

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri



MRSA redegørelse

11. juni 2012

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	3
2. Kort status for MRSA problematikken	3
3. Samarbejde om MRSA	4
3.1 'One Health' princippet	4
4. Hvad er MRSA?.....	5
5. Regler og retningslinjer.....	5
6. Kontrol og undersøgelser	5
6.1 Gennemførte undersøgelser	5
6.2 Muligheder for fremtidige kontrolforanstaltninger.....	6
7. Forskning i gang.....	7
7.1 Nyeste viden tyder på stigende human spredning.....	7
7.2 Spredning af MRSA mellem besætninger	7
7.3 Spredning af MRSA indenfor besætninger	8
7.4 Selektion af MRSA – brug af antibiotika i besætninger	8
7.5 Andre kilder til introduktion af MRSA i besætninger	9
8. Behovet for ny indsats – forskning	9
8.1 MRSA udfordringer	9
8.2 Risikorangering	9
8.3 Initiativer fra branchen.....	10
9. Videre proces – anbefalinger om nye initiativer	10

1. Indledning

Denne redegørelse beskriver problemstillingerne omkring Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* CC398 (MRSA CC398). Redegørelsen giver endvidere et overblik over igangværende forskning og behovet for yderligere viden med henblik på at kunne iværksætte fremadrettede tiltag og initiativer, der er egnede til at imødegå problemstillingerne.

Som udgangspunkt bør initiativerne følge "One Health" tankegangen med et nøje og tæt samarbejde mellem det veterinære og det humane område. I nærværende redegørelse er det humane område dog ikke specifikt inkluderet.

Redegørelsen er udarbejdet med bidrag fra Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet.

2. Kort status for MRSA problematikken

Indtil for få år siden blev Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) udelukkende anset som et problem på hospitaler. Fund af en speciel type af MRSA (CC398) hos dyr og mennesker, først i Nederlandene og senere verden over, har dog vist, at problemet ikke længere begrænser sig til hospitaler.

Forskning i Danmark og mange andre lande har vist, at MRSA CC398 specielt er udbredt i svineproduktionen i mange lande. Der har derfor gennem de senere år været et stort fokus på MRSA fra svinebesætninger og deres betydning for human sygdom. Mennesker kan nemlig blive koloniseret (bærere af) MRSA via kontakt med svin med MRSA CC398.

Registrerede humane tilfælde af MRSA CC398 er fra 2009-2011 steget fra ca. 40 til 164 pr år. Et ukendt antal svinebesætninger i Danmark er bærere af MRSA, og human kolonisering med MRSA CC398 antages at stamme fra svinebesætninger med MRSA. Der ses samtidig flere MRSA tilfælde af human oprindelse.

På det veterinære område er følgende initiativer allerede sat i værk for at reducere antibiotikaforbruget i svinebesætninger og skaffe mere viden for korrekt håndtering af MRSA CC398:

- Undersøgelse af om "gult-kort-ordningen", som har ført til en reduktion i antibiotikaforbruget, også kan medvirke til at belyse risikoen for udvikling af MRSA i besætninger.
- Et 3-årigt forskningsprojekt på Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet, skal afdække faktorer af betydning for forekomst og udbredelse af MRSA i svineproduktionen og for smitte fra svin til mennesker. Projektet forventes afsluttet ved udgangen af 2012.
- Et nyligt afsluttet projekt, som Fødevarestyrelsen og DTU Fødevareinstituttet har gennemført i fællesskab, skal nu danne grundlag for at afklare dels en velegnet metode til at undersøge et større antal dyr for at påvise MRSA og dels til at afklare, om besætninger kan erklæres frie for MRSA CC398.
- Hygiejne og biosikkerhedsforanstaltninger for at minimere spredning af MRSA i svinebesætningen, mellem besætninger og fra besætning til husstande og mennesker generelt.

3. Samarbejde om MRSA

Kort tid efter de danske forskere og myndigheder blev opmærksomme på MRSA CC398 i 2006, blev der etableret et samarbejde mellem sundhedsmyndighederne og fødevaremyndighederne, som mandede ud i, at der samme år blev nedsat en koordinationsgruppe for MRSA af animalsk oprindelse med deltagelse fra Fødevarestyrelsen, Sundhedsstyrelsen, DTU Fødevareinstituttet, Statens Serum Institut og Arbejdstilsynet. Sundhedsstyrelsen varetager formandskabet.

