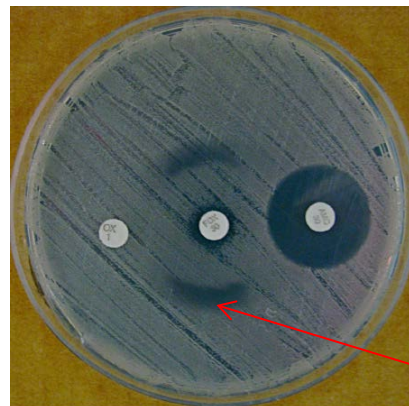
- Nachweis bei *Macrococcus caseolyticus* (Schwendener et al., Sci. Rep. 2017)
- chromosomal als Teil genomischer Resistenzinseln (McRI_{*mecD*}-1 and McRI_{*mecD*}-2)
- Resistenz auch gegen MRSA-wirksame Cephalosporine

Makrokokken

- enge Verwandte der Staphylokokken
- 2,5 – 4x größere Zellen als Staphylokokken
- Besiedler der Haut von Tieren sowie von Lebensmitteln; sehr selten Infektionen bei Tieren

Inducibly Cefoxitin-Resistant *Macrococcus*-Like Organism Falsely Identified as Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on CHROMagar with Oxacillin[▽]

Joseph E. Rubin*
Manuel Chirino-Trejo
JCM 2010; 48:3037-8

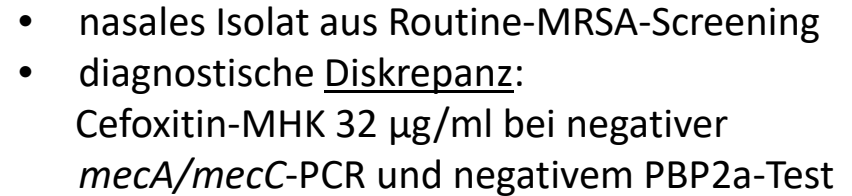


Misidentifizierung als MRSA
durch Oxa-R und CFX-Induktion
durch OXA und AMC

Eagle-Phänomen
(Wachstum bei hohen, aber nicht bei niedrigen
AB-Konzentrationen; *mecA*-Derepression?)

Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 24, No. 2, February 2018



- **positive *mecB*-PCR**
- **Plasmid** 73,3% DNA-Übereinstimmung mit *Macroccoccus* [*Staphylococcus*] *caseolyticus*-Plasmid
- Multiresistenz-Plasmid (Aminoglykoside incl. Streptrothricin, Makrolide, Tetrazykline)
- empfindlich für MRSA-wirksame Cephalosporine

Was tun?

- Stallhygiene – grundsätzlich ja!!!
- weitere Reduktion des Antibiotika-Einsatzes!!!
- Verzicht auf Spurenelement-Additive??



alternative Strategien

- ⇒ natürliche Konkurrenten (Antagonisten der Mikrobiota)
- ⇒ Fressfeinde (Prädatoren), deren Beute Bakterien sind



Surveillance (Search & Destroy)

**zur Verhinderung des Neueintrages von
MDR-Erregern**

Fazit

- quantitative und qualitative Sicherstellung der Ernährung heute und morgen ist essentiell...
- Antibiotika-Resistenzentwicklung ist ein **gemeinsames** Problem...
- Resistenzbekämpfung benötigt **gemeinsame** Forschung



*„Eine-Welt-Konzept“ erfordert
gemeinsames (!!!) Handeln...*

... über Länder- und
Sektorengrenzen
hinweg