

**Diplomarbeit**

**Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) und  
dessen Auswirkungen auf den Menschen –**

**Eine Literaturrecherche**

eingereicht von

**Philipp Seeber**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Hygiene,**

**Mikrobiologie und Umweltmedizin**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr. Doris Haas

Dr. scient. med. Herbert Galler

Wien, am 16.03.2023

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien, am 16.03.2023

Philipp Seeber eh.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stellen aufgrund der vielfältigen, zum Teil lebensbedrohlichen klinischen Manifestationen und erschwerten Therapie nach wie vor eine globale Bedrohung für das Gesundheitssystem dar. Initial war der Erreger nur in Gesundheitseinrichtungen präsent (HA-MRSA), hat sich aber in den 1990er Jahren in die Gemeinschaft ausgebreitet und auch junge, gesunde Menschen ohne Risikofaktoren (CA-MRSA) waren betroffen. Anfang der 2000er Jahre wurde ein neues Reservoir in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung entdeckt. In Folge wurde dieser Stamm als livestock-associated MRSA (LA-MRSA) bezeichnet. Ziel der Arbeit war es, einen Überblick über die Auswirkungen von LA-MRSA auf den Menschen zu geben mit Fokus auf die Prävalenz, die Übertragung sowie die klinische Belastung.

## Methoden

Es wurde eine Literaturrecherche zum Thema livestock-associated MRSA durchgeführt. Um den aktuellen Wissensstand auf diesem Gebiet darzustellen wurden die Publikationen über PubMed® recherchiert. Das Grundlagenwissen wurde mit medizinischen und mikrobiologischen Fachbüchern sowie mit Empfehlungen und Berichten von regionalen, nationalen und internationalen Gesundheitsbehörden ergänzt.

## Ergebnisse

Der CC398 Stamm ist in Europa als LA-MRSA vorherrschend und kann ein breites Spektrum an Tieren sowie auch den Menschen kolonisieren und infizieren. Die Prävalenz und damit auch das Infektionsrisiko sind regional sehr unterschiedlich und in Gebieten mit hoher Nutztierdichte, insbesondere bei Menschen mit beruflichem Kontakt zu Nutztieren, stark erhöht. Ein beachtlicher Anteil aller LA-MRSA Infektionen ist jedoch nicht auf direkten Nutztierkontakt zurückzuführen. LA-

MRSA kann grundsätzlich die gleichen Infektionen verursachen wie jeder *S. aureus*, das schließt milde, schwere und fatale Verläufe mit ein. Insgesamt macht LA-MRSA jedoch nur einen kleinen Teil aller MRSA-Infektionen aus.

## **Diskussion**

LA-MRSA besitzt ein pathogenes Potential für den Menschen und konnte bereits als Auslöser nosokomialer Infektionen und lebensbedrohlicher Erkrankungen, unter anderem auch bei gesunden Menschen, identifiziert werden. Viele AutorInnen deuten auf die potenzielle Bedrohung durch LA-MRSA für die öffentliche Gesundheit hin, auch wenn die wahre Inzidenz der Infektionen aufgrund oft unvollständiger Datenerhebung und Diagnostik nur schwer abschätzbar ist. Auch wenn der Stamm aktuell noch weniger prävalent ist als andere MRSA, sollte die Epidemiologie von LA-MRSA weiterhin überwacht werden, um eine mögliche weitere Adaptation an den menschlichen Wirt und damit einhergehende steigende klinische Belastung frühzeitig erkennen und geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

# Abstract

## Introduction

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) continues to pose a global threat to the health care system due to its diverse, sometimes life-threatening clinical manifestations and more difficult therapy. Initially, the pathogen was only present in healthcare facilities (HA-MRSA), but in the 1990s it spread into the community and also infected young, healthy people without risk factors (CA-MRSA). In the early 2000s, a new reservoir was discovered in livestock. Subsequently, this strain was named livestock-associated MRSA (LA-MRSA). This work aims to provide an overview of the impact of LA-MRSA on humans with a focus on prevalence, transmission and clinical burden.

## Methods

A literature search was conducted on the topic of livestock-associated MRSA. In order to present the current state of knowledge in this field, the publications were searched via PubMed®. The basic knowledge was supplemented with medical and microbiological reference books as well as recommendations and reports from regional, national and international health authorities.

## Results

The CC398 strain is predominant in Europe as LA-MRSA and can colonise and infect a wide range of animals as well as humans. The prevalence and thus the risk of infection varies from region to region and is greatly increased in areas with a high density of livestock, especially in people with occupational livestock contact. However, a considerable proportion of LA-MRSA infections are not due to direct contact with livestock. LA-MRSA can cause the same infections as any *S. aureus*, including mild, severe and fatal courses. Overall, however, LA-MRSA accounts for only a small proportion of all MRSA infections.

## **Discussion**

LA-MRSA has a pathogenic potential for humans and has already been identified as a causative agent of nosocomial infections and life-threatening diseases, also in healthy people. Many authors have pointed to the potential threat of LA-MRSA to public health, even though the true incidence of infections is difficult to estimate due to often incomplete data collection and diagnostics. Although the strain is currently less prevalent than other MRSA, the epidemiology of LA-MRSA should be kept under surveillance in order to detect possible further adaptation to the human host and the associated increase in clinical burden at an early stage and take appropriate measures.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	IV
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Geschichtliche Entwicklung der Antibiotika (-Resistenzen).....	7
1.2 Resistenzlage in Österreich.....	7
1.3 Resistenzlage in Deutschland.....	11
2 Grundlagen.....	13
2.1 Beschreibung der Staphylokokken.....	13
2.2 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	15
2.3 Virulenzfaktoren.....	17
2.3.1 Zelluläre Virulenzfaktoren.....	17
2.3.2 Extrazelluläre Virulenzfaktoren.....	18
2.4 Resistenzmechanismus und Zielstrukturen.....	20
2.4.1 Resistenzarten/Resistenzmechanismen.....	20
2.4.2 $\beta$ -Laktam-Resistenz, <i>mecA</i> Gen und SCCmec bei <i>S. aureus</i> .....	21
2.4.3 Ko-Resistenzen bei MRSA.....	24
3 Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	25
3.1 Epidemiologie/Allgemeine Entwicklung.....	25
3.2 HA-MRSA.....	26
3.3 CA-MRSA.....	26
3.4 LA-MRSA.....	27