En projektgruppe bestående af eksperter fra Statens Serum Institut og DTU Fødevareinstituttet arbejder som undergruppe af koordinationsgruppen med de mere videnskabelige aspekter af MRSA CC398.

I 2010 nedsatte regeringen et nationalt antibiotikaråd under ledelse af Sundhedsstyrelsen. Antibiotikarådet har til formål at medvirke til at fremme hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika i Danmark, herunder sikre, at antibiotika fortsat kan anvendes til at behandle infektioner. MRSA er ét af fokusområderne.

Landbrug og Fødevarer nedsatte for ca. fem år siden en følgegruppe for at holde sig ajour med udviklingen på området og for at få gode råd til håndtering af MRSA-problematikken. I gruppen deltager eksperter fra myndigheder og forskningsinstitutioner på både det veterinære og det humane område.

Nærværende redegørelse

I forbindelse med denne redegørelse har Fødevarestyrelsen bedt DTU Fødevareinstituttet om en vurdering af betydningen af udbredelsen af MRSA CC398 fra svinebesætninger til mennesker. Vurderingen skal indgå i Fødevarestyrelsens forslag til fremadrettede initiativer i svinebesætninger. DTU er således blevet bedt om at inkludere en risikorangering i form af en prioritering af MRSA i relation til andre svinebesætningsrelaterede problemstillinger som bl.a. salmonella og ESBL, samt en vurdering og gerne rangering af både positive og negative effekter af fremadrettede initiativer i besætninger på kort og lang sigt. DTU har endnu ikke haft mulighed for at udarbejde en risikorangering, som ideelt set bør udarbejdes i et samarbejde mellem det veterinære og humane område.

På baggrund af tilgængelig viden om MRSA CC398 blev DTU ligeledes anmodet om en status på den aktuelle viden, hvor både DTU's egen erhvervede viden samt øvrig publiceret relevant forskning ønskes inddraget.

3.1 'One Health' princippet

'One Health' princippet hænger sammen med den danske "jord til bord" tankegang.

'One Health' princippet bygger på den stærke tilknytning mellem dyr, mennesker og miljø, hvor primærproduktion, fødevarer og miljø kobles i et tværgående samarbejde mellem myndigheder, forskning, erhverv og forbrugere. Det gælder alle områder, herunder også antibiotikaforbrug og antibiotikaresistens.

Tankegangen bag 'One Health' er meget relevant i forhold til MRSA, da MRSA primært anses for et humant sundhedsmæssigt problem, men med tilknytning til dyr, fordi de kan bære MRSA bakterier og videregive bakterierne til mennesker.

4. Hvad er MRSA?

MRSA (Methicillin Resistent Staphylococcus Aureus) er stafylokokker, der er resistente (modstandsdygtige) over for almindelig penicillin. Ved behandling af mennesker med MRSA skal der derfor bruges bredspektrede antibiotika, hvis infektionen skal behandles. Dette er stærkt fordyrende for sundhedssektoren, da det samtidig ved hospitalsindlæggelse kan være nødvendigt at isolere patienterne for at undgå overførsel af MRSA til andre indlagte patienter.

Stafylokokker er bakterier, der findes udbredt hos mennesker, nogle dyr og i vores omgivelser. Stafylokokker findes på slimhinder, og cirka halvdelen af alle mennesker har stafylokokker i næsen eller på huden enten i perioder eller hele tiden. Stafylokokker giver oftest ikke anledning til sygdom hos mennesker, men kan medføre alvorlige og livstruende infektioner. Overførsel sker ved kontakt med mennesker eller dyr, der har stafylokokker eller via genstande som fx dørhåndtag forurenet med stafylokokker. Ofte overføres MRSA via hænderne. Derfor er hygiejne af afgørende betydning for at undgå overførsel af stafylokokker mellem mennesker, mellem dyr samt mellem mennesker og dyr.

Bakterien giver ikke anledning til sygdom hos svinene selv, og der er intet, der tyder på, at MRSA-bakterier kan smitte til mennesker gennem fødevarer, som fx via kød fra svin med MRSA.

5. Regler og retningslinjer

Sundhedsstyrelsen har en særskilt vejledning om MRSA CC398. Vejledningen dækker det humane område. Vejledningen indeholder bl.a. retningslinjer, for hvordan besætningsejeren skal forholde sig, hvis han eller nogen i hans husstand får MRSA CC398 og ved besøg i en MRSA smittet besætning. Vejledningen er i øjeblikket under revision.

Der findes ikke i regi af Fødevarestyrelsen en særlig vejledning for det veterinære område, ud over de almindelige smittebeskyttelsesmæssige hygiejneanbefalinger. Derimod har Fødevarestyrelsen for 2 år siden indført krav om smittebeskyttelseplan for store svinebesætninger, og disse planer relaterer sig til indførsel af smitte til besætningen, men ikke tiltag, der kan mindske smitte indenfor besætningen.

Landbrug og Fødevarer har en vejledning om MRSA CC398 i svinebesætninger. Vejledningen indeholder de væsentligste oplysninger om MRSA og de nødvendige forholdsregler for at minimere risikoen for at sprede MRSA smitten, herunder besætningsejers oplysningspligt over for ansatte og aftagere af dyr.

Initiativer omkring øget hygiejne og opstramning af eksisterende hygiejneretningslinjer har indledningsvist været diskuteret med Landbrug og Fødevarer, og dette arbejde vil fortsætte.

6. Kontrol og undersøgelser

6.1 Gennemførte undersøgelser

Der er ikke iværksat kontrolforanstaltninger for MRSA i Danmark. Siden 2008 har der dog været gennemført forskellige kortlægningsundersøgelser. Den første var en EU baselineundersøgelse i 2008, hvor forekomsten af MRSA i avl- og opformeringsbesætninger og i sobesætninger i samtlige

medlemslande blev undersøgt. I Danmark blev der fundet MRSA i 3,5 % af de undersøgte sobesætninger, og ingen MRSA i avl- og opformeringsbesætningerne.

Siden 2009 har Fødevarestyrelsen gennemført flere undersøgelser for at få et indtryk af udbredelsen af MRSA i slagtesvinebesætninger og i de slagtesvin, der slagtes på slagterierne. Disse undersøgelser er udført i samarbejde med DTU.

Forekomsten af MRSA er blevet undersøgt ved stikprøver i slagtesvinebesætninger i 2010 og 2011 og har ligget på ca. 16 % begge år. Der er således ikke set nogen stigning på besætningsniveau i løbet af de år, hvor Fødevarestyrelsen har undersøgt besætninger.

I 2009 og i 2011 er slagtesvin undersøgt for MRSA på slagterier. Tallene fra 2011 er ikke endelig opgjort, men foreløbige tal tyder på, at der er sket en betydelig stigning. Da prøverne er taget på slagterier, hvor slagtesvinene bringes sammen fra mange besætninger, kan denne stigning enten relateres til en reel stigning af MRSA forekomsten indenfor besætninger eller overførsel af MRSA mellem dyrene under transporten til slagterierne eller ved ophold i slagteriets stald inden slagting. En kombination er også en mulig forklaring. Der foreligger imidlertid ingen undersøgelser af mængden af MRSA positive dyr indenfor de MRSA positive besætninger i Danmark.

I efteråret 2011 gennemførte Fødevarestyrelsen i samarbejde med DTU et projekt i 47 besætninger for at finde en egnet metode til screening af mange besætninger. I projektets konklusion foreslås en metode, men denne bør stadig evalueres nærmere for følsomhed og specificitet, før det kan blive aktuelt at tage den i brug.

6.2 Muligheder for fremtidige kontrolforanstaltninger

Fødevarestyrelsen vurderer på baggrund af DTU's gennemgang af eksisterende viden på det veterinære område, at der er behov for yderligere forskningsbaseret viden, før der reelt kan være tale om at iværksætte kontrolforanstaltninger med dokumenteret virkning. Det er nemlig af afgørende betydning, at der ved indførelse af kontroltiltag er en sikker forskningsbaseret viden, der kan dokumentere, hvilke tiltag, der måtte have effekt - og i givet fald, hvilken effekt, der kan forventes i relation til omkostningerne ved kontroltiltagene.

Ud fra DTU's gennemgang af viden vurderer Fødevarestyrelsen, at kontrolmæssige tiltag på længere sigt kan komme på tale for en eller flere af følgende indsatsområder:

- Minimering af overførsel af MRSA mellem besætninger
- Minimering af overførsel af MRSA indenfor besætninger
- Forhindre overførsel fra MRSA-positive dyr til mennesker

Minimering af overførsel af MRSA mellem besætninger

Ved spredning af dyresygdomme er handel med dyr af afgørende betydning for overførsel af smitstoffer mellem besætninger. Derfor bør det være muligt at minimere eller muligvis forhindre nyintroduktion i MRSA-frie besætninger. Ud fra erfaringer med andre tilsvarende tiltag er det vigtigt, at der kan demonstreres en cost-effektivitet inden igangsættelse. Dette må derfor drøftes både med forskere, der har erfaring og viden med sygdomsbekæmpelse i svinebesætninger, og med svineerhvervet.

Der foreligger dog ikke videnskabelig dokumentation for, at MRSA overførsel kan forhindres udelukkende via MRSA frie handelsmønstre.

Minimering af overførsel af MRSA indenfor besætninger

Sektionering af grise

Der findes solid viden om, hvordan overførsel af smitstoffer kan minimeres indenfor en besætning også ved luftbåren overførsel. En mulighed kunne være såkaldt sektionering, hvor MRSA-negative og MRSA-positive grise holdes adskilt. Det vil indebære, at der samtidig indføres øgede hygiejnekrav ved personalets gang fra sektion til sektion.

Sanering i besætninger

Der er mange erfaringer fra sanering af besætninger for forskellige svinesygdomme, men generelt kan det siges, at den effektive metode er sygdomsspecifik. Der findes ikke erfaringer i, hvordan man kan sanere for MRSA, og derfor kræver dette initiativ mere forskning. Endvidere mangler der viden om overlevelse af MRSA-bakterier i omgivelserne, selvom alle dyr er fjernet fra staldafsnit eller fra hele besætningen.

Forhindre overførsel fra MRSA-positive dyr til mennesker

Den tilgængelige viden viser, at MRSA kan spredes til dyr via mennesker. En indsats her kan bestå i forbedrede hygiejnebaserede tiltag, som fx åndedrætsværn eller hyppig tøjskift med håndvask.

7. Forskning i gang

7.1 Nyeste viden tyder på stigende human spredning

For nyligt blev hele MRSA CC398-bakteriens arvmasse kortlagt. På baggrund heraf har forskere fra bl.a. SSI og DTU konkluderet, at bakterien sandsynligvis oprinder fra en antibiotikafølsom human bakteriestamme. Herfra har bakterien sandsynligvis spredt sig til svin, hvor den har udviklet resistens over for antibiotika af typen tetracyclin og dernæst methicillin.

Den resistente MRSA CC398 tilpassede sig svin og blev dårlig til at sprede sig mellem mennesker, men er tilsyneladende nu ved at tilpasse sig til mennesker igen. Det kan betyde, at bakterien lettere kan spredes fra menneske til menneske, og dermed kan forventes en øget spredning i samfundet. Teorien om menneske-til-menneske spredningen er dog ikke blevet eftervist. Det er Fødevarestyrelsens vurdering, at teorien kan være medvirkende til en øget opmærksomhed omkring forekomsten af bakterien i svinebesætninger.

7.2 Spredning af MRSA mellem besætninger

Fødevarestyrelsen vurderer, at de primære smitteveje for MRSA er handel med dyr, transport af levende dyr og via personer med kontakt til smittede besætninger.

Erfaringer fra Nederlandene viser, at MRSA i ikke-rengjorte køretøjer samt opblanding af grise fra forskellige besætninger kan være kilde til spredning af MRSA.

Da stafylokokker let overføres mellem mennesker, kan personer (håndværkere, dyrlæger m.v.) også være en væsentlig kilde til overførsel af MRSA mellem besætninger. Der foreligger dog ikke

dokumentation for, at overførsel af MRSA via personer med kontakt til forskellige svinebesætninger er en kilde til spredning af MRSA.

7.3 Spredning af MRSA indenfor besætninger

Når MRSA først er introduceret i en besætning, ses der både vertikal spredning (fra søer til smågrise) og horisontal spredning (mellem grisene), hvis der ikke indføres sektionering med gode hygiejnebarrierer. Forskning fra Nederlandene har vist, at der generelt er en stigning af MRSA-forekomst i besætninger over tid, og jo højere forekomsten er fra starten, jo hurtigere stiger spredningen i besætningen over tid. Det betyder, at grise bliver hurtigere smittet, hvis de kommer ind i en besætning med høj forekomst af MRSA.

7.4 Selektion af MRSA – brug af antibiotika i besætninger

Forskning fra Holland viser, at højt antibiotikaforbrug er en af de faktorer, som øger MRSA-forekomsten i en besætning, men at der også kan forekomme MRSA i besætninger med intet eller et meget lavt forbrug af antibiotika.

På baggrund af studier på DTU og i Holland, vurderer Fødevarestyrelsen, at såfremt MRSA skal kunne persistere (forblive), opformeres og spredes videre, må der foreligge en eller flere underliggende selektionsfaktorer, som endnu ikke er klarlagt eller dokumenteret. De faktorer, som er blevet fremhævet indtil videre, er anvendelse af specifikke antibiotikatyper (tetracyclin, makrolider, beta-lactamer og cefalosporiner), metaller (zink) samt totalt antibiotikaforbrug i besætningen.

Antibiotikatypernes betydning

DTU oplyser, at alle MRSA og MSSA (som er de ikke methicillin-resistente bakterier) af typen CC398 er resistente overfor tetracyclin. Herudover ser det ud til at zink og cefalosporiner har stor betydning for selektion af MRSA.

Forskning fra Holland har som nævnt ovenfor vist, at der er en sammenhæng mellem et stort forbrug af antibiotika og forekomsten af MRSA. Det skal samtidig nævnes, at de besætninger, som havde et højt forbrug af antibiotika, i relation til det hollandske studie, også havde mange handelskontakter, så det er ikke muligt at afgøre, hvilken betydning de to forhold hver især skal tillægges.

Zink

Mange af de studier, der er lavet om MRSA, tyder på, at brug af zink til svin er en betydende faktor for selektion af MRSA. Det er påvist eksperimentelt, at tilsætning af zinkoxid eller tetracyclin til foderet fører til et forhøjet antal af MRSA-bakterier i grise. Det vides dog ikke, om andre antibiotikatyper eller bestemte forbrugsmønstre virker på samme måde.

Ifølge DTU kan det ikke udelukkes, at fjernelse af zink fra foderet vil understøtte vækst eller overlevelse af salmonella og andre sygdomsfremkaldende bakterier i tarmkanalen. DTU tilføjer dog også, at det vil kræve yderligere undersøgelser for at afklare dette. Zinkbehandling af smågrise i fravænningsperioden reducerer behovet for antibiotika væsentligt. Derfor vil en fjernelse af zink til behandling af smågrise i fravænningsperioden væsentligt øge behovet af antibiotika til svin og dermed yderligere øge selektionen af MRSA.

Der bør foretages en overordnet vurdering af risici for negative konsekvenser for andre problemstillinger i relation til svinebesætninger ved fjernelse af zink.

7.5 Andre kilder til introduktion af MRSA i besætninger

Fødevarestyrelsen vurderer på baggrund af DTU's gennemgang af tilgængelig viden, at følgende andre forhold kan have betydning for MRSA:

- MRSA er fundet i rotter, og de kan være en kilde til spredning. Omfanget kendes ikke.
- MRSA kan findes i støv, luft og omgivelser i besætninger, inkl. fæces.
- Der er ikke indikation på, at foder er en kilde til MRSA.
- Besætningsstørrelsen har betydning. Større besætninger har en større risiko for at blive MRSA-positive. Bl.a. handler de normalt med flere dyr, og dermed er der større risiko for introduktion af MRSA positive dyr og igen større mulighed for persistens af resistens.
- Et Nederlandske studie har påvist betydning af besætningens hygiejnestatus og som tidligere nævnt antibiotikaforbruget.

8. Behovet for ny indsats – forskning

Der er flere udfordringer vedr. MRSA, herunder områder, der bør belyses grundigere, og der er behov for yderligere undersøgelser/forskningsmæssige tiltag. I denne redegørelse er der ikke taget stilling til eventuelt behov for nye forskningsinitiativer på det humane område.

8.1 MRSA udfordringer

På det veterinære område bør følgende områder og spørgsmål belyses grundigere:

- Prioritering af vigtigheden af forskellige svinebesætningsrelaterede zoonotiske problemstillinger, herunder MRSA, ESBL og salmonella.
- Effekten af indførelse af sektionering og øget hygiejne i svinebesætninger med MRSA-positive dyr.
- Undersøgelse af muligheder for sanering af MRSA-positive besætninger ud fra cost-effektive betragtninger samt inddragelse af viden fra sanering af andre svinesygdomme.
- Undersøgelse af tiltag, som skal indføres for at forhindre reintroduktion af MRSA efter sanering, når nye dyr er sat ind i stalden.
- Sammenhæng mellem forekomst af MRSA og andre bakterier (fx salmonella) og andre faktorer (fx zink).

8.2 Risikorangering

Før MRSA initiativer kan iværksættes, er det meget vigtigt, at der laves en prioritering i forhold til betydningen af svinebesætningsrelaterede og andre zoonotiske problemstillinger, heriblandt MRSA, ESBL og salmonella. Det er både vigtigt i forhold til prioritering af ressourcer og for at undgå, at der fokuseres på én zoonotisk problemstilling på bekostning af en anden måske mere tungtvejende problemstilling.

En sådan risikorangering bør ideelt set udarbejdes i et samarbejde mellem det veterinære og humane område.

8.3 Initiativer fra branchen

Landbrug og Fødevarer oplyser, at de løbende har initiativer i gang til håndtering af MRSA-problematikken og i samarbejde med flere aktører, herunder Sundhedsstyrelsen, Statens Seruminstitut, Arbejdstilsynet, DTU Fødevareinstituttet, Københavns Universitet, Fødevarestyrelsen og Dyr lægeforeningen.

Organisationen giver støtte til MRSA forskning, bl.a. om effekten af behandling med antibiotika og om udvikling af nye antibiotika.

Landbrug og Fødevarer peger på en række uafklarede forhold for en effektiv håndtering af MRSA i svinebesætninger:

- Der er behov for at udvikle en screeningsmetode, der er tilstrækkelig sensitiv og specifik til at påvise MRSA i en besætning.
- Det bør afklares, hvor tit en besætning skal MRSA testes for at betegnes som ”negativ”, efter at den er blevet screenet.
- Det bør afklares, om besætningerne reelt kan renses for MRSA smitte.
- Ved sanering af besætninger er det vigtigt, at der kan skaffes MRSA-negative erstatningsgrise til opstart af ny produktion.

9. Videre proces – anbefalinger om nye initiativer

Som det fremgår af ovenstående, er der mange uafklarede spørgsmål og uafdækkede områder vedrørende MRSA og mulighederne for at bekæmpe bakterien, inklusiv en risikorangering af MRSA i forhold til andre zoonotiske problemstillinger.

Det vurderes, at der er behov for en fyldestgørende og vidensbaseret risikovurdering, som bør betragte MRSA ud fra ’One Health’ princippet og inkludere en vurdering og rangering af risici og konsekvenser ved MRSA og andre resistensproblemstillinger betraget ud fra den sygdomsbyrde, de hver især bidrager med.

Sundhedsstyrelsens MRSA koordinationsgruppe har på et møde den 2. maj 2012 tilsluttet sig et ønske om en fyldestgørende og vidensbaseret risikovurdering.

Det er endvidere vigtigt at fastholde de initiativer, som allerede er aftalt.

Herudover vurderer Fødevarestyrelsen, at det kunne være nyttigt at nedsætte en arbejdsgruppe til belysning af, hvilke tiltag, der kan iværksættes til at minimere MRSA-forekomsten i svinebesætninger samt minimere overførslen af MRSA til mennesker fra svin. Denne arbejdsgruppe kunne have Fødevarestyrelsen som formand, og som deltagere forslås DTU-Food, DTU-Vet, KU-Sund og Videncenter for Svineproduktion.