

Außenstelle für Epidemiologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Abschlussbericht

für das Teilprojekt 2808HS030 aus dem Verbundvorhaben
„MRSA-Problematik in der Nutztierhaltung“

„Zeitpunkt und Verlauf der Besiedlung mit MRSA bei Mastschweinen und Einflussfaktoren hierauf“



Blaha, T.; Brockers, B.; Meyer, L.; Fischer, S.; Meemken, D.

**Außenstelle für Epidemiologie Bakum,
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover**

Laufzeit 18.05.2009 bis 31.12.2011

1. Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens

1.1 Planung und Ablauf des Vorhabens

Ziel dieses Teilprojektes des Verbundprojektes „MRSA-Problematik in Nutztierbeständen“ ist die Erforschung des Verlaufs der Kolonisierung von Mastschweinen sowie die MRSA-Besiedlungsdynamik in Schweinemastbeständen. Des Weiteren gilt es, erste Ansätze für effiziente Kontroll- und Bekämpfungsmaßnahmen von laMRSA bei Mastschweinen zu ergründen und zu erarbeiten. Die Ergebnisse sollen als wissenschaftliche Entscheidungshilfe bei der Planung angemessener Verhütungs- und Bekämpfungskonzepte gegen den Eintrag von laMRSA aus Nutztierbeständen in die Bevölkerung dienen. Innerhalb des Teilprojektes wurde auf eine nahezu deutschlandweite Verteilung der Studienbestände in landwirtschaftlich strukturell unterschiedliche Regionen insbesondere in Bezug auf die Schweinedichte geachtet. Aus diesem Grund wird das Projekt regional in Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Ostdeutschland und Bayern bearbeitet.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die geplanten Teilaufgaben mit deren entsprechenden Zeitfenstern.

Tabelle 1: Milestones für das Projekt 2808HS030

	2009			2010				2011			
	Quartal			Quartal				Quartal			
Teilaufgabe	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Erstellung + Abstimmung des Fragebogens											
Einführung + Etablierung der Triplex-PCR											
Querschnittsstudie in Mastbeständen											
Mikrobiologische Untersuchungen der Proben											
Untersuchung aller MRSA-Isolate mittels Triplex-PCR											
Auswahl geeigneter Bestände											
Untersuchung im 1. Mastdurchgang											
Auswertung + Erarbeitung von speziellen Maßnahmenkatalogen											
Untersuchung im 2. Mastdurchgang											
Endergebnisse + Erarbeitung von allgemeinen Maßnahmenkatalogen											
Berichtswesen + Dokumentation der Ergebnisse											
Vorbereitung wissenschaftlicher Publikationen											

Ablauf

Um der Zielsetzung des Projekts gerecht zu werden, wurde es in zwei Phasen gegliedert. In einer ersten Phase wurden in einer Querschnittsstudie geeignete Betriebe identifiziert. Diese wurden dann in einer zweiten Phase in einer Longitudinalstudie über einen längeren Zeitraum über zwei Mastdurchgänge hinweg begleitet. Dabei wurden im ersten Mastdurchgang das bestandsspezifische MRSA-Vorkommen und der zeitliche Verlauf untersucht und anschließend im zweiten Mastdurchgang eine bestandsspezifische Interventionsmaßnahme zur Senkung des laMRSA-Vorkommens erarbeitet und angewendet.

Die Querschnittsstudie

Die Ermittlung des MRSA-Status von Mastbeständen erfolgte über den kulturellen Nachweis von MRSA in Stallstaubproben in Anlehnung an das Verfahren in der Grundlagenstudie zur Erhebung der Prävalenz Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Bakterien (MRSA) in Haltungsbetrieben mit Zuchtschweinebeständen in der EU im Jahre 2008 der EFSA. Dabei wurde in jedem Bestand über alle Stallabteile hinweg eine repräsentative Staubprobe an fünf Stellen à 100 cm² gesammelt.

Auf diese Weise wurden in Niedersachsen 19, in Nordrhein-Westfalen 25, in Bayern acht und in Ostdeutschland vier Bestände beprobt.

Zur Bestätigung des durch Stallstaub ermittelten MRSA-Status im Hinblick auf die Longitudinalstudie und zur Schätzung der Intraherdenprävalenz wurden pro Region in je vier Beständen noch jeweils Nasenabstriche von 60 Schweinen untersucht. Um eine möglichst repräsentative Auswahl innerhalb der Bestandspopulation zu erreichen, wurde die Beprobung an Tieren verschiedener Altersklassen in unterschiedlichen Stallabteilen durchgeführt.

Die Longitudinalstudie

Die Auswahl der in der Longitudinalstudie beprobten Bestände (pro untersuchter Region vier Bestände) wurde zum einen auf Grund folgender durch die Projektbeschreibung vordefinierter Tiergruppen getroffen:

- Tiere, die aus Betrieben stammen, in denen kein Zukauf stattfindet (geschlossenes Betriebssystem)

- Tiere, die in einem zweiten Betrieb gemästet werden und nur aus einer Ferkelherkunft stammen
- Tiere, die in einem zweiten Betrieb gemästet werden und aus mehreren Ferkelherkünften stammen. Die Tiere aus unterschiedlichen Herkünften werden jeweils getrennt aufgestallt
- Tiere, die in einem zweiten Betrieb gemästet werden und aus mehreren Ferkelherkünften stammen. Die Tiere aus unterschiedlichen Herkünften werden gemischt aufgestallt.

Zum anderen wurde der in der Querschnittsstudie ermittelte MRSA-Status berücksichtigt; er sollte laut Projektvorgaben MRSA-negativ sein.

Da trotz intensiver Suche nicht genügend MRSA-negative Mastbestände in der Querschnittsstudie identifiziert werden konnten, wurden auch MRSA-positive Mastbestände in die Longitudinalstudie aufgenommen.

Die Datenerhebung anhand eines spezifisch erarbeiteten Fragebogens

Um einen möglichst aussagekräftigen und spezifisch auf das Projekt abgestimmten Fragebogen erstellen zu können, wurde dieser in Kooperation mit allen Mitgliedern des Verbundprojekts erstellt. Jeder Projektpartner hatte die Möglichkeit, speziell auf das zu bearbeitende Teilprojekt abgestimmte Fragen einzubringen.

Dieser Betriebsfragebogen wurde für jeden der in der Longitudinalstudie geführten Bestände von dem jeweiligen Projektbearbeiter gemeinsam mit dem Betriebsbesitzer ausgefüllt. Neben einem Stammdatenblatt wurden insbesondere Haltungsbedingungen, Hygienemaßnahmen, Tierkontakte, Bestandsdaten und routinemäßige antibiotische Behandlungen und Impfungen erfasst. Zusätzlich wurde bei jedem Besuch Abfragen nach Zu- und Verkäufen, antibiotischen und sonstigen Behandlungen getätigt und erfasst.

Zielsetzung der Befragung war es, eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen dem Auftreten Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* im Bestand und betriebstechnischen sowie tierhygienischen Abläufen zu erfassen und auszuwerten.

1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus sind fakultativ pathogene Kommensalen von Mensch und Tier. Sie gehören einerseits zu den asymptomatischen Besiedlern von Haut und Schleimhäuten, andererseits können sie als Infektionserreger insbesondere bei Immunsupprimierten zu gravierenden Krankheitsbildern mit folgenschwerem Ausgang führen (ANON. 2009a). *Staphylococcus aureus* zählen zu den weltweit häufigsten human- und tierpathogenen Erregern von bakteriellen Infektionen (HIRSH u. BIBERSTEIN 2004). In der Veterinärmedizin sind *S. aureus* vor allem als Verursacher von Mastitiden beim Rind und Entzündungen des Bewegungsapparates beim Geflügel von weitreichender Bedeutung (ANON. 2009a). Beim Schwein können sie zu Wundinfektion, multipler Abszessbildung, Nabelentzündung, neonataler Septikämie, Mastitis, Vaginitis und Metritis führen (TAYLOR 2006).

Staphylococcus aureus sind ebenso entlang der Lebensmittelkette nachweisbar. Aufgrund ihrer Fähigkeit Enterotoxine zu bilden, bergen sie das Potential vom Lebensmittel ausgehende Toxin-vermittelte Erkrankungen des Menschen auszulösen (TAYLOR 2006, ANON. 2007). *S. aureus* sind in der Humanmedizin an einer Fülle unterschiedlicher eitriger Infektionen beteiligt (ANON. 2009a).

Die Ausstattung von *S. aureus* mit Pathogenitätsfaktoren (Panton-Valentine-Leukozidin, Enterotoxine, etc.) ist vielfältig und variabel (TENHAGEN et al. 2008). Darüber hinaus haben einige *S. aureus*-Stämme Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika wie beispielsweise die Methicillin-Resistenz ausgebildet. Eine Besiedlung mit diesen Methicillin-resistenten Stämmen führt zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Infektion (KLUYTMANS et al. 1997). Zudem verfügen *S. aureus* über eine hohe Tenazität in ihrer Umwelt und besitzen die Fähigkeit auf den unterschiedlichsten Flächen zu haften (ANON. 2000; FOSTER 2002).

Staphylokokken gehören zu der Familie der *Staphylococcaceae* (ehemals *Micrococcaceae*). Einschließlich *S. aureus* sind augenblicklich insgesamt 45 Staphylokokken-Spezies und 24 Subspezies (EUZÉBY 2011) bekannt, deren Differenzierung anhand von physiologischen, biochemischen und molekularen Eigenschaften erfolgt (QUINN et al. 2002; SELBITZ 2007; BECKER u. PETERS 2009).

KURODA et al. publizierte 2001 die erste vollständige Gensequenz von *S. aureus* (KURODA et al. 2001). Gegenwärtig eröffnen molekularbiologische Verfahren wie die *spa*-Typisierung, die *SCCmec*-Typisierung, die MLST-Typisierung und die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) neue Differenzierungswege (ANON. 2009a).

Staphylococcus aureus sind unbewegliche, kugelförmige, gram-positive Bakterien mit einem Durchmesser von 0,5 - 1,5 µm, die sich traubenförmig, aber auch einzeln, paarweise oder unregelmäßig gelagert anordnen. Obwohl sie weder Sporen noch andere Dauerformen bilden, zeichnen sie sich durch eine hohe Tenazität aus. Sie sind ubiquitär vorkommende, fakultative Anaerobier und können noch bei Kochsalzgehalten von bis zu 10% wachsen (SELBITZ 2007). Auf Blutagar bilden *S. aureus* nach einer Inkubationszeit von 18 bis 24 Stunden bei 37°C weiß-gelbe, mittelgroße, feuchte Kolonien mit einer Hämolyse, die in unterschiedlicher Intensivität und mehrphasig erscheinend auftreten kann (SELBITZ 2007; BECKER u. PETERS 2009). Staphylokokken besitzen im Gegensatz zu Streptokokken und Enterokokken die Fähigkeit das eisenhaltige Enzym Katalase zu bilden, welches sie vor Sauerstoffradikalen schützt. *S. aureus* bilden zudem das Enzym Koagulase. Dies ermöglicht eine Abgrenzung von den Koagulase-negativen Staphylokokken wie beispielsweise *Staphylococcus epidermidis* (BECKER u. PETERS 2009). Die Koagulase fungiert als Fibrinogenaktivator und führt zur Bildung von Fibrin, welches *S. aureus* zur Oberflächenanheftung nutzt (FOSTER 2002). In biochemischen Testverfahren wird die Anwesenheit beider Enzyme getestet und zur Spezies-Diagnose verwendet (KNIEHL 2006).

Pathogenität und Virulenz

Das pathogene Potential von *S. aureus* beruht auf der Produktion einer Vielzahl von Virulenz-assoziierten Toxinen und Enzymen, der Fähigkeit der Adhärenz an Epithelzellen, den antiphagozytären Eigenschaften und der Ausbildung von Resistenzen (HARTMANN 1978; FOSTER 2002; BECKERS u. PETERS 2009).

Nahezu alle Stämme produzieren Hämolsine (α , β , γ und δ), Nukleasen, Proteasen, Lipasen, Hyaluronidase und Kollagenase. Die Hauptaufgabe dieser Proteine besteht aus dem Abbau von Wirtsgewebe und dessen Umwandlung in Nährstoffe für das bakterielle Wachstum. Einige Stämme produzieren zusätzlich Exoproteine, wie z.B. das Toxischer Schock Syndrom Toxin 1 (TSST-1), sowie Enterotoxine (SEA, SEB, SEC_n, SED, SEE, SEG, SEH, und SEI), exfoliative Toxine (ETA und ETB) und Leukozidine, welche alle hauptsächlich dazu dienen, die Immunantwort des Wirtes zu hemmen (DINGES et al. 2000). Beim Menschen können infolgedessen schlecht heilende Wundinfektionen, eitrige Prozesse, Pneumonie, Dermatitis, Osteomyelitis, Endokarditis bis hin zur Sepsis entstehen (ANON. 2000; GILLET et al. 2002;

MONGKOLRATTANOTHAI et al. 2003; MORAN et al. 2006, BOUCHER et al. 2010). Beim Tier können gleichermaßen eine Fülle von pyogenen und invasiven Infektionen z.B. Mastitiden oder Arthritiden beobachtet werden (ANON. 2009a).

Prädisponierend für eine Infektion mit *S. aureus* wirken vor allem eine Immunsuppression jeglicher Art (z.B. durch vorherige Virusinfektion), das Vorhandensein von Fremdkörpern (z.B. Katheter oder metalllegierte Implantate), Verletzungen der Haut und Hygienemängel (ANON. 2000).

Zudem kann die Aufnahme von Nahrungsmitteln, welche hochgradig mit Toxin bildenden *S. aureus* (Enterotoxine) kontaminiert sind, zu schweren Lebensmittelvergiftungen führen (ROSEC et al. 1997; ANON. 2000).

Weitere Eigenschaften wie die hohe Tenazität gegen Trockenheit und Wärme (FOSTER 2002), die Fähigkeit Biofilme auszubilden (CRAMTON et al. 1999) und an verschiedensten Materialien insbesondere auch an hydrophoben Oberflächen wie z.B. Plastik und Edelstahl zu haften (NEELY u. MALEY 2000, EXNER u. GEBEL 2009), unterstreichen die Pathogenität des Keimes.

Resistenzen

Mit der Entdeckung und Einführung des Penicillins 1928 wurde ein Meilenstein in der Bekämpfung bakterieller Infektionen (Pest, Cholera, Fleckfieber) gesetzt. Doch bereits kurz nach dessen Einsatz wurde bei verschiedenen Bakterien eine Unempfindlichkeit gegen dieses Antibiotikum beobachtet. Diese Bakterien bildeten das Penicillin-abbauende Enzym Penicillinase und waren so gegen Penicillin resistent geworden. Bei jeder Einführung eines neuen Antibiotikums ist oft das Phänomen der Bildung von bakteriellen Resistenzen zu finden (KAYSER 1998).

Dabei versteht man unter Resistenz die Widerstandskraft eines Organismus gegen äußere meist lebensbedrohliche Umstände. Sie ist keine direkte Reaktion auf einen Einfluss, sondern entsteht durch Selektion derer, die dem äußeren Umstand zu widerstehen vermögen (KAYSER 1998).

Bakterien wie *S. aureus* haben zudem eine sehr kurze Generationszeit und können daher einen einmal gewonnenen genetischen Vorteil sehr schnell nutzen. Die Resistenzen von Staphylokokken entstehen meist durch Mutationen oder den Erwerb von Resistenzgenen (ANON. 2000). Hospitalismuskkeime, zu denen auch *S. aureus* gehören, unterliegen aufgrund des regelmäßigen Einsatzes von Antibiotika und Desinfektionsmitteln in Krankenhäusern, Altenheimen und anderen Pflegeeinrichtungen ei-

nem besonders hohen Selektionsdruck, der die Bildung von sogenannten „Multi-resistenten Keimen“ fördert (ANON. 2000).

Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) gehören zu den wichtigsten Vertretern dieser nosokomialen multiresistenten Keime (LINDE und LEHN 2006). Seit den frühen 1960er Jahren werden MRSA beim Menschen beschrieben. Sie tragen neben der Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika eine große Anzahl weiterer Resistenzen. Das Resistenzspektrum ist dennoch nicht starr (ANON. 2009a). So konnte das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken des Robert Koch-Instituts anhand der untersuchten MRSA der letzten Jahre zeigen, dass Stämme die Resistenzen gegen Oxytetracyclin, Gentamicin und Trimetoprim/Sulfonamid trugen, seit 1994 rückläufig waren. Der Anteil an Isolaten mit Resistenzen gegen Erythromycin, Clindamycin und Ciprofloxacin blieb hingegen gleich hoch (ANON. 2007). Die eingesendeten MRSA-Isolate reagierten gegenüber Vancomycin stets sensibel. Vancomycin wird aus diesem Grunde bei der Therapie von MRSA-Infektionen eingesetzt. Die Tatsache, dass indes sowohl Vancomycin-intermediäre MRSA (HIRAMATSU et al. 1997) als auch Vancomycin-resistente MRSA (HIRAMATSU 2001) isoliert werden, verdeutlicht wie anpassungsfähig dieser Keim ist.

Mechanismen gegen β -Lactam-Antibiotika

Zu den β -Lactam-Antibiotika zählen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme. Ihre bakterizide Wirkung beruht auf der kovalenten Bindung von Penicillin bindenden Proteinen (PBP) an der Zelloberfläche des Bakteriums, wodurch sowohl die Zellwandstabilität geschädigt wird als auch eine direkte Lysis der Bakterienzelle möglich ist (FREY u. LÖSCHER 2002).

Staphylococcus aureus stehen zwei verschiedene Resistenzmechanismen gegen β -Lactam-Antibiotika zur Verfügung. Zum einen bilden sie β -Lactamasen und können somit durch Spaltung des β -Lactam-Ringes Penicilline, Aminopenicilline und Ureidopenicilline inaktivieren. Zum anderen haben einige *S. aureus*-Stämme die Eigenschaft der „Methicillin-Resistenz“ durch die Aufnahme einer Genkassette (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, SCC*mec*) in ihre chromosomale DNA erworben. Diese Kassette enthält das *mecA* Gen, welches für die Bildung des Penicillin-bindenden Proteins 2a (PBP2a) kodiert. Während andere PBPs an β -Lactam-Antibiotika binden, hat PBP2a eine viel geringere Bindungsaffinität und hebt somit die Wirkung der β -Lactame einschließlich der Penicillinase-festen β -Lactame wie Me-

thicillin, Oxacillin, Cephalosporine und Carbapeneme auf (HARTMANN u. TOMASZ 1984; PINHO et al. 2001; ANON. 2009a).

Mechanismen gegen Nicht- β -Lactam-Antibiotika

Zu den Nicht- β -Lactam-Antibiotika zählen Aminoglycoside, Tetracycline, Makrolide, Lincosamide, Chinolone, Glykopeptide, Sulfonamide und Trimethoprim.

Staphylococcus aureus verfügen über eine beachtliche Anzahl von Resistenzmechanismen gegen Nicht- β -Lactam-Antibiotika (LYON u. SKURRAY 1987). Dennoch ist das Auftreten dieser Resistenzen ständig im Wandel. So können Stämme mit einem breiten Resistenzspektrum aber auch Stämme mit nur wenigen Resistenzen gefunden werden (ANON. 2009a).

- ***Resistenz gegen Tetrazykline***

Die von Streptomyces-Arten gewonnenen Tetrazykline binden innerhalb der Bakterienzelle an die 30-s-Untereinheit der Ribosomen. Dadurch wird die Bindung der Aminoacyl-t-RNA an die ribosomale Akzeptorstelle verhindert, wodurch es zur Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese kommt und eine bakterio-statische Wirkung eintritt (FREY u. LÖSCHER, 2002).

Die Tetrazyklinresistenz von MRSA ist häufig plasmid-übertragen und wird von den Genen tetM oder tetK codiert. Diese codieren für ein Efflux-Pumpen-System, welches das aufgenommene Tetrazyklinmolekül wieder aus der Zelle hinaus befördert, oder für eine veränderte Bindungsstelle an der Untereinheit der Ribosomen mit deutlich geringerer Tetrazyklinaffinität. Bei *S. aureus* kommen außerdem häufig chromosomale Resistenzgene vor, welche über die Determinanten tet-3490 und tmn codiert werden (LYON u. SKURRAY 1987; WALTHER 2007).

- ***Resistenz gegen Aminoglykoside***

Aminoglykoside (z.B. Gentamicin, Kanamycin) wirken durch eine Bindung an die ribosomale 30-s-Untereinheit bakterizid, wobei die Proteinsynthese nicht verhindert wird, sondern es durch Translokationsfehler zur vermehrten Bildung von „non-sense“-Proteinen kommt (FREY u. LÖSCHER, 2002).

Zur Resistenzbildung gegen Aminoglykoside kann es über drei verschiedene Wege kommen. Zum einen können mutationsbedingte Strukturänderungen der Ribosomen eine Bindung verhindern. Zum anderen kann es durch enzymatische Veränderung

der Amino- oder Hydroxylgruppen des Aminoglykosid-Moleküls im periplasmatischen Raum zur Verhinderung des Transports in die Bakterienzelle kommen. Außerdem kann es durch Punktmutationen zur Veränderung der Porine der Zellwand und somit zu einer Inhibition der Aufnahme kommen. Die Codierung für die Aminoglykosid-Resistenz erfolgt auf den Genen *aacA* – *aphD* (LYON u. SKURRAY 1987; WALTHER 2007).

- **Resistenz gegen Glykopeptide**

Die bereits 1956 entdeckten Glykopeptide (z.B. Vancomycin) waren jahrelang die Reserveantibiotika in der Intensivmedizin. Leider wurden in den letzten Jahren verstärkt Glykopeptid-resistente *S. aureus* gefunden, wobei in den USA auch Vancomycin-resistente MRSA auftraten. Glykopeptide wirken durch eine hoch-affine Bindung an die Acetyl-D-Alanin-D-Alanin-Endungen der Quervernetzung der Peptidoglycanmatrix der bakteriellen Zellwand, wodurch deren Aufbau gestört wird (FREY u. LÖSCHER 2002; SCHÄFER 1998).

Die Ätiologie der Resistenzbildung ist bislang nicht vollständig geklärt; es wird eine Übertragung der *vanA*-Determinante von Vancomycin-resistenten-Enterokokken (VRE) auf *S. aureus* (bzw. MRSA) vermutet. Durch diese Gendeterminante kommt es zu einer Veränderung der Quervernetzung, wo anstelle des Acetyl-D-Alanin-D-Alanin-Pentapeptids ein D-Alanin-D-Lactat-Depsideptid entsteht. Dadurch wird die Affinität der Quervernetzung zu Vancomycin um den Faktor 1000 reduziert (LYON u. SKURRAY 1987; FITZNER 2003).

- **Resistenz gegen Makrolide und Lincosamide**

Sowohl bei Makroliden (z.B. Erythromycin, Tylosin, Tilmicosin) als auch bei Lincosamiden (Lincomycin, Clindamycin) erfolgt die Wirkung durch eine Behinderung der bakteriellen Proteinsynthese. Dies geschieht an der ribosomalen 50-s-Untereinheit durch eine kovalente Bindung an die Peptidyltransferase, wodurch es zur Blockade der Translokation kommt (FREY u. LÖSCHER 2002).

Bakterien können verschiedene Resistenzmechanismen gegen Makrolide und Lincosamide entwickeln, die aufgrund ihrer vergleichbaren Wirkungsweise nahezu immer Kreuzresistenzen sind. Es kann durch Enzyminduktion zur Spaltung des Lactonringes und dadurch zur Inaktivierung kommen; alternativ können auch Effluxmechanismen eine Ausschleusung aus der Zelle bewirken. Ein weiterer, häufiger Weg der

Resistenzbildung ist die enzymatische Methylierung der Nucleotide A2058. Durch die Methylierung kommt es zur Konformationsänderung der 23-s-rRNA, wodurch die Hauptangriffspunkte der Makrolide und Lincosamide zum Großteil ausgeschaltet werden. Dieser MLSB-Resistenztyp ist bei MRSA meistens durch Gene der erm(A)-Klasse codiert und wird durch Transposons übertragen, während bei Methicillin-sensiblen Staphylokokken die Codierung durch erm(C)-Klasse-Gene dominiert, welche plasmid-assoziiert übertragen werden (GEISS et al. 2003).

- **Resistenz gegen Gyrasehemmer**

Die Wirkung der Gyrasehemmer (Enrofloxacin, Marbofloxacin) besteht in einer Hemmung des Enzyms DNA-Gyrase (Topoisomerase II) und der Topoisomerase IV. Dadurch wird die Fähigkeit der Bakterien ausgeschaltet, die ringförmige Anordnung der DNA in einem Molekül aufzuspalten und eine Überspiralisierung der DNA zu bewirken, was essentiell für die bakterielle Replikation ist. Durch Hemmung der Topoisomerase IV wird außerdem die Dekaternierung verhindert, also das Trennen geschlossener DNA-Fragmente. Dadurch wird ebenfalls die Zellteilung unterbunden (FREY u. LÖSCHER 2002).

Zur Resistenzbildung kommt es vor allem durch eine Veränderung der Aminosäurestruktur der Topoisomerasen. Dadurch wird eine Komplexbildung mit dem Antibiotikum verhindert. Die Veränderung dieser Struktur ist auf der Region QRDR codiert, welche chromosomal auf den Genen *gyrA*, *gyrB* und *parC* lokalisiert ist. Neben dieser Genmutation findet sich ein Effluxpumpensystem, welches eine deutliche Verringerung der Konzentration innerhalb der Bakterienzelle bewirkt. Dieses Pumpensystem ist bei *S. aureus* auf dem Gen *norA* lokalisiert und bietet lediglich eine Resistenz auf niedrigem Niveau, welche im klinischen Resistenztest häufig nicht erkennbar ist. Zudem bewirkt das Effluxpumpensystem eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Fenicolen, Tetrazyklinen und β -Lactam-Antibiotika (WIEDEMANN u. HEISIG 1999; BURGMAN 2006).

- **Resistenz gegen Pleuromutiline**

Die Pleuromutiline (z.B. Tiamulin) wirken durch eine Hemmung der Proteinsynthese bakteriostatisch. Diese Wirkung ist bedingt durch Interaktion mit der bakteriellen 50s-Untereinheit der Ribosomen im Bereich des Peptidyltransferasezentrums (FREY u. LÖSCHER 2002). Zur Resistenzbildung gegen Pleuromutiline kommt es durch Struk-

turänderung der ribosomalen Bindungsstelle oder einen unspezifischen Efflux-Mechanismus. Interessant ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen den in der Tiermedizin weit verbreiteten Pleuromutilinen und den in der Intensivmedizin genutzten Linezoliden. Diese scheint jedoch nur unidirektional zu funktionieren; gegen Tiamulin resistente *S. aureus* wiesen keine Linezolid-Resistenz auf (MILLER et al. 2008).

- **Resistenz gegen Fenicole**

Fenicole (Chloramphenicol, Florfenicol) kommen bereits seit Ende der vierziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts zum Einsatz. Ihr Wirkmechanismus liegt in einer Störung der Proteinbiosynthese im Bereich der Ribosomen, wo die Fenicole die Bildung der Peptidketten durch Interaktion mit den Rezeptoren der Peptidyltransferase inhibieren (FREY u. LÖSCHER 2002).

Die Resistenzentwicklung ist auf mehrere Mechanismen zurückzuführen, wobei nur zwei Resistenzmuster gegen das neuere Florfenicol Wirkung zeigen. Zum einen kann durch die Ausbildung eines Effluxmechanismus die Fenicolkonzentration gesenkt werden. Diese Wirkung wird über das *fexA*-Gen auf dem Transposon Tn558 codiert (KEHRENBURG et al. 2005). Der zweite Mechanismus vermittelt eine Kreuzresistenz gegen Fenicole, Lincosamide, Oxazolidinone, Streptogramine und Pleuromutiline. Dieser Mechanismus liegt in einer Modifikation der Bindungsstelle der diversen Antibiotikaklassen an der 23-s rRNA begründet, bei der durch die exprimierte *cfr*-Methyltransferase das Adenin an Position 2503 methyliert wird (LONG et al. 2006). Dadurch wird eine Bindung der Antibiotika verhindert. Das *cfr*-Gen wird plasmid-vermittelt übertragen, wobei meistens noch weitere Resistenzgene gefunden werden können.

- **Resistenz gegen Sulfonamide und Trimethoprim**

Sulfonamide waren die ersten Chemotherapeutika und werden in der Veterinärmedizin auch heute noch häufig verwendet. Ihre bakteriostatische Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese. Dies geschieht durch eine kompetitive Verdrängung der *p*-Aminobenzoessäure, wodurch eine Substratmangelsituation für die Dihydropteroinsäure-Synthetase entsteht. Das häufig in Kombination mit Sulfonamiden verabreichte Trimethoprim wirkt durch eine Hemmung der Dihydrofolsäurereductase; dadurch wird ebenfalls die Bildung von Folsäure verhindert. Aufgrund

der ähnlichen Pharmakodynamik zeigen beide Stoffe einen Wirksynergismus (FREY u. LÖSCHER 2002).

Natürliche Resistenz besitzen Bakterien, welche Folsäure aus ihrer Umgebung aufnehmen können. Resistenzen entstehen außerdem durch verstärkte Bildung von p-Aminobenzoessäure, Verringerung der Membranpermeabilität oder einer Veränderung der Dihydropteroinsäure-Synthetase. Diese kann entweder in sehr großer Anzahl oder in veränderter Struktur exprimiert werden. Auf gleiche Weise können Resistenzen gegen Trimethoprim entstehen. Die Sulfonamid-Resistenz wird bei Staphylokokken durch Mutation des chromosomalen dhps(folP)-Gens vermittelt; die Trimethoprimresistenz wird durch das dfrA-Gen auf Transposon Tn4003 codiert (GEISEL u. SCHMITZ 2003).

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA gehören zu den *S. aureus*-Stämmen, die eine Resistenz gegen alle β -Lactam-Antibiotika erworben haben. Durch die Aufnahme einer mobilen Kasette (SCCmec) in ihr Genom, besitzen MRSA das mecA Gen, welches für ein besonderes Penicillin-bindendes Protein (PBP2a) kodiert. Die β -Lactame können an dieses Protein und somit an die bakterielle Zellwand nicht mehr binden. Die bakterizide Wirkung ist dadurch aufgehoben (BERGER-BÄCHI 1999; BERGER-BÄCHI u. ROHRER 2002).

MRSA unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Virulenz nicht wesentlich von Methicillinsensiblen *S. aureus* Stämmen (KLUYTMANS et al.1997). Vielmehr ist es die große Anzahl an Resistenzen kombiniert mit den Vertretern der aggressiveren *S. aureus*-Stämme, die das Gefahrenpotential steigern.

Der Nachweis von MRSA erfolgt kulturell und molekularbiologisch und soll im Folgenden näher beschrieben werden.

Nachweismethoden

Kultureller Nachweis

Für den direkten kulturellen Nachweis von Methicillin-resistenten *S. aureus* stehen verschiedene kulturelle Systeme zur Verfügung. Sie beruhen auf dem Einsatz von Selektivmedien, die Substanzen zur Unterdrückung der Begleitflora und zur gezielten Selektion Methicillin-resistenter Keime enthalten sowie mit einem Indikatorsystem ausgestattet sind. Untersuchungsmaterial kann dabei direkt auf ein Selektivmedium überführt werden oder aber zunächst zur Voranreicherung in eine selektive Flüssig-

bouillon gegeben werden und dann auf einem Selektivmedium subkultiviert werden (KNIEHL 2006).

Zur weiteren phänotypischen und biochemischen Differenzierung werden MRSA-verdächtige Kolonien traditionell auf Schafblutagar kultiviert. Nach einer 18 bis 24-stündigen Inkubationszeit bei 36°C ist die Kulturmorphologie von *S. aureus* auf Schafblutagar durch weiß bis gelb pigmentierte, mittelgroße, feuchte Kolonien mit einer Hämolyse, die in unterschiedlicher Intensivität und mehreren Phasen auftreten kann, gekennzeichnet. Eine Unterscheidung zwischen MRSA- und den übrigen *S. aureus*-Kolonien ist hierbei nur über eine biochemische Testung möglich (BECKER und PETERS, 2009).

Molekularbiologischer Nachweis

Der molekularbiologische Nachweis dient nicht nur der schnellen Identifizierung von MRSA sondern ermöglicht zudem Untersuchungen zu epidemiologischen Zusammenhängen wie z.B. Populationsdynamiken und Ausbreitungsmuster mittels Typisierung (FETSCH 2009).

PCR-Methoden nach POULSEN et al. (2003) und nach HULETSKY et al. (2004) stehen für den schnellen molekularbiologischen Nachweis von MRSA (bzw. den Nachweis des *mecA* Gens) zur Verfügung. Um wirksame Strategien zur Kontrolle von MRSA entwickeln zu können, sind Kenntnisse über die Epidemiologie und die molekulare Evolution erforderlich. Daher sind in den letzten Jahrzehnten einige molekularbiologische Typisierungsmethoden entwickelt worden (DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008). Als die bedeutendsten molekularen Typisierungsmethoden sind die Multi Locus Sequenztypisierung (MLST), die *spa*-Typisierung, die SCC*mec*-Typisierung sowie die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) zu nennen (TENHAGEN et al. 2008).

- **Genotypische Identifizierung - Nachweis des *mecA* Gens**

Zur genotypischen Identifizierung von MRSA steht eine Multiplex-PCR Methode zur Verfügung. Sie beruht auf der Detektion des 16S rDNA Gens der Staphylokokken, des für die Methicillin-Resistenz codierenden *mecA* Gens und des *S. aureus* spezifischen Nukleasogens *nuc*. Je nach positiv detektiertem Gen kann eine Bestätigung von MRSA (16 S, *nuc*, und *mecA* positiv), MSSA (16S und *nuc* positiv) und *Staphylococcus* spp. (nur 16S positiv) erfolgen (POULSEN et al. 2003).

Eine weitere Möglichkeit der genotypischen MRSA Identifizierung bietet eine *real-time* PCR. Hierbei wird der Nachweis des *mecA* Gens direkt mit dem Nachweis des für *S. aureus* spezifischen *orfX* Gens verknüpft. Ein positives PCR Ergebnis bestätigt die Anwesenheit des *mecA* Gens (Methicillin-Resistenz) und die der Spezies *S. aureus* (HULETZKY et al. 2004).

- **Multi Locus Sequenztypisierung (MLST)**

Die MLST ist ein Verfahren zur genomischen Typisierung und basiert auf der Sequenzanalyse von sieben Gensequenzen. Dabei werden die sieben polymorphen Housekeeping Gene *arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* und *yqiL* eines *S. aureus*-Isolates jeweils einzeln in getrennten Ansätzen mittels PCR amplifiziert und sequenziert (ENRIGHT et al. 2000). Die Sequenzierung beruht auf der Aufschlüsselung der verschiedenen Allele der sieben Genloci. Jedes Isolat kann mittels seines Allelmusters einem bestimmten Sequenztyp (ST) zugeordnet werden. Beispielsweise hat der epidemische MRSA-16 Klon das MLST-Profil 2-2-2-2-3-3-2 und wird somit als ST36 definiert. Eine Internetplattform ermöglicht heutzutage einen internationalen Vergleich der Typen (www.mlst.net). Des Weiteren werden Isolate verwandten Sequenztyps mittels eines Algorithmus in klonale Gruppen (Clonal Complexes, CCs) eingeordnet (www.eburst.mlst.net). Sie gewähren einen Einblick in die Verbreitung und die molekularen Veränderungen von MRSA.

Die MLST eignet sich daher vor allem bei phylogenetischen Fragestellungen. Sie ist gut reproduzierbar und besitzt ein hohes Maß an Vergleichbarkeit. Allerdings ist sie kosten-, zeit- und personalaufwändig (DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008).

- **spa-Typisierung**

Die *spa*-Typisierung ist ein von FRENAY et al. (1996) entwickeltes Verfahren zur molekularbiologischen Typisierung von MRSA mittels nur einer Gensequenz, demgemäß eine Single Locus Sequenztypisierung. Das *spa* Gen, welches für das zellwandständige *S. aureus* Protein A kodiert, enthält an seinem 3' Ende die polymorphe Region X. Diese wird auch Repeat-Region genannt, da sie eine sich wiederholende Abfolge von 24 bp beinhaltet. Die Region X wird mittels PCR amplifiziert, anschließend anhand ihrer Basenabfolge sequenziert und zu einem *spa*-Typ zugeordnet. Die Variationsbreite des *spa* Gens ist auf Veränderungen der Repeat-Region durch Punktmutation, Deletion, und Duplikation zurückzuführen (SHOPSIN et al. 1999;

KAHL et al. 2005; DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008). Aktuell besteht die Möglichkeit die Software StaphType (Ridom GmbH, Würzburg, Germany) zur Analyse der Sequenzierungsergebnisse zu nutzen und in den *spa*-Server (www.spaserver.ridom.de), der gegenwärtig als Internetplattform einen internationalen Vergleich der *spa*-Typen erlaubt, einzupflegen. Ebenso wie bei der MLST steht ein Algorithmus zur Verfügung, mit dem verwandtschaftliche Beziehungen errechnet werden können. Der Vergleich von publizierten *spa*-Typen war in der Vergangenheit nur bedingt möglich. Der Grund dafür lag in einer uneinheitlichen Nomenklatur. Zur Einordnung der Sequenzierungsergebnisse wurden sowohl das von KOREEN et al. (2004) als auch das von HARMSEN et al. (2003) beschriebene Nomenklatur-System genutzt. Um dieser Diskrepanz entgegen zu wirken, bildete sich die SeqNet.org Initiative (www.seqnet.org). Sie verwaltet und synchronisiert die Daten des *spa*-Servers (FRIEDRICH et al. 2006; DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008).

Die *spa*-Typisierung hat im Vergleich zur MLST einen höheren Differenzierungsgrad. Beispielsweise lassen sich die *spa*-Typen t011, t034, und t108 dem MLST 398 zuzuordnen. Zudem ist sie kostengünstiger und weniger personen- und zeitaufwändig als die MLST (DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008).

MELLMANN et al. (2008) zeigten, dass über den Algorithmus BURP (based upon repeat pattern) gebildete *spa*-Typ-Gruppen mit denen der MLST (96,5%) und denen der Pulsfeld-Gelelektrophorese (94,9%) hoch übereinstimmend waren (MELLMANN et al. 2008).

- ***SCCmec*-Typisierung**

Die *SCCmec*-Typisierung stellt eine weitere Typisierungsmethode von MRSA dar. Dabei wird die Struktur der mobilen *SCCmec* (Staphylococcal Cassette Chromosom *mec*) Kasette, die Träger des Methicillin-Resistenz vermittelnden *mecA* Gens ist, mittels einiger PCR-Methoden aufgeschlüsselt und einem der verschiedenen *SCCmec*-Typen zugeordnet. ITO et al. (2001), OLIVEIRA u. LENCASTRE (2002), MILHEIRICO et al. (2007) sowie ZANG et al. (2005) und BOYE et al. (2007) beschreiben jeweils alle mehr oder minder verschiedene Methoden zur *SCCmec*-Typisierung. Ein Nachteil dieser großen Anzahl an unterschiedlichen Methoden ist die nur bedingte Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da es zu unterschiedlichen Einordnungen in die *SCCmec*-Typen kommt (DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008; JANSEN et al. 2009; HUIJSDENS et al. 2009). Dennoch ist erkennbar, dass einige

der unterschiedlichen SCC*mec*-Typen bestimmten MRSA-Gruppen zu geordnet werden können:

SCC*mec* I bis III → Healthcare-associated MRSA (COHN et al. 2010)

SCC*mec* IV und V → Community-associated MRSA (COHN et al. 2010)

SCC*mec* III, IVa und V → Livestock-associated MRSA (DE NEELING et al. 2007)

- **PFGE – Pulsfeld-Gelelektrophorese**

Die Pulsfeld-Gelelektrophorese ist ein Verfahren zur Typisierung von MRSA, bei der die bakterielle, chromosomale DNA durch einen Verdauungsvorgang mittels des Restriktionsenzym *Sma*I zunächst in Segmente geschnitten wird und anschließend gelelektrophoretisch aufgetrennt wird. Im Folgenden entsteht für jedes MRSA-Isolat ein spezifisches Bandenmuster. Aufgrund der hohen Diskriminationsfähigkeit und des damit verbundenen hohen Aufklärungswertes in Bezug auf epidemiologische Zusammenhänge wird die PFGE mit *Sma*I als ‚Goldstandard‘ der *S. aureus*-Typisierung angesehen. Leider ist sie jedoch personal-, zeit- und kostenaufwändig (FETSCH et al. 2009).

Die chromosomale DNA des nutztierassoziierten MRSA ST398 lässt sich hingegen nicht mit dem Restriktionsenzym *Sma*I fragmentieren. Der ST398 besitzt ein Restriktionsmodifikationsenzym, welches die Zielsequenz des Enzyms *Sma*I methyliert. *Sma*I kann somit die Zielsequenz nicht mehr erkennen und infolge dessen die DNA nicht schneiden. Eine Typisierung des ST398 mittels PFGE mit *Sma*I ist deshalb nicht möglich. MRSA ST398 werden daher auch als NT-(non-typeable) MRSA bezeichnet (BENS et al. 2006).

Inzwischen ist diese Bezeichnung nur noch bedingt gültig, da eine Typisierung des MRSA ST398 mittels PFGE unter Verwendung anderer Enzyme z.B. *Ap*I und *Cfr*9I realisierbar ist (KADLEC et al. 2009; RASSCHAERT et al. 2009). Das Enzym *Cfr*9I beispielsweise ist ein Neoschizomer von *Sma*I. *Cfr*9I nutzt die gleiche Zielsequenz wie *Sma*I, aber schneidet sie an einer anderen Position (ARGUDÍN et al. 2010a).

Studien von ARGUDÍN et al. (2010) und BOSCH et al. (2010) zeigen, dass die Typisierung von MRSA ST398 mittels einer PFGE mit dem Enzym *Cfr*9I erfolgreich und hinsichtlich des epidemiologischen Wertes sehr vielversprechend ist (ARGUDÍN et al. 2010b; BOSCH et al. 2010). Ebenso konnte in Studien von KADLEC et al. (2009) und FEßLER et al. (2010) veranschaulicht werden, dass MRSA ST398 auch mittels einer PFGE mit dem Enzym *Ap*I typisierbar sind.

Epidemiologie von MRSA bei Mensch und Tier

Methicillin-resistente *S. aureus* konnten erstmals 1961 in Großbritannien nachgewiesen werden (JEVONS 1961; BARBER 1964). Bereits in den 70er Jahren wurden MRSA auf den verschiedenen Kontinenten z.B. in Australien, Japan, USA und Europa nachgewiesen (DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008). Inzwischen gehören MRSA zu den weltweit meist gefürchteten Erregern nosokomialer Infektionen (GRUNDMANN et al. 2006). Bis Anfang der 90er Jahre wurden MRSA ausschließlich mit Krankenhäusern assoziiert.

Im Jahr 1993 jedoch wurde erstmals aus Westaustralien von MRSA-Isolaten berichtet, die von Patienten, die keinen Kontakt zu einem Krankenhaus hatten, isoliert wurden. Zudem unterschieden sich diese Isolate von denen, die gewöhnlich im Krankenhaus gefunden wurden. Des Weiteren konnte eine Ausbreitung dieser Isolate beobachtet werden (UDO et al. 1993). MRSA-Stämme wurden daraufhin in die Gruppen healthcare-associated MRSA (haMRSA) und community-associated MRSA (caMRSA) eingeordnet. Innerhalb der letzten zehn Jahre haben sich caMRSA nicht nur in der Gesellschaft sondern auch im Gesundheitswesen weltweit verbreitet. Aufgrund ihrer Virulenzfaktoren sind sie im Vergleich zu haMRSA meist virulenter (CHAMBERS 2001; ETIENNE 2005; DEURENBERG u. STOBBERINGH 2008).

Ebenso konnten MRSA in den letzten Jahren bei vielen Tierarten wie z.B. Pferden (WEESE et al. 2005, 2006; CUNY et al. 2006), Hunden und Katzen (BAPTISTE et al. 2005), und verschiedenen Heimtieren (WALTER et al 2008) nachgewiesen werden. In den meisten Fällen waren es jedoch Isolate, die vom Menschen auf das Tier übertragen worden waren (SMITH u. PEARSON 2010).

Eine weitere Gruppe stellen die livestock-associated MRSA (laMRSA) dar (WULF u. VOSS 2008). Diese Gruppe umfasst MRSA, die bei landwirtschaftlichen Nutztieren gefunden werden. Überwiegend findet man hier MRSA ST398, der gehäuft als nasaler Besiedler bei Schweinen vorkommt (LINDE u. LEHN 2006; DE NEELING et al. 2007; MEEMKEN et al. 2008). *S. aureus* sind bekannt als Verursacher von Mastitiden beim Rind, die mit hohen wirtschaftlichen Verlusten einhergehen (NICKERSON 2009). Der erste Fall von laMRSA beim Rind wurde Mitte der 70er Jahre beschrieben (DEVRIESE u. HOMMEZ 1975). NEMATİ et al. und DULLWEBER berichten zudem über das Vorkommen von MRSA beim Geflügel (NEMATİ et al 2008; DULLWEBER 2010).

Healthcare-associated MRSA, community-associated MRSA und livestock-associated MRSA lassen sich anhand ihrer Epidemiologie, im Speziellen mittels ihres genetischen und klinischen Bildes, unterscheiden (DAUM et al. 2002; DE NEELING 2007). In Bezug auf die Gefährdung des Menschen stellt jede Gruppe für sich einen eigenen Problembereich dar (ANON. 2009a). Die folgende Abbildung 1 zeigt die MRSA-Komplexe, deren Größe eine Schätzung des Anteils am Gesamtvorkommen ist (MEEMKEN et al. 2009). Hierbei kann allerdings kein Zusammenhang zwischen Anteilsgröße am Gesamtvorkommen und der Gefährdung des Menschen gezogen werden. Der Schluss ‚je größer der Anteil desto problematischer‘ ist nicht zu lassig.

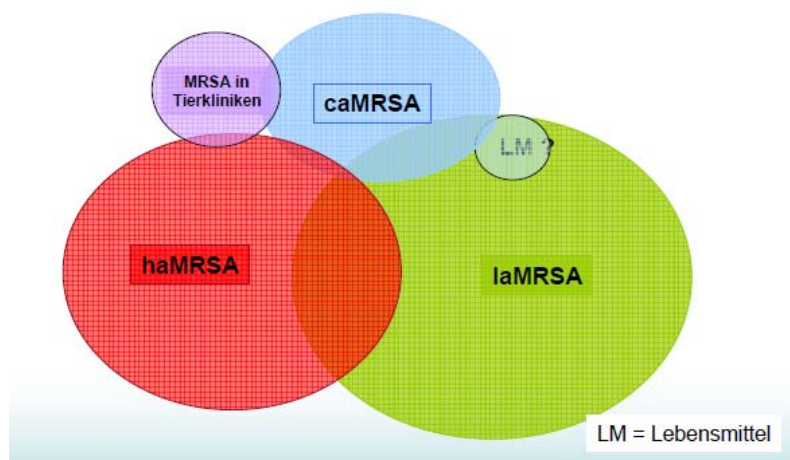


Abbildung 1: MRSA-Komplexe und deren geschätzte Anteilsgröße am Gesamtvolumen nach MEEMKEN et al. (2009)

- **healthcare-associated MRSA (haMRSA)**

MRSA-Infektionen beim Menschen werden bereits seit 50 Jahren beschrieben (JEVONS 1961). Dennoch hat die Bedeutung nicht etwa abgenommen, sondern zugenommen. Gerade in den letzten Jahrzehnten ist die Zahl der nosokomialen Infektionen verursacht durch MRSA in den Krankenhäusern gestiegen (KIPP et al. 2004; KLEIN et al. 2007). Datenanalysen des deutschen Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS), speziell des MRSA-KISS, zeigen ebenfalls eine starke Zunahme der Gesamtinzidenz der MRSA-Fälle in den teilnehmenden Krankenhäusern über die Jahre 2004 bis 2009 (ANON. 2011).

Healthcare-associated MRSA bilden die Gruppe der MRSA, die in Krankenhäusern und in den letzten Jahren verstärkt im Bereich anderer Pflegeeinrichtungen durch Patienten erworben werden. Basierend auf folgenden Faktoren wie beispielsweise Venen- oder Harnröhrenverweilkatheter, Wunden, Antibiotikatherapie, lange Liege-

zeiten, mehrmalige Hospitalisierung, hohes Alter, Diabetes oder andere chronische Krankheiten, unterliegen diese Patienten einem erhöhten Risiko von MRSA besiedelt und infiziert zu werden (BAUER 2007; FRIEDRICH 2009). Zudem erhöht eine vorherige Besiedlung mit MRSA das Infektionsrisiko um den Faktor fünf bis zwanzig (KLUYTMANS et al. 1997). Patienten auf Intensivstationen gelten als besonders gefährdet an MRSA infiziert zu werden (COELLO et al. 1997).

Nasenvorhof, Rachen, Achselhöhle, Perineum und Stirn-Haar-Grenze sind beliebte Kolonisationsorte von haMRSA (ANON. 2000). Dabei stammen die häufigsten Isolate vom Nasen-Rachen-Raum und von Wunden (LOWY 1998; KENNER et al. 2003). Das klinische Bild von haMRSA-Infektionen wird angeführt von den Wundinfektionen gefolgt von Pneumonien, Bakteriämie/Sepsis und Harnwegsinfektionen (ANON. 2009b). Dabei wird bei Patienten mit einer MRSA-Bakteriämie eine Mortalität von bis zu 35% angenommen (WYLLIE et al. 2006; GUILARDE et al. 2006; SHURLAND et al. 2007).

Das Hauptreservoir für haMRSA sind meist besiedelte oder gar infizierte Patienten (HADDADIN et al. 2000). Aber auch Pflegepersonal, Ärzte und Besucher können als Reservoir und als Überträger fungieren. Hierbei spielen häufig die Hände eine herausragende Rolle bei der Übertragung. Inkonsequenzen im Hygienemanagement führen ebenfalls zur Verbreitung der Keime beispielsweise über nicht gründlich gereinigte und nicht desinfizierte unbelebte Gegenstände (ANON. 2000).

In den letzten Jahren wurden einige klonale Linien der haMRSA sehr häufig und verbreitet nachgewiesen. Man bezeichnet sie auch als Epidemiestämme. In den Jahren 2005 bis 2008 waren dies am häufigsten Isolate des ST22 (‚Barnim‘-Epidemiestamm), des ST225 (‚Rhein-Hessen‘-Epidemiestamm) und des ST45 (‚Berliner‘-Epidemiestamm) (ANON. 2009b). Zudem gehören healthcare-acquired MRSA meist zu den SCC*mec* Typen I bis III (COHN et al.2010). Diese sind mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Resistenzgenen ausgestattet und lassen haMRSA zu Multi-resistenten Keimen werden (MORGAN 2008).

TIEMERSMA et al. konnten mithilfe des European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems (EARRS) zeigen, dass die MRSA-Prävalenzen von Krankenhaus zu Krankenhaus und von Land zu Land verschieden sein können. So gibt es ein deutliches Nord-Süd-Gefälle. Während die skandinavischen Länder MRSA-Anteile von < 1% aller *S. aureus* Isolate aufwiesen, konnten im Westen und Süden Europas

Werte von >40% ermittelt werden (TIEMERSMA et al. 2004). Deutschland liegt mit einem mehr oder weniger konstanten MRSA-Anteil von 20% (+/-5) der *S. aureus* Isolate in den letzten Jahren in einem mittleren Bereich. Im Gegensatz dazu waren es 1999 nur 8% in Deutschland (<http://www.rivm.nl/earss/database/>).

Mit einem adäquaten, systematischen Hygienemanagement, prophylaktischen Screening- und Monitoring-Methoden, konsequenter Isolation MRSA-kolonisierter bzw. -infizierter Patienten sowie umfassender Information und Schulung des Personals ist eine Reduzierung der MRSA-Belastung in den Krankenhäusern möglich (ANON. 2000).

- **community-associated MRSA (caMRSA)**

Eine weitere Gruppe stellen die community-associated MRSA dar. Im Gegensatz zu haMRSA erwerben Menschen caMRSA in ihrer ‚normalen‘ Umgebung. Zudem unterliegen diese Personen keinen besonderen nosokomialen Risikofaktoren (VANDENESCH et al. 2003). Dennoch begünstigen eine eher geringe Körperhygiene, die gemeinsame Nutzung von persönlichen Dingen sowie sportliche Aktivitäten mit Körperkontakt eine Besiedlung bzw. Infektion mit caMRSA (KÖCK 2010).

Community-associated MRSA wurden in den letzten 10 Jahren mit steter Zunahme nachgewiesen und sind weltweit verbreitet (SPRINGER et al. 2009). Während haMRSA-Infektionen eher bei älteren Menschen anzutreffen sind, werden caMRSA vermehrt bei Kindern und jungen gesunden Erwachsenen isoliert (CRUM 2005). Das klinische Bild einer caMRSA-Infektion wird dominiert von Haut- und Weichteilinfektionen wie Furunkel bis hin zu nekrotisierender Fasciitis. Weniger häufig werden schwerwiegende nekrotisierende Pneumonien mit einer Mortalität von bis zu 75% beobachtet (GILLET et al. 2002; LINDE u. LEHN 2008).

Dabei spielt Panton-Valentin-Leukozidin als Mitverursacher dieser pathologischen Veränderungen eine große Rolle. Community-acquired MRSA besitzen meist den Genlocus *lukS-lukF*, der für das Exotoxin Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) kodiert (DUFOUR et al. 2002; WITTE et al. 2007). Durch das PVL sind caMRSA potentiell virulenter als haMRSA (CHAMBERS 2001; ETIENNE 2005). NAIMI et al. gehen von 77% PVL-bildenden caMRSA aus (NAIMI et al. 2003).

Bei caMRSA findet man vor allem die *SCCmec* Typen IV und V. Beide *SCCmec* Elemente IV und V sind kleiner als *SCCmec* I, II und III der haMRSA. Es wird vermutet, dass das kürzere *SCCmec* Element ein Grund für das schnellere Wachstum von

caMRSA im Vergleich zu haMRSA ist. Die SCCmec Elemente IV und V beinhalten ebenso das *mecA* Gen, welches für die Methicillin-Resistenz kodiert, aber sie besitzen deutlich weniger Resistenzgene. Neben der Resistenz gegen alle β -Laktame und Erythromycin besitzen caMRSA deutlich weniger Resistenzen gegenüber Antibiotika. Infektionen sind daher leichter therapierbar (ANON. 2009b; SPRINGER et al. 2009). In den letzten Jahren konnten in den USA caMRSA mit dem PFGE-Profil USA300 (MLST8, SCCmec IV, PVL+) vermehrt bei Infektionen nachgewiesen werden. Dabei konnte eine sehr erfolgreiche Ausbreitung dieser klonalen Linie nachvollzogen werden (TENOVER u. GOERING 2009). Auch in Europa konnten Infektionen mit dem USA300 bzw. ST8 nachgewiesen werden. Allerdings überwiegen in Europa caMRSA ST80 (SCCmec IV, PVL+). Ein weiteres Phänomen stellt das gehäufte Auftreten von caMRSA in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden dar, deren im Gegensatz dazu stehenden haMRSA Prävalenzen äußerst niedrig sind (WITTE et al. 2007; BARTELS et al. 2007; LARSEN et al. 2007).

In Deutschland wird zurzeit davon ausgegangen, dass von allen in den Laboren isolierten MRSA etwa 10% caMRSA sind. Dominierend sind hierbei ST8 und ST80 (OTTER u. FRENCH 2010).

- **livestock-associated MRSA (laMRSA)**

Livestock-associated MRSA bilden die Gruppe der MRSA die vorrangig bei Nutztieren vorkommen. Der erste Nachweis gelang 1972 bei der Mastitis einer Kuh (DEVRIESE et al. 1972). Rinder, Schweine und Wirtschaftsgeflügel gelten mittlerweile als Reservoir für laMRSA. Eine klonale Linie, der MRSA MLST398 (kurz: ST398), konnte in den letzten Jahren weltweit bei Nutztieren nachgewiesen werden (DE NEELING et al. 2007; MEEMKEN et al. 2008; VAN DUIJKEREN et al. 2008; WAGENAAR et al. 2009; KHANNA et al. 2008; PERSOONS et al. 2009; DULLWEBER 2010).

Der ST398 kann mittels PFGE mit *Sma*I nicht typisiert werden. Er wurde daher in der Vergangenheit auch als non-typeable MRSA bezeichnet (BENS et al. 2006). Die spa-Typen t011, t034, t108, t567, t899 und t989 u.a. sind mit dem ST398 assoziiert. Meist werden die SCCmec Elemente III, IV, IVa oder V gefunden. Während beispielsweise beim spa-Typ t011 die SCCmec Elemente IV und IVa gehäuft auftreten, wird beim t108 eher SCCmec V nachgewiesen (MORGAN 2008). ST398 tritt häufig als nasaler Besiedler von Schweinen auf. Auch eine Transmission auf den Menschen gelingt

(VAN LOO et al. 2007; MEEMKEN et al. 2008). Beim Menschen findet ebenfalls meist nur eine Besiedlung statt. Infektionen wurden bislang nur in Einzelfällen beschrieben (HUIJSDENS et al. 2006; EKKELENKAMP et al. 2006, WITTE et al. 2007; ANON. 2009a). Die Erkenntnis, dass auch MRSA ST398 Isolate mit der Fähigkeit das Exotoxin Panton-Valentin-Leukozidin zu bilden, gefunden wurden, zeigt, dass dieser Stamm das Potential hat virulenter zu werden (VAN LOO et al. 2007).

Während die Mehrzahl der Wissenschaftler ST398 bei Nutztieren isolierten, konnten WAGENAAR et al. (2009) den *spa*-Typ t899, der mit dem MRSA MLST9 (kurz: ST9) assoziiert wird, in Umgebungsstaubproben chinesischer Schweinebestände nachweisen. Sie implizierten daher, dass laMRSA nicht nur auf die klonale Linie des ST398 und dessen verschiedenen *spa*-Typen beschränkt sind (WAGENAAR et al. 2009).

Im Folgenden wird auf die drei Nutztierarten Schwein, Geflügel und Wiederkäuer sowie auf die Bedeutung von MRSA beim Menschen näher eingegangen.

- **Schwein**

VOSS et al. beschrieben 2005, dass der Kontakt zu Schweinen ein Risikofaktor für eine Besiedlung mit MRSA darstellt. Vorangegangen war der MRSA-Nachweis bei einem sechs Monate alten Mädchen während eines präoperativen Routine-Screenings. Es konnte ein direkter Bezug zu den Eltern und zu den Schweinen des elterlichen Schweinebetriebs hergestellt werden. Die isolierten MRSA waren alle vom *spa*-Typ t108, also ST398 (VOSS et al. 2005).

Weitere Nachforschungen hinsichtlich des MRSA-Vorkommen bei Schweinen wurden begonnen und seitdem weltweit weitergeführt und publiziert (VOSS et al. 2005; HUIJSDENS et al. 2006; DE NEELING et al. 2007; DENIS et al. 2007; SERGIO et al. 2007; KHANNA et al. 2007; GUARDABASSI et al. 2007; LEWIS et al. 2008; EFSA 2008; VAN DUIKEREN et al. 2008; MEEMKEN et al. 2008; SMITH et al. 2009; BATTISTI et al. 2009; WAGENAAR et al. 2009; KÖCK et al. 2009; TENHAGEN et al. 2009; NATHAUS et al. 2010; FRICK 2010; u.a.). MRSA wurden inzwischen bei Schweinen aller Produktionsstufen nachgewiesen (DENIS et al. 2007). Folgende Tabelle 2 soll einen kurzen Überblick über einige Studien mit den jeweiligen sich ergebenden Prävalenzen geben. Es wurden jeweils Schweine mittels Nasentupfer beprobt. Auffällig ist, dass die Spanne der Angaben sehr groß ist. Sie reicht von 1% bis 80% bei den Prävalenzen auf Einzeltierbasis und von 18% bis 81% auf Herdenbasis.

Dennoch zeigen alle Studien zusammen, dass das Vorkommen von MRSA beim Schwein kein Einzelfall ist, sondern ein weltweites Phänomen darstellt.

Tabelle 2: Untersuchungen einiger Autoren zum MRSA-Vorkommen beim Schwein mit den daraus resultierenden Prävalenzen

Autor	Land	Prävalenz (Einzeltier)	Prävalenz (Herde)
HUIJSDENS et al. 2006	Niederlande	80%	/
DE NEELING et al. 2007	Niederlande	39%	81%
DENIS et al. 2007	Belgien	44%	68%
GUARDABASSI et al. 2007	Dänemark	1%	/
VAN DUIJKEREN et al. 2008	Niederlande	11%	23%
MEEMKEN et al. 2008	Deutschland	13%	18%
LEWIS et al. 2008	Dänemark	46%	80%
SMITH et al. 2009	USA	70%	/
BATTISTI et al. 2009	Italien	/	38%
KÖCK et al. 2009	Deutschland	/	70%
TENHAGEN et al. 2009	Deutschland	60%	/

Ein Vergleich der Prävalenzen ist aufgrund der unterschiedlichen Probenanzahlen und der verschiedenen Designs der Studien jedoch nur bedingt möglich. So nahmen HUIJSDENS et al. 2006 in den Niederlanden von zehn Mastschweinen Nasentupfer aber auch Rachen- und Perianaltupfer. Bei acht von zehn Schweinen konnte MRSA isoliert werden. Die Studie wurde initiiert, da die Tochter und die Ehefrau des Landwirts zuvor MRSA-positiv getestet worden waren. Die Isolate waren vom *spa*-Typ t108 und somit ST398 (HUIJSDENS et al. 2006).

DE NEELING et al. (2007) hingegen führten eine größere Studie auf neun niederländischen Schlachthöfen durch. Sie untersuchten jeweils zehn Mastschweine von 54 Betrieben. Von den 540 Mastschweinen waren 209 MRSA-positiv. Auf Herdenebene betrachtet, hatten 44 von 54 Betrieben MRSA-positiv getestete Schweine. Dementsprechend ermittelten die Autoren eine Prävalenz auf Einzeltierbasis von 39% und auf Herdenbasis von 81% (DE NEELING et al. 2007). Im direkten Vergleich dazu konnten GUARDABASSI et al. (2007) in Dänemark bei 100 Schlachtschweinen von drei Betrieben nur ein einziges MRSA-positives Schwein identifizieren. Die Prävalenz lag somit bei 1% (GUARDABASSI et al. 2007).

VAN DUIJKEREN et al. (2008) wiederum beprobten jeweils zehn Schweine in 31 Betrieben mit unterschiedlichen Produktionsstufen. Auf Einzeltierebene berechneten

sie eine Prävalenz von 11% (35/310 MRSA-positiv) und auf Herdenebene von 23% (7/31 MRSA-positiv). Die sieben MRSA-positiven Betriebe setzten sich aus drei Mastbeständen, drei Zuchtbeständen und einem geschlossenen System zusammen. Daraufhin wurden ebenfalls sechs Zuliefererbetriebe der positiven Mastbestände beprobt. Fünf von ihnen hatten ebenfalls MRSA-positive Schweine. Anhand der *spa*-Typen konnte ein Zusammenhang vermutet werden. VAN DUIJKEREN et al. schlossen daraus, dass MRSA auch innerhalb der Produktionskette übertragen werden können (VAN DUIJKEREN et al. 2008).

Eine große Studie in Belgien von DENIS et al. (2007) zeigte, dass es Unterschiede in den Prävalenzen der Schweine verschiedenen Alters und ebenfalls hinsichtlich der verschiedenen Betriebstypen gibt. Insgesamt untersuchten sie 1500 Schweine, darunter Sauen, Absetzferkel und Mastschweine, in 50 Betrieben. Davon waren 663 (44%) Schweine und 34 (68%) Betriebe MRSA-positiv. Sauen (26%) waren weniger MRSA-positiv als Absetzferkel (41%) und Mastschweine in geschlossenen Systemen (26%) waren seltener betroffen als in reinen Mastbetrieben (71%) (DENIS et al. 2007). In Kanada (Ontario) untersuchten KHANNA et al. (2007) 285 Schweine in 20 Betrieben. Die Prävalenz der Einzeltiere lag bei 25% und die der Herden bei 45%. Die Autoren konnten im Gegenteil zu DENIS et al. keine eindeutigen Prävalenzunterschiede bei den verschiedenen Altersklassen feststellen. In einer weiteren Studie von SMITH et al. (2009) aus den USA konnte wiederum ein Zusammenhang zwischen Alter und Besiedlung der Tiere erkannt werden. Allerdings waren es hier die Absetzferkel die MRSA-positiver waren als die Endmastschweine eines Betriebes (SMITH et al. 2009). Zwei neuere Studien von NATHAUS et al. (2010) und MOODLEY et al. (2010) veranschaulichen, dass von MRSA-positiven Sauen eine direkte vertikale Übertragung auf das Ferkel möglich und wahrscheinlich ist. Während NATHAUS et al. in ihrer Intraherdenprävalenzstudie in zwei Zuchtbetrieben den Einfluss der MRSA-positiven Sau auf das Ferkel kurz nach Geburt untersuchten, führten MOODLEY et al. hingegen eine experimentelle vaginale Kolonisation mit ST398 und ST9 bei hochtragenden Sauen durch und konnten die Ergebnisse von NATHAUS et al. bestätigen (MOODLEY et al. 2010; NATHAUS et al. 2010).

Des Weiteren wurden auch retrospektive Studien anhand von porcinen, klinischen MRSA-Isolaten angefertigt. In Bayern konnten beispielsweise 20 % von 100 isolierten *S. aureus* Isolaten aus klinischem Untersuchungsmaterial vom Schwein als MRSA identifiziert werden (ANON. 2009a). In Niedersachsen konnten MEEMKEN et

al. (2010) von 138 *S.aureus* Isolaten, die in den Jahren 2004 bis 2007 von veränderten Geweben bei Schweinen aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen isoliert worden waren, je nach Jahr 30% bis 55% als MRSA identifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass auch schon im Jahre 2004 Isolate des ST398 beim Schwein vorkamen (MEEMKEN et al. 2010).

Nur wenige Studien berichten von einer Infektion mit MRSA beim Schwein. In einem Fall wurden MRSA bei einer exsudativen Dermatitis bei Ferkeln (sogenannter Ferkelruß) isoliert. Da der typische Erreger *Staphylococcus hyicus* fehlte, schlussfolgerten die Autoren, dass eine Infektion mit MRSA ursächlich war (VAN DUIJKEREN et al. 2007). Zudem wurden Infektionen des Urogenitaltraktes, des Uterus und des Gesäuges mit dem Nachweis von MRSA in Verbindung gebracht (SCHWARZ et al. 2008). KADLEC et al. (2009) untersuchten 54 MRSA-Isolate, die von akut kranken Schweinen isoliert wurden. Die Autoren vermuten bei 17 der 54 MRSA-Isolate einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen MRSA-Nachweis und der akuten Erkrankung der Schweine. Diese 17 MRSA-Isolate wurden bei folgenden klinischen Bildern isoliert: Hautinfektionen (n=8), Urogenitaltraktinfektionen (n=5), Septikämien (n=2), Polyserositis (n=1) und nekrotisierende Enteritis (n=1). Die restlichen 37 MRSA-Isolate stammten von Schweinen mit respiratorischen Erkrankungen, die die Autoren als nasale Besiedler der Tiere und nicht als Krankheitsgrund ansahen.

Alle untersuchten Isolate unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer Genetik und ihrer Virulenz- und Resistenzmuster (KADLEC et al. 2009).

- **Geflügel**

Bisher wurden nur wenige Studien zum Vorkommen von MRSA beim Geflügel publiziert. Das meiste Wissen über MRSA beim Geflügel stammt von Untersuchungen von Geflügelfleisch, wie z.B. von DE BROER et al. (2009) und FETSCH et al. (2009) beschrieben.

LEE et al. (2003) konnten in Korea MRSA aus Gelenksflüssigkeit von Geflügel mit Gelenksentzündungen isolieren. NEMATİ et al. (2008) zeigten erstmals in Belgien anhand von klinischen *S. aureus*-Isolaten, dass laMRSA ST398 auch beim Geflügel vorkommen. Es wurden klinische *S. aureus*-Isolate, die 1971 und 1972 sowie 2006 von pathologischen Veränderungen und bei klinisch gesunden Masthähnchen aus der Kloake und der Nasenhöhle isoliert wurden, retrospektiv auf ihre Resistenzen gegen Antibiotika untersucht. Dabei fanden sie vor allem die *spa*-Typen t011 und

t567 (NEMATI et al 2008). In einer weiteren Studie aus Belgien konnten in zwei von 14 Betrieben MRSA identifiziert werden, welche dem *spa*-Typ t1456 und ebenso dem MLST398 angehörten (PERSOONS et al. 2009). MULDER et al. (2010) untersuchten in den Niederlanden 405 Hähnchen aus 40 Betrieben bei Ankunft in Schlachthöfen. Von allen Tieren konnten ca. 7% als MRSA-positiv identifiziert werden. Die Herdenprävalenz betrug 35%. Überraschend war die Tatsache, dass zwei verschiedene Multi Locus Sequenztypen ermittelt werden konnten. Dies war zum einen ST398 und zum anderen mit rund 30 % ST9 mit dem *spa*-Typ t1430. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine generelle Assoziation zwischen MRSA vom *spa*-Typ t1430 und Geflügel besteht (MULDER et al. 2010).

Eine neuere Studie von DULLWEBER (2010) bei Mastgeflügel zeigte in der Voruntersuchung von 20 Mastgeflügel-Betrieben mittels einer Umgebungspoolprobe, dass bei 8 von 20 Betrieben MRSA isoliert werden konnten. Die weitere Untersuchung der acht MRSA-positiv-getesteten Betriebe anhand von verschiedenen Proben der Umgebung und der Tiere (Trachealtupfer) veranschaulichte, dass die MRSA-Nachweishäufigkeit von Betrieb zu Betrieb stark schwanken kann (DULLWEBER 2010)

- **Wiederkäuer**

Der erste MRSA Nachweis beim Nutztier gelang 1972 bei einer Milchkuh mit Mastitis (DEVRIESE et al. 1972). Nachweise dieser Art blieben bis in die letzten Jahre sporadisch. *S. aureus* sind bekannt als Erreger von Mastitiden beim Rind. Daher werden in Deutschland Milchproben von Rindern routinemäßige auf diese Bakterien untersucht. Bei den meisten dieser Untersuchungen waren jedoch mittels phänotypischer Resistenztestung keine Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus* zu finden (TENHAGEN et al. 2006; WALLMANN 2006; ANON. 2009a). Auch in England konnten bei der Untersuchung von 1043 Milch- und Euterproben aus Rinderbetrieben kein MRSA Nachweis erbracht werden (MORGAN 2008). In Korea wiesen LEE et al. (2003) hingegen bei neun von zwölf Proben aus Mastitismilch MRSA nach. Im Jahr 2007 konnten in Ungarn ebenso MRSA (28/595 positiv) aus Milchproben subklinischer Mastitiden aus einem großen Milchviehbetrieb nachgewiesen werden. Auch ein Mitarbeiter wurde MRSA-positiv getestet. Da alle MRSA Isolate dem *spa*-Typ t127, der mit dem ST1 assoziiert ist, angehörten, schlossen die Autoren auf die Mög-

lichkeit einer direkten Übertragung zwischen Rindern und Menschen (JUHÁSZ-KASZANYITZKY et al. 2007).

In einer belgischen Studie von VICCA et al. wurden 2008 einige Betriebe untersucht, deren Tankmilchproben zuvor einen MRSA Nachweis erbrachten. Dabei waren bis zu 15% der untersuchten Tiere in den Betrieben MRSA-positiv (VICCA et al. 2008). Ebenfalls in Belgien konnten VANDERHAEGEN et al. (2010) anhand von Milchproben aus 118 Kuhherden, die regelmäßig Probleme mit Mastitiden hatten, von allen isolierten *S. aureus* 9,3% MRSA nachweisen. Die Intraherdenprävalenzen hingegen betragen bis zu 7,4%. Alle Isolate konnten dem ST398 zugeordnet werden (VANDERHAEGEN et al. 2010).

In einer Studie von FEßLER et al. (2010) wurden 25 MRSA-Isolate von Rindern mit Mastitiden und zwei MRSA-Isolate von Farmarbeitern untersucht. Die Isolate konnten alle dem MLST 398 zugeordnet werden. Es wurden überwiegend die *spa*-Typ t011 und t034 gefunden. Die Autoren stellten eine Vergleichbarkeit zu den bei Schweinen isolierten MRSA hinsichtlich ihrer Virulenz fest (FEßLER et al. 2010).

In den Niederlanden untersuchten GRAVELAND et al. (2010) das MRSA Vorkommen bei Mastkälbern. Dabei wurden insgesamt 2151 Kälber aus 102 Betrieben untersucht. Es wurden 458 Kälber und 90 Betriebe als MRSA-positiv (ST398, t011 und t034) identifiziert. Dementsprechend konnte eine Prävalenz auf Einzeltierebene von 28% und auf Herdenebene von 88% ermittelt werden. Des Weiteren wurde ein Anstieg der Prävalenzen nach antibiotischer Behandlung der Tiere beobachtet. Ein gutes Hygienemanagement wurde mit niedrigeren Prävalenzen assoziiert. Aufgrund der ermittelten, hohen MRSA Häufigkeiten wird vermutet, dass Kälbermastbestände generell ein hohes MRSA Vorkommen aufweisen. Die Autoren untersuchten ebenso die Landwirte und Familienmitglieder der Betriebe und konnten 33% der Landwirte und 8% der Familienmitglieder MRSA-positiv testen. Die Isolate von Mensch und Tier waren genetisch identisch (GRAVELAND et al. 2010).

Bedeutung und Vorkommen von MRSA beim Menschen

MRSA-Nachweisraten weisen in Europa ein starkes Nord-Süd-Gefälle auf, welches von einem Vorkommen von unter 1% in den skandinavischen Ländern bis zu über 50% in Südeuropa mit den Spitzenreitern Portugal (53% in 2008) und Malta (56% in 2008), reicht. Dennoch zeigte sich 2008 erstmals ein Trend abnehmender MRSA-Nachweishäufigkeiten in den meisten europäischen Ländern. Deutschland nahm da-

bei mit 19% eine mittlere Position ein
 (http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf).

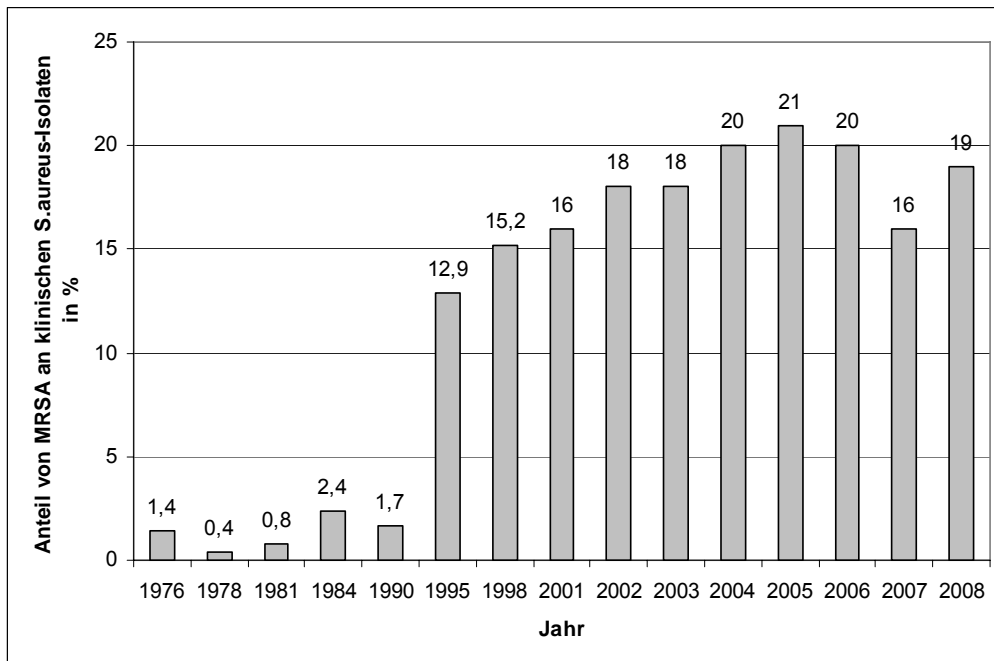


Abbildung 2: Prävalenz von MRSA in Deutschland seit den 1970er Jahren (modifiziert nach PEG-Resistenzstudie 2007 und EARRS Annual Report 2008)

Gesunde Personen

Man geht davon aus, dass ca. 20% der Bevölkerung ständig mit einem *S. aureus*-Typ, 60% intermittierend und mit verschiedenen Typen und 20% so gut wie nie mit *S. aureus* besiedelt sind. Vor allem das *Vestibulum nasi* dient als ökologische Nische für diesen Keim, da hier in der keratinisierten Epidermis nur relativ wenige Abwehrzellen vorkommen (KLUYTMANS et al., 1997). Zwei bis vier Prozent der Menschen sind symptomlose Träger von Methicillin-resistentem *S. aureus* (HARLIZIUS, 2009). ACTON et al. fanden 2009 zudem heraus, dass vor allem junge Menschen, die nasal mit MRSA besiedelt sind, auch häufig eine intestinale MRSA-Kolonisation aufweisen. Weitere Prädilektionsstellen sind der Rachen, die Achselhöhlen und der Haaransatz, von wo aus die Keime sehr leicht und effektiv durch normale Kontakte andere Personen kolonisieren und infizieren können. Bei gesunden Personen verlaufen Infektionen jedoch im Allgemeinen subklinisch (WIELER, 2008).

Werden nasal kolonisierte Personen lokal mit Mupirocin behandelt, kann nicht nur die nasale Besiedlung eliminiert werden, sondern *S. aureus* verschwindet normalerweise auch von allen anderen betroffenen Lokalisationen des Körpers (VON EIFF et al., 2001).

Immunsupprimierte Personen und Personen mit Risikofaktoren

Immunsuppression oder Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit, Katheter oder Verletzungen der Haut als äußere Barriere wirken prädisponierend für eine endo- oder exogene Infektionen mit *S. aureus*. Daraus resultierende Erkrankungen können lokalisierte oder generalisierte pyogene Infektionen wie Pyodermien, Abszesse oder Wundinfektionen oder tiefer gehende Infektionen wie Parotitis, Mastitis puerperalis oder Osteomyelitis sein. Nicht selten geht die Bakteriämie infolge Keimausschwemmung in die Blutbahn in eine Sepsis über, bei der die Letalität immer noch bis zu 15% betragen kann (ROBERT KOCH-INSTITUT, 2009).

Menschen mit Kontakt zu Kleintieren

Bereits 1988 beschrieben SCOTT et al. den Ausbruch von *S. aureus*-Infektionen in einem Pflegeheim, bei dem eine Therapiekatze als Überträger der Keime von den infizierten Patienten auf das Pflegepersonal und andere Patienten diente.

Neuere Berichte über eine Übertragung von Tier zu Mensch stammen von MANIAN (2003), der den Fall eines Diabetikers und seiner Frau beschrieb, die beide an wiederkehrenden MRSA-Infektionen litten. Erst nachdem der Hund der Familie, in dessen Nase identische MRSA-Isolate gefunden wurden, erfolgreich saniert wurde, trat auch bei dem Ehepaar keine Infektion oder nasale Besiedlung mehr auf. Auch SING et al. berichteten 2008 über eine Frau, die an wiederkehrenden tiefen Abszessen durch PVL-positive MRSA litt. Eine Sanierung ihrer Familie brachte keine Besserung. Erst nachdem auch ihre drei klinisch gesunden, aber MRSA-positiven Katzen mit Ciprofloxacin und Rifampin behandelt wurden, heilten die Abszesse der Frau ab und alle Familienmitglieder konnten MRSA-negativ getestet werden. Einen ähnlichen Fall beschrieben VAN DUIJKEREN et al. 2005. Auch hier wurden PVL-positive MRSA zwischen einem Hund und der Familie übertragen.

STROMMENGER et al. charakterisierten 2006 die MRSA-Isolate von Haustieren und verglichen sie mit Humanisolaten. Sie fanden heraus, dass alle Haustierisolate eng miteinander und auch zu MRSA ST22, einem weit verbreiteten Typ in deutschen Krankenhäusern, verwandt waren. Daraus schlossen sie, dass ein mutmaßliches Risiko der Übertragung von MRSA zwischen Haustieren und Menschen besteht.

WALTHER et al. untersuchten 2009 die Verwandtschaft von MRSA aus dem Nasenvorhof hospitalisierter Hunde, Personal und Umweltproben in einer Kleintierklinik.

Auch sie fanden MRSA ST22 als dominierenden Genotyp in 72% der untersuchten Proben. Des Weiteren konnte ein temporärer Nachweis von hohen nasalen Kolonisierungsraten beim Klinikpersonal von 20% festgestellt werden, der vermutlich ursächlich im Zusammenhang steht mit dem vermehrten Auftreten nosokomialer Infektionen in der Kleintierklinik.

Menschen mit beruflichem Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren

VAN LOO et al. (2007) fanden 2003 in den Niederlanden zum ersten Mal einen MRSA-Typ, der durch Pulsfeldgelelektrophorese nicht zu typisieren war. Durch weitere molekulare Typisierung konnte festgestellt werden, dass er zum klonalen Komplex (CC) 398 gehörte. Vorrangig waren die *spa*-Typen t108, t011 und t034. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieses Stammes und der Schweinedichte einer Region festgestellt werden. Im Jahr 2006 war dieser Stamm schon für 21% aller MRSA-Nachweise beim Menschen in den Niederlanden verantwortlich.

2004 führten AUBRY-DAMON et al. in Frankreich eine Studie durch, die zu dem Ergebnis kam, dass Schweine haltende Landwirte signifikant häufiger eine nasale Besiedlung mit MRSA aufwiesen als die durchschnittliche Bevölkerung. ARMAND-LEFEVRE et al. konnten dies 2005 bestätigen. Sie fanden heraus, dass 44,6% der Schweine haltenden Landwirte im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 24,1% eine nasale Besiedlung mit MRSA aufwiesen. Zusätzlich untersuchten sie auch noch Nasentupfer von Schweinen und fanden heraus, dass bei Schweinen und Landwirten die Sequenztypen ST9, ST398 und ST433 vorherrschten, diese jedoch in der Kontrollgruppe nicht vorkamen. Diese Ergebnisse stützten die Vermutung, dass zwischen Schweinen und Landwirten ein Austausch spezifischer Stämme stattfindet. Eine Übertragung von *S. aureus* von Tier zu Mensch konnte davor nur einmal in einer Untersuchung mit einer Milchschaferherde nachgewiesen werden (VAUTOR et al., 2003).

Ähnliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von nasaler Besiedlung mit MRSA bei Landwirten und dem Vorkommen von MRSA bei Schweinen können in Belgien (DENIS et al., 2009), Kanada (KHANNA et al., 2007), Dänemark (LEWIS et al., 2008), USA (SMITH et al., 2009), Österreich (SPRINGER et al., 2009) und weiteren Ländern aufgezeigt werden.

In Deutschland führten MEEMKEN et al. 2008 Untersuchungen zu diesem Thema durch und bezogen nicht nur Landwirte, sondern auch sonstige beruflich exponierte Personen, wie Tierärzte oder amtliche Fachassistenten in der Fleischuntersuchung in ihre Studie mit ein. Dabei konnten sie feststellen, dass bei 13% der Tiere und bei 23% der beruflich exponierten Personen laMRSA ST398 nachgewiesen werden konnte.

In wie weit das Auftreten von nasaler Besiedlung mit MRSA an die berufliche Exposition geknüpft ist, untersuchten auch WULF et al. 2008 auf einem internationalen Tierärztekongress und stellten fest, dass 12,5% der Teilnehmer aus neun verschiedenen Ländern mit MRSA kolonisiert waren. Bereits 2006 konnten WULF et al. bei Tierärzten und Tiermedizinstudenten eine 160fach höhere MRSA-Nachweishäufigkeit als in der niederländischen Gesamtbevölkerung feststellen.

FRICK (2010) untersuchte Nasentupfer von 116 Schweine haltenden Landwirten und konnte dabei bei 34 Personen eine nasale Besiedlung mit laMRSA feststellen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 29,3%. Jedoch ergaben sich zwischen den verschiedenen Betriebsarten teils erhebliche Unterschiede. Während Landwirte in Ferkelerzeugungsbetrieben eine Kolonisationsrate von 26,9% aufwiesen, lagen Schweinemäster bei 21,4%. Der größte Unterschied bestand zu Landwirten in geschlossenen Betriebssystemen. Hier lag die MRSA-Prävalenz bei 50%. Außerdem konnte der Autor nachweisen, dass eine 104fach höhere Chance des MRSA-Nachweises bei Landwirten bestand, wenn auch bei den Schweinen des Betriebs MRSA nachgewiesen werden konnten.

In wie fern eine nasale Besiedlung mit laMRSA ST398 im familiären Umfeld von Personen mit Kontakt zu Schweinen festzustellen ist, untersuchten CUNY et al. 2008 und kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Keim auch ohne Exposition zur Tierhaltung durch zwischenmenschliche Kontakte weiterübertragen werden kann. Die Transmissionsrate von laMRSA ST398 aus dem Kreis der Exponierten in das nicht exponierte familiäre Umfeld beträgt je nach untersuchter Personengruppe zwischen 4,3% und 7%. Wie weit laMRSA ST398 bei Bewohnern ländlicher Gebiete jedoch generell verbreitet ist, ist bis dato noch nicht bekannt.

Im Jahr 2007 konnten JUHÁSZ-KASZANYITZKY et al. zum ersten Mal die Übertragung von MRSA von einer Kuh mit subklinischer Mastitis auf einen Menschen nachweisen. Es handelte sich hier um MRSA ST1 mit dem *spa*-Typ t127.

Im Jahr 2010 untersuchten MULDERs et al. die Prävalenz von MRSA bei Angestellten in niederländischen Geflügelschlachthäusern und stellten auch hier fest, dass 5,6% des Personals MRSA-positiv waren im Gegensatz zu 0,1% in der Gesamtbevölkerung. Von den schlachtreifen Broilern waren durchschnittlich 6,9% MRSA-positiv. Mehrheitlich wurden MRSA-Isolate des MLST-Typs ST398 gefunden, 27,7% der Isolate gehörten jedoch zum Typ ST9 (*spa*-Typ t1403). Abschließend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass für Angestellte in Geflügelschlachthäusern ein erhöhtes Risiko bestand, MRSA-Träger zu sein, vor allem solche, die dort mit lebenden Tieren in Kontakt kamen.

Vorkommen von MRSA bei Pferden, Kleintieren und Wildtieren

- **Pferde**

Die ersten Nachweise von Methicillin-resistenten *S. aureus* bei Pferden wurden Ende der 1990er Jahre erbracht. Neben einer symptomlosen, nasalen Besiedlung werden MRSA beim Pferd immer wieder in Zusammenhang mit postoperativen Wundinfektionen, aber auch mit MRSA-assoziierten Erkrankungen wie Pleuropneumonien, chronischer septischer Arthritis und Dermatitis nachgewiesen (ANZAI et al. 1996; HARTMANN et al. 1997; SEGUIN et al. 1999, O'MAHONY et al. 2005; CUNY et al. 2006; VAN DUIJKEREN et al. 2010). Der Großteil der isolierten MRSA sind dabei human-assoziierten Stämmen (z.B. ST254) zu zuordnen. Ebenso wurden bei Stallpersonal, Personal in Pferdekliniken und Pferdebesitzern und den jeweiligen Pferden MRSA der gleichen klonalen Linien gefunden, so dass man von einer Übertragung zwischen Pferd und Mensch ausgehen kann (SEGUIN et al. 1999; WEESE et al. 2005; O'MAHONY et al. 2005).

WEESE et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie 922 Pferde und 194 Personen aus verschiedenen Tierkliniken und Zuchtbetrieben. Bei 79 Pferden und 27 Menschen konnten sie MRSA aus der Nase isolieren. Des Weiteren konnten sie bei 16% der MRSA-positiven Pferde und bei 4% der positiv getesteten Menschen klinische Symptome beobachten. Dabei wurden hauptsächlich MRSA mit dem *spa*-Typ 7 isoliert (WEESE et al. 2005). In der Pferdeklinik der Universität Wien konnte in den Jahren 2003 bis 2005 aus Wundmaterial und Gelenkpunktaten 24 Mal MRSA isoliert werden. Eine nasale Untersuchung der 43 Mitarbeiter und der 24 zum Zeitpunkt eingestellten Pferde ergab eine Besiedlung mit MRSA von zwei Tierärzten und einem Pferd. Die drei Isolate wurden als human-assoziiertes MRSA ST254 identifiziert. Da

die Autoren jedoch andere SCC*mec* Elemente fanden, als die von ST254 üblichen, schlossen sie auf eine Ausbreitung in der Pferdepopulation ohne Einfluss des Menschen (CUNY et al. 2006).

VAN DUIJKEREN et al. (2010) untersuchten an der Pferdeklinik der Universität Utrecht in einer großangelegten Studie 259 Pferde vor Einweisung in die Klinik und während des Klinikaufenthaltes. Sie konnten zeigen, dass die Prävalenz vor Einweisung bei 9% und die der zweiten Beprobung bei 42% lag. Dies spricht für eine Übertragung von MRSA innerhalb der Klinik. Des Weiteren wurden bei 52% der zusätzlich untersuchten Umgebungsproben von Behandlungsräumen und Stallungen ebenfalls MRSA nachgewiesen. Die Isolate gehörten zunehmend dem spa-Typ t011 und somit dem ST398 an. Die Haltung von Pferden mit Schweinen und Kälbern auf einem Hof könnte ein Grund für die erhöhte Prävalenz des Nutztier-assoziierten MRSA ST398 sein (VAN DUIJKEREN et al. 2010).

LOEFFLER et al. (2010) untersuchten 448 Pferde davon 296 „Gesunde in natürlicher Umgebung“ und 152 „Kranke bei Vorstellung zur Behandlung“. Es konnten lediglich bei den „Kranken“ drei (2%) Pferde MRSA-positiv getestet werden. In der gleichen Studie wurde ebenfalls eine höhere Prävalenz von MRSA bei kranken Hunden und kranken Katzen festgestellt. „Kranke Tiere“, die im Zusammenhang mit einer veterinärmedizinischen Behandlung standen, erwiesen sich demnach öfter positiv zu sein als „Gesunde“ (LOEFFLER et al. 2010).

- **Kleintiere**

Eine Reihe von Untersuchungen belegt das weltweite Vorkommen von MRSA beim Kleintier. Eine Auswahl dieser soll verdeutlichen, bei welchen Tierarten und welche MRSA Typen vorkommen.

O'MAHONY et al. (2005) konnten bei Hund, Katze, Kaninchen und Seehund MRSA nachweisen. Des Weiteren schlossen die Autoren, dass eine direkte Übertragung zwischen tierbetreuenden Personen und ihren Tieren möglich ist, da bei beiden der gleiche MRSA Typ (ST22) gefunden wurde (O'MAHONY et al. 2005).

WALTER et al. (2008) untersuchten in einer Studie in der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin 869 Proben, die größtenteils von Wunden von verschiedenen Tierarten stammten. Dabei konnten sie bei Hunden (8%), Katzen (10%), Ziervogel (2%), Kaninchen, Meerschweinchen, einem Papagei, einer Schildkröte und einer Fledermaus MRSA isolieren. Es wurden vorrangig MRSA ST22 nachgewiesen

(WALTHER et al. 2008). LOEFFLER et al. (2010) sehen Haustiere eher als kontaminierte Vektoren und nicht als ein wirkliches Reservoir für MRSA. Sie untersuchten insgesamt 704 Hunde und 540 Katzen. Davon waren 15 Hunde und acht Katzen MRSA-positiv (überwiegend ST22). Die Risikofaktoren „Chronische Erkrankungen, Antibiotikatherapie, mehrmalige Hospitalisierung und das Vorhandensein von anderen Koagulase-positiven Staphylokokken“ konnten mit einem positiven MRSA-Status signifikant assoziiert werden, doch die Autoren gaben zu bedenken, dass aufgrund der geringen Anzahl MRSA-positiver Tiere die statistische Auswertung nur eine geringe Aussagekraft besitzt. Sie schlussfolgern, dass Tiere keinen besonderen nosokomialen Risikofaktoren unterliegen. Dennoch können sie bestätigen, dass Tiere, die in den veterinärmedizinischen Einrichtungen vorstellig wurden, tendenziell eine höhere MRSA Nachweisrate haben als gesunde Tiere in gewohnter Umgebung (LOEFFLER et al. 2010).

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Übertragung zwischen Haustier und seinem Menschen gelingt. Ein weiterer Hinweis dafür ist die Tatsache, dass der MRSA ST22, der zu den healthcare-associated MRSA gehört, ebenso bei Haustieren, die meist in engem Kontakt zu ihren Menschen stehen, gefunden werden (O'MAHONY et al. 2005; BOOST et al. 2007; SING et al. 2008; LOEFFLER et al. 2010).

- **Wildtiere**

Eine erste Studie stammt von MEEMKEN und BLAHA (2009). Sie untersuchten dafür die Nasenabstriche von 75 erlegten Wildschweinen aus zehn deutschen Landkreisen und konnten keines dieser Tiere als MRSA-Träger identifizieren. Bei zehn Wildschweinen konnten aber Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA) nachgewiesen werden, woraus die Autoren schlossen, dass die Nasenschleimhaut von Wildschweinen generell empfänglich für eine Besiedlung mit *S. aureus* ist. Im Jahr 2009 veröffentlichten VAN DE GIESSEN et al. eine Studie zum Vorkommen von MRSA bei Ratten. Sie untersuchten dabei 40 Ratten von zwölf verschiedenen landwirtschaftlichen Betrieben und konnten darunter fünf Träger von MRSA identifizieren. Vier von ihnen zeigten MRSA ST398 mit spa-Typ t011, eine Ratte war kolonisiert mit MRSA ST97 mit spa-Typ t1236. Aufgrund dieser Ergebnisse schlossen die Autoren, dass Ratten eine nicht unerhebliche Rolle in der Verbreitung und Übertragung von MRSA innerhalb und auch zwischen Schweinebeständen spielen können.

Vorkommen von MRSA in Umgebungsproben

Die Keimflora der Luft in Schweineställen setzt sich überwiegend aus Staphylokokken (60%), Streptokokken (30%), Pilzen, Sporenbildnern und einer wechselnden Zahl anderer Mikroorganismen zusammen (HARTUNG, 2005). WATHES (1994) zählte *S. aureus* zu den aerogen übertragbaren Mikroorganismen in Schweineställen und MÜLLER und WIESER gingen schon 1987 von einem Luftkeimgehalt in Schweineställen von 354-2000 koloniebildenden Einheiten pro Liter Luft aus.

CHAPIN et al. führten 2005 in den USA Luftmessungen in einem leeren Schweinestall durch und fanden 137 Bakterienisolate von denen 32% als koagulase-negative Staphylococci identifiziert werden konnten. Die Stämme zeigten Resistenzen gegenüber den gewöhnlich in der Schweineproduktion eingesetzten Antibiotika. Jedoch konnte keine Resistenz gegenüber Vancomycin gefunden werden, einem Antibiotikum, das in den USA nicht für Schweine zugelassen ist.

GIBBS et al. (2006) und GREEN et al. (2006) ermittelten die Konzentration von antibiotikaresistenten Bakterien in der Abluft von Schweineställen und stellten fest, dass *S. aureus* mit 76% der vorherrschende Keim war. Er konnte noch in Entfernungen von 150 m zum Stallgebäude nachgewiesen werden. Jedoch nahm die Konzentration mit zunehmender Entfernung zum Gebäude signifikant ab. Die Autoren sahen darin eine potentielle Gesundheitsgefährdung exponierter Personen und empfahlen einen Mindestabstand von 200 m zum nächsten Wohnhaus.

Stallstaub besteht zu etwa 90% aus organischem Material und stammt vorwiegend vom Futter und von den Tieren selbst oder geht von den Fäkalien oder der Einstreu aus. Er ist Träger von Gasen, Mikroorganismen, Toxinen und weiteren Stoffen wie Hautzellen der Tiere, Haarbruchstücken, Kotpartikeln und Teilen von Insekten (DONHAM, 1989). Dabei zeigen sich aber Unterschiede im mittleren Staubgehalt der Luft in Schweineställen je nach Alter der Tiere, wie folgende Tabelle zeigen soll:

Tabelle 3: Mittlerer Staubgehalt in der Luft von Schweineställen in mg/m³ (nach TAKAI et al., 1998)

Tieralter	einatembarer Staub	alveolengängiger Staub
Mastschweine	1,21 - 2,67	0,10 - 0,29
Sauen	0,63 - 3,49	0,09 - 0,46

Ferkel	2,80 - 5,50	0,15 - 0,43
--------	-------------	-------------

BROENS et al. (2008) untersuchten in 50 niederländischen Schweinebeständen zugleich Nasentupfer von 60 Schweinen und fünf Umgebungswischproben und konnten sowohl in den Nasentupfern als auch in den Umgebungsproben MRSA ST398 nachweisen. Die Ergebnisse korrelierten so gut miteinander, dass die Autoren vorschlugen, Umgebungsproben als Monitoringverfahren einzusetzen.

Aufgrund der unterschiedlichen Nachweishäufigkeiten von MRSA als nasalen Besiedler von Schweinen, hat sich die European Food Safety Authority (EFSA) 2008 dazu entschieden, eine einheitliche Prävalenzstudie für MRSA in Zuchtschweinebeständen in EU-Staaten anhand von Staubproben durchführen zu lassen (Entscheidung 2008/55/EG). Dazu wurden pro Bestand fünf 500 cm² große Flächen abgestrichen und in einem selektiven Anreicherungsverfahren kulturell auf MRSA untersucht. In Deutschland konnten in 42% der bisher untersuchten 201 Bestände MRSA in den Staubproben nachgewiesen werden, wobei die Isolate zu 95% MRSA ST398 zuzuordnen waren (EFSA, 2009).

Auch VAN DEN BROEK et al. (2009) und WAGENAAR et al. (2009) untersuchten in ihren Studien den Stallstaub und konnten darin MRSA-Stämme nachweisen, die denen der Schweine und auch denen der dort beschäftigten Personen entsprachen.

2.2. Material und Methoden

2. Studienaufbau

Untersuchungsschema - Querschnittsstudie

Um geeignete Mastbestände für die Studie auszuwählen, wurde in allen vier Regionen eine Querschnittsstudie durchgeführt. Dabei werden sowohl Staubproben aus den Beständen im selektiven Anreicherungsverfahren auf MRSA untersucht wie auch Nasenabstriche. Insgesamt werden 60 Nasenabstriche von Mastschweinen entnommen und in einem zweistufigen Verfahren wie folgt untersucht:

1. Untersuchung von zwölf Nasenabstrichen im Einzelansatz im Anreicherungsverfahren
2. Weisen alle 12 Untersuchungen ein MRSA-negatives Ergebnis auf, werden die restlichen 48 Nasentupfer in insgesamt 12 Pools à 4 Tupfer ebenfalls auf MRSA im Anreicherungsverfahren untersucht
3. Weisen die Staubprobe und die insgesamt 60 untersuchten Nasenabstriche ein MRSA-negatives Ergebnis auf, ist der Bestand als MRSA-negativ definiert, da mit dieser Stichprobe mit 95%iger Wahrscheinlichkeit eine MRSA-Prävalenz von mindestens 5 % nachweisbar ist.

Die Möglichkeit des zweistufigen Verfahrens erlaubt eine Schätzung der Intraherdenprävalenz (Untersuchung von 12 Nasenabstrichen im Einzelansatz) sowie eine Aussage über den Status MRSA-negativ definierter Bestand (Untersuchung der 48 übrigen Tupfer als zwölf Poolproben). Nachteil dieses Untersuchungsverfahrens ist jedoch die eingeschränkte Aussagekraft bei stark positiven Beständen, da die Pooltupfer-Ergebnisse keine präzisen Angaben erlauben.

Untersuchungsschema – Longitudinalstudie

Das Untersuchungsschema der Longitudinalstudie ist zweistufig aufgebaut.

Innerhalb eines Mastdurchganges wurden zwölf Schweine an vier Beprobungsterminen (Tab. 4) nasal beprobt. Dazu wurden in den ausgewählten Beständen bei der Anlieferung der Mastläufer eines neuen Mastdurchganges zwölf Läufer nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und mit fortlaufend nummerierten Ohrmarken (Primaflex Ohrmarken, Größe 0, 006-002, Caisley International GmbH, Bocholt) markiert. Im

Anschluss daran wurden die Tiere jeweils mittels eines Nasentupfers (Transporttupfer in Amies Agar Gel Nr. TS 0001 A steril, Oxoid, Wesel) beprobt. Diese nasale Beprobung wurde nach zwei Wochen, nach sechs Wochen und am Ende der Mast wiederholt. Des Weiteren wurden ein Sockentupfer an allen vier Beprobungsterminen und eine Umgebungsstaubprobe vor der Einstellung im gereinigten und desinfizierten Stall und am Ende der Mast im belegten Stall entnommen und auf MRSA untersucht. Gegen Ende des ersten beprobten Mastdurchganges wurde in Anlehnung an die Bestands- und Managementspezifika und der zuvor gewonnenen Ergebnisse im ersten Mastdurchgang ein bestandsspezifischer Maßnahmenkatalog erarbeitet. Dieser für jeden Bestand individuelle Maßnahmenkatalog wurde mit den Landwirten und dem tierbetreuenden Personal besprochen und die tatsächliche Erfüllung der Maßnahmen soweit möglich kontrolliert. Es folgte die Untersuchung des zweiten Mastdurchganges nach gleichem Beprobungsprinzip (Tab.: 4).

Tabelle 4: Beprobungstermine innerhalb beider Mastdurchgänge

	Nasentupfer	Umgebungsstaub	Sockentupfer
Bei der Einstellung	X	X	X
Nach 2 Wochen	X		X
Nach 6 Wochen	X		X
Ende der Mast	X	X	X

Probenentnahme und Transport

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden sämtliche Beprobungsverfahren innerhalb eines Projekttreffens miteinander abgestimmt und praktisch erprobt.

Tupferproben am Tier

Zur Probengewinnung bei Mastschweinen wurden diese mittels Treibbrettern in einer Ecke der Bucht fixiert. Kleinere Mastläufer bis zu einem Gewicht von ca. 30 kg wurden zur Beprobung von einer zweiten Person gehalten.

Nasentupfer

Je Tier wurde ein steriler Tupfer (Transporttupfer in Amies Agar Gel Nr. TS 0001 A steril, Oxoid, Wesel) ca. 2 cm tief in ein Nasenloch eingeführt und eine komplette Runde abgestrichen.

Umgebungsproben

Staubproben

Zur Gewinnung der Staubproben wurden pro Probe fünf Stellen regelmäßig über das Abteil verteilt mit einer Fläche von je 500 cm² (in Anlehnung an die Entscheidung 2008/55/EG) mit einem handelsüblichen sterilen Pinsel zusammengekehrt und in ein Stuhlröhrchen (Universalprobengefäß mit Löffel PP 12ml, Fa. Nerbe plus GmbH, Winsen-Luhr) überführt. Das Volumen der Probe sollte mindestens 15 cm³ betragen.

Sockentupfer

Bei jedem Bestandsbesuch wurden nach Passieren der Schleuse die trockenen Sockentupfer (PP-16-Schuhschutz, Fa. Finnimport GmbH, Hamburg) über die Einmal-Stiefelüberzieher (PE-Ueberstiefel, Hele GmbH, Heilbronn) gezogen und mit ihnen einmal der gesamte Stallgang hin und zurück abgescritten. Anschließend wurden die Sockentupfer in der Schleuse über links ausgezogen und in einen sterilen Stomacherbeutel (BA 6041/CLR closure bags, Seward, West Sussex) gegeben.

Aus logistischen Gründen innerhalb des Projekts wurden die Proben noch am gleichen Tag zur kulturellen und eventuellen molekularbiologischen Untersuchung an das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe (CVUA OWL) versandt. Die Ergebnisse wurden anschließend zur Auswertung wieder zur Verfügung gestellt.

Probentransport

Die Aufbewahrung der Proben während des Transportes zum Labor erfolgte bei trockenen Proben wie Staubproben und Sockentupfer ungekühlt und bei feuchten Proben wie den Nasentupfern gekühlt. Die Aufbewahrungsdauer bis zur Untersuchung der Proben wurde wie folgt festgelegt:

- trockene Proben (Staub- und Sockentupferproben) maximal 10 Tage
- feuchte Proben (Nasentupferproben) maximal 72 Stunden bei +4°C

In Praxi wurde auch mit der Untersuchung der Staubproben innerhalb von 72 Stunden begonnen. Die Sockentupfer wurden ohne Verzug ungekühlt nach den Vorschriften

ten für Gefahrgutversand UN 3373 zur Untersuchung zum Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe – CVUA nach Detmold versendet.

Kulturelle Untersuchung

Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden in Anlehnung an die Entscheidung 2008/55 EG der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt.

Anzucht und Isolierung von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*

Aus Staubproben

Zur qualitativen Auswertung wurden 0,1 g Staub in 10 ml PBS (Fa. Invitrogen, Paisley, Großbritannien) mit Tween 20 (Fa. Merck, Darmstadt) in 0,01 %iger Verdünnung 30 Minuten bei Raumtemperatur gevortext (Vortex Genie 2, Fa. Scientific Industries, Bohemia, USA). Anschließend wurde 1 ml dieser Suspension zu 9 ml Mueller-Hinton-Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt) mit 6,5 % NaCl (Fa. AppliChem, Darmstadt) pipettiert und bei 37°C für 24 Stunden inkubiert.

Im nächsten Schritt wurde 1 ml der inkubierten Bouillon zu 9 ml Trypton-Soja-Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt) mit Zusatz von 75 mg/l Aztreonam (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München) und 3,5 mg/l Cefoxitin (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München) gegeben und 17 Stunden bei 37°C bebrütet.

Eine Öse dieser Bouillon wurde dann mit Einmalösen (Fa. VWR, Darmstadt) auf CHROMagar MRSA (Fa. Mast Diagnostica Laboratoriumspräparate GmbH, Reinfeld) als Drei-Ösen-Ausstrich ausgestrichen und für 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Bei MRSA-typischem Wachstum (malvenfarbene Kolonien mit einem Durchmesser von 2 – 3 mm) wurden fünf verdächtige Kolonien auf Blutagar (Columbia Agar mit Schafblut plus, Fa. Oxoid, Wesel) subkultiviert und 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Im Falle des für *Staphylococcus aureus* spezifischen Wachstumsverhaltens (weiß bis gelb pigmentierte, mittelgroße, feuchte Kolonien mit biphasischer Hämolysezone) wurde eine biochemische Überprüfung eingeleitet.

Aus Nasentupfern

Einzelstumpferproben

Die Tupferröhrchen wurden vor der Bearbeitung im Labor von außen desinfiziert. Anschließend wurde je eine Tupferspitze in 10 ml Mueller-Hinton-Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt) mit Zusatz von 6,5 % NaCl (Fa. AppliChem, Darmstadt) verbracht und für 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Im nächsten Schritt wurde 1 ml der inkubierten Bouillon zu 9 ml Trypton-Soja-Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt) mit Zusatz von 75 mg/l Aztreonam (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München) und 3,5 mg/l Cefoxitin (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München) gegeben und 17 Stunden bei 37°C bebrütet.

Eine Öse dieser Bouillon wurde dann mit Einmalösen (Fa. VWR, Darmstadt) auf CHROMagar MRSA (Fa. Mast Diagnostica Laboratoriumspräparate GmbH, Reinfeld) als Drei-Ösen-Ausstrich ausgestrichen und für 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Bei MRSA-typischem Wachstum (malvenfarbene Kolonien mit einem Durchmesser von 2 – 3 mm) wurden fünf verdächtige Kolonien auf Blutagar (Columbia Agar mit Schafblut plus, Fa. Oxoid, Wesel) subkultiviert und 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Im Falle des für *Staphylococcus aureus* spezifischen Wachstumsverhaltens (weiß bis gelb pigmentierte, mittelgroße, feuchte Kolonien mit biphasischer Hämolysezone) wurde eine biochemische Überprüfung eingeleitet.

Pooltupferproben

In der Querschnittsstudie wurden zur Bestätigung des durch die Staubproben ermittelten MRSA-Status in einigen Beständen 60 Nasentupferproben über alle Ställe und Altersklassen hinweg entnommen.

Diese wurden in zwölf Pools à fünf Tupferproben unterteilt. Vom jedem Pool wurde dann ein Tupfer einzeln und vier Tupfer gemeinsam in 10 ml Mueller-Hinton-Bouillon (Fa. Merck, Darmstadt) mit Zusatz von 6,5 % NaCl (Fa. AppliChem, Darmstadt) verbracht und 24 Stunden bei 37°C bebrütet.

Biochemische Überprüfung der Isolate

Katalase-Test

Dieser Test wurde durchgeführt mit ID Color Katalase (ID-ASE, Fa. bioMérieux, Nürtingen). Hierbei wird das Vorhandensein des Enzyms Katalase in Bakterienkulturen nachgewiesen. *Staphylococcus aureus* ist katalase-positiv.

Zur Durchführung wurde auf einen Objektträger mit einer sterilen Einmalöse (Fa. VWR, Darmstadt) eine Kolonie des Testkeims in einem Tropfen des Testreagenzes

suspendiert. Die Anwesenheit von Katalase wurde durch die sofortige Freisetzung von Sauerstoffbläschen angezeigt.

Oxidase-Test

Dieser Test wurde durchgeführt mit Bactident® Oxidase-Teststreifen (Fa. Merck, Darmstadt). Beim Aufbringen einer oxidase-positiven Bakterienkolonie verfärbt sich der Teststreifen innerhalb von 20 bis 60 Sekunden blau bis blaviolett, bei oxidase-negativen Mikroorganismen wie *Staphylococcus aureus* unterbleibt dieser Farbumschlag. Diese Reaktion beruht auf dem Nachweis der Cytochromoxidase. Hierbei handelt es sich um ein in der Natur sehr weit verbreitetes Enzym der Eisenporphyrin-Gruppe aus der Atmungskette (KEILIN, 1925).

Koagulase-Test

Dieser Test dient dem Nachweis des von *Staphylococcus aureus* gebildeten Enzyms Plasmakoagulase, welches die Fähigkeit hat, das vorliegende lyophilisierte EDTA-Kaninchenplasma zu koagulieren.

Zur Durchführung wurde das gefriergetrocknete EDTA-Kaninchenplasma (BBL Coagulase Plasma, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) nach Herstellerangaben mit destilliertem Wasser aufgelöst und je 0,3 ml wurden mit einer sterilen Pipette (Fa. Eppendorf, Hamburg) in ein steriles Röhrchen (safe-lock tubes, Fa. Eppendorf, Hamburg) überführt. Anschließend wurde darin vorsichtig eine halbe Impföse voll Koloniematerial suspendiert und die Röhrchen bei 37°C für vier Stunden inkubiert. Der Test wurde dann als positiv beurteilt, wenn der Röhrcheninhalt zu mehr als Dreiviertel zusammenhängend vorlag.

Bei negativem Ausfall des Tests nach vier Stunden, wurde das Röhrchen weiterbebrütet und nach 24 Stunden abschließend beurteilt.

Hämolyseverhalten

Beurteilt wurde hier das Hämolyseverhalten auf Schafblutagar (Columbia Agar mit Schafblut Plus, Fa. Oxoid, Wesel) nach einer Inkubation von 24 Stunden bei 37°C.

Typischerweise lag eine mehrphasische Hämolysezona vor.

Abweichend hiervon war teilweise der Small-Colony-Variant-Phänotyp mit nadelspitzgroßen, nicht bzw. schwach pigmentierten Kolonien bei fehlender bzw. schwacher Hämolyse, festzustellen (BECKER und PETERS, 2009).

Asservierung der Isolate

Von den als MRSA-positiv getesteten Bakterienstämmen wurde mit sterilen Watteputzern (Fa. bioMérieux, Nürtingen) oder Wahlweise mit einer sterilen Öse reichlich Bakterienmaterial abgenommen und in Cryobank-Röhrchen (Fa. Mast Diagnostica Laboratoriums-Präparate GmbH, Reinfeld) homogen suspendiert. Nach kurzer Inkubation bei Raumtemperatur wurde die enthaltene Flüssigkeit mit sterilen Einwegpipetten (Fa. bioMérieux, Nürtingen) abgezogen und verworfen. Die Röhrchen wurden anschließend bei -80°C eingelagert.

Molekularbiologische Differenzierung der Isolate

Die molekularbiologische Differenzierung der Isolate wurde an der Außenstelle für Epidemiologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover in Bakum durchgeführt.

Von den Probennehmern der anderen Regionen wurden dafür pro Bestandsbesuch drei Kolonien von einem als mikrobiologisch positiv getestetem Isolat in ein Röhrchen (safe-lock tubes, Fa. Eppendorf, Hamburg) mit 1 ml TE Puffer suspendiert und gekühlt und nach den üblichen Bestimmungen für den Versand von „Biologischen Stoffen“ (UN 3373) verpackt und nach Bakum versandt.

Beschreibung der Methode

Mit dieser Multiplex-PCR-Methode wurden das *nuc*-Gen (spezifisch für *Staphylococcus aureus*) sowie das *mecA*-Gen (spezifisch für die Methicillinresistenz) gleichzeitig nachgewiesen. Dabei erfolgte der Nachweis von genomischer DNA aus Bakterienkulturen durch Extraktion der DNA und anschließender Amplifikation eines spezifischen DNA-Teilstücks mittels hinzugefügten komplementären Genomfragmenten, sog. Primern. Die Auftrennung der DNA erfolgt durch Elektrophorese und die Identifizierung mittels Fluoreszenz (POULSEN et al., 2003).

Extraktion bakterieller DNA aus *Staphylococcus aureus*

Zur manuellen Extraktion von genomischer DNA aus der Bakterienkultur wurde je 1ml Tris-EDTA-Puffer in 2 ml fassende Safe-lock Tubes (Fa. Eppendorf, Hamburg) pipettiert. Darin wurde das mikrobiologisch als MRSA-positiv getestete Isolat mit einem McFarland-Standard von 2,0 suspendiert. Anschließend wurde diese Suspensi-

on für 10 Minuten bei 20.000 g zentrifugiert (Centrifuge 5415C, Fa. Eppendorf, Hamburg).

Der Überstand wurde verworfen und das entstandene Pellet durch Zugabe von je 500 µl Lysispuffer Tris-HCl pH 8,5 in jedes Tube resuspendiert. Zur Durchmischung wurden die Proben gevortext (Vortex Genie 2, Fa. Scientific Industries, Bohemia, USA) und anschließend zuerst 60 Minuten bei 60°C und dann 15 Minuten bei 95°C im Thermoschüttler (Thermomixer comfort, Fa. Eppendorf, Hamburg) inkubiert. Danach wurden die Proben nochmals für 10 Sekunden bei 6.000g zentrifugiert (Centrifuge 5415C, Fa. Eppendorf, Hamburg). Der DNA-Extrakt wurde entweder sofort weiterverarbeitet oder bei -20°C tiefgefroren.

Bei jedem Lauf wurden eine Präparationspositivkontrolle bestehend aus dem Suspensionsmedium und einem spezifischen Referenzstamm sowie eine Präparationsnegativkontrolle bestehend aus dem Suspensionsmedium mitgeführt.

Herstellung des MasterMix

Die Herstellung des MasterMixes erfolgte mit SIGMA® ReadyMix™ Taq PCR Reaction Mix (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München).

Dabei wurden folgende testspezifische Primer (Fa. Metabion International AG, Planegg-Martinsried) verwendet:

Primer	<i>mecA</i>	Zielgen	(Amplikongröße	527	bp)			
<i>mec up1</i>	5`-GGG	ATC	ATA	GCG	TCA	TTA	TTC-3`	
<i>mec up2</i>	5`-AAC GAT TGT GAC ACG ATA GCC-3`							
Primer	<i>nuc</i>	Zielgen	(Amplikongröße	255	bp)			
<i>nuc PCR1</i>	5`-TCA	GCA	AAT	GCA	TCA	CAA	ACA	G-3`
<i>nuc PCR2</i>	5`-CGT AAA TGC ACT TGC TTC AGG-3`							

Zur Herstellung des MasterMix wurden *mec up1* und *mec up2* auf je 25 pmol/µl und *nuc PCR1* und *nuc PCR2* auf je 20 pmol/µl gelöst.

Die Lösungen eines jeden Primers wurden zu gleichen Teilen in ein 0,2 ml Safe-lock Tube (Fa. Eppendorf, Hamburg) pipettiert, um einen Primer-Mix mit einem Volumen von 5,0 µl herzustellen. Des Weiteren wurden noch 2,50 µl LiChrosolv (Fa. Merck, Darmstadt) zugefügt.

Anschließend wurden noch 12,50 µl Ready-MixTM Taq PCR (Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München) und 2,50 µl H₂O (DNA-/RNA-frei) zugegeben, um 22,50 µl MasterMix zu erhalten.

Referenzmaterial

Als Positivkontrolle diente ein zuvor vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) getesteter und *spa*-typisierter MRSA-Stamm, dessen DNA wie Proben-DNA extrahiert und wie eine Probe in der PCR amplifiziert wurde. Sie enthielt eine ausreichende Anzahl von Kopien der Zielsequenz oberhalb der Nachweisgrenze.

Extraktions- und Amplifikationskontrolle

Anstatt eines DNA-Extrakts wurde hier Wasser (DNA-/RNA-frei) in entsprechender Menge verwandt und als Negativkontrolle wie eine Probe in die PCR eingesetzt.

Durchführung der PCR

Für jede zu untersuchende Probe wurden 22,50 µl MasterMix in einen 0,2 ml fassenden Safe-lock Tube (Fa. Eppendorf, Hamburg) pipettiert und mit 2,5 µl Template-DNA versetzt, wie in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 5: Pipettierschema des Reaktionsvolumens

Pipettierschema der Lösungsmengen pro Probe	
12,50 µl Ready Mix TM Taq PCR (Sigma,Taufkirchen)	
7,50 µl Primer-Mix	
<u>2,50 µl H₂O</u>	
22,50 µl Master-Mix	
<u>2,50 µl Template DNA</u>	
25,00 µl Reaktionsvolumen	

Der fertige Reaktionsansatz wurde dann für 15 Sekunden bei 5.000g zentrifugiert (Centrifuge 5415C, Fa. Eppendorf, Hamburg), anschließend in den Thermocycler (Mastercycler ep Gradient S, Fa. Eppendorf, Hamburg) eingesetzt und gemäß dem in folgender Tabelle dargestellten Temperatur-Zeit-Programm gefahren.

Tabelle 6: Amplifikationsprotokoll

	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	

First denaturation	94	05:00	
denaturation	94	00:30	30 Zyklen
annealing	55	00:30	
extension	72	00:45	
Final extension	72	05:00	

Durchführung der Gelelektrophorese

Herstellung des Agarosegels

Zur Herstellung des Agarosegels wurden 3 g Agarose (Agarose NEEO Ultra-Qualität, Fa. Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe) in einem 200 ml fassenden Erlenmeyerkolben (Fa. Schott, Mainz) eingewogen, mit 20 ml Tris-Acetat-EDTA (TAE) - Puffer (Fa. Merck, Darmstadt) und 180 ml LiChrosolv (Fa. Merck, Darmstadt) aufgefüllt und mit dem Magnetrührer (IKAMAG® RCT, Fa. IKA® Werke GmbH & Co. KG, Staufen) eine Stunde bei 100°C verrührt. Der flüssige Agar wurde anschließend unter ständiger Temperaturkontrolle mit einem Stabthermometer unter fließendem, kaltem Wasser vorsichtig auf 60°C abgekühlt, blasenfrei auf einen Gelträger (Sub-Cell® Model 96 Cell, Fa. Bio-Rad Laboratories, München) mit einem 26iger Kamm gegossen und für 30 Minuten im Kühlschrank bei 6°C abgekühlt.

Durchführung der Elektrophorese

Nach Entfernung des Gelkamms wurde die Elektrophoresekammer mit 500 ml Laufpuffer (1:10 verdünnter TAE-Puffer (Fa. Merck, Darmstadt)) befüllt und vorsichtig in die Gelkammer eingesetzt, so dass die Taschen zur Kathode gerichtet waren.

In der Zwischenzeit wurden die Tubes mit dem Amplifikat bei 5.000g für 15 Sekunden zentrifugiert (Centrifuge 5415 C, Fa. Eppendorf, Hamburg).

Anschließend wurden auf einer Mikrotiterplatte (Pro-Bind™, Assay Plate, 96 Well, Fa. Becton Dickinson Labware, Heidelberg) eine der Probenzahl entsprechende Anzahl Wells und zwei zusätzliche Wells für die DNA-Ladder (Superladder-low 100bp Ladder, Fa. Abgene, Epsom, Großbritannien) mit 4 µl Gelladepuffer (nach Anhang 7) befüllt, je 10 µl Amplifikat dazu pipettiert und die Lösung durch mehrmaliges vorsichtiges Aufziehen in die Pipettenspitze durchmischt. In das Well M¹ und M² wurden je

1,5 µl DNA-Ladder (Superladder-low 100bp Ladder, Fa. Abgene, Epsom, Großbritannien) und 8,5 µl LiChrosolv (Fa. Merck, Darmstadt) pipettiert und ebenfalls durchmischt.

Anschließend wurde die Elektrophoresekammer verschlossen und für eine Stunde eine Spannung von 170 Volt angelegt.

Gelfärbung

Zur Färbung der DNA im Gel wurde eine Lösung aus 50 ml TAE-Puffer (Fa. Merck, Darmstadt), 450 ml LiChrosolv (Fa. Merck, Darmstadt) und 100 µl Ethydiumbromid 1%ig (Fa. Merck, Darmstadt) hergestellt und in eine Aluschale gegeben. Anschließend wurde der Gelträger aus der Gelkammer entfernt und das Gel sofort in die Färbelösung verbracht. Nach 30 Minuten wurde das Gel aus der Färbelösung entfernt und für fünf Minuten in eine Wanne mit LiChrosolv (Fa. Merck, Darmstadt) verbracht. Danach wurde das gewaschene Gel auf einer Kunststoffolie liegend in der Mitte der Fotokammer (Alpha Imager® 1220 Biozym, Fa. Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf) platziert, mit UV-Licht bestrahlt (Exposition zwischen 8/30 und 20/30 Sekunden) und digital fotografiert.

Auswertung

Die Beurteilung erfolgte durch die Software „Alpha-Imager“ (Alpha Imager® 1220 Biozym, Fa. Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf) und durfte nur dann vorgenommen werden, wenn die Positivkontrolle beide spezifische Banden (*mecA* und *nuc*) und die Negativkontrolle keine derartigen Banden aufwies.

Tabelle 7: Bandenbereich MRSA

Bande im Bereich	nachgewiesenes Gen	spezifisch für
527 bp	<i>mecA</i>	Methicillinresistenz
255 bp	<i>nuc</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

Waren nach gelelektrophoretischer Auftrennung und anschließender Färbung der PCR-Amplifikate Banden detektierbar, die im Vergleich zur Positivkontrolle und dem DNA-Marker auch die hierbei erwartete Größe besaßen, war die entsprechende Probe hinsichtlich des in der PCR gesuchten spezifischen Gens positiv.

Die Probe wurde dann als MRSA-positiv bewertet, wenn sowohl die *mec*- als auch die *nuc*-Bande präsent war.

Spa-Typisierung und Feststellung des *mec*-Kassetten-Typs

Pro Bestand wurden in der Regel die erste MRSA-positive Umgebungsprobe sowie MRSA-positive Isolate von Nasentupfern von zwei Schweinen jeweils zu Beginn und am Ende der Mast, soweit zweifelsfrei als MRSA identifiziert, zur weiterführenden Subtypisierung an das Nationale Referenzlabor für Staphylokokken am BfR in Berlin versandt.

3. Ergebnisse

3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Querschnittsstudie – Gesamtergebnis

Herdenprävalenz

Es wurde in 56 Schweinemastbeständen je eine Umgebungsstaubprobe entnommen und auf das Vorkommen von MRSA kulturell untersucht. In 44 Beständen konnten MRSA identifiziert werden. Dies entspricht einem Anteil von 79% der beprobten Bestände. In der folgenden Tabelle (Tab. 8) werden die Gesamtergebnisse der Querschnittsuntersuchung differenziert nach Regionen dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht der Querschnittsstudie in Mastbetrieben in allen vier untersuchten Regionen

Region	Anzahl Bestände	Staub: Anzahl Bestände MRSA-positiv/ Anzahl untersuchte Bestände
Niedersachsen	19	16/19 (84%)
NRW	25	21/25 (84%)
Bayern	8	5/8 (63%)
Ostdeutschland	4	2/4 (50%)
Gesamt	56	44/56 (79%)

Intraherdenprävalenzen

Aus diesem oben genannten Bestandspool von 56 Beständen wurden insgesamt 16 Bestände, jeweils vier Bestände pro Region, zur weiteren Untersuchung ausgesucht. Es folgte in diesen 16 Beständen zur Einschätzung des Vorkommens von MRSA auf Tierebene eine Beprobung von 60 Schweinen mittels Nasentupfer und die Ermittlung der jeweiligen Intraherdenprävalenz. In Tabelle 9 werden die errechneten Intraherdenprävalenzen von den ausgesuchten Beständen im Einzelnen dargestellt. Die Ermittlung der Gesamtprävalenzen erfolgte ungewichtet.

Es konnte eine durchschnittliche Intraherdenprävalenz von 51% ermittelt werden. Diese durchschnittliche Intraherdenprävalenz muss einer kritischen Betrachtung unterzogen werden, da die einbezogenen Bestände sehr unterschiedliche Intraherdenprävalenzen aufwiesen. Das Bild wurde geprägt durch acht hochprävalente (>73%), drei mittelprävalente (44-63%) und fünf niedrigprävalente (< 16%) Bestände.

Alle 16 Bestände wurden für die Longitudinalstudie ausgewählt.

Tabelle 9: Übersicht der errechneten Intraherdenprävalenzen der ausgewählten Mastbetriebe in allen vier untersuchten Regionen

Bestand		Ermittelte Prävalenz				Gesamtprävalenz (ungewichtet)	
		Einzel tupfer		Pool tupfer			
3	Nds	12/12.	100%	12/12.	100%	>95%	100%
4	Nds	12/12.	100%	11/12.	92%	68%-78%	73%
6	Nds	11/12.	92%	12/12.	100%	73%-83%	78%
7	Nds	12/12.	100%	12/12.	100%	>95%	100%
22	Ost	0/12	0%	2/12.	16%	<5%	2%
24	Ost	11/12.	92%	12/12.	100%	73%-83%	78%
25	Ost	0/12.	0%	0/12.	0%	<5%	0%
118	Ost	10/12.	83%	12/12.	100%	68%-78%	73%
51	NRW	1/12.	8%	3/12.	25%	2%-12%	7%
52	NRW	0/12.	0%	0/12.	0%	<5%	0%
53	NRW	3/12.	25%	3/12.	25%	11%-21%	16%
54	NRW	10/12.	83%	10/12.	83%	55%-65%	60%
61	Bayern	12/12.	100%	12/12.	100%	>95%	100%
62	Bayern	3/12.	17%	12/12.	100%	58%-68%	63%
66	Bayern	12/12.	100%	12/12.	100%	>95%	100%
67	Bayern	5/12.	42%	11/12.	92%	39%-49%	44%

Das nachfolgende Diagramm zeigt die berechneten Intraherdenprävalenzen (in%) vergleichend für alle 16 Bestände. Die rote Linie kennzeichnet die durchschnittliche Intraherdenprävalenz von 51%.

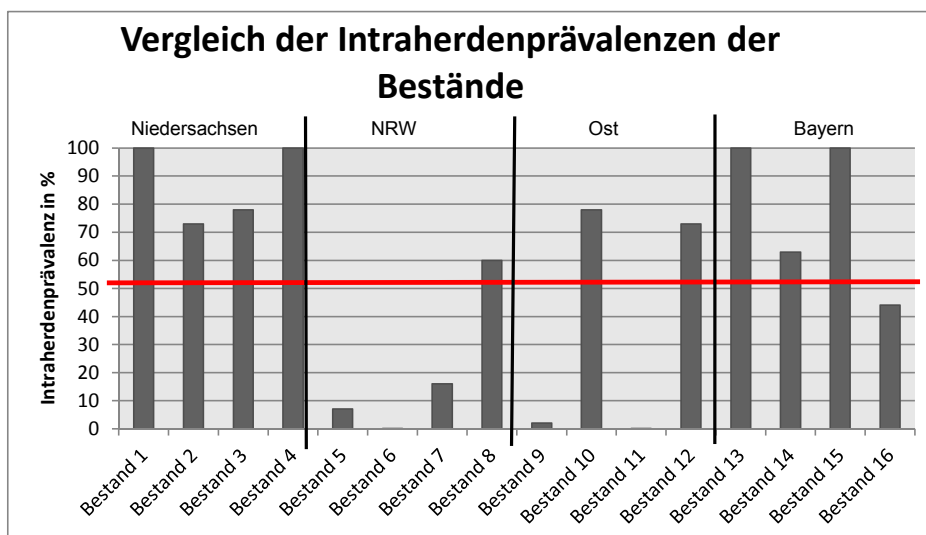


Abbildung 3: Vergleich der Intraherdenprävalenzen

Querschnittsstudie und Logitudinalstudie in den Regionen

Region Niedersachsen

Querschnittsstudie in Mastbeständen:

Es wurden 19 Bestände mittels Staubproben auf MRSA untersucht. Davon erwiesen sich drei als MRSA-negativ und 16 als MRSA-positiv. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 8 aufgeführt.

Auswahl geeigneter Mastbestände:

Von diesen 19 Beständen wurden vier Bestände ausgewählt. In allen vier Beständen wurden zum Zweck einer Prävalenz-Schätzung je 60 Nasentupfer entnommen. Es konnte in Niedersachsen trotz intensiver Suche kein Bestand als MRSA-negativ identifiziert werden. So ergaben sich MRSA-negative Staubproben, aber in jedem Bestand mindestens ein positives Ergebnis bei den gepoolten Nasenabstrichen.

Bestand 3: Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 12/12 Pooltupfer: 12/12

Bestand 4: Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 12/12 Pooltupfer: 11/12

Bestand 6: Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 11/12 Pooltupfer: 12/12

Bestand 7: Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 12/12 Pooltupfer: 12/12

Diese Bestände wurden nachfolgend in der Longitudinalstudie weiterführend untersucht. Bestand 4 ist als geschlossenes System im Teilprojekt 020 wie auch im Teilprojekt 030 vertreten.

Untersuchungen im **ersten Mastdurchgang:**

Bestand 3: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	-	-	-
Sockentupfer	-	-	-	-
Schwein 1	-	-	-	-
Schwein 2	-	-	-	-
Schwein 3	-	-	-	-
Schwein 4	-	-	-	-
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	-	-	-
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	-
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	-	-	-	-
Schwein 12	-	-	-	-

Bestand 4: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	verstorben	
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t034, mecV

Bestand 6: Die Mastläufer stammen aus zwei Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+		+
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	-
Schwein 2	+	+	+	-
Schwein 3	+	+	+	-
Schwein 4	-	+	+	-
Schwein 5	-	+	+	+
Schwein 6	+	+	-	+
Schwein 7	-	+	-	-
Schwein 8	-	+	+	-
Schwein 9	-	+	+	-
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	-	+	-	+
Schwein 12	-	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t011, mecV

Bestand 7: Es handelt sich um einen Bestand mit mehreren Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	+	+
Sockentupfer	-		+	+
Schwein 1	+	+	-	+
Schwein 2	-	+	+	+
Schwein 3	-	+	+	+
Schwein 4	+	+	-	+
Schwein 5	-	+	+	+
Schwein 6	-	+	+	+
Schwein 7	-	+	+	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	-	+	+	-
Schwein 10	-	+	+	+
Schwein 11	-	+	-	+
Schwein 12	-	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t011, mecV

Untersuchungen im zweiten Mastdurchgang:

Bestand 3: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	-	+	+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	+
Schwein 2	-	+	-	tot
Schwein 3	-	+	+	+
Schwein 4	-	+	-	+
Schwein 5	-	+	-	-
Schwein 6	-	+	+	+
Schwein 7	-	-	+	+
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	+
Schwein 10	-	+	+	+
Schwein 11	-	+	-	-
Schwein 12	-	+	+	+

Bestand 4: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	+	+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Bestand 6: Die Mastläufer stammen aus zwei Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	-	+
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	-	+	+
Schwein 2	-	+	+	+
Schwein 3	-	-	+	+
Schwein 4	-	+	+	+
Schwein 5	-	-	-	+
Schwein 6	-	+	+	+
Schwein 7	-	+	+	+
Schwein 8	-	+	-	-
Schwein 9	-	-	+	+
Schwein 10	-	+	+	+
Schwein 11	-	+	+	-
Schwein 12	-	-	-	+

Bestand 7: Es handelt sich um einen Bestand mit mehreren Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	-	+	+
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	-	+	+
Schwein 2	-	+	+	+
Schwein 3	-	-	+	+
Schwein 4	-	+	+	+
Schwein 5	-	-	-	+
Schwein 6	-	+	+	+
Schwein 7	-	+	+	+
Schwein 8	-	+	-	-
Schwein 9	-	-	+	+
Schwein 10	-	+	+	+
Schwein 11	-	+	+	-
Schwein 12	-	-	-	+

Bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen zwischen den Durchgängen:

Bestand 3	Intensivere Reinigung und Desinfektion, Desinfektionsmatten, achtwöchiger Leerstand des Stalles
Bestand 4	Einsatz Effektiver Mikroorganismen (EM) im Flatdeck und in der Mast
Bestand 6	Neue Rieseldecke, Einsatz ätherischer Öle, Desinfektionsmatte
Bestand 7	Keine Veränderungen: Kontrollbestand

Region Ostdeutschland

Querschnittsstudie in Mastbetrieben:

Es wurden vier Mastbestände mittels Staubproben untersucht, wobei ein Mastbestand von der FU Berlin in deren Querschnittsuntersuchung untersucht wurde. In zwei Mastbeständen wurde im Staub ein MRSA-negatives Ergebnis erzielt und in zwei ein MRSA-positives. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 8 aufgeführt.

Auswahl geeigneter Mastbestände:

Alle 4 Bestände wurden für die Longitudinalstudie ausgewählt. In allen vier Beständen wurden zum Zweck einer Prävalenz-Schätzung je 60 Nasentupfer entnommen. Es konnte in Ostdeutschland trotz intensiver Suche nur ein Bestand als MRSA-negativ identifiziert werden.

- **Bestand 22:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 0/12 Pooltupfer: 2/12
- **Bestand 24:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 11/12 Pooltupfer: 12/12
- **Bestand 25:** Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 0/12 Pooltupfer: 0/12
- **Bestand 118:** Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 10/12 Pooltupfer: 12/12

Diese Bestände wurden nachfolgend in der Longitudinalstudie weiterführend untersucht.

Bestand 118 ist als geschlossenes System im Teilprojekt 020 wie auch im Teilprojekt 030 vertreten.

Untersuchungen im **ersten** Mastdurchgang:

Bestand 22: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	-	+
Sockentupfer	-	+	-	+
Schwein 1	+	-	+	+
Schwein 2	+	+	+	-
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	-
Schwein 5	+	+	+	-
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	-
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	-
Schwein 10	-	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	-
Schwein 12	-	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t011, mecV

Bestand 24: Die Mastläufer stammen aus zwei Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	+	+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t034, mecV

Bestand 25: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	-	-	-
Sockentupfer	-	-	-	-
Schwein 1	-	-	-	-
Schwein 2	-	-	-	-
Schwein 3	-	-	-	-
Schwein 4	-	-	-	-
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	-	-	-
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	-
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	-	-	-	-
Schwein 12	-	-	-	-

Bestand 118: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+		+	+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	verendet

Es wurden 18 Stämme des Bestandes subtypisiert: 6 x t034, mecV, 12 x t011, mecV

Untersuchungen im zweiten Mastdurchgang:

Bestand 22: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	-	-
Sockentupfer	-	+	-	-
Schwein 1	-	-	+	-
Schwein 2	-	-	-	-
Schwein 3	-	-	-	-
Schwein 4	-	-	-	-
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	-	-	-
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	-
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	-	-	-	-
Schwein 12	-	-	-	-

Bestand 24: Die Mastläufer stammen aus zwei Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	+	+	-
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	-	+
Schwein 4	+	+	-	+
Schwein 5	-	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	-	-
Schwein 9	-	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	-
Schwein 12	+	+	+	+

Bestand 25: Die Mastläufer stammen aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-	-	-	-
Sockentupfer	-	-	+	-
Schwein 1	-	-	-	-
Schwein 2	-	-	-	-
Schwein 3	-	-	-	-
Schwein 4	-	-	-	-
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	-	-	-
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	-
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	-	-	-	-
Schwein 12	-	-	-	-

Bestand 118: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+	+	+	+
Sockentupfer	+		+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	-	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen:

Bestand 22	Neuer Stall (Erstbesatz), Neue Herkunft
Bestand 24	Keine Veränderungen: Kontrollbestand
Bestand 25	Keine Veränderungen: Kontrollbestand
Bestand 118	Keine Veränderungen: Kontrollbestand

Region NRW

Querschnittsstudie in Mastbetrieben:

Es wurden 25 Bestände mittels Staubproben untersucht. Davon erwiesen sich vier als MRSA-negativ und 21 als MRSA-positiv. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 8 aufgeführt.

Auswahl geeigneter Mastbestände:

Von diesen 25 Beständen wurden vier Bestände ausgewählt. In allen vier Beständen wurden zum Zweck einer Prävalenz-Schätzung je 60 Nasentupfer entnommen. Es konnte in NRW trotz intensiver Suche nur ein Bestand als MRSA-negativ identifiziert werden, der auch von der Herkunftsstruktur für die Longitudinalstudie in Frage kam. Daher wurden zum Teil auch MRSA-positive Betriebe in die Longitudinalstudie aufgenommen.

- **Bestand 51:** Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 1/12 Pooltupfer: 3/12
- **Bestand 52:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 0/12 Pooltupfer: 0/12
- **Bestand 53:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 3/12 Pooltupfer: 3/12 Der Bestand ist ein geschlossenes System und nimmt an der Untersuchung zum TP 020 teil.
- **Bestand 54:** Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 10/12 Pooltupfer: 10/12

Untersuchungen im **ersten** Mastdurchgang:

Bestand 51: Die Mastläufer stammen aus drei Herkünften

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	+	-	-	+
Schwein 2	+	-	-	+
Schwein 3	+	-	-	+
Schwein 4	+	+	-	-
Schwein 5	+	-	-	+
Schwein 6	-	-	+	-
Schwein 7	+	-	-	-
Schwein 8	+	-	-	-
Schwein 9	+	-	-	+
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	+	+	-	-
Schwein 12	+	-	-	-

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 2 x t2510, mecV und 3 x t011mecV

Bestand 52: Die Mastläufer stammen alle aus einer Herkunft.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	-
Schwein 2	-	+	+	+
Schwein 3	-	-	-	+
Schwein 4	-	-	+	+
Schwein 5	-	-	+	-
Schwein 6	-	-	-	+
Schwein 7	-	-	+	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	-	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	-	+	+	+
Schwein 12	-	+	+	+

Es wurden 4 Stämme des Bestandes subtypisiert: 4 x t011, mecV

Bestand 53: Es handelt sich um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	Verstorben	
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	-	+
Schwein 5	+	+	-	+
Schwein 6	+	+	-	+
Schwein 7	+	+	-	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	+	+	-	+
Schwein 10	+	+	-	-
Schwein 11	+	+	-	-
Schwein 12	+	+	+	-

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t2510, mecV

Bestand 54: Endmäster eines Ferkelerzeugers aus TP 020.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	-	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 3 x t011, mecV und 2 x t1451, mecV

Untersuchungen im zweiten Mastdurchgang:

Bestand 51: Die Mastläufer stammen aus drei Herkunftten

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			-
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	-
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	-
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	-
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	-

Bestand 52: Die Mastläufer stammen alle aus einer Herkunft

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			+
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	+
Schwein 2	-	-	-	+
Schwein 3	-	-	-	+
Schwein 4	-	+	+	+
Schwein 5	-	-	-	+
Schwein 6	-	+	+	+
Schwein 7	-	-	-	+
Schwein 8	-	+	-	+
Schwein 9	-	-	-	+
Schwein 10	-	+	-	+
Schwein 11	-	+	-	+
Schwein 12	-	+	-	+

Bestand 53: Es handelt sich um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	-
Schwein 2	+	+	+	-
Schwein 3	+	-	+	Verstorben
Schwein 4	+	-	+	-
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	-	+	-
Schwein 8	-	-	+	+
Schwein 9	+	-	+	+
Schwein 10	+	-	+	+
Schwein 11	+	-	+	-
Schwein 12	+	Verstorben		

Bestand 54: Endmäster eines Ferkelerzeugers aus TP 020.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen:

Bestand 51	Keine Veränderungen: Kontrollbestand
Bestand 52	Erstbesatz eines neuen Stallgebäudes
Bestand 53	Intensivere Reinigung und Desinfektion, Desinfektionsmatten
Bestand 54	Einsatz von Effektiven Mikroorganismen (EM) im Flatdeck, Reinigung und Desinfektion im Vor- und Endmaststall

Bayern*Querschnittsstudie in Mastbetrieben:*

Es wurden acht Bestände mittels Staubproben untersucht. Davon erwiesen sich drei als MRSA-negativ definiert und fünf als MRSA-positiv. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 8 aufgeführt.

Auswahl geeigneter Mastbestände:

Von diesen acht Beständen wurden vier Bestände ausgewählt. In allen vier Beständen wurden zum Zweck einer Prävalenz-Schätzung je 60 Nasentupfer entnommen. Es konnte in Bayern trotz intensiver Suche kein Bestand als MRSA-negativ identifiziert werden. So ergaben sich MRSA-negative Staubproben, aber in jedem Bestand mindestens ein positives Ergebnis bei den gepoolten Nasenabstrichen.

- **Bestand 61:** Die Staubprobe war MRSA-positiv. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 12/12 Pooltupfer: 12/12
- **Bestand 62:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 3/12 Pooltupfer: 12/12
- **Bestand 66:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 12/12 Pooltupfer: 12/12
- **Bestand 67:** Die Staubprobe war MRSA-negativ. Die Untersuchung der Nasentupfer ergaben folgendes Ergebnis: Einzeltupfer: 5/12 Pooltupfer: 11/12 Dieser Bestand ist als Teil eines geschlossenen Systems auch in TP020 vertreten.

*Untersuchungen im **ersten** Mastdurchgang:*

Bestand 61: Die Mastläufer stammen aus sieben Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			+
Sockentupfer	-	+	+	+
Schwein 1	-	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	-	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	-	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 5 x t011, mecV

Bestand 62: Alle Mastläufer stammen aus einem Herkunftsbetrieb.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			-
Sockentupfer	-	-	-	-
Schwein 1	-	+	-	+
Schwein 2	-	+	+	+
Schwein 3	-	+	-	-
Schwein 4	-	-	+	+
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	+	-	+
Schwein 8	-	+	+	-
Schwein 9	-	+	+	+
Schwein 10	-	-	+	+
Schwein 11	-	-	+	+
Schwein 12	-	+	-	+

Es wurden 4 Stämme des Bestandes subtypisiert: 4 x t011, mecV

Bestand 66: Die Mastläufer stammen aus fünf Herkünften.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+	n.v.	n.v.	+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Es wurden 5 Stämme des Bestandes subtypisiert: 2 x t011, mecV und 3x t1250, mecV

Bestand 67: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	(+)			+
Sockentupfer	+	+	+	n.g.
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	-
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	-
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	-
Schwein 8	+	+	-	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	-
Schwein 11	+	-	+	+
Schwein 12	+	-	+	-

Es wurden 6 Stämme des Bestandes subtypisiert: 4 x t011, mecV und 2 x t779, mecV

Untersuchungen im zweiten Mastdurchgang:

Bestand 61: Die Mastläufer stammen aus sieben Herkunftfen

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	verendet	
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	verendet

Bestand 62: Alle Mastläufer stammen aus einem Herkunftsbetrieb

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	-			-
Sockentupfer	+	-	-	+
Schwein 1	-	-	-	-
Schwein 2	-	-	-	-
Schwein 3	-	-	-	-
Schwein 4	-	-	-	-
Schwein 5	-	-	-	-
Schwein 6	-	-	-	-
Schwein 7	-	+	-	-
Schwein 8	-	-	-	-
Schwein 9	-	-	-	-
Schwein 10	-	-	-	-
Schwein 11	-	+	-	-
Schwein 12	-	-	-	-

Bestand 66: Die Mastläufer stammen aus fünf Herkunftfen.

Beprobungstermin	beim Einstallen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			+
Sockentupfer	+	+	+	+
Schwein 1	+	+	+	+
Schwein 2	+	+	+	+
Schwein 3	+	+	+	+
Schwein 4	+	+	+	+
Schwein 5	+	+	+	+
Schwein 6	+	+	+	+
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	+	+
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	+
Schwein 11	+	+	+	+
Schwein 12	+	+	+	+

Bestand 64: Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System.

Beprobungstermin	beim Einstellen	nach 2 Wochen	nach 6 Wochen	Ende Mast
Umgebung	+			-
Sockentupfer	+	+	+	-
Schwein 1	+	+	-	-
Schwein 2	+	+	+	-
Schwein 3	+	-	+	-
Schwein 4	+	+	-	-
Schwein 5	+	+	-	-
Schwein 6	+	+	+	-
Schwein 7	+	+	+	+
Schwein 8	+	+	-	-
Schwein 9	+	+	+	+
Schwein 10	+	+	+	-
Schwein 11	+	+	+	-
Schwein 12	+	+	+	-

Bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen:

Bestand 61	Herkunftswechsel, intensivere Reinigung & Desinfektion, Desinfektionsmatte
Bestand 62	Desinfektionsmatte
Bestand 66	Herkunftswechsel
Bestand 67	Einsatz von Effektiven Mikroorganismen (EM) im Flatdeck

MRSA-Nachweishäufigkeiten bei den Umgebungsproben

Staubproben

Die Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen mittels Staubproben werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die Staubproben vor der Einstellung der Tiere im gereinigten und desinfizierten Stall wiesen in beiden Durchgängen weniger MRSA-Nachweise auf als bei der Ausstallung. Dennoch muss an dieser Stelle daraufhin gewiesen werden, dass die Staubprobenentnahme im gereinigten und desinfizierten Stall sich meist deutlich schwieriger gestaltete als bei der Ausstallung. Teilweise wurden verkrustete Staubreste auf Leitungen und sonstigen Gegenständen abgekratzt, um an Untersuchungsmaterial zu gelangen.

Tabelle 10: Ergebnisse der Umgebungsuntersuchung - Staub- gesamt

Durchgang 1			Durchgang 2		
Bestand	Einstallung	Ausstallung	Bestand	Einstallung	Ausstallung
1	-	-	1	-	+
2	-	+	2	-	+
3	-	+	3	-	+
4	-	+	4	-	+
5	-	+	5	+	-
6	-	+	6	-	+
7	-	+	7	+	+

8	+	+	8	+	+
9	-	+	9	-	-
10	-	+	10	-	-
11	-	-	11	-	-
12	+	+	12	+	+
13	+	+	13	-	+
14	-	-	14	+	+
15	+	+	15	-	-
16	+	+	16	+	-
∅	31%	81%	∅	38%	63%

Sockentupfer

Die Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen mittels Sockentupfer werden in nachfolgender Tabelle nach erstem und zweitem Durchgang getrennt dargestellt. Dabei kann tendenziell eine geringere MRSA-Nachweisrate vor Einstellung der Tiere beobachtet werden.

Tabelle 11: Ergebnisse der Umgebungsuntersuchung - Sockentupfer

Durchgang 1					Durchgang 2				
Bestand	Einstellung	Nach Wochen 2	Nach Wochen 6	Ausstallung	Bestand	Einstellung	Nach Wochen 2	Nach Wochen 6	Ausstallung
1	-	-	-	-	1	+	+	+	+
2	+	+	+	+	2	+	+	+	+
3	+	+	+	+	3	-	+	+	+
4	-	/	+	+	4	+	+	+	+
5	-	+	+	+	5	+	+	+	+
6	-	+	+	+	6	-	+	+	+
7	+	+	+	+	7	+	+	+	+
8	+	+	+	+	8	+	+	+	+
9	-	+	-	+	9	-	+	-	-
10	+	+	+	+	10	+	+	+	+
11	-	-	-	-	11	-	-	+	-
12	+	+	+	+	12	+	+	+	+
13	-	+	+	+	13	+	+	+	+
14	-	-	-	-	14	+	-	-	+
15	+	+	+	+	15	+	+	+	+
16	+	+	+	n.g.	16	+	+	+	-
∅	50%	80%	75%	80%	∅	75%	87,5%	87,5%	81,25%

Die nachfolgende **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** soll den Verlauf der Sockentupferprobenergebnisse veranschaulichen. Hierbei wird ersichtlich, dass die Dynamiken von erstem und zweitem Durchgang nicht wesentlich unterscheidbar sind.

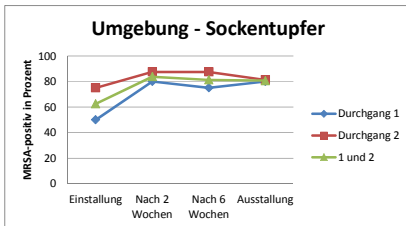


Abbildung 4: Verlauf der Sockentupferprobenergebnisse über alle Bestände

MRSA Nachweishäufigkeiten bei den Schweinen

Im Folgenden sollen die MRSA-Nachweishäufigkeiten der Nasentupfer der jeweils zwölf mittels Nasentupfer untersuchten Schweine pro Bestand vorgestellt werden. Ebenso wird der Verlauf der Nachweishäufigkeiten von erstem und zweitem Mastdurchgang vorgestellt.

Nasentupfer

Insgesamt konnten 521 von 753 (69%) Nasentupfer im ersten Durchgang und 491 von 758 (65%) Nasentupfer im zweiten Durchgang MRSA-positiv getestet werden. In nachfolgender Tabelle werden die Summen der MRSA-positiven Nachweise über den Zeitraum der jeweiligen Durchgänge der Bestände dargestellt.

Die Bestände 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14 und 16 wiesen im zweiten Durchgang tendenziell weniger MRSA-Nachweise auf als im ersten Durchgang. Bei den Beständen 1, 4, 5 und 8 hingegen konnten mehr MRSA-Nachweise im zweiten Durchgang verzeichnet werden. Bestand 2 und 15 blieben konstant positiv und Bestand 11 blieb konstant negativ.

Tabelle 12: Nachweishäufigkeiten/Durchgang/Bestand

Bestand	Durchgang 1		Durchgang 2		Durchgang 1 und 2	
	Anteil MRSA-positiv/gesamte Proben	Anteil MRSA-positiver Proben (in %)	Anteil MRSA-positiv/gesamte Proben	Anteil MRSA-positiver Proben (in %)	Anteil MRSA-positiv/gesamte Proben	Anteil MRSA-positiver Proben (in %)
Bestand 1	0/48	0%	23/47	50%	23/95	24%

Bestand 2	42/42	100%	48/48	100%	90/90	100%
Bestand 3	30/42	71%	26/48	54%	56/90	62%
Bestand 4	34/48	71%	34/46	74%	68/94	72%
Bestand 5	18/48	38%	43/48	90%	61/96	64%
Bestand 6	28/48	58%	22/48	46%	50/96	52%
Bestand 7	35/46	73%	31/44	71%	66/90	73%
Bestand 8	47/48	98%	48/48	100%	95/96	99%
Bestand 9	39/48	81%	1/48	2%	40/96	42%
Bestand 10	47/48	98%	40/48	83%	87/96	91%
Bestand 11	0/48	0%	0/48	0%	0/96	0%
Bestand 12	47/47	100%	47/48	98%	94/95	99%
Bestand 13	45/48	94%	45/45	100%	90/93	97%
Bestand 14	21/48	44%	2/48	4%	23/96	24%
Bestand 15	48/48	100%	48/48	100%	96/96	100%
Bestand 16	40/48	83%	33/48	69%	73/96	76%
Insgesamt	521/753	69%	491/758	65%	1012/1511	67%

Verlauf erster Mastdurchgang

In den Beständen 1 und 11 konnten über den gesamten ersten Durchgang keine MRSA identifiziert werden. Die Schweine der Bestände 2, 12 und 15 hingegen waren konstant zu 100% MRSA-positiv getestet wurden.

In den Beständen 3, 4, 6, 7, 9, 10 und 13 konnte ein Anstieg der MRSA-Nachweisraten zwischen erstem und zweitem Beprobungstermin verzeichnet werden. Die MRSA-Nachweisraten der Bestände 3, 4, 7, 8 und 14 waren zum Zeitpunkt der dritten Beprobung geringer im Vergleich zur zweiten Beprobung. Bei der Ausstellung konnte in den Beständen 5, 7, 9 und 16 eine geringere Nachweisrate im Vergleich zur Beprobung bei Einstallung beobachtet werden. Im Gegensatz dazu waren bei Bestand 3, 4, 6, 10 und 14 die MRSA-Nachweisraten zum Zeitpunkt der Ausstellung höher als bei der Einstallung.

Das Nachweis-Maximum lag durchschnittlich auf die zwölf Bestände gerechnet (76%) bei der zweiten Beprobung nach zwei Wochen. Während bei der Beprobung nach sechs Wochen durchschnittlich (69%) ein Absinken der Nachweisraten beobachtet werden konnte, blieb dies bis zum Ende konstant.

Tabelle 13: Nachweisraten der einzelnen Beprobungstermine -Durchgang 1

Durchgang 1				
Bestand	Einstallung	Nach 2 Wochen	Nach 6 Wochen	Ausstellung
1	0%	0%	0%	0%
2	100%	100%	100%	100%
3	33%	100%	75%	42%
4	17%	100%	75%	92%
5	83%	17%	8%	42%

6	8%	58%	83%	83%
7	92%	100%	36%	73%
8	100%	100%	92%	100%
9	83%	92%	100%	50%
10	92%	100%	100%	100%
11	0%	0%	0%	0%
12	100%	100%	100%	100%
13	75%	100%	100%	100%
14	0%	58%	50%	66%
15	100%	100%	100%	100%
16	100%	83%	92%	58%
Ø	61%	76%	69%	69%

Die Betrachtung der durchschnittlichen Nachweisraten hinsichtlich einer allgemein gültigen Dynamik ist allerdings sehr kritisch zu sehen. Da Bestände, die einen gegenläufigen Verlauf der Nachweisraten aufwiesen, sich hierbei gegeneinander aufheben. Im ersten Durchgang konnten innerhalb der 16 beprobten Bestände sehr unterschiedliche Dynamiken, wie in der nachfolgenden Abbildung zu sehen, beobachtet werden.

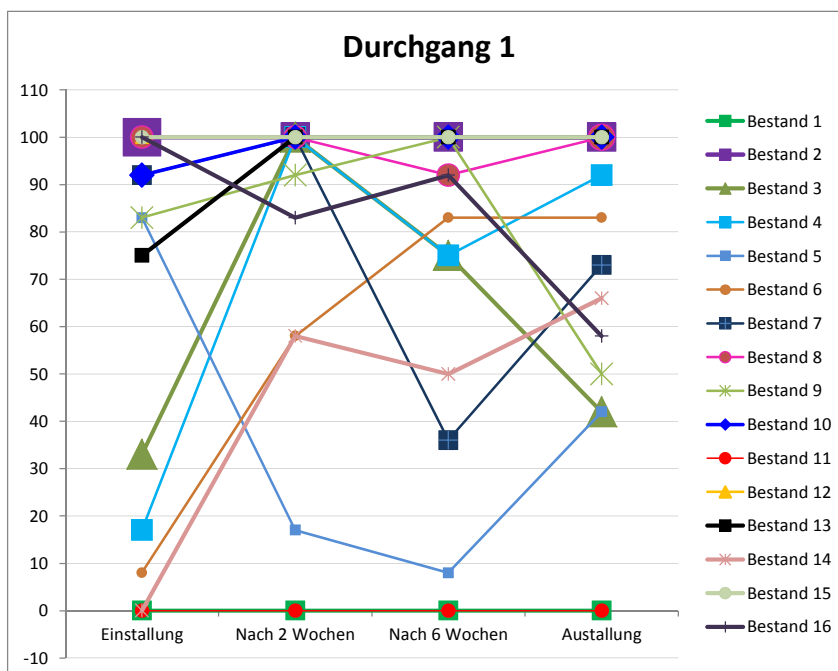


Abbildung 5: Nachweisraten der einzelnen Beprobungstermine -Durchgang 1 68

Verlauf zweiter Mastdurchgang

Im zweiten Mastdurchgang konnten ebenfalls sehr unterschiedliche Dynamiken festgestellt werden. In der ersten Beprobung bei Einnistung konnten bei den Beständen 1,3, 4, 6, 9, 11 und 14 kein MRSA-Nachweis erbracht werden. Bestand 11 blieb konstant MRSA-negativ. Bestand 2, 8 und 15 hingegen wiesen durchgehend eine MRSA-Nachweisrate von 100% auf.

Durchschnittlich konnte ein deutlicher Anstieg der MRSA-Nachweisraten von 54% auf 71% vom ersten zum zweiten Beprobungstermin beobachtet werden. An den folgenden Beprobungsterminen blieben die durchschnittlich berechneten Nachweisraten mit 68% und 67% auf dem Niveau der zweiten Untersuchung. Dennoch sei auch hier darauf hingewiesen, dass die Dynamiken der einzelnen Nachweisraten einen sehr unterschiedlichen Verlauf nahmen.

Tabelle 13 : Nachweisraten der einzelnen Beprobungstermine -Durchgang 2-

Durchgang 2				
Bestand	Einnistung	Nach 2 Wochen	Nach 6 Wochen	Ausstattung
1	0%	75%	50%	73%
2	100%	100%	100%	100%
3	0%	58%	75%	83%
4	0%	100%	100%	100%
5	92%	100%	100%	67%
6	0%	58%	25%	100%
7	92%	36%	100%	50%
8	100%	100%	100%	100%
9	0%	0%	8%	0%
10	75%	100%	75%	83%
11	0%	0%	0%	0%
12	100%	100%	92%	100%
13	100	100	100	100
14	0	17	0	0
15	100	100	100	100
16	100	92	67	17
Ø	54%	71%	68%	67%

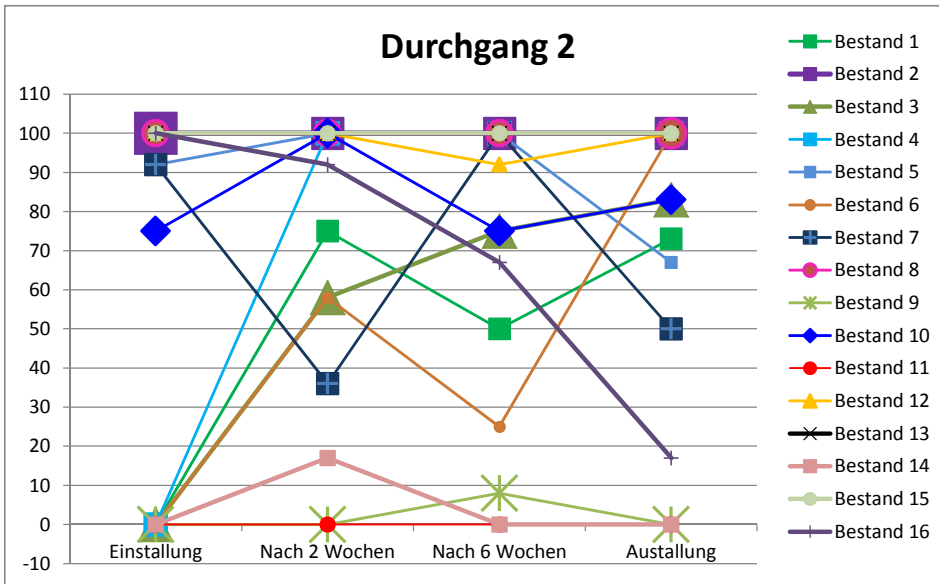


Abbildung 6: Nachweisraten der einzelnen Beprobungstermine -Durchgang 2-

Verlauf beider Mastdurchgänge zusammengefasst

Die folgende Abbildung stellt den Verlauf beider Mastdurchgänge zusammengefasst dar. Diese Betrachtung erscheint legitim, da die bestandsspezifischen Maßnahmen keinen signifikanten Effekt brachten. Allerdings muss bedacht werden, dass die Bestände selbst sehr unterschiedliche Dynamiken aufwiesen. Die Zusammenfassung spiegelt daher das wirkliche Bild nur tendenziell wieder. So kann festgestellt werden, dass die Mastläufer in den ersten zwei Wochen der Mast signifikant häufiger MRSA-positiv waren als bei der Einnistung. Danach folgte ein mehr oder minder gleichbleibendes Niveau an MRSA-Nachweisen bis zum Ende der Mast.

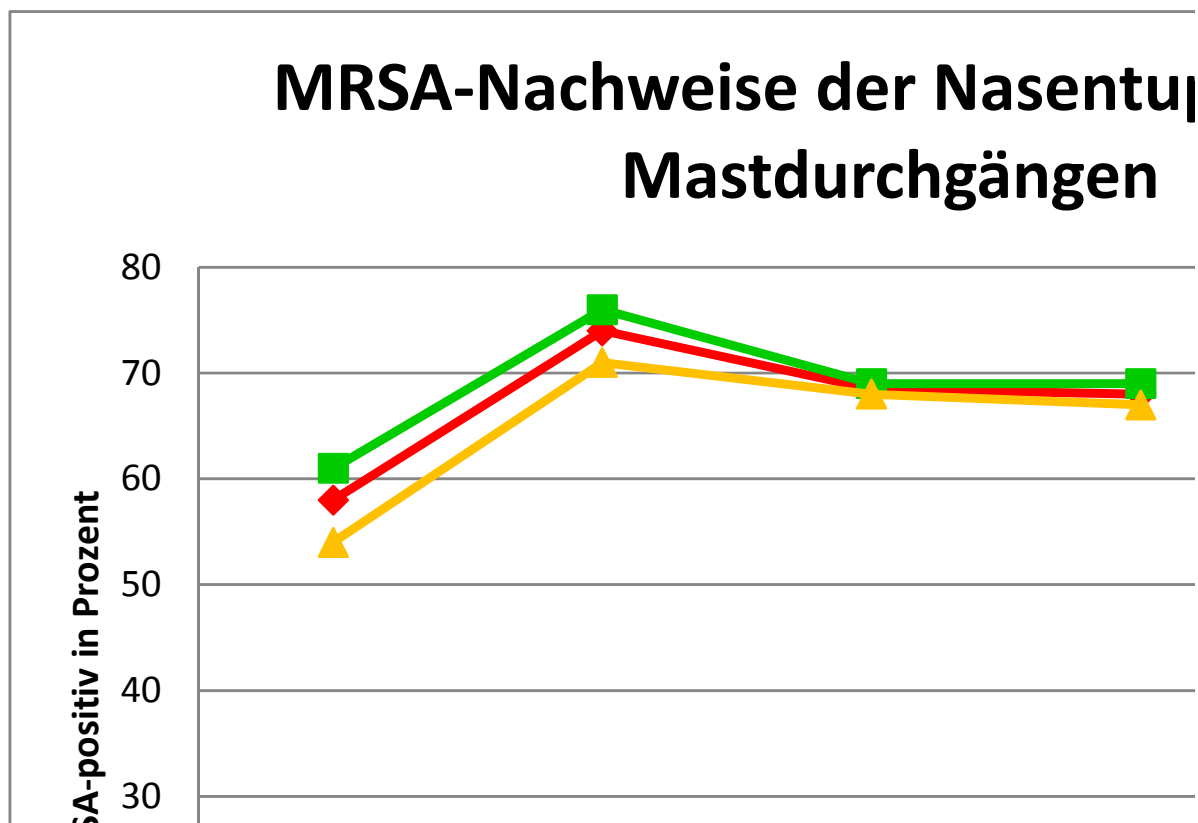


Abbildung 7: MRSA-Nachweise der Nasentupfer nach Durchgängen getrennt

Auswertung der Fragebögen auf mögliche Einflussfaktoren

Im Folgenden werden einige Bestandsspezifika auf einen signifikanten Zusammenhang bezüglich des Vorkommens von MRSA in Schweinemastbeständen mittels statistischer Auswertung untersucht. Die Betrachtung fand, falls nicht explizit angegeben, über beide beprobten Durchgänge hinweg statt. Da die bestandsspezifischen Maßnahmen durchweg keinen signifikanten Einfluss erzeugten, schien diese Vorgehensweise statthaft.

Einfluss der Herkunft der Tiere auf den Nachweis von laMRSA

In der nachfolgenden

	Beprobung bei Einstallung * Herkunft
Proben gesamt (n)	384
p (eigene Aufzucht)	0,000 mehr MRSA-positive Nachweise
p (nur eine Herkunft)	0,000 mehr MRSA-negative Nachweise
p (mehrere Herkünfte, durchmischt)	0,032 mehr MRSA-negative Nachweise
p (mehrere Herkünfte, getrennt)	0,000 mehr MRSA-positive Nachweise

werden die verschiedenen Herkünfte in Bezug auf den MRSA-Status der Tiere bei Einstallung in die Mast dargestellt. Es konnten signifikante Zusammenhänge ermittelt

werden. Läufer aus eigener Aufzucht waren häufiger MRSA-positiv und Läufer aus nur einer Herkunft waren häufiger MRSA-negativ.

Die geringe Fallzahl jedoch schmälert die statistische Aussagekraft. Den vier Herkunftsarten konnten jeweils nur drei Bestände zugeordnet werden.

Tabelle 14: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit der Tier-Herkunft

	Beprobung bei Einstallung * Herkunft
Proben gesamt (n)	384
p (eigene Aufzucht)	0,000 mehr MRSA-positive Nachweise
p (nur eine Herkunft)	0,000 mehr MRSA-negative Nachweise
p (mehrere Herkünfte, durchmischt)	0,032 mehr MRSA-negative Nachweise
p (mehrere Herkünfte, getrennt)	0,000 mehr MRSA-positive Nachweise

Die Herkunft hat somit vermutlich einen generellen Einfluss auf die MRSA-Nachweishäufigkeit. Waren Tiere MRSA-negativ zur Einstallung, so konnten durchschnittlich weniger MRSA-Nachweise ermittelt werden. Und in Durchgängen, bei denen Tiere bei der Einstallung überwiegend MRSA-positiv waren, gab es in der Folge mehr MRSA- Nachweise.

Einfluss der Bestandsgröße auf den Nachweis von MRSA

Die Bestandsgrößen wurden in drei Kategorien zusammengefasst, um einen möglichen Einfluss der Tierzahlen der Bestände auf den Nachweis von MRSA prüfen zu können. Dabei wurden die Bestände mit einer Gesamtkapazität von unter 1000 Mastplätzen, zwischen 1001 und 2000 Mastplätzen und über 2000 Mastplätzen jeweils über beide Durchgänge und Beprobungstermine (exklusive der Beprobung bei Einstallung) betrachtet. Bei der Beprobung nach zwei Wochen und nach sechs Wochen konnten signifikant häufiger MRSA-positive Schweine aus den Beständen mit über 2000 Mastplätzen identifiziert werden.

Tabelle 15: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit zur Bestandsgröße

	Beprobung nach zwei Wochen* Bestandsgröße	Beprobung nach sechs Wochen* Bestandsgröße	Beprobung bei der Ausstallung* Bestandsgröße
Proben gesamt (n)	381	378	374
p (Unter 1000 Tiere)	0,589	0,502	0,491
p (1001-2000 Tiere)	0,000(negativer)	0,000(negativer)	0,001(negativer)
p (Über 2000 Tiere)	0,000(positiver)	0,007(positiver)	0,001(positiver)

Einfluss des Kontaktes der Schweine zu anderen Tierarten

Da MRSA auch bei anderen Tieren wie z.B. bei Hund, Katze und Wildvögeln als Schleimhautbesiedler vorkommen, soll an dieser Stelle auch ein möglicher Einfluss des direkten Kontaktes auf einen MRSA-Nachweis bei Schweinen geprüft werden.

Es wurden dazu die Untersuchungen nach zwei Wochen sowie nach sechs Wochen und bei der Ausstellung hinsichtlich der Häufigkeit eines MRSA-Nachweises bei Kontakt zu anderen Tierarten betrachtet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden, d.h. in Beständen, bei denen die Schweine Kontakt zu anderen Tierarten hatten, konnten keine Unterschiede in der MRSA-Nachweishäufigkeit identifiziert werden. Eine Ausnahme stellen die Ergebnisse bei der Ausstellung dar. Hier wurde eine Signifikanz ermittelt, die aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht überbewertet werden sollte.

Tabelle 16: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit zum Kontakt der Schweine mit anderen Tieren

	Beprobung nach zwei Wochen* Kontakt zu anderen Tieren	Beprobung nach sechs Wochen* Kontakt zu anderen Tieren	Beprobung bei der Ausstellung* Kontakt zu anderen Tieren
Proben gesamt (n)	381	378	374
Signifikanzniveau p	0,670	0,605	0,042 (positiver)

Der Kontakt zu anderen, nicht landwirtschaftlich genutzten Tierarten scheint keinen maßgeblichen Einfluss auf die MRSA-Nachweishäufigkeit im Schweinebestand zu haben.

Einfluss von anderen Nutztierarten auf dem Bestand

Wie schon in der Literatur beschrieben kommen MRSA auch bei anderen Nutztieren vor. Es wurde daher geprüft, ob die Anwesenheit von anderen Nutztieren auf dem Bestand einen Einfluss auf die MRSA-Nachweishäufigkeit der Schweine hat. An den drei Beprobungsterminen nach zwei Wochen, nach sechs Wochen und bei der Ausstellung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Allerdings sei an dieser Stelle auf die geringe Anzahl von zwölf Beständen, die dieser Studie als Grundlage dienten, hingewiesen. Die statistische Aussagekraft verliert dadurch an Kraft.

Tabelle 17: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit anderer Nutztiere auf dem Bestand

	Beprobung nach zwei Wochen* andere Nutztiere auf dem Bestand	Beprobung nach sechs Wochen* andere Nutztiere auf dem Bestand	Beprobung bei der Ausstallung* andere Nutztiere auf dem Bestand
Proben gesamt (n)	381	378	374
Signifikanzniveau p	0,272	0,184	0,699

Einfluss der Umgebung auf das Tier

Die Umgebung spielt eine große Rolle als Reservoir und „Übertragungsmittler“ von Keimen. So können Keime aus der Umgebung auf das Tier übergehen und umgekehrt vom Tier in die Umgebung abgegeben werden. Auch beim MRSA-Geschehen können signifikante Zusammenhänge zwischen MRSA-positiver Umgebung und dem gehäuftem Auftreten als nasale Besiedler beim Schwein festgestellt werden. So ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass in einer MRSA-positiven Umgebung auch MRSA-positive Tiere nachgewiesen werden. Anders herum findet man, bei einer MRSA-negativen Umgebung häufiger MRSA-negative Tiere vor. Der Einfluss lässt sich an allen Beprobungsterminen nachvollziehen. Beide unterschiedlichen Umgebungsproben (Staub und Sockentupfer) weisen die gleichen signifikanten Beziehungen auf. Der Einfluss der Umgebung auf die MRSA-Nachweishäufigkeit bei den Schweinen ließ sich auf allen Ebenen der Betrachtung reproduzieren, d.h. sowohl bei der Anschauung nach getrennten Durchgängen sowie über alle Durchgänge hinweg als auch an allen Beprobungsterminen konnten die gleichen Signifikanzen erreicht werden.

Tabelle 181: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit von der Umgebung (Staub)

	Umgebung (Staub) vor Einstallung* Beprobung nach zwei Wochen*	Umgebung (Staub) bei Ausstallung* Beprobung bei der Ausstallung
Proben gesamt (n)	384	374
Signifikanzniveau p	0,000	0,000

Tabelle 19: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit von der Umgebung (Sockentupfer)

	Umgebung (Sockentupfer) vor Einstallung* Bepro-	Umgebung (Sockentupfer) nach zwei Wo-	Umgebung (Sockentupfer) nach sechs	Umgebung (Sockentupfer) bei Ausstallung*

	Beprobung nach zwei Wochen	chen* Beprobung nach zwei Wochen	Wochen* Beprobung nach sechs Wochen	Beprobung bei der Ausstellung
Proben gesamt (n)	384	381	378	374
Signifikanzniveau p	0,000	0,000	0,000	0,000

Einfluss einer antibiotischen Behandlung

Es konnten an zwei Beprobungsterminen signifikante Unterschiede zwischen Beständen mit und ohne Einsatz von Antibiotika statistisch ermittelt werden. In Beständen, in denen eine antibiotische Behandlung zu Beginn des untersuchten Mastdurchganges durchgeführt wurde, konnten signifikant häufiger MRSA-Nachweise registriert werden. Für die Bewertung dieser statistischen Aussage muss jedoch wie auch bei allen vorangegangenen Auswertungen die geringe Anzahl der zugrunde liegenden 16 Bestände berücksichtigt werden.

Tabelle 20: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit des Einsatzes von Antibiotika

	Beprobung nach zwei Wochen* Vergleich Bestände mit Einsatz von Antibiotika zu Beständen ohne Antibiotika	Beprobung nach sechs Wochen* Vergleich Bestände mit Einsatz von Antibiotika zu Beständen ohne Antibiotika	Beprobung bei der Ausstellung* Vergleich Bestände mit Einsatz von Antibiotika zu Beständen ohne Antibiotika
Proben gesamt (n)	381	378	374
Signifikanzniveau p	0,022 (positiver)	0,058	0,000 (positiver)

Des Weiteren konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen häufigeren MRSA-Nachweisen und einem Einsatz von β -Lactamen und Polypeptid-Antibiotika ermittelt werden. Hierzu wurde nur die Beprobung nach zwei Wochen betrachtet, da der Einsatz von Antibiotika hauptsächlich in den ersten zwei Wochen der Mast durchgeführt wurde.

Tabelle 21: MRSA Nachweis in Abhängigkeit von antibiotischen Wirkstoffklassen

	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von β -Lactamen	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von Aminoglykosiden	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von Tetracyklinen	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von Makroliden	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von Polypeptidantibiotika

Proben gesamt (n)	381	381	381	381	381
Signifikanzniveau p	0,000 (positiver)	0,497	0,007 (negativer)	0,000 (negativer)	0,001 (positiver)

In der Betrachtung der Anzahl eingesetzter Antibiotika-Wirkstoffklassen und der Nachweishäufigkeit von MRSA konnte ein signifikanter Unterschied beim gemeinsamen Einsatz von zwei antibiotischen Wirkstoffen beobachtet werden, während der Einfluss von mehr als zwei antibiotischen Wirkstoffen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge erkennen ließen.

Tabelle 22: MRSA-Nachweis in Abhängigkeit von der Anzahl eingesetzter Antibiotika

	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von nur EINEM Antibiotikum	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von ZWEI Antibiotika	Beprobung nach zwei Wochen* Einsatz von MEHR ALS ZWEI Antibiotika
Proben gesamt (n)	381	378	374
Signifikanzniveau p	0,814	0,000	0,171

Bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen

Die bestandsspezifischen Maßnahmen sollten gezielt auf die vorhandenen bekannten und vermuteten Risikofaktoren das Vorkommen von laMRSA in den Beständen reduzieren. Eine allgemeine Reduktion der MRSA-Nachweise konnte im zweiten Mastdurchgang im Vergleich zum ersten Durchgang nicht erbracht werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen erstem und zweitem Durchgang über alle Bestände betrachtet.

So konnte durch den Einsatz eines ätherischen Ölgemisches, von „Effektiver Mikroorganismen“ und einer intensiveren Reinigung und Desinfektion (R&D) der gewünschte Effekt einer Reduktion der MRSA-Nachweise nicht erreicht werden.

Einzig die Nutzung eines neuen Stallgebäudes und einer neuen (MRSA-negativen) Ferkelherkunft konnten eine vorübergehende MRSA-Freiheit bewirken.

3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Das Vorkommen von laMRSA beim Mastschwein sowie der Verlauf der Kolonisierung und der Besiedlungsdynamik inklusive möglicher Einflussfaktoren wurden in einem deutschlandweiten, mehrstufigen Projektaufbau untersucht.

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass MRSA mit einer durchschnittlichen MRSA-Herdenprävalenz von bis zu 80% in den untersuchten deutschen Mastschweinebeständen sehr verbreitet ist. Dennoch variierten die Intraherdenprävalenzen der einzelnen Bestände von 0% bis 100%. So konnten null-, niedrig-, mittel- und hochprävalente Bestände identifiziert werden. Regionale Unterschiede ließen sich hinsichtlich des Vorkommens von MRSA aufgrund des teilweise nicht unvoreingenommenen und dadurch nicht repräsentativen Auswahlverfahrens der Bestände, nämlich einer gezielten Suche nach MRSA-negativen Beständen, nicht feststellen. So konnte z.B. in NRW auf Ergebnisse aus einer vorherigen Studie zurückgegriffen werden, sodass MRSA-negativ „vorgetestete“ Bestände auch für diese Studie ausgewählt wurden. In Niedersachsen fand z.B. die Auswahl der Bestände nur aufgrund von bestehenden Beziehungen der Außenstelle für Epidemiologie zu einem bestimmten Pool an Landwirten statt, da in diesem Bundesland keine gezielten Prävalenzstudien durchgeführt wurden.

Trotz der großen, bestandsweisen Unterschiede in der Dynamik der Besiedlung der Schweine im Verlauf einer Mastperiode konnte allgemein ein Maximum an mit MRSA besiedelten Schweinen nach zweiwöchiger Mast verzeichnet werden. Dies kann im Zusammenhang mit Stress in der neuen Umgebung, dem Aufeinandertreffen von vielen Individuen in einem begrenzten Raum und den in dieser Zeit üblichen antibiotischen Behandlungen, die zu einer Selektion von MRSA führen könnten, gesehen werden. Danach blieb die Anzahl MRSA-positiver Tiere mehr oder weniger auf einem Niveau. Dieses Niveau wurde allerdings nicht konstant von den gleichen Tieren erhalten. Vielmehr wechselten Tiere ihren MRSA-Status von positiv zu negativ und umgekehrt zwischen zwei Beprobungsterminen.

Die Umgebung spielt eine große Rolle bei der MRSA-Verbreitung. So konnte an allen Beprobungsterminen ein Zusammenhang zwischen Umgebungsprobe und der MRSA-Besiedlung der Tiere festgestellt werden. Ebenso konnte veranschaulicht werden, dass der MRSA-Status der Umgebung einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Status der Tiere hat, aber auch umgekehrt, dass das MRSA besiedelte Tier einen Einfluss auf eine MRSA-negative Umgebung nimmt. Bei der Beprobung der Umwelt erwies sich der Sockentupfer als sehr gut geeignete Untersuchungsme-

thode für den Nachweis von MRSA in der Tierumgebung. Ein weiterer identifizierter Einflussfaktor ist die Tieranzahl: In Beständen mit hohen Tierzahlen (>1000 Mastschweine) war eine höhere MRSA-Nachweisrate feststellbar als in Beständen mit geringen Tierzahlen (<500 Mastschweine). Ebenso hat die Herkunft der Mastläufer einen Einfluss auf den Nachweis von MRSA. So konnte beobachtet werden, dass ein MRSA-Nachweis im Nasenabstrich der Mastläufer bei Einstallung immer auch einen MRSA-Nachweis bei den nachfolgenden Beprobungen zur Folge hatte.

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Antibiotika generell, aber auch im speziellen bei Gabe zum Beispiel von β -Lactamen und Polypeptid-Antibiotika bzw. deren zweier Kombination signifikant mehr MRSA-Nachweise bei den Tieren mit sich brachte als ohne diese antibakterielle Medikation. Dennoch muss hierbei darauf hingewiesen werden, dass die zugrunde liegende niedrige Fallzahl nur eine schwache statistische Aussage zulässt. Antibiotika scheinen einen Einfluss auf das MRSA-Geschehen zu nehmen. In wie weit dieser Einfluss geht, muss Gegenstand neuer, gezielter Studien sein.

Die durchgeführten bestandsspezifischen Maßnahmen zur Reduzierung von MRSA erbrachten nicht den gewünschten Effekt. Der Einsatz von ‚Effektiven Mikroorganismen‘ im Sinne einer verdrängenden Konkurrenzflora sowie die intensivere Reinigung und Desinfektion konnten eine MRSA-Besiedlung der Tiere nicht verhindern. Die eingesetzten pflanzlichen und ätherischen Öle führten sichtbar zu einer Reduktion des Staubes, dennoch konnte kein effektiver Einfluss auf die MRSA-Nachweishäufigkeit beobachtet werden.

Ein Wechsel zu einer MRSA-negativen Herkunft und die Nutzung eines neuen Stallgebäudes veranschaulichten, dass MRSA-negative Schweine längerfristig MRSA-negativ bleiben, wenn sie in eine MRSA-negative Umgebung verbracht werden. Somit besteht die Möglichkeit MRSA-negative Bestände zu schaffen. Wie lange ein solcher Status jedoch erhalten bleiben kann, muss in einer gezielten Langzeitstudie weiterführend untersucht werden.

Eine weitere Erforschung der Wechselwirkung zwischen MRSA-Besiedlung der Schweine und antibiotischer Behandlung beispielsweise in einer experimentellen Studie erscheint ebenso sinnvoll wie die weitere Untersuchung von möglichen Maßnahmen zur Reduktion von laMRSA.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden das Vorkommen, der Verlauf der Kolonisierung und der Besiedlungsdynamik sowie damit verbundene Einflussfaktoren von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* in Schweinemastbeständen in Deutschland untersucht.

Es wurden 56 Bestände im Rahmen einer Querschnittsstudie mittels Staubproben auf das Vorkommen von MRSA kulturell untersucht. Dabei konnte eine Herdenprävalenz von 79% MRSA-positiver Mastbestände ermittelt werden. Aus diesem Bestandspool wurden 16 Bestände ausgewählt und zur Ermittlung der Intraherdenprävalenz mit Nasentupfern von 60 Schweinen, von denen zwölf Einzeltupfer und zwölf Pools á vier Tupfer auf MRSA untersucht wurden, beprobt. Es konnte eine mittlere Intraherdenprävalenz von 51% berechnet werden. Von den 16 Beständen waren fünf MRSA-negativ oder niedrigprävalent, drei mittelprävalent und acht hochprävalent. Die zur Subtypisierung ausgewählten MRSA-Isolate konnten ohne Ausnahme durch ihre Typisierung im BfR (Dr. Fetsch) der klonalen Linie ST398, also dem livestock-associated MRSA (laMRSA), zugeordnet werden, wobei in abnehmender Häufigkeit folgende spa-Typen und mec-Typen dominierten: t011 mecV, t034 mecV, t011 mecIVa und t034 mecIII.

Diese 16 Bestände wurden im Rahmen einer Longitudinalstudie zur Untersuchung der laMRSA-Dynamiken weiterführend untersucht. Dabei wurden je zwölf Schweine an je vier Beprobungsterminen innerhalb von zwei Mastdurchgängen beprobt. Ebenso wurden Staub- und Sockentupferproben an den entsprechenden Beprobungsterminen entnommen. Nach Untersuchung möglicher Einflussfaktoren wurden bestandsspezifische Interventionsmaßnahmen erarbeitet und erprobt. Die Auswirkungen dieser Maßnahmen wurden in einem zweiten Mastdurchgang nach demselben Beprobungsschema wiederholt bakteriologisch untersucht.

Innerhalb des ersten Mastdurchganges konnten bei 61% der Tieren bei der Einstellung, 76% der Tiere nach zweiwöchiger Mast, 69% der Tiere nach sechs Wochen Mastdauer und bei 69% der Tiere bei der Ausstellung laMRSA nachgewiesen werden. Innerhalb des zweiten Mastdurchganges konnten bei 54% der Tieren bei der Einstellung, 71% der Tiere nach zweiwöchiger Mast, 68% der Tiere nach sechs Wochen Mastdauer und bei 67% der Tiere bei der Ausstellung laMRSA nachgewiesen werden.

Die MRSA-Nachweisraten stiegen in den ersten zwei Mastwochen signifikant an. Im Anschluss stellte sich ein mehr oder weniger gleiches Niveau an MRSA-Nachweisen ein. Die eigentliche Dynamik der einzelnen Bestände variierte jedoch in großem Maße.

Ein Wechsel des MRSA-Status der Schweine konnte ebenfalls beobachtet werden. Die Umgebung hatte je nach MRSA-Status einen Einfluss auf den Status der Tiere und umgekehrt. Dementsprechend konnte auch bei den Ergebnissen der Umgebungsproben ein Anstieg der MRSA-Nachweise entlang der vier Beprobungstermine beobachtet werden.

Im zweiten Durchgang blieben die erprobten Maßnahmen wie z.B. die intensivierete Reinigung und Desinfektion, die Versprühung von pflanzlichen und ätherischen Ölen und der Einsatz „effektiver Mikroorganismen“ (EM Rako®) zur Reduktion des MRSA-Vorkommens außer in einem Bestand, der die Herkunft seiner Mastläufer wechselte und ein neu gebautes Stallgebäude nutzte, erfolglos.

Allerdings konnten wichtige Einflussfaktoren detektiert werden. So waren Mastläufer, die nur aus einer Herkunft stammten bei der Einstellung weniger mit laMRSA besiedelt als Mastläufer aus mehreren Herkünften. Bestände mit über 2000 Mastplätzen wiesen mehr laMRSA-Nachweise als kleinere Bestände auf. Zudem wurden in Beständen, in denen häufiger antibiotische Bestandsbehandlungen durchgeführt wurden, häufiger laMRSA nachgewiesen als in Beständen ohne Antibiotikaeinsatz. Der Einsatz von β -Lactam- und Polypeptid-Antibiotika sowie die Anwendung dieser in Kombination begünstigten zusätzlich eine Besiedlung mit laMRSA, gemessen an der Nachweishäufigkeit einer nasalen Besiedlung.

5. Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweisen auf weiterführende Fragestellungen

Änderungen während der Projektphase

Inhaltlich haben sich während der zurückliegenden Projektphase folgende Änderungen bzw. Anpassungen ergeben:

- Laut gestellten Anforderungen in der Projektausschreibung sollten die einzelnen Longitudinalstudien in MRSA-negativen Mastbeständen durchgeführt

werden. Anhand der schon beim Projekttreffen in Münster festgestellten Problematik, dass keine bzw. fast keine MRSA-negativ definierten Mastbestände in Deutschland identifiziert werden können sowie wegen einer geringen Aussagefähigkeit einer Longitudinalstudie in ausschließlich MRSA-negativen Beständen wurde in Absprache auf diesem Projekttreffen Mitte 2009 von dieser Anforderung Abstand genommen. Lediglich ein Bestand in Ostdeutschland hat sich als MRSA-negativ definieren lassen und ist somit der einzige Bestand in der Longitudinalstudie, dessen negativer Status über die Zeit verfolgt werden konnte.

- Die Triplex-PCR zur Bestätigung von kulturell nachgewiesenen MRSA-Stämmen bestehend aus gleichzeitiger Detektion von *16S*, *nuc* und *mecA* wurde in Absprache auf dem 2. Projekttreffen in Münster Mitte 2009 in eine Duplex-PCR bestehend aus Detektion von *nuc* und *mecA* geändert. Der Nachweis von *nuc* als Bestätigung für *S. aureus*-Isolate und von *mecA* als Bestätigung für die Methicillin-Resistenz wurden als vollkommen ausreichend eingeschätzt.
- Laut Projektbeschreibung sollten sämtliche während der Longitudinalstudie entnommenen kulturell identifizierten MRSA-Isolate mittels PCR bestätigt werden. Dabei ging man anhand von Schätzungen bei der Projektbeantragung von einer MRSA-Prävalenz von nicht mehr als 25% aus. Wie sich jedoch herausstellte, war die MRSA-Prävalenz in dem vorliegenden Untersuchungsgut über 50%. Folglich wären durch die Untersuchung aller Isolate weit über den geplanten Kosten liegende Zusatzkosten entstanden. Während des Projekttreffens in Berlin im Dezember 2009 wurde aufgrund der 100%igen Übereinstimmung zwischen der kulturellen und molekularbiologischen Untersuchungsmethode beschlossen, dass pro Probenentnahme in den Projektbeständen zunächst jeweils nur ein MRSA-Isolat mittels PCR bestätigt werden braucht. Die Asservierung aller MRSA-Isolate blieb davon unberührt, so dass bei Bedarf sämtliche MRSA-Isolate für eine molekularbiologische Bestätigung in Bakum bzw. für eine anschließende Subtypisierung durch das BfR zur Verfügung stehen würden.

Ursprünglich geplante Ziele/ Neu entstandene Fragestellungen:

Ein großes Ziel dieser Studie war die Erforschung des Zeitpunktes und des Verlaufes der MRSA-Besiedlung beim Schwein. Es konnte gezeigt werden, dass trotz unterschiedlichster MRSA-Dynamiken von Bestand zu Bestand, sich ein klarer Trend der MRSA-Besiedlungshäufigkeit der Tiere mit einem Nachweishöhepunkt zum Zeitpunkt der Beprobung zwei Wochen nach der Einstellung in die Mast zeigte. Welche Einflüsse in den ersten zwei Mastwochen zu dieser höheren MRSA-Nachweishäufigkeit führen, konnte mit dem vorgegebenen Untersuchungsbudget nicht weiterführend und gezielt untersucht werden. Denkbar wäre eine Kombination aus hoher Tierdichte, antibiotischen Bestandsbehandlungen sowie einer durch z.B. umstellungsbedingten, stressinduzierten geschwächten immunologischen Abwehr der Tiere.

Ebenso konnten Parameter wie z.B. eine hohe Tierdichte und die MRSA-Belastung der Tierumgebung als Einflussfaktoren auf die MRSA-Dynamik identifiziert werden. Die geringe Anzahl an Studienbeständen lässt allerdings nur eine eingeschränkte statistische Aussage zu. Die ermittelten Einflüsse müssen demnach erneut unter gezielt geplanten Bedingungen abgeklärt werden.

Ein weiteres Ziel war es, geeignete Maßnahmen zur Reduzierung des MRSA-Vorkommens in den Beständen zu finden und gegebenenfalls einen allgemeinen Maßnahmenkatalog zu erarbeiten. Für die erprobten Interventionsmaßnahmen zur Reduzierung von laMRSA in den Studienbeständen konnte keine reproduzierbare Effizienz nachgewiesen werden. Allerdings wurde bei der Auswertung der Ergebnisse der MRSA-Nachweise und der Bestandsfragebögen festgestellt, dass die Häufigkeit von laMRSA offensichtlich nach antibiotischen Bestandsbehandlungen höher ist als in Beständen ohne Antibiotikaawendungen bzw. mit nur Einzeltierbehandlungen. Um den Hinweisen auf diesen Effekt nachzugehen, sollten gezielte vergleichende Untersuchungen des Einflusses von Antibiotikagaben auf die Häufigkeit von laMRSA in Schweinemastbeständen durchgeführt werden (Case-Controll-Studien). Diese Untersuchungen sind insbesondere im Licht der ohnehin anstehenden Reduzierung der Antibiotikagaben in Nutztierbeständen von größter Wichtigkeit.

6. Literaturverzeichnis

ANONYMUS (2000):

12. Folge: Erkrankungen durch *Staphylococcus aureus* unter besonderer Berücksichtigung der MRSA
Epid. Bull. 8, 61-65

ANONYMUS (2007):

Zur MRSA-Situation in Deutschland 2005 und 2006

Epid. Bull. 6, 41-46

ANONYMUS (2009a):

Menschen können sich über den Kontakt mit Nutztieren mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) infizieren

Stellungnahme Nr. 014/2009 des BfR vom 15. März 2009

ANONYMUS (2009b):

Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2008

Epid. Bull. 17, 155-160

ANONYMUS (2011):

Zur Entwicklung nosokomialer Infektionen im Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS)

Epid. Bull. 5, 35-37

ANZAI, T., M. KAMADA, T. KANEMARU, S. SUGITA, A. SHIMIZU u. T. HIGUCHI (1996):

Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from mares with metritis and its zoonoepidemiology

J. Equine Sci. 7, 7-11

ARGUDIN, M. A., A. FETSCH, B. A. TENHAGEN, J. A. HAMMERL, S. HERTWIG, J. KOWALL, M. R. RODICIO, A. KASBOHRER, R. HELMUTH, A. SCHROETER, M. C. MENDOZA, J. BRAUNIG, B. APPEL u. B. GUERRA (2010a):

High heterogeneity within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 isolates, defined by *Cfr9I* macrorestriction-pulsed-field gel electrophoresis profiles and *spa* and *SCCmec* types.

Appl. Environ. Microbiol. 76, 652-658

ARGUDIN, M. A., M. R. RODICIO u. B. GUERRA (2010b):

The emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 clone can easily be typed using the *Cfr9I* SmaI-neoschizomer.

Lett. Appl. Microbiol. 50, 127-130

ARMAND-LEFEVRE L., R. RUIMY u. A. ANDREMONT (2005):

Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* Isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs

Emerg. Infect. Dis. 11, 711-714

AUBRY-DAMON H., K. GRENET, P. SALL-NDIAYE, D. CHE, E. CORDEIRO, M.-E. BOUGNOUX, E. RIGAUD, Y. LE STRAT, V. LEMANISSIER, L. ARMAND-LEFEVRE, D. DELZESCAUX, J.-C. DESENCLOS, M. LIENARD u. A. ANDREMONT (2004)

Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers

Emerg. Infect. Dis. 10: 873-879

BABA, K., K. ISHIHARA, M. OZAWA, Y. TAMURA u. T. ASAI (2010):

Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan.
Int. J. Antimicrob. Agents 36, 352-354

BAPTISTE KE, K. WILLIAMS, N.J. WILLIAMS, A. WATTRET, P.D. CLEGG, S. DAWSON, J.E. CORKILL, T. O'NEILL u. C.A.HART (2005):
Methicillin-resistant *staphylococci* in companion animals
Emerg. Infect. Dis. 11:1942-1944

BARBER, M. (1964):
Naturally occurring methicillin-resistant staphylococci.
J. Gen. Microbiol. 35, 183-190

BARTELS, M.D., K. BOYE, A. RHOD LARSEN, R. SKOV u. H. WESTH (2007):
Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Emerg. Infect. Dis. 10, 1533 – 1540

BATTISTI A, A. FRANCO, G. MERIALDI, H. HASMAN, M. IURESCIA, R. LORENZETTI, F. FELTRIN, M. ZINI u. F.M. AARESTRUP (2010):
Heterogeneity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Italian pig finishing holdings.
Vet. Microbiol. 5, 361 – 366

BAUER C. (2007):
Epidemiologie und Risikofaktoren von Methicillin-resistenten-*Staphylococcus-aureus* (MRSA) kolonisierten oder infizierten stationären Patienten des Universitätsklinikum Aachen im Jahre 2003 - eine deskriptive Studie.
Aachen RWTH, Med. Fak. Diss.

BECKERS, K. u. G. PETERS (2009):
"Staphylococcaceae", Micrococcaceae und Dermacoccaceae.
In: Mikrobiologische Diagnostik Bakteriologie-Mykologie-Virologie-Parasitologie
2. Auflage, Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 333-334

BENEKE, B., S. KLEES, B. STUHRENBERG, A. FETSCH, B. KRAUSHAAR u. B. A. TENHAGEN (2011):
Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain.
J. Food Prot. 74, 126-129

BENS, C. C., A. VOSS u. C. H. KLAASSEN (2006):
Presence of a novel DNA methylation enzyme in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with pig farming leads to uninterpretable results in standard pulsed-field gel electrophoresis analysis.
J. Clin. Microbiol. 44, 1875-1876

BERGER-BACHI, B. (1999):
Genetic basis of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*.
Cell. Mol. Life Sci. 56, 764-770

BERGER-BACHI, B. u. S. ROHRER (2002):
Factors influencing methicillin resistance in staphylococci.

Arch. Microbiol. 178, 165-171

BERISIO, R., J. HARMS, F. SCHLUENZEN, R. ZARIVACH, H. A. HANSEN, P. FUCINI u. A. YONATH (2003):
Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants.
J. Bacteriol. 185, 4276-4279

BOSCH, T., A. J. DE NEELING, L. M. SCHOOLS, K. W. VAN DER ZWALUW, J. A. KLUYTMANS, H. GRUNDMANN u. X. W. HUIJSDENS (2010):
PFGE diversity within the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineage ST398.
BMC Microbiol. 10, 40

BOUCHER, H., L. G. MILLER u. R. R. RAZONABLE (2010):
Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Clin. Infect. Dis. 51, 183-197

BOYE, K., M.D. BARTELS, I.S. ANDERSEN, J.A. MOLLER u. H. WESTH (2007):
A new multiplex PCR for easy screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec types I-V.
Clin. Microbiol. Infect. 13, 725-727

BRAMBLE, M., D. MORRIS, P. TOLOMEO u. E. LAUTENBACH (2010):
Potential role of pet animals in household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A narrative review.
Vector. Borne Zoonotic Dis. 11, doi:10.1089/vbz.2010.0025.

BROENS E.M., E.A. GRAAT, P.J. VAN DER WOLF, J.V. VAN DEN BROEK, E.W. TIEMERSMA, A.W. VAN DE GIESSEN u. M.C. DE JONG (2008)
Prevalence study and risk factor analysis of NT-MRSA in pigs in the Netherlands
in: Proceedings of the American Society for Microbiology Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens, Copenhagen, Denmark, 15.-18. Juni 2008: 37

BROENS, E. M., E. A. GRAAT, P. J. VAN DER WOLF, A. W. VAN DE GIESSEN, E. VAN DUIJKEREN, J. A. WAGENAAR, A. VAN NES, D. J. MEVIUS u. M. C. DE JONG (2011):
MRSA CC398 in the pig production chain.
Prev. Vet. Med. 98, 182-189
BURGMAN H. (2006):
Chinolone 2007 – Ein Update.
Antibiotika Monitor, Heft 6/2006

CHAMBERS, H. F. (2001):
The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?
Emerg. Infect. Dis. 7, 178-182

CHAMBERS, H. F. u. F. R. DELEO (2009):
Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era.
Nat. Rev. Microbiol. 7, 629-641

- CHAPMAN G.H., C. BERENS, A. PETERS u. L. CURCIO (1934):
Coagulase and hemolysin tests as measures of the pathogenicity of staphylococci
J. Bacteriol. 28, 343-363
- CHAPIN A., A. RULE, K. GIBSON, T. BUCKLEY u. K. SCHWAB (2005)
Airborne multidrug-resistant bacteria isolated from a concentrated swine
feeding operation
Env. Health Persp. 113: 137-142
- COELLO, R., J. R. GLYNN u. C. GASPAR (1997):
Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA.
J. Hosp. Infect. 37, 39-46
- COHN, L. A. u. J. R. MIDDLETON (2010):
A veterinary perspective on methicillin-resistant staphylococci.
J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio) 20, 31-45
- CRAMTON, S. E., C. GERKE, N. F. SCHNELL, W. W. NICHOLS u. F. GÖTZ (1999):
The intercellular adhesion (ica) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is
required for biofilm formation.
Infect. Immun. 67, 5427-5433
- CRUM N.F. (2005):
The emergence of severe, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections.
Scand. J. Infect. Dis. 37, 651-656
- CUNY, C., J. KUEMMERLE, C. STANEK, B. WILLEY, B. STROMMBERGER u. W. WITTE (2006):
Emergence of MRSA infections in horses in a veterinary hospital: strain
characterisation and comparison with MRSA from humans.
Euro Surveill. 11, 44-47
- DAUM, R. S., T. ITO, K. HIRAMATSU, F. HUSSAIN, K. MONGKOLRATTANOTHAI,
M. JAMKLANG u. S. BOYLE-VAVRA (2002):
A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant
Staphylococcus aureus isolates of diverse genetic backgrounds.
J. Infect. Dis. 186, 1344-1347
- DE BOER, E., J. T. ZWARTKRUIS-NAHUIS, B. WIT, X. W. HUIJSDENS, A. J. DE
NEELING, T. BOSCH, R. A. VAN OOSTEROM, A. VILA u. A. E. HEUVELINK (2009):
Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat.
Int. J. Food Microbiol. 134, 52-56
- DE JONGE, R., J. E. VERDIER u. A. H. HAVELAAR (2010):
Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* amongst professional meat
handlers in the Netherlands, March-July 2008.
Euro. Surveill. 15, 17-21

DE NEELING, A. J., M. J. VAN DEN BROEK, E. C. SPALBURG, M. G. VAN SANTEN-VERHEUVEL, W. D. DAM-DEISZ, H. C. BOSUIZEN, A. W. VAN DE GIESSEN, E. VAN DUIJKEREN u. X. W. HUIJSDENS (2007):
High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs.
Vet. Microbiol. 122, 366-372

DENIS O., C. SUETENS, M. HALLIN, B. CATRY, I. RAMBOER, M. DISPAS, G. WILLEMS, B. GORDTS, P. BUTAYE u. M.J. STRUELENS (2009):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST 398 in swine farm personnel, Belgium
Emerg. Infect. Dis. 7, 1098-1101

DEURENBERG, R. H. u. E. E. STOBBERINGH (2008):
The evolution of *Staphylococcus aureus*.
Infect. Genet. Evol. 8, 747-763

DEVRIESE L.A., L.R. VANDAMME u L. FAMEREE (1972):
Methicillin (cloxacillin)-resistant *S. aureus* isolated from bovine mastitis
Zentralbl. Veterinärmed. Reihe B, 19, 598-605

DEVRIESE L. A., HOMMEZ J. (1975):
Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dairy herds
Res. Vet. Sei. 19, 23-27

DINGES, M. M., P. M. ORWIN u. P. M. SCHLIEVERT (2000):
Exotoxins of *Staphylococcus aureus*.
Clin. Microbiol. Rev. 13, 16-34

DONHAM K. (1989)
Relationship of air quality and productivity in intensive swine housing
Agri. Practice 10: 15-26

DULLWEBER A. (2010):
Untersuchungen zum Vorkommen von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Geflügelmastbeständen
Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss.

DUFOUR, P., Y. GILLET, M. BES, G. LINA, F. VANDENESCH, D. FLORET, J. ETIENNE u. H. RICHET (2002):
Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin.
Clin. Infect. Dis. 35, 819-824

EKKELKAMP, M. B., M. SEKKAT, N. CARPAIJ (2006):
Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs
Ned. Tijdschr. Geneesk. 150, 2442-2447
ENRIGHT, M. C., N. P. DAY, C. E. DAVIES, S. J. PEACOCK u. B. G. SPRATT (2000):
Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*.
J. Clin. Microbiol. 38, 1008-1015

ETIENNE, J. (2005):

Panton-Valentine leukocidin: a marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection?
Clin. Infect. Dis. 41, 591-593

EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (2008)

EARSS Annual Report

On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (2009)

Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008;

Part A: MRSA prevalence estimates

EFSA J. 7: 1376

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (2010)

Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008;

Part B: Factors associated with MRSA contamination of holdings

EFSA J. 8: 1597

EUZÉBY (2011):

LPSN, www.bacterio.cict.fr

EXNER, M. u. J.GEBEL (2009):

Einfluss von metallischen Oberflächenmaterialien auf die mikrobielle Besiedlung sowie der Einfluss von Reinigung und Desinfektion

www.ihph.de

FANOY, E., L. C. HELMHOUT, W. L. VAN DER VAART, K. WEIJDEMA, M. G. VAN SANTEN-VERHEUVEL, S. F. THIJSEN, A. J. DE NEELING, W. J. VAN WAMEL, S. H. MANASKOVA u. J. L. KINGMA-THIJSEN (2009):

An outbreak of non-typeable MRSA within a residential care facility.

Euro. Surveill. 14, 12-16

FEßLER, A., C. SCOTT, K. KADLEC, R. EHRICHT, S. MONECKE u. S. SCHWARZ (2010):

Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis

J. Antimicrobiol. Chemother. 65, 619-625

FETSCH, A., B.-A.TENHAGEN, B. GUERRA, S. HERTWIG, J.-A. HAMMERL, A. KÄSBOHRER, J. BRÄUNIG u. B. APPEL (2009):

Risikoabschätzung von laMRSA in der Lebensmittelkette - Molekulare Diagnostik als Werkzeug zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 116, 291-296

FERREIRA, J. P., V. G. FOWLER, JR., M. T. CORREA, R. LYMAN, F. RUFFIN u. K. L. ANDERSON (2011):

Transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between Human and Hamster.
J. Clin. Microbiol. 49, 1679-1680

FITZNER J. (2003):
Enterococcus faecium: Prävalenz von Vancomycin-Resistenzgenen und Persistenz bei gesunden Probanden.
FU Berlin, Diss.

FOSTER, T. J. (2002):
Staphylococcus aureus.
in: SUSSMANN, M. (Hrsg.): Molecular Medical Microbiology.
Academic Press, London, S. 839 – 888
FRENAY, H. M., A. E. BUNSCHOTEN, L. M. SCHOULS, W. J. VAN LEEUWEN, C. M. VANDENBROUCKE-GRAULS, J. VERHOEF u. F. R. MOOI (1996):
Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15, 60-64

FREY H.-H., LÖSCHER W. (2002):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Enke-Verlag, 2. Auflage

FRIEDRICH, A. W., W. WITTE, D. HARMSSEN, H. DE LENCASTRE, W. HRYNIEWICZ, J. SCHERES u. H. WESTH (2006):
SeqNet.org: a European laboratory network for sequence based typing of microbial pathogens.
Euro. Surveill. 11, 112-114

FRIEDRICH A. (2009):
Vernetzter Kampf gegen MRSA
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29463>

FRICK, J.E. (2010):
Prävalenz Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) in bayerischen Schweinebeständen.
München, LMU, Fachber. Veterinärmed., Diss.

GAUDIN, A., G. AMADOR DEL VALLE, A. HAMEL, V. LE MABECQUE, A. F. MIEGEVILLE, G. POTEL, J. CAILLON u. C. JACQUELINE (2011):
A new experimental model of acute osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbit.
Lett. Appl. Microbiol. 52, 253-257

GEISEL R., SCHMITZ F.-J. (2003):
Resistenzphänotypen und –genotypen bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolaten. Teil II: Oxazolidinone, Mupirocin, Tetracycline, Rifampicin, Fusidinsäure und Co-trimoxazol.
Chemother. J. 6: 68-173

GEISS H.K., D. MACK u. H. SEIFERT (2003):

Konsensuspapier zur Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und Interpretation von Ergebnissen der Antibiotikaempfindlichkeitstestung bei grampositiven und gramnegativen Erregern.

Mikrobiologie 13, 222-239

GILBERT, P., D.G. ALLISON u. P. A. LAMBERT (2001):
Antibiotics that act on nucleic acids and protein biosynthesis.
in: SUSSMAN, M. (Hrsg.)
Molecular Medical Microbiology
Academic Press, San Diego, S. 603-604

GILLET, Y., B. ISSARTEL, P. VANHEMS, J.-C. FOURNET, G. LINA, M. BES, F. VANDENESCH, Y. PIÉMONT, N. BROUSSE, D. FLORET u. J. ETIENNE (2002):
Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients.
Lancet. 359, 753-759

GIBBS S.G., C.F. GREEN, P.M. TARWATER, L.C. MOTA, K.D. MENA u. P.V. SCARPINO (2006)
Isolation of antibiotic-resistant bacteria from the air plume downwind of a swine confined or concentrated animal feeding operation
Env. Health Persp. 114: 1032-1037

GORDON, R. J. u. F. D. LOWY (2008):
Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection.
Clin. Infect. Dis. 46, 350-359

GRADMANN, C. (2005)
Krankheit im Labor: Robert Koch und die medizinische Bakteriologie
Wallstein Verlag, Göttingen

GRAHAM, P. L., 3RD, S. X. LIN u. E. L. LARSON (2006):
A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization.
Ann. Intern. Med. 144, 318-325

GRAVELAND, H., J. A. WAGENAAR, H. HEESTERBEEK, D. MEVIUS, E. VAN DUIJKEREN u. D. HEEDERIK (2010):
Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene.
PLoS. One. 5, e10990

GREEN C.F., S.G. GIBBS, P.M. TARWATER, L.C. MOTA u. P.V. SCARPINO (2006)
Bacterial plume emanating from the air surrounding swine confinement operations
J. Occup. Env. Hyg. 3: 9-15

GRUNDMANN, H., M. AIRES-DE-SOUSA, J. BOYCE u. E. TIEMERSMA (2006):
Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat.
Lancet. 368, 874-885

GUARDABASSI L., M. STEGGER, u. R. SKOV (2007):
Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs.
Vet. Microbiol. 6, 384 – 386

Guilarde, A. O., M. D. Turchi u. C. M. Martelli (2006).
Staphylococcus aureus bacteraemia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital.
J. Hosp. Infect. 63, 330-336.

HADDADIN A.S., S.A FAPPIANO und P.A. LIPSETT (2000):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit
Postgrad. Med. J. 78, 385-392

HARLIZIUS J. (2009)
MRSA – Was hat ein Krankenhauskeim mit Schweinen zu tun?
Züchtungskunde 81: 36-41

HARMSSEN, D., H. CLAUS, W. WITTE, J. ROTHGANGER, D. TURNWALD u. U. VOGEL (2003):
Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management.
J. Clin. Microbiol. 41, 5442-5448

HARTMANN, A. A. (1978):
Staphylococci of the normal human skin flora. Variety of biotypes and antibiograms without direct correlations.
Arch. Dermatol. Res. 261, 295-302

HARTMAN B.J. und A. TOMASZ (1984):
Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*
J. Bacteriol. 158, 513-516

HARTUNG J. (2005)
Luftverunreinigungen in der Nutztierhaltung
KTBL-Schrift 436: 7-19

HARTUNG, J., E. BAO, J. SCHULZ (2009):
Hygiene interventions to reduce spread of MRSA in animal production
Proceedings of the 14th international Congress of the International Society for Animal Hygiene (ISAH) Vechta, Germany pp 649-652

HIRSH, D.C. u. E.L. BIBERSTEIN (2004)
Staphylococci
in: HIRSH, D.C. u. Y.C. ZEE (Hrsg.): Veterinary Microbiology:
Blackwell Science 2004: 115-119

HIRAMATSU, K. (2001):
Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance.

Lancet. Infect. Dis. 1, 147-155

HIRAMATSU, K., H. HANAKI, T. INO, K. YABUTA, T. OGURI u. F. C. TENOVER (1997):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility.

J. Antimicrob. Chemother. 40, 135-136

HOLDEN, M. T., E. J. FEIL, J. A. LINDSAY, S. J. PEACOCK, N. P. DAY, M. C. ENRIGHT, T. J. FOSTER, C. E. MOORE, L. HURST, R. ATKIN, A. BARRON, N. BASON, S. D. BENTLEY, C. CHILLINGWORTH, T. CHILLINGWORTH, C. CHURCHER, L. CLARK, C. CORTON, A. CRONIN, J. DOGGETT, L. DOWD, T. FELTWELL, Z. HANCE, B. HARRIS, H. HAUSER, S. HOLROYD, K. JAGELS, K. D. JAMES, N. LENNARD, A. LINE, R. MAYES, S. MOULE, K. MUNGALL, D. ORMOND, M. A. QUAIL, E. RABBINOWITSCH, K. RUTHERFORD, M. SANDERS, S. SHARP, M. SIMMONDS, K. STEVENS, S. WHITEHEAD, B. G. BARRELL, B. G. SPRATT u. J. PARKHILL (2004): Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 101, 9786-9791

HOOPER, D. C. (2002):

Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci.

Lancet. Infect. Dis. 2, 530-538

HORGAN, M., Y. ABBOTT, P. G. LAWLOR, A. ROSSNEY, A. COFFEY, G. F. FITZGERALD, O. MCAULIFFE u. R. PAUL ROSS (2010):

A study of the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and in personnel involved in the pig industry in Ireland.

Vet. J. doi:10.1016/j.tvjl.2010.10.025

HUIJSDENS, X. W., T. BOSCH, M. G. VAN SANTEN-VERHEUVEL, E. SPALBURG, G. N. PLUISTER, M. VAN LUIT, M. E. HECK, A. HAENEN u. A. J. DE NEELING (2009):

Molecular characterisation of PFGE non-typable methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands, 2007.

Euro. Surveill. 14, 12-16

HULETSKY, A., R. GIROUX, V. ROSSBACH, M. GAGNON, M. VAILLANCOURT, M. BERNIER, F. GAGNON, K. TRUCHON, M. BASTIEN, F. J. PICARD, A. VAN BELKUM, M. OUELLETTE, P. H. ROY u. M. G. BERGERON (2004):

New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci.

J. Clin. Microbiol. 42, 1875-1884

ITO, T., Y. KATAYAMA, K. ASADA, N. MORI, K. TSUTSUMIMOTO, C. TIENSASITORN u. K. HIRAMATSU (2001):

Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Antimicrob. Agents. Chemother. 45, 1323-1336

JANSEN, M. D., A. T. BOX u. A. C. FLUIT (2009):

SCCmec typing in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains of animal origin.

Emerg. Infect. Dis. 15, 136-137; author reply 136-137

JEVONS M.P. (1961):

Celbenin-resistant Staphylococci.

Br. med. J. 1: 124 – 125

JUHÁSZ-KASZANYITZKY É., J. SZILÁRD, P. SOMOGYI, A.DÁN, L. VAN DER GRAAF-VAN BLOOIS, E. VAN DUIJKEREN u. J. A. WAGENAART (2007):

MRSA transmission between cows and humans

Emerg. Infect. Dis. 13, 630-632

KADLEC, K., R. EHRLICH, S. MONECKE, U. STEINACKER, H. KASPAR, J. MANKERTZ u. S. SCHWARZ (2009):

Diversity of antimicrobial resistance pheno- and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from diseased swine.

J. Antimicrob. Chemother. 64, 1156-1164

KADLEC, K. u. S. SCHWARZ (2010):

Identification of a plasmid-borne resistance gene cluster comprising the resistance genes *erm(T)*, *dfcK*, and *tet(L)* in a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain.

Antimicrob. Agents. Chemother. 54, 915-918

KAHL, B. C., A. MELLMANN, S. DEIWICK, G. PETERS u. D. HARMSEN (2005):

Variation of the polymorphic region X of the protein A gene during persistent airway infection of cystic fibrosis patients reflects two independent mechanisms of genetic change in *Staphylococcus aureus*.

J. Clin. Microbiol. 43, 502-505

KAYSER F.H. (1998):

Ursprung und Evolution der Antibiotikaresistenz.

Verein Forschung für Leben. Zürich, Nr. 51

KEHRENBURG C., NÖDING V., SCHWARZ S. (2005):

Florfenicol-chloramphenicol exporter gene *fexA* is part of the novel transposon Tn558.

Antimicrob. Agents. Chemother. 2, 813-815

KEHRENBURG C., SCHWARZ S. (2006):

Aktuelle Daten zur Florfenicolempfindlichkeit bei Zielorganismen und Kommensalen. Ergebnisse der Resistenzsurveillance im Veterinärbereich: Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ der DVG und Institut für Tierzucht der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Neustadt-Mariensee.

20. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Symposium II, 19

Kenner, J., T. O'Connor u. N. Piantanida (2003):

Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population.

Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 24, 439-444.

KHANNA T., R. FRIENDSHIP, C. DEWEY und J.S. WEESE (2008):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers

Vet. Microbiol. 128, 298-303

KIPP F., A.W FRIEDRICH, K.BECKER u. C. VON EIFF (2004):

Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland

Dtsch. Ärztebl. 101, 2045-2050

KLEIN, E., D.L. SMITH u. R. LAXMINARAYAN

Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 199-2005

Emerg. Infect. Dis 13, 1840-1846

KLUYTMANS, J., A. VAN BELKUM u. H. VERBRUGH (1997):

Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.

Clin Microbiol Rev 10, 505-520

KNIEHL, E. (2006)

Nachweis Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Routinelabor

Chemother 15, 152-161

KÖCK, R., J. HARLIZIUS, N. BRESSAN, R. LAERBERG, L.H. WIELER, W. WITTE, R.H. DEURENBERG, A. VOSS, K. BECKER, A.W. FRIEDRICH (2009):

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

Eur. J. Clin. Microbiol. & Infect. Dis. 11, 1375-1382

KÖCK, R., K. BECKER, B. COOKSON, J. E. VAN GEMERT-PIJNEN, S. HARBARTH, J. KLUYTMANS, M. MIELKE, G. PETERS, R. L. SKOV, M. J. STRUELENS, E. TACCONELLI, A. NAVARRO TORNE, W. WITTE u. A. W. FRIEDRICH (2010):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe.

Euro. Surveill. 15, 12-20

KOREEN, L., S. V. RAMASWAMY, E. A. GRAVISS, S. NAIDICH, J. M. MUSSER u. B. N. KREISWIRTH (2004):

spa typing method for discriminating among *Staphylococcus aureus* isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation.

J. Clin. Microbiol. 42, 792-799

KOTTLER, S., J. R. MIDDLETON, J. PERRY, J. S. WEESE u. L. A. COHN (2010):

Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in three populations.

J. Vet. Intern. Med. 24, 132-139

KURODA, M., T. OHTA, I. UCHIYAMA, T. BABA, H. YUZAWA, I. KOBAYASHI, L.Z. CUI, A. OGUCHI, K. AOKI u. Y. NAGAI (2007):
Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
Lancet. 357, 1225-1240

LARSEN, A., M. STEGGER, R. GOERING, M. SORUM u. R. SKOV (2007):
Emergence and dissemination of the methicillin resistant *Staphylococcus aureus*
USA300 clone in Denmark (2000-2005).
Euro. Surveill. 12, 22-24

Lee, J. H. (2003)
Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major
food animals and their potential transmission to humans.
Appl. Environ. Microbiol. 69, 6489-6494.

LEWIS H.C., K. MØLBAK, C. REESE, F.M. AARESTRUP, M. SELCHAU, M. SØRUM u. R.L. SKOV (2008):
Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in
humans, Denmark.
Emerg. Infect. Dis. 9, 1383-1389

LINDE H.-J., LEHN N. (2008):
Community-associated MRSA: Klinik, Therapie, Hygiene.
Krankenhaushygiene up2date, 3, 29-44

LINDSAY, J. A. u. M. T. HOLDEN (2004):
Staphylococcus aureus: superbug, super genome?
Trends. Microbiol. 12, 378-385

LOEFFLER, A. u. D. H. LLOYD (2010):
Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the
community?
Epidemiol. Infect. 138, 595-605

LOEFFLER, A., D. U. PFEIFFER, J. A. LINDSAY, R. J. MAGALHAES u. D. H. LLOYD (2010a):
Prevalence of and risk factors for MRSA carriage in companion animals: a survey of
dogs, cats and horses.
Epidemiol. Infect. 1-10

LOEFFLER, A., D. U. PFEIFFER, J. A. LINDSAY, R. SOARES-MAGALHAES u. D. H. LLOYD (2010b):
Lack of transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between
apparently healthy dogs in a rescue kennel.
Vet. Microbiol. 141, 178-181

LOWY, F. D. (1998):
Staphylococcus aureus infections.
N. Engl. J. Med. 339, 520-532

- LOWY, F. D. (2003):
Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*
J. Clin. Invest. 111, 1265-1273
- LOZANO, C., C. ASPIROZ, A. I. EZPELETA, E. GOMEZ-SANZ, M. ZARAZAGA u. C. TORRES (2011a):
Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, Spain.
Emerg. Infect. Dis. 17, 138-140
- LOZANO, C., C. ASPIROZ, J. J. LASARTE, E. GOMEZ-SANZ, M. ZARAZAGA u. C. TORRES (2011b):
Dynamic of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and ST1 after mupirocin treatment in a family in close contact with pigs.
Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 34, 1-7
- LYON, B. R. u. R. SKURRAY (1987):
Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis.
Microbiol. Rev. 51, 88-134
- MANIAN F.A. (2003)
Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts
Clin. Infect. Dis. 36: e26-28
- MEEMKEN, D., C. CUNY, W. WITTE, U. EICHLER, R. STAUDT u. T. BLAHA (2008):
Occurrence of MRSA in pigs and in humans involved in pig production-preliminary results of a study in the northwest of Germany
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 115, 132-139
- MEEMKEN D., u. T. BLAHA (2009)
Untersuchungen zum Vorkommen von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei Haus- und Wildschweinen
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 116: 297-301
- MEEMKEN, D., T. BLAHA, R. TEGELER, B.A. TENHAGEN, B.GUERRA, J.A. HAMMERL, A. KAESBOHRER, B. APPEL u. A. FETSCH (2010):
Livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LaMRSA) isolated from lesions of pigs at necropsy in northwest Germany between 2004 and 2007.
Zoo. Pub. Health. 57, 143-148
- MELLMANN, A., T. WENIGER, C. BERSSENBRUGGE, U. KECKEVOET, A. W. FRIEDRICH, D. HARMSEN u. H. GRUNDMANN (2008):
Characterization of clonal relatedness among the natural population of *Staphylococcus aureus* strains by using *spa* sequence typing and the BURP (based upon repeat patterns) algorithm.
J. Clin. Microbiol. 46, 2805-2808
- MILHEIRICO, C., D. C. OLIVEIRA u. H. DE LENCASTRE (2007):

Update to the multiplex PCR strategy for assignment of *mec* element types in *Staphylococcus aureus*.

Antimicrob. Agents. Chemother. 51, 3374-3377

MILLER, M., C. CESPEDES, P. VAVAGIAKIS, R. S. KLEIN u. F. D. LOWY (2003):
Staphylococcus aureus colonization in a community sample of HIV-infected and HIV-uninfected drug users.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 22, 463-469

MILLER K., DUNSMORE C.J., FISHWICK C.W.G., CHOPRA I. (2008):
Linezolid and Tiamulin Cross-Resistance in *Staphylococcus aureus* Mediated by Point Mutations in the Peptidyl Transferase Center.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5, 1737 – 1742

MONGKOLRATTANOTHAI, K., S. BOYLE, M. D. KAHANA u. R. S. DAUM (2003):
Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates.

Clin. Infect. Dis. 37, 1050-1058

MORAN, G. J., A. KRISHNADASAN, R. J. GORWITZ, G. E. FOSHEIM, L. K. MCDUGAL, R. B. CAREY u. D. A. TALAN (2006):

Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department

N. Engl. J. Med. 355, 666-674

MORGAN, M. (2008):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?

J. Antimicrobiol. Chemther. 62, 1181-1187

MOODLEY, A., F. LATRONICO u. L.GUARDABASSI (2010):

Experimental colonization of pigs with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): insights into the colonization and transmission of livestock-associated MRSA.

Epidemiol. Infect. 12, 1-7

MÜLLER W., u. P. WIESER (1987)

Dust and microbial emissions from animal production

in: STRAUCH D. (Hrsg.): Animal production and environmental health

Elsevier Sci Pub, Amsterdam, Oxford: 47-89

MULDERS, M.N., A.P. HAENEN, P.L. GEENEN, P.C. VESSEUR, E.S. POLDERVAART, T. BOSCH, X.W. HUIJSDENS, P.D. HENGEVELD, W.D. DAM-DEISZ, E.A. GRAAT, D. MEVIUS, A. VOSS u. A.W. VAN DE GIESSEN (2010):

Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in The Netherlands.

Epidemiol. Infect. 138, 743-755

NAIMI T.S., K.H. LEDELL u. K. COMO-SABETTI (2003):

Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.

J. Am. Med. Ass. 290, 2976-2984

NATHAUS, R., T. BLAHA, R. TEGELER, D. MEEMKEN (2010):
Intra-Herdenprävalenz und Kolonisationsdynamik von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* in zwei Schweinezuchtbeständen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 123, 221-228

NEELY, A. N. u. M. P. MALEY (2000):
Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic.
J. Clin. Microbiol. 38, 724-726

NEMATI M., K. HERMANS, U. LIPINSKA, O. DENIS, A. DEPLANO, M. STUELENS, L.A. DEVRIESE, F. PASMANS und F. HAESEBROUCK (2008):
Antimicrobial Resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST 398
Antimicrob. Agents Chemother. 52, 3817-3819

NG, E. Y., M. TRUCKSIS u. D. C. HOOPER (1994):
Quinolone resistance mediated by *norA*: physiologic characterization and relationship to flqB, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome.
Antimicrob. Agents Chemother. 38, 1345-1355

NICKERSON, S. C. (2009):
Control of heifer mastitis: antimicrobial treatment-an overview.
Vet. Microbiol. 134, 128-135

OJO, MO. (1972):
Bacteriophage types and antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* isolated from swabs of noses and skins of dogs.
Vet. Record, 91, 152-153

OLIVEIRA, D. C., I. CRISOSTOMO, I. SANTOS-SANCHES, P. MAJOR, C. R. ALVES, M. AIRES-DE-SOUSA, M. K. THEGE u. H. DE LENCASTRE (2001):
Comparison of DNA sequencing of the protein A gene polymorphic region with other molecular typing techniques for typing two epidemiologically diverse collections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
J. Clin. Microbiol. 39, 574-580

OLIVEIRA, D. C., u. H. DE LENCASTRE (2002):
Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
Antimicrob. Agents Chemother. 46, 2155-2161

O'MAHONY R., Y. ABBOTT, F.C. LEONARD, B.K. MARKEY, P.J. QUINN, P.J. POLLOCK, S. FANNING u. A.S. ROSSNEY (2005):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland
Vet. Microbiol. 109, 285-296

OTTER, J. A. u. G. L. FRENCH (2010):
Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe.
Lancet. Infect. Dis. 10, 227-239

PERSOONS D., S. VAN HOOREBEKE, K. HERMANS, P. BUTAYE, A. DE KRUIF, F. HAESBROUCK u. J. DEWULF (2009):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry
Emerg. Infect. Dis. 15, 452-453

PINHO, M. G., S. R. FILIPE, H. DE LENCASTRE u. A. TOMASZ (2001):
Complementation of the essential peptidoglycan transpeptidase function of penicillin-binding protein 2 (PBP2) by the drug resistance protein PBP2A in *S. aureus*
J. Bacteriol. 183, 6525-6531

POULSEN, A. B., R. SKOV u. L. V. PALLESEN (2003):
Detection of methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci and in staphylococci directly from simulated blood cultures using the EVIGENE MRSA Detection Kit.
J. Antimicrob. Chemother. 51, 419-421

PULZ M. (2009):
Maßnahmen zur Begrenzung der MRSA-Ausbreitung
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 116, 301-306

QUINN P.J., B.K. MARKEY, M.E. CARTER, W.J. DANNELLY u. F.C. LEONARD (2002):
Section II Pathogenic Bacteria: *Staphylococcus* species
in: QUINN, P.J., B.K. MARKEY, M.E. CARTER, W.J. DANNELLY u. F.C. LEONARD (Hrsg.)
Veterinary Microbiology and Microbial Disease,
Blackwell Science:43-48

RASSCHAERT, G., W. VANDERHAEGHEN, I. DEWAELE, N. JANEZ, X. HUIJSDENS, P. BUTAYE u. M. HEYNDRICKX (2009):
Comparison of fingerprinting methods for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 398.
J. Clin. Microbiol. 47, 3313-3322

ROBERT-KOCH-INSTITUT (2009)
Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte
Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA
http://www.rki.de/clin_178/nn_504504/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter_Ratgeber_Mbl_Staphylokokken_MRSA.html

ROSEC, J. P., J. P. GUIRAUD, C. DALET u. N. RICHARD (1997):
Enterotoxin production by staphylococci isolated from foods in France.
Int. J. Food Microbiol. 35, 213-221

RUPPITSCH, W., A. INDRA, A. STOGER, B. MAYER, S. STADLBAUER, G. WEWALKA u. F. ALLERBERGER (2006):
Classifying spa types in complexes improves interpretation of typing results for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
J. Clin. Microbiol. 44, 2442-2448

SALMENLINNA, S., O. LYYTIKAINEN, A. VAINIO, A. L. MYLLYNIEMI, S. RAULO, M. KANERVA, M. RANTALA, K. THOMSON, J. SEPPANEN u. J. VUOPIO (2010):

Human cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398, Finland.
Emerg. Infect. Dis. 16, 1626-1629

SERGIO, D., T. KOH, L.-Y. HSU, B. OGDEN, A. GOH, P. CHOW (2007):
Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs used for research.
J. Med. Microbiol. 8, 1107 – 1109

SCHÄFER M. (1998):
Glykopeptid Antibiotika: Kristallisation, Datensammlung und Strukturbestimmung.
MPIbpc News, Nr. 10

SCHIJJFELEN, M.J., C. H. EDWIN BOEL, J. A. G. VAN STRIJP u. A. D. C. FLUIT
(2010):
Whole genome analysis of a livestock-associated methicillin-resistant
Staphylococcus aureus ST398 isolate from a case of human endocarditis.
BMC Genomics. 11, 376

SCHULZ J., A. FRIESE, D. MEEMKEN, U. RÖSLER, T. BLAHA u. J. HARTUNG
(2010)
Efficiency of different sampling locations and methods to detect MRSA on pigs and
their housing environments

in: Proceedings of the 21st IPVS Congress, Vancouver, Canada, p 123

SCHWARZ, S., K. KADLEC, u. B. STROMMENGER (2008):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius*
detected in the BfT-GermVet monitoring pro-gramme 2004-2006 in Germany.
J. Antimicrob. Chemother. 61, 282-285

SCOTT G.M., R. THOMSON, J. MALONE-LEE u. G.L. RIDGEWAY (1988)
Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of
Staphylococcus aureus infection in humans?
J. Hosp. Infect. 12: 29-34

SELBITZ H.-J. (2007):
Bakterielle Krankheiten der Tiere
in: ROLLE, M. u. A. MAYR (Hrsg.)
Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre
8.Auflage Enke Verlag, Stuttgart

SHOPSIN, B., M. GOMEZ, S. O. MONTGOMERY, D. H. SMITH, M. WADDINGTON,
D. E. DODGE, D. A. BOST, M. RIEHMAN, S. NAIDICH u. B. N. KREISWIRTH
(1999):
Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of
Staphylococcus aureus strains.
J. Clin. Microbiol. 37, 3556-3563

SHURLAND, S., M. ZHAN u. D. D. BRADHAM (2007):
Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant
and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.
Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 28, 273-279

SIEVERT, D. M., J. T. RUDRIK, J. B. PATEL, L. C. MCDONALD, M. J. WILKINS u. J.
C. HAGEMAN (2008):

Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006.
Clin. Infect. Dis. 46, 668-674

SOARES MAGALHAES, R. J., A. LOEFFLER, J. LINDSAY, M. RICH, L. ROBERTS,
H. SMITH, D. H. LLOYD u. D. U. PFEIFFER (2010):

Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs
and cats: a case-control study.
Vet. Res. 41, 55

SPRINGER, B., U. ORENDI, P. MUCH, G. HÖGER, W. RUPPITSCH, K.
KRZIWANEK, S. METZ-GERCEK u. H. MITTERMAYER (2009):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new zoonotic agent?
Wien. Klin. Wochenschr. 121, 86–90

SMITH T.C., M.J. MALE, A.L. HARPER, J.S. KROEGER, G.P. TINKLER, E.D.
MORITZ, A.W. CAPUANO, L.A. HERWALDT u. D.J. DIEKEMA (2009):

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in
Midwestern U.S. swine and swine workers.

PLoS. ONE. 4, 4258
(DOI:10.1371/journal.pone.0004258)

SMITH, T.C. u. N. PEARSON (2010):
The Emergence of *Staphylococcus aureus* ST398
Vector. Borne Zoonotic. Dis. 11, 327-339

SORIANO, A., J. A. MARTINEZ, J. MENSA, F. MARCO, M. ALMELA, A. MORENO-
MARTINEZ, F. SANCHEZ, I. MUNOZ, M. T. JIMENEZ DE ANTA u. E. SORIANO
(2000):

Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus
aureus* bacteremia.

Clin. Infect. Dis. 30, 368-373

STRANDBERG, K. L., J. H. ROTSCHAFER, S. M. VETTER, R. A. BUONPANE, D.
M. KRANZ u. P. M. SCHLIEVERT (2010):

Staphylococcal superantigens cause lethal pulmonary disease in rabbits.

J. Infect. Dis. 202, 1690-1697

STROMMINGER B., C. KEHRENBURG, C. KETTLITZ, C. CUNY, J. VERSPOHL,
W. WITTE u. S. SCHWARZ (2006)

Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
strains from pet animals and their relationship to human isolates

J. Antimicrob. Chemother. 57: 461-465

TAYLOR, D.(2006):
Miscellaneous Bacterial infections
in: STRAW, B.E. (Hrsg.) Diseases of swine.
Blackwell Pub., 817-846

TAKAI H., S. PEDERSEN, J.O. JOHNSON, J.H. METZ, P.W. GROOT KOERKAMP,
G.H. UENK, V.R. PHILLIPS, M.R. HOLDEN, R.W. SNEATH, J.L. SHORT, R.P.
WHITE, J. HARTUNG, J. SEEDORF, M. SCHRÖDER, K.-H. LINKERT u. C.M.
WATHES (1998)

Concentrations and emissions of airborne dust in livestock buildings in Northern Europe
 J. Agri. Engineer. Res. 70: 59-77

TENHAGEN, B. A., G. KOSTER, J. WALLMANN (2006):
 Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany.
 J. Dairy. Sci. 89, 2542-2551.

TENHAGEN, B.-A., A. FETSCH, J. BRÄUNING u. A. KÄSBOHRER (2008)
 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) von Nutztieren - Abschätzung der Gefährdung des Menschen.
 Dtsch.Tierärztebl. 9, 1179-1184

TENHAGEN, B. A., A. FETSCH, B. STUHRENBERG, G. SCHLEUTER, B. GUERRA, J. A. HAMMERL, S. HERTWIG, J. KOWALL, U. KAMPE, A. SCHROETER, J. BRAUNIG, A. KASBOHRER u. B. APPEL (2009):
 Prevalence of MRSA types in slaughter pigs in different German abattoirs.
 Vet. Rec. 165, 589-593

TENOVER, F. C., R. D. ARBEIT, R. V. GOERING, P. A. MICKELSEN, B. E. MURRAY, D. H. PERSING u. B. SWAMINATHAN (1995):
 Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel-electrophoresis - criteria for bacterial strain typing.
 J. Clin. Microbiol. 33, 2233-2239

TENOVER F.C. u. R.V. GOERING (2009):
 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: origin and epidemiology.
 J. Antimicrob. Chemother. 64, 441-446

TIEMERSMA, E. W., S. L. BRONZWAER, O. LYYTIKAINEN, J. E. DEGENER, P. SCHRIJNEMAKERS, N. BRUINSMA, J. MONEN, W. WITTE u. H. GRUNDMAN (2004):
 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002.
 Emerg Infect Dis 10, 1627-1634

TOMLIN, J. (1999):
 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs.
 Vet. Record. 144, 60-64

TRISTAN, A., M. BES, H. MEUGNIER, G. LINA, B. BOZDOGAN, P. COURVALIN, M. E. REVERDY, M. C. ENRIGHT, F. VANDENESCH u. J. ETIENNE (2007):
 Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006.
 Emerg. Infect. Dis. 13, 594-600

UDO, E. E., J. W. PEARMAN u. W. B. GRUBB (1993):
 Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia.
 J. Hosp. Infect. 25, 97-108

- VAN CLEEF, B. A., H. GRAVELAND, A. P. HAENEN, A. W. VAN DE GIESSEN, D. HEEDERIK, J. A. WAGENAAR u. J. A. KLUYTMANS (2011): Persistence of livestock-associated MRSA after short term occupational exposure to pigs and veal calves. *J. Clin. Microbiol.* 49, 1030-1033
- VAN DE GIESSEN A.W., M.G. VAN SAUTEN-VERHEUVEL, P.D. HENGEVELD, T. BOSCH, E.M. BROENS u. C.B. REUKSEN (2009) Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats living on pig farms *Prev. Vet. Med.* 91: 270-273
- VAN DEN BROEK I.V., B.A. VAN CLEEF, A. HAENEN, E.M. BROENS, P.J. VAN DER WOLF, M.J. VAN DEN BROEK, X.W. HUIJSDENS, J.A. KLUYTMANS, A.W. VAN DE GIESSEN u. E.W. TIEMERSMA (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms *Epidemiol. Infect.* 137: 700-708
- VANDENESCH, F., T. NAIMI, M.C. ENRIGHT, G. LNA, G.R. NIMMO u. H. HEFFERMAN (2003): Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 978–984
- VANDERHAEGHEN, W., K. HERMANS, F. HAESBROUCK u. P. BUTAYE (2010): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. *Epidemiol. Infect.* 138, 606-625
- VAN DUIJKEREN E., M.J. WOLFHAGEN, M.E. HECK u. W.J. WANNET (2005) Transmission of panton-valentine leucocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog *J. Clin. Microbiol.* 43: 6209-6211
- VAN DUIJKEREN, E., M. D. JANSEN, S. C. FLEMMING, H. DE NEELING, J. A. WAGENAAR, A. H. SCHOORMANS, A. VAN NES u. A. C. FLUIT (2007): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs with exudative epidermitis. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1408-1410
- VAN DUIJKEREN, E., R. IKAWATY, M. J. BROEKHUIZEN-STINS, M. D. JANSEN, E. C. SPALBURG, A. J. DE NEELING, J. G. ALLAART, A. VAN NES, J. A. WAGENAAR u. A. C. FLUIT (2008): Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet. Microbiol.* 126, 383-389
- VAN DUIJKEREN, E., M. MOLEMAN, M. M. SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, J. MULTEM, A. TROELSTRA, A. C. FLUIT, W. J. VAN WAMEL, D. J. HOUWERS, A. J. DE NEELING u. J. A. WAGENAAR (2010): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Vet. Microbiol.* 141, 96-102

VAN LOO I., X. HUIJSDENS, E. TIEMERSMA u. A. DE NEELING (2007):
Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans
Emerg Infect Dis 13, 1834-1839

VAUTOR E., G. ABADIE, J.-M. GUIBERT, C. HUARD u. M. PÉPIN (2003)
Genotyping of *Staphylococcus aureus* isolated from various sites on farms
with dairy sheeps using pulsed-field gel electrophoresis
Vet. Microbiol. 96: 69-79

VICCA, J., W. VANDERHAEGEHEN, T. CERPENTIER u. P. BUTAYE (2008):
Prevalence at herd-level of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in milk
samples of dairy herds
in: T. J. LAM (Hrsg.): Mastitis control from science to practice
1. Aufl. Wageningen Academic Press, Wageningen: 71-75

VON EIFF C., K. BECKER, K. MACHKA, H. STAMMER u. G. PETERS (2001)
Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia
N. Engl. J. Med. 344: 11-16

VOSS A., F. LOEFFEN, J. BAKKER, C. KLAASSEN u. M. WULF (2005):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming
Emerg. Infect. Dis. 11, 1965-1966

WAGENAAR, J. A., H. YUE, J. PRITCHARD, M. BROEKHUIZEN-STINS, X.
HUIJSDENS, D. J. MEVIUS, T. BOSCH u. E. VAN DUIJKEREN (2009):
Unexpected sequence types in livestock associated methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA): MRSA ST9 and a single locus variant of ST9 in pig
farming in China.
Vet. Microbiol. 139, 405-409

WALLMANN, J.(2006):
Monitoring of antimicrobial resistance in pathogenic bacteria from livestock animals.
Int. J. Med. Microbiol. 296, 81-86
WALTHER B. (2007):
Molekulare Epidemiologie Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) in der
Veterinärmedizin.
FU Berlin, Diss. Nr. 3107

WALTHER B., L.H. WIELER, A.W. FRIEDRICH, A-M. HANNSEN, B. KOHN, L.
BRUNNBERG u. A. LÜBKE-BECKER (2008):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from small and exotic animals at
a university hospital during routine microbiological examinations
Vet. Microbiol. 127, 171-178

WATHES C.M. (1994)
Air and surface hygiene
in: C.M. WATHES, u. D.R. CHARLES (Hrsg.): Livestock housing
CAB International, Wallingford: 123-148

WERTHEIM, H. F., D. C. MELLES, M. C. VOS, W. VAN LEEUWEN, A. VAN
BELKUM, H. A. VERBRUGH u. J. L. NOUWEN (2005):

The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections.
Lancet. Infect. Dis. 5, 751-762

WEESE J.S., M. ARCHAMBAULT, B.M. WILLEY, P. HEARN, B.N. KREISWIRTH, B. SAID-SALIM, A. MCGEER, Y. LIKHOSHVAY, J.F. PRESCOTT u. D.E. LOW (2005):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002.
Emerg. Infect. Dis. 11, 430-435

WEESE J.S., H. DICK, B.M. WILLEY, A. MCGEER, B.N. KREISWIRTH u. B. INNIS (2006):
Suspected transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household.
Vet. Microbiol. 115, 148-155

WIEDEMANN B., HEISIG P. (1999):
Bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin).
Chemotherapie Journal, 3, 99 – 107

WIELER L.H. (2008)
MRSA – Ein Problem keineswegs nur der Humanmedizin!
Dtsch. Tierärztebl. 7: 900-903

WITTE, W., B. STROMMENDER u. C. STANEK (2007):
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central
Emerg. Infect. Dis. 13, 255-258.

WULF, M. u. A. VOSS (2008):
MRSA in livestock animals - an epidemic waiting to happen?
Clin. Microbiol. Infect. 14, 519-521

WULF, M. W. H., M. SÖRUM, A. VAN NES (2007):
Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study.
Clin. Microbiol. Infect. 14, 29-34.

WULF, M. W., A. MARKESTEIN, F. T. VAN DER LINDEN (2008):
First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital
Euro. Surveill 13, 8051

WYLLIE, D. H., D. W. CROOK, u T. E. PETO (2006)
Mortality after *Staphylococcus aureus* bac-teraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study.
BMJ 333, 281.

ZHANG, K. J.A. MC CLURE, S. ELSAYED, T. LOUIE u. J.M. CONLY (2005):
Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
J. Clin. Microbiol. 43, 5026-5033

ZWAMBAG A., FRIENDSHIP R., WEESE S., ROSENDAL T. (2009):

A longitudinal study of MRSA colonisation: Where and when do pigs become infected?
Proceedings zum 40.
Jahrestreffen der American Association of Swine Veterinarians: S. 77-79

<http://www.rivm.nl/earss/database/>
http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf
www.eburst.mlst.net

www.hl-agrar.de
www.mlst.net
www.spaserver.ridom.de
www.seqnet.org

Entscheidung 2008/55/EG

Entscheidung der Kommission vom 20. Dezember 2007 über eine Finanzhilfe der Gemeinschaft für eine Erhebung in den Mitgliedstaaten über die Prävalenz von *Salmonella* spp. und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* in Zuchtschweinebeständen (2008/55/EG)

Amtsblatt der Europäischen Union vom 17.1.2008: L14/10-L14/25