4	Typisierungsmethoden von MRSA-Stämmen.....	29
4.1	Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) .....	30
4.2	<i>spa</i> -Typisierung.....	31
4.3	Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE).....	32
4.4	SCCmec Typisierung .....	33
4.5	Multiple-loci-variable-number-of-tandem-repeats-Analyse (MLVA).....	33
4.6	Whole genome sequencing (WGS).....	34
5	Pathogenese und klinische Manifestation von <i>S. aureus</i> Infektionen .....	35
5.1	Pathogenese .....	35
5.2	Klinische Manifestation.....	37
5.2.1	Invasive Erkrankungen .....	38
5.2.2	Übergangsformen invasiv-toxischer Erkrankungen .....	40
5.2.3	Toxinbedingte Erkrankungen .....	41
5.2.4	Krankheitslast MRSA vs. MSSA .....	41
6	Spezieller Teil – LA-MRSA .....	44
6.1	LA-MRSA – zugehörig dem Typ CC398.....	44
6.2	LA-MRSA – nicht zugehörig dem Typ CC398.....	47
6.3	Prävalenz von LA-MRSA.....	49
6.4	Übertragung von LA-MRSA – Tier/Mensch .....	52
6.4.1	Tier – Mensch Übertragung .....	52
6.4.2	Mensch – Mensch Übertragung.....	55
6.4.3	Mensch – Haustiere/Pferde/Wildtiere .....	58
6.5	Übertragung von LA-MRSA – Umwelt.....	59
6.5.1	Dauer und Intensität des Tierkontaktes .....	59
6.5.2	Größe/Art des Betriebes und Wirtschaftsweise .....	62
6.5.3	Wasser/Boden/Luft .....	63
6.5.4	Tierprodukte/Lebensmittel .....	64

6.6	Infektionen und Krankheitsverläufe von LA-MRSA .....	66
6.6.1	Arten von Infektionen .....	66
6.6.2	Charakteristika von CC398 PatientInnen .....	68
6.6.3	Klinische Belastung durch LA-MRSA.....	68
6.6.4	Schwere Krankheitsverläufe von LA-MRSA .....	72
6.6.5	Toxin vermittelte Erkrankungen .....	77
7	Diskussion .....	78
8	Literaturverzeichnis.....	83

## Abkürzungen und deren Erklärungen

ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
CA-MRSA	community acquired MRSA, community associated MRSA
CC	clonal complex
EARS-net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
HA-MRSA	hospital associated MRSA, hospital acquired MRSA, healthcare associated MRSA, healthcare acquired MRSA
HR	hazard ratio
IEC	immune evasion cluster
Kbp	Kilobasenpaar ( $10^3$ Basenpaare)
LA-MRSA	livestock-associated MRSA
Mbp	Megabasenpaar ( $10^6$ Basenpaare)
MGE	mobile genetic element
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung
MLVA	Multiple-loci-variable-number-of-tandem-repeats-Analyse
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>

MUO	MRSA of unknown origin
NT-MRSA	non-typeable MRSA
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	penicillin binding protein
PBP2a	penicillin binding protein 2a
PCR	Polymerase chain reaction
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
SCCmec	Staphylococcal chromosomal cassette mec
SE	Staphylokokken Enterotoxine
SLST	Singlelocus-Sequenztypisierung
SNP	single nucleotide polymorphism
SSR	short sequence repeats
SSSS	Staphylococcal scalded skin syndrome
SSTI	Skin and soft tissue infections
ST	sequence type
TSS	Toxic Shock Syndrome
TSST-1	Toxic Shock Syndrome Toxin-1
UV	Ultraviolett
VRSA	Vancomycin- und Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
WGS	Whole genome sequencing

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Invasive MRSA Rate in Österreich in Prozent (15).....	9
Abbildung 2: Nichtinvasive MRSA-Rate in Österreich in Prozent (16).....	10
Abbildung 3: MRSA Nachweisrate seit 1992 – Einsendegebiet Medizinische Universität Graz (17) .....	11
Abbildung 4: ECDC – Surveillance Atlas of Infectious Diseases, MRSA-Rate (20) .....	12
Abbildung 5: Dendogramm zur Übersicht der Gattung <i>Staphylococcus</i> basierend auf der 16S-rRNA Gensequenzierung (23) .....	15
Abbildung 6: Pathogenese der Staphylokokken Eiterung (21) .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Erstisolate von <i>S. aureus</i> bei Blutstrominfektionen in Österreich (15) .....	8
Tabelle 2: Einteilung der Staphylokokken (22) .....	13
Tabelle 3: Molekulare Merkmale von LA-MRSA-Klonen (29) .....	48

# 1 Einleitung

Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist als bekannter Arzneimittel-resistenter Erreger verantwortlich für viele Infektionen weltweit und stellt nach wie vor eine globale Bedrohung für das Gesundheitssystem dar. Die Bandbreite der Infektionen reicht von ungefährlichen Hautinfektionen bis zu schweren lebensbedrohlichen Erkrankungen. Nachdem sich MRSA initial nur in Gesundheitseinrichtungen etablierte (hospital associated MRSA; HA-MRSA), tauchte er seit den 1990ern auch in der Gemeinschaft bei Menschen ohne vorherigen Kontakt zum Gesundheitswesen und ohne Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA auf (community associated MRSA; CA-MRSA). Die relativ rezente Entdeckung von einem MRSA mit Ursprung in der Tierhaltung gibt seit den 2000ern Anlass zur Besorgnis als neues MRSA Reservoir (livestock associated MRSA; LA-MRSA) (1).

Besondere Aufmerksamkeit hierbei gilt dem Klon LA-MRSA CC398, der ursprünglich bei Schweinen und anderen Tieren nachgewiesen werden konnte, mittlerweile aber auch den Menschen kolonisiert und infiziert. In Europa und Nordamerika ist LA-MRSA hauptsächlich dem klonalen Komplex CC398 zugehörig, in anderen Teilen der Welt sind wiederum andere Stämme stärker präsent (1, 2).

Das Vorhandensein von MRSA CC398 in Nutztieren und die Übertragung auf den Menschen, gefolgt von der anschließenden Einschleppung in Krankenhäuser führten zu einer erheblichen Belastung für das Gesundheitssystem, insbesondere in Regionen mit einer hohen Viehzuchtdichte (3).

LA-MRSA birgt in erster Linie ein berufliches Gesundheitsrisiko für LandwirtInnen sowie Tierärzte und Tierärztinnen, die mit Nutztieren in Kontakt kommen, sowie Menschen, die im gleichen Haushalt leben. Das Risiko der Entwicklung einer LA-MRSA Kolonisation für diese Personengruppen hängt ab von mehreren Variablen: Viehdichte, Art des Betriebes, Verwendung antimikrobieller Substanzen, Krankenhausaufenthalte, Bestandsgröße sowie von den hygienischen Bedingungen (4, 5, 6).

LA-MRSA ist in der Lage beim Menschen die gleichen Infektionen zu verursachen wie *S. aureus* und MRSA im Allgemeinen. Er kann in Krankenhäuser eingeschleppt werden und dort nosokomiale Infektionen, postoperative Infektionen, Pneumonien

und Sepsis verursachen. In Regionen mit einer vergleichsweise hohen Dichte an konventionellen landwirtschaftlichen Betrieben macht LA-MRSA bis zu 10 % der durch MRSA bedingten Septikämien und 15 % der MRSA bedingten Wundinfektionen aus (3, 7).

Wie aus vergleichenden Genomanalysen bekannt ist, hat sich LA-MRSA aus dem an den Menschen angepassten Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MSSA) entwickelt. Der Sprung zum Nutztier war offensichtlich mit mehreren genetischen Veränderungen verbunden. Die Reversion der genetischen Veränderungen und die Wiederaanpassung an den Menschen bergen ein potenzielles Gesundheitsrisiko und erfordern eine strenge Überwachung (7).

Nutztier-assoziierte und Mensch-assoziierte Stämme besitzen zum Teil die gleichen Virulenzfaktoren. Es gibt jedoch auch Unterschiede, die für die Anpassung an den Wirt wichtig zu sein scheinen. Der Austausch von Genen zwischen Stämmen, die für diese Virulenzfaktoren kodieren, kann das Wirtsspektrum erweitern und dadurch die öffentliche Gesundheit bedrohen. Auch wenn LA-MRSA momentan weniger prävalent und pathogen ist wie HA- und CA-MRSA, ist es möglich, dass der Erreger sich an die neuen Wirte anpasst und das Potential für Kolonisation und Pathogenität steigt (8, 9).

Ziel der Diplomarbeit war es, mit einer Literaturrecherche die Auswirkungen von LA-MRSA auf den Menschen zu erörtern. Dabei wurde insbesondere auf die Prävalenz, die Transmission auf den Menschen sowie auf die klinische Belastung dieses neuen Klons eingegangen. Zu Beginn wurden die Epidemiologie und Resistenzlage von *S. aureus* und MRSA in Österreich und Deutschland sowie die geschichtliche Entwicklung der Antibiotikaresistenzen besprochen. Zum Verständnis wurde genauer auf die Staphylokokken (insbesondere *S. aureus*) und die Grundlagen der Resistenzentstehung eingegangen. Außerdem wurde die Pathogenese und klinische Manifestation von *S. aureus* beschrieben. Zudem wurden die Unterschiede der drei großen Gruppen HA-, CA- und LA-MRSA sowie dessen Unterscheidungen mittels genetischer Typisierung für das Verständnis der Arbeit veranschaulicht.

## 1.1 Geschichtliche Entwicklung der Antibiotika (-Resistenzen)

Alexander Fleming (1881-1955) war es, der erstmals 1929 die Wirkung von Penicillin beschrieb (10, 11). Er beobachtete, dass eine Bakterienkultur von Staphylokokken in der Nähe des Pilzes *Penicillium notatum* (neue Nomenklatur: *Penicillium chrysogenum*) im Wachstum gehemmt war. 1939 wurde Penicillin erstmals von Howard Walter Florey und Ernst Boris Chain synthetisch hergestellt, wofür sie zusammen mit Alexander Fleming 1945 den Nobelpreis für Medizin bekommen haben (12).

Diese Entdeckung gilt sowohl als der Anfang der antibiotischen Ära als auch der Anfang der Resistenzentwicklung. Klinisch wurde das Penicillin erst 12 Jahre nach seiner Entdeckung, vor allem zur Versorgung von Verletzten im zweiten Weltkrieg, breit eingesetzt. In Folge entwickelten sich bald Penicillinase bildende Stämme und das anfänglich verwendete Penicillin G wurde wirkungslos. Erst 1959 wurde Methicillin als neues Antibiotikum eingeführt, welches gegenüber Penicillinasen resistent war. Bereits zwei Jahre nach dessen Einführung wurden erste Methicillin-resistente Stämme (MRSA) beschrieben (13). Seit den 1960er Jahren verbreiteten sich die MRSA-Stämme weltweit und wurden zu einem globalen Problem. Methicillin ist heute nicht mehr auf dem Markt, da es nebenwirkungsärmere Substanzen wie Oxacillin oder Flucloxacillin mit dem gleichen Resistenzmechanismus gibt. Nichtsdestotrotz hat sich aus historischen Gründen der Name MRSA anstelle von ORSA (Oxacillin-resistenter *S. aureus*) in der Literatur durchgesetzt (10).

In den 1950er Jahren wurde Vancomycin entwickelt, welches bis heute als Reserve-Antibiotikum für MRSA-Infektionen verwendet wird. 1986 gab es in Europa erste Berichte über Vancomycin resistente Enterokokken. Es wurden mittlerweile weltweit ein paar einzelne Vancomycin- und Methicillin-resistente Staphylokokken (VRSA) sowie Linezolid-resistente Staphylokokken entdeckt (10).

## 1.2 Resistenzlage in Österreich

In der *Appropriateness of Prescribing Antibiotics in Primary Health Care in Europe with Respect to Antibiotic Resistance* (APRES) Studie wurden in neun europäischen Ländern Nasenabstriche von insgesamt 32.700 ambulanten PatientInnen im Labor auf *S. aureus* und MRSA untersucht. Dabei wurde für die Normalbevölkerung in

Österreich eine *S. aureus* Prävalenz von rund 16 % festgestellt. Der Durchschnitt aller teilnehmenden Länder betrug 21,6 %. Von den auf *S. aureus* getesteten Isolaten waren in Österreich 1,5 % Methicillin-resistent (MRSA) (14).

Mittels des *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-net) werden europaweit Antibiotikaresistenzen in einer Datenbank gespeichert und veröffentlicht. Dabei werden, um die Daten mit anderen Ländern vergleichen zu können und damit eine klinische Bedeutung gegeben ist, nur Blutkulturen (selten auch Liquorkulturen) von invasiven Infektionen ausgewertet. In Österreich gingen im Jahr 2020 laut EARS-net 3.896 Meldungen einer durch *Staphylococcus aureus* ausgelösten Blutstrominfektion ein. Im Vergleich dazu waren es 2016 nur 3.057 Meldungen, die in den folgenden Jahren weiter anstiegen, bis zum Höchstwert im Jahr 2019 (siehe Tab. 1). *S. aureus* ist laut dem EARS-net der zweithäufigste Erreger nach *E. coli* mit einer aktuellen Inzidenz von 43,6/100.000 EinwohnerInnen, welche im höheren Lebensalter fortlaufend anzusteigen scheint. Laut dem Resistenzbericht Österreich 2020 konnte *S. aureus* bei Männern deutlich häufiger (n=2.450) als bei Frauen (n=1.446) als Auslöser einer Bakteriämie festgestellt werden (15).

Tabelle 1: Anzahl der Erstisolate von *S. aureus* bei Blutstrominfektionen in Österreich (15)

Erreger	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.057	3.162	3.310	4.126	3.896

Die MRSA-Rate liegt im Jahr 2020 basierend auf den EARS-net Daten bei 4,1 % und kann retrospektiv betrachtet, als tendenziell sinkend angesehen werden (siehe Abb. 1). Blutstrominfektionen, die durch MRSA verursacht werden, kommen bei Männern ebenfalls deutlich häufiger als bei Frauen vor (n=102, n=57) (15).

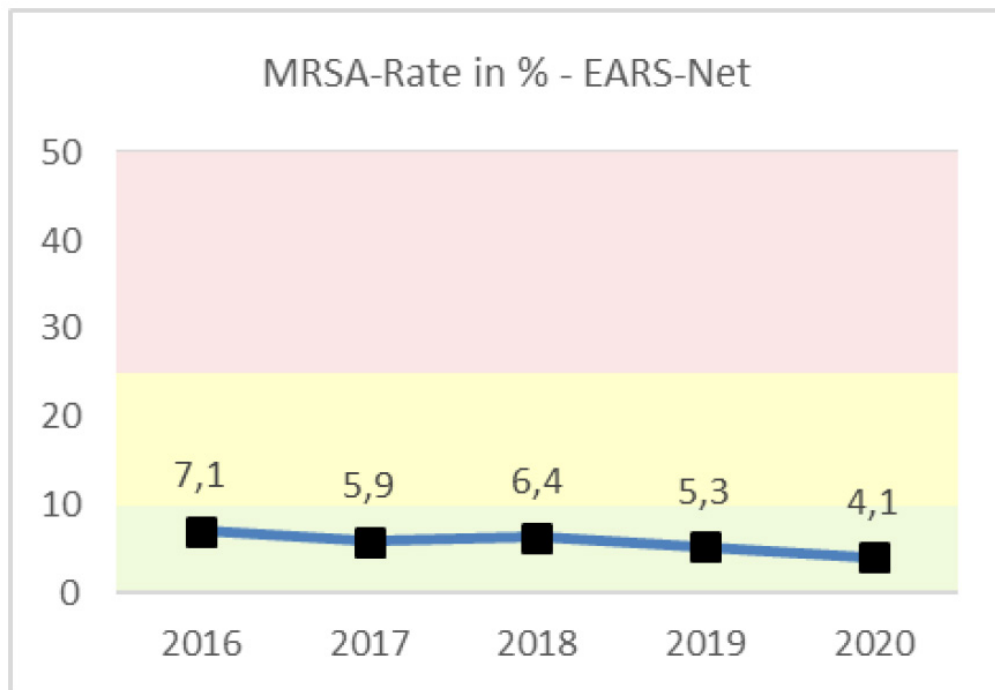


Abbildung 1: Invasive MRSA Rate in Österreich in Prozent – seit 2016 (15)

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die MRSA-Rate je nach Altersgruppe und Bundesländern deutlich abweicht. Die geringste Verbreitung konnte in Vorarlberg und in der Steiermark festgestellt werden. Bis auf Vorarlberg und Oberösterreich, wo die Raten seit 2016 konstant niedrig blieben, haben sich die Zahlen der anderen Bundesländer im Vergleich zu heute quasi halbiert (15).

Der österreichische Antibiotikaresistenz-Bericht AURES 2020 hat den Resistenzbericht der invasiven *S. aureus* Infektionen von EARS-net um den der nichtinvasiven Infektionen ergänzt, welcher prinzipiell eine stabile Gesamtsituation zum Ausdruck bringt. Hierbei wurden 2020 insgesamt 25.191 *S. aureus* Isolate untersucht und ausgewertet. Die nichtinvasive MRSA-Rate liegt mit 6,2 % nur 2,1 % über dem invasiven EARS-net Wert von 4,1 % (siehe Abb. 2) (16).

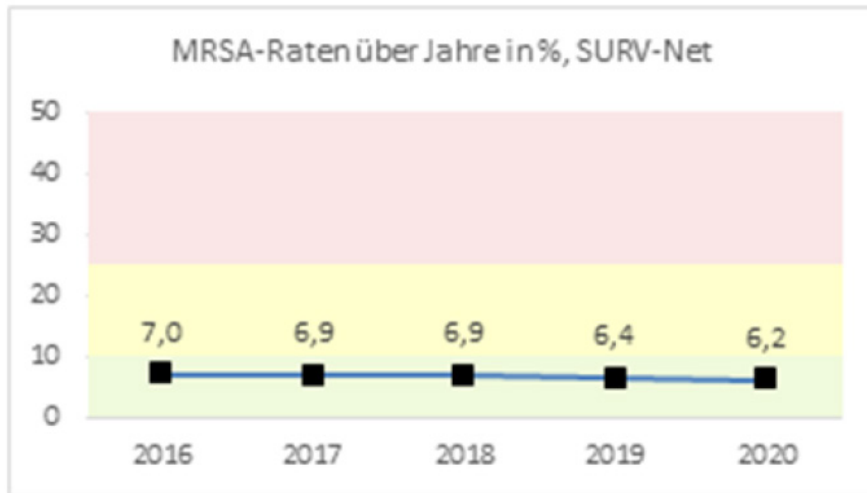


Abbildung 2: Nichtinvasive MRSA-Rate in Österreich in Prozent – seit 2016 (16)

Im Resistenzbericht 2019 vom Diagnostik- und Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz konnte gezeigt werden, dass die MRSA-Rate im Einsendegebiet von 1992 auf 1996 markant gesunken ist (von 21,0 % auf 2,5 %). Anschließend war die Rate nach einem kurzen Anstieg gleichbleibend bis ins Jahr 2011. Im Folgejahr stieg die MRSA-Rate auf 5,4 % und erreichte den Höchstwert 2016 mit 7,6 %. Seitdem ist sie wieder rückläufig und liegt im Jahr 2019 bei 5,7 % (siehe Abb. 3). Im Jahr 2020 stieg die MRSA-Rate wieder auf 8,2 % (17, 18).

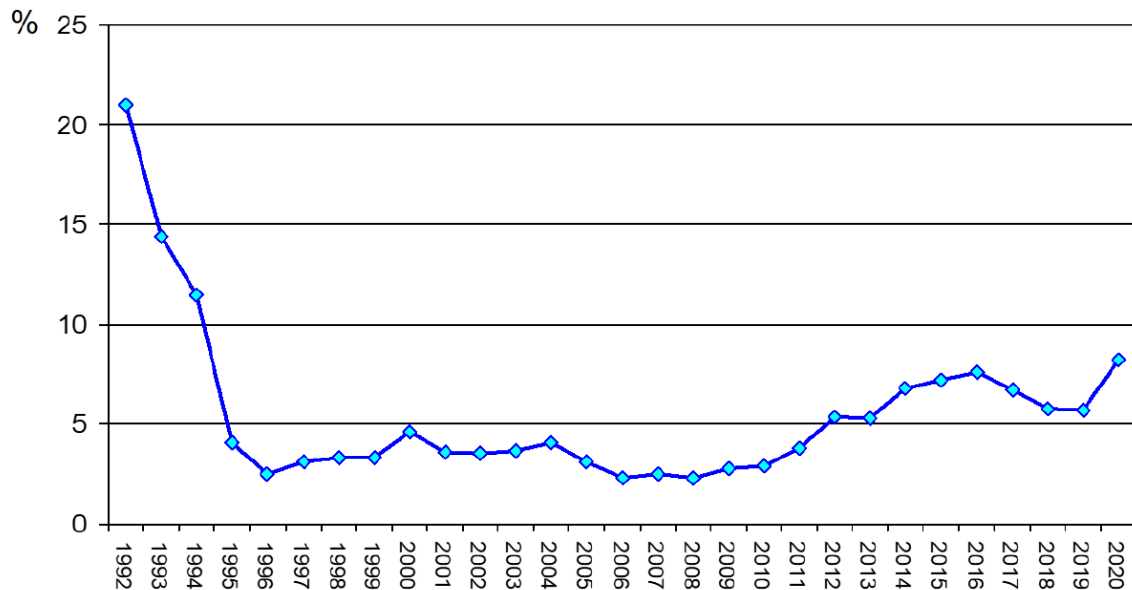


Abbildung 3: MRSA Nachweisrate seit 1992 – Einsendegebiet Medizinische Universität Graz (17)

Im Vergleich zu den Werten vom Jahr 2000 sind die Resistenzen bei Gentamicin und Ciprofloxacin zurückgegangen, bei Tetracyclin fand sich hingegen ein Anstieg. Das kann durch einen Anstieg der LA- und CA-MRSA bei einem gleichzeitigen Rückgang der HA-MRSA im Einsendegebiet erklärt werden. Im Jahr 2020 konnte bei keinem *S. aureus* Isolat in Österreich eine Resistenz gegenüber Vancomycin festgestellt werden (15, 18).

### 1.3 Resistenzlage in Deutschland

Auch in Deutschland zeigt sich laut den Daten der nationalen Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am Robert Koch Institut eine seit Jahren rückläufige MRSA-Rate. Im Jahr 2010 betrug der Anteil von MRSA im Verhältnis zu allen *S. aureus* Isolaten stationär noch 23,8 %. Bis 2019 ist die Rate auf 8,5 % gesunken. Auch ambulant verringerte sich die MRSA-Rate von 13 % im Jahr 2010 auf 6 % im Jahr 2019. Für invasive Infektionen konnte ebenso ein rückläufiger Trend festgestellt werden. So waren im Jahr 2013 noch 12,8 % aller invasiven *S. aureus* Infektionen Methicillin-resistent, 2019 ist die Rate auf 6,7% gesunken (8).

Diese tendenziell rückläufige MRSA-Rate findet nicht nur in Österreich und Deutschland statt, sondern kann auch in anderen europäischen Ländern beobachtet werden. Ungeachtet dessen haben aber im Jahr 2021 neun der insgesamt 29 bei der EARS-net teilnehmenden Länder noch MRSA-Raten > 20 %. Griechenland, Rumänien und Zypern hatten sogar Werte > 40 %. Für einen länderspezifischen Überblick siehe Abb. 4 (19, 20).

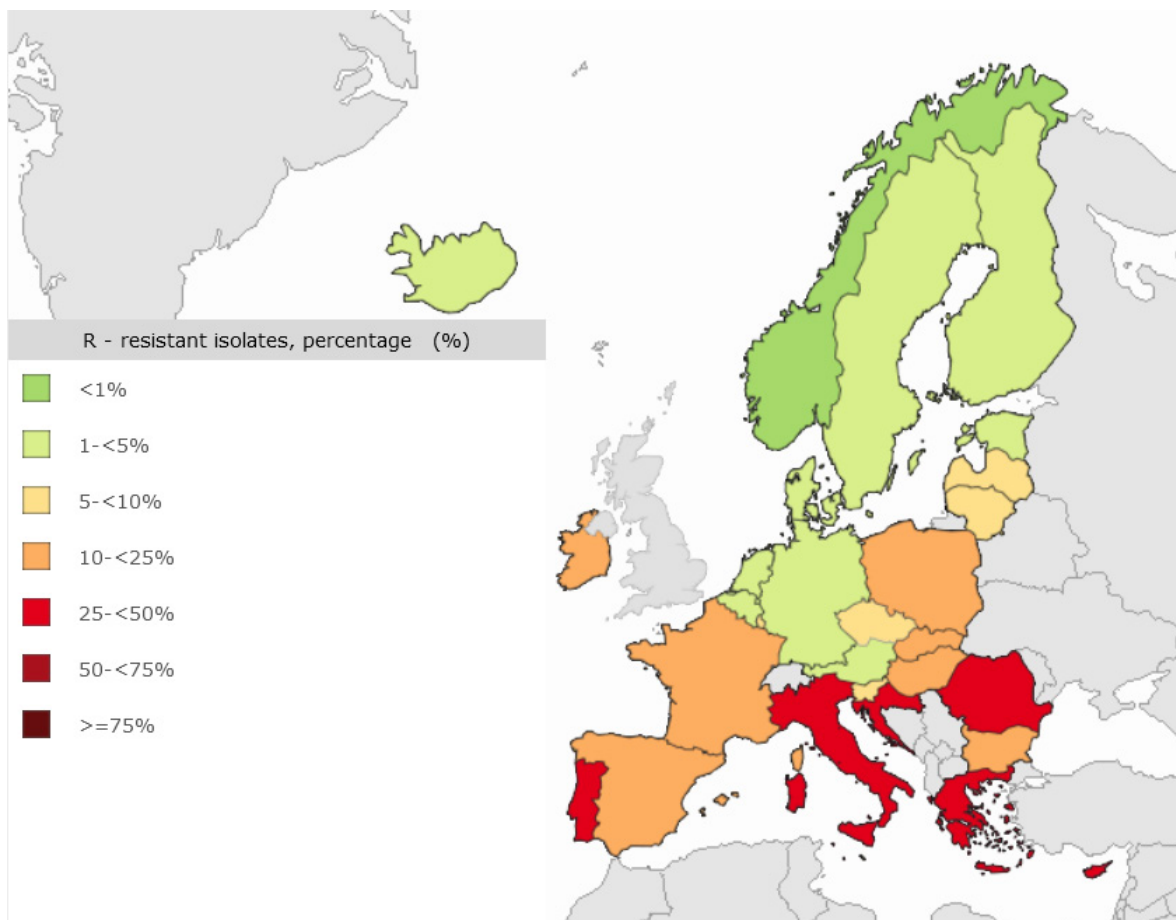


Abbildung 4: ECDC – Surveillance Atlas of Infectious Diseases, MRSA-Rate (20)

## 2 Grundlagen

### 2.1 Beschreibung der Staphylokokken

Staphylokokken sind grampositive, nicht sporenbildende, immobile und fakultativ anaerobe Kugelbakterien von etwa 0,5-1,5 µm Durchmesser, die sich mehrdimensional vermehren und bevorzugt in Haufen (Traubenform), aber auch einzeln, in Paaren oder Tetraden anordnen können (21, 22, 23).

Staphylokokken können auf Haut und Schleimhäuten von Menschen und anderen Säugetieren sowie bei Vögeln vorkommen. Sie wurden auch in der Umwelt nachgewiesen, z. B. auf Böden, Strandsand, in Meer- und Süßwasser, auf Pflanzen, Fleisch, Möbeln, Kleidung, Papierwährung, Teppichen sowie in Staub und Luft (23).

Die Gattung *Staphylococcus* wird in verschiedene Spezies und Subspezies eingeteilt. Dabei ist es klinisch sinnvoll den Koagulase-positiven *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) von den Koagulase-negativen Spezies zu unterscheiden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die häufigsten für den Menschen relevanten Staphylokokken (22).

Tabelle 2: Einteilung der Staphylokokken (22)

<b>Koagulase-positiv</b>	<b>Koagulase-negativ</b>
<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
( <i>S. intermedius</i> )	<i>S. saprophyticus</i>
	<i>S. lugdunensis</i>
	<i>S. haemolyticus</i>
	<i>S. hominis</i>
	<i>S. warneri</i>
	45 weitere Spezies*

\*diese Spezies kommen beim Menschen selten vor und werden deshalb namentlich nicht aufgeführt

Etymologisch leitet sich der Name *Staphylococcus* von den griechischen Wörtern „staphyle“ (Traube) und „kokkos“ (Beere, Getreide) ab, übersetzt bedeutet Staphylokokken also *traubenähnliche Kokken*. Grund dafür ist die im Mikroskop traubenförmige Anordnung der Bakterien. Solche „Kugelmikrobien“ in Eiter wurden erstmals vom Chirurg Theodor Billroth im Jahr 1874 und vier Jahre später von Robert Koch beschrieben. Louis Pasteur war der erste, der Staphylokokken 1880 in einer Nährlösung vermehren konnte. Für die Namensgebung verantwortlich war noch im selben Jahr der schottische Chirurg Alexander Ogston (21, 23).

Den Vorschlag für eine eigene Gattung namens *Staphylococcus* brachte erstmals Friedrich Julius Rosenbach im Jahr 1884. Ursprünglich wurde die Gattung *Staphylococcus* in die Familie der Micrococcaceae eingeteilt, was später aufgrund genetischer Untersuchungen, insbesondere der 16S-rRNA Typisierung, dazu führte, dass *Staphylococcus* nun der neuen Familie der Staphylococcaceae zugehörig ist. Im Gegensatz zu den Micrococcaceae gehört die Familie der Staphylococcaceae zum Phylum Firmicutes, Klasse Bacilli und Ordnung Bacillales und ist mit Enterokokken, Streptokokken, Lactobacillen und Listerien verwandt. Abbildung 5 spiegelt die Beziehungen zwischen verschiedenen *Staphylococcus*-Arten wider. Der 16S-rRNA basierte Baum wurde durch Anwendung des arb-parsimony-tool von Ludwig et al., 2004 auf eine arb 16S-rRNA Datenbank rekonstruiert (23, 24, 25).

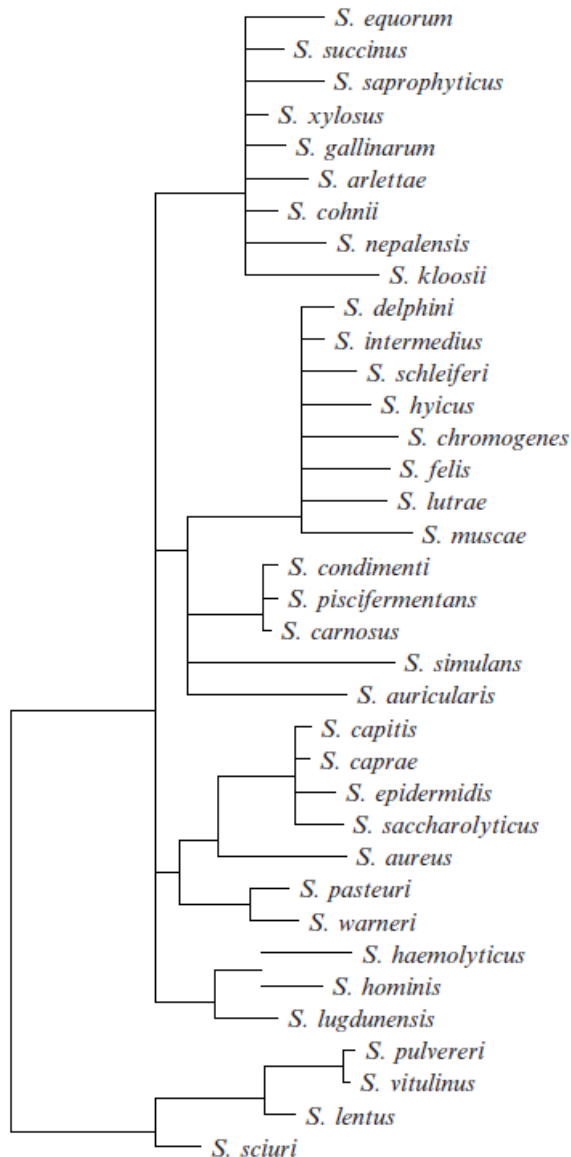


Abbildung 5: Dendrogramm zur Übersicht der Gattung *Staphylococcus* basierend auf der 16S-rRNA Gensequenzierung (23)

## 2.2 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* (*aureus* = golden) ist ein unbeweglicher, nicht sporenbildender, Gram-positiver, fakultativ anaerober Kokkus, der sich einzeln, in Paaren oder in Gruppen anordnet. Die Größe des Genoms beträgt bei *S. aureus* 2,82-2,9 Mbp (23).

Etwa 20 % - 50 % der Bevölkerung ist auf der Haut dauerhaft mit *S. aureus* kolonisiert, besonders im Bereich des Nasenvorhofs, des Rachens, der Achsel, des

Perineums und der Leistenregion. Gelegentlich können auch Kolon, Rektum und Vagina besiedelt sein (21, 22, 26).

Laut Wertheim et al, 2005 zeigen Längsschnittstudien, dass etwa 20 % (Bereich 12-30 %) persistente nasale *S. aureus* TrägerInnen sind, etwa 30 % intermittierende TrägerInnen sind (Bereich 16-70%) und etwa 50 % keine *S. aureus* TrägerInnen sind (Bereich 16-69%). In Österreich beträgt die Besiedelungsrate 16% und befindet sich damit unter dem europäischen Durchschnitt von 20 % (siehe Resistenzlage in Österreich) (14, 27).

Wichtig gilt es festzuhalten, dass eine Besiedelung mit *S. aureus* nicht zwingend mit einer symptomatischen Infektion einhergeht, er wird deshalb auch als fakultativ pathogener Keim bezeichnet. *S. aureus* kann jedoch potenziell eine Reihe von Infektionen beim Menschen auslösen, darunter Furunkel, Karbunkel, Impetigo, Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), Pneumonien, Osteomyelitis, Endo-, Myo- und Perikarditis, Enterocolitis, Mastitis, Zystitis, Prostatitis, Cervicitis, Cerebritis, Meningitis, Bakteriämie, Toxic shock syndrome (TSS) und Abszesse in Muskeln, Haut, Urogenitaltrakt, ZNS sowie intraabdominellen Organen. Zusätzlich können Enterotoxin produzierende Stämme Lebensmittelvergiftungen auslösen. Es können nicht nur der Mensch sondern auch andere Säugetiere und Vögel von einer *S. aureus* Infektion betroffen sein (23, 26).

*S. aureus* besitzt zudem eine hohe Tenazität, d. h. er ist besonders widerstandsfähig gegenüber äußeren Reizen wie Hitze, Trockenheit, UV-Licht, pH-Wert Schwankungen und Salzgehalt. Er kann den Magen und Darm ohne Schädigung passieren und Temperaturen von 60 °C über 30 Minuten aushalten. Das könnte unter anderem auch ein Grund für die schnelle Verbreitung in Gesundheitseinrichtungen sein (21, 22).

Übertragen wird das Bakterium üblicherweise durch Schmierinfektion. In Gesundheitseinrichtungen geschieht die Transmission hauptsächlich durch direkten Kontakt mit den besiedelten PatientInnen. Oft kommt es auch zu einer sogenannten endogenen Infektion, wo der Keim sich von der Haut ausbreitet und Infektionen verursacht. Seltener kann er über Tröpfcheninfektion oder indirekt über Staub verbreitet werden sowie nosokomiale Infektionen auslösen (21, 22).

*S. aureus* ist einer der häufigsten bakteriellen Erreger beim Menschen und verantwortlich für 70-80 % aller Wundinfektionen, 50-60 % aller Osteomyelitiden, 15-40 % der Gefäßprotheseninfektionen, bis zu 30 % der Sepsis- und Endokarditis-Fälle und 10 % aller Pneumonien (21).

## 2.3 Virulenzfaktoren

*S. aureus* unterscheidet sich von den Koagulase-negativen Staphylokokken durch zahlreiche Pathogenitätsfaktoren. Diese werden Teils vom Bakterium ausgeschieden, können aber auch in die Zellwand integriert sein. Diese Virulenzfaktoren greifen in die verschiedenen Abläufe der Pathogenese ein (22, 26).

Man unterscheidet zwischen zellulären und extrazellulären Virulenzfaktoren:

### 2.3.1 Zelluläre Virulenzfaktoren

- a. Bestimmte Stämme von *S. aureus* können eine *Kapsel* aus Polymeren der Glukosaminuronsäure oder Mannosaminuronsäure bilden, welche die Phagozytose behindert (21).
- b. Die Zellwand von *S. aureus* ist aus einer mehrschichtigen Peptidoglykanschicht aus Murein aufgebaut. In dieser Zellwand vorhanden ist unter anderem das Protein „*clumping factor*“ (CF), welches die Bindung von Staphylokokken an Fibrinogen vermittelt (21).
- c. Ein weiterer Virulenzfaktor in der Zellwand ist das sogenannte *Protein A*, welches durch das Binden an das „Fc Stück“ von verschiedenen Immunglobulinen die Bindung des Fc-Stückes an den Fc-Rezeptor von Phagozyten behindert und in Folge die Opsonierung und Phagozytose (21).
- d. *Fibronektinbindeprotein*: Die Bakterien werden mit körpereigenen Fibronektin eingehüllt (22).
- e. *Kollagenbindeprotein*: Die Bakterien werden mit körpereigenen Kollagen eingehüllt (22).
- f. *Interzelluläres Adhäsins*: Die meisten Staphylokokken können dieses Adhäsins bilden. Es wird aus linearen Poly-N-Acetylglucosamin hergestellt. Solche

Adhäsine sind Voraussetzung für die Produktion von Biofilm, in welchem Mikrokolonien entstehen (22).

### 2.3.2 Extrazelluläre Virulenzfaktoren

- a. Die *freie Koagulase* bindet an Prothrombin und der folglich entstandene Komplex wirkt proteolytisch. Er löst die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aus. Die Koagulase ist somit an der Bildung der charakteristischen Fibrinkapsel durch *S. aureus* beteiligt, welche sich typischerweise als lokalisierte Läsion zeigt. Die Produktion von Koagulase ist das Hauptmerkmal für die Speziesbestimmung von *S. aureus*, wobei es mittlerweile auch andere Techniken gibt (21).
- b. Die *Staphylokinase* bildet aus Plasminogen das Plasmin, welches die selbst erzeugte Fibrinkapsel lysiert und somit eine schubweise Ausbreitung der Infektion ermöglicht. Zusätzlich neutralisiert es antimikrobiell wirkende Defensine (21, 22).
- c. Die *DNase* erleichtert durch DNA- und RNA Spaltung die Ausbreitung im Gewebe. Da sie recht spezifisch für *S. aureus* ist, hat sie auch diagnostische Bedeutung (21).
- d. Die *Lipasen* erleichtern ebenfalls die Ausbreitung im Gewebe (21).
- e. Die *Hyaluronidase* baut interzelluläre Hyaluronsäure ab und trägt zur Ausbreitung der Infektion bei (21).
- f. Die *Hämolyse* zerstören Erythrozyten und anderes Gewebe. Es gibt insgesamt vier Subtypen (alpha, beta, gamma, delta). Ein *S. aureus* Stamm kann 0-4 solcher Toxine bilden. Alpha-Hämolysin behindert durch die Lyse von Phagozyten die Phagozytose (21).
- g. *Leukozidin* (auch Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) genannt) ist ein phagencodiertes, porenformendes Toxin und zerstört Makrophagen und Granulozyten und damit die unspezifische zelluläre Abwehr. Stämme mit dem lukF/lukS – Gen, welche das Panton-Valentine-Toxin kodieren sind stark pathogen und können selbst bei jungen gesunden Erwachsenen progrediente Wundinfektionen und abszedierenden Pneumonien auslösen.

Zudem sind solche Stämme oft resistent gegenüber Methicillin (MRSA). Sie können auch bei Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) vorkommen. Die Prävalenz für die Expression dieses Gens unter *S. aureus* variiert zwischen 1-2 % bei Nasenabstrichen und > 20 % bei Wundabstrichen (22, 26).

- h. Die *Staphylokokken Enterotoxine* (SE) sind verantwortlich für die staphylogene Nahrungsmittelvergiftung. Sie wirken als Superantigene und verursachen meist Durchfälle und Erbrechen. Insgesamt gibt es 11 verschiedene Varianten (SEA, SEB, SEC1-3, SED-SEJ). Der Subtyp SEA ist meistens für Nahrungsmittelvergiftungen durch Staphylokokken verantwortlich. Diese Toxine sind besonders hitzestabil und kommen bei 5 % aller *S. aureus* Stämme vor (21, 22).
- i. *Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1* (TSST-1) wird von einzelnen Stämmen in aerobem Milieu und bei Magnesiummangel produziert. Durch die Wirkung als Superantigen bewirkt es eine Aktivierung von CD4 T-Zellen und in Folge eine Freisetzung von TNF-alpha und IL-2, was das Toxic Shock Syndrom verursacht. Etwa 1 % aller *S. aureus* Stämme tragen dieses Gen (21, 22).
- j. *Exfoliatin A* und *B* sind verantwortlich für das *Staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS). Diese Proteasen binden an Zytoskelettproteine und lockern die Desmosomen. Durch die Ablösung des Stratum corneum vom Stratum granulosum entstehen die typischen Blasen. Sie kommen bei rund 5 % aller *S. aureus* Stämme vor (21, 22).
- k. Das *extrazelluläre Adhäsionsprotein* (Eap) bindet an ICAM1 Rezeptoren und erschwert damit die Bindung von Leukozyten und in weiterer Folge das Auswandern der Abwehrzellen hin zur Infektion (22).

Jeder *S. aureus* Stamm kann unterschiedlich viele dieser Virulenzfaktoren beherbergen. Daraus kann geschlossen werden, dass verschiedene Stämme auch eine unterschiedliche pathogene Potenz haben und die Schwere einer *S. aureus* Infektion somit variieren kann. Laut Peacock et al., 2002 kann der Großteil der durch die *Staphylococcus* Spezies verursachten schweren Infektionen jedoch nicht durch das Vorhandensein eines einzigen Virulenzfaktors erklärt werden, weshalb von

einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren ausgegangen werden kann. Trotz dieses großen Arsenal an Virulenzfaktoren und Toxinen löst *S. aureus* bei immunkompetenten gesunden Menschen im Normalfall keine lebensbedrohlichen Infektionen aus (22, 28, 29).

Im Labor können die beiden Virulenzfaktoren *Koagulase* und *CF* durch eine sichtbare Koagulation als Nachweis für eine Infektion mit Koagulase-positiven Staphylokokken, sprich *S. aureus*, dienen (sogenannter Objektträgertest) (22).

## **2.4 Resistenzmechanismus und Zielstrukturen**

### **2.4.1 Resistenzarten/Resistenzmechanismen**

Laut Ziesing & Fille, 2016 „ist ein Bakterienstamm resistent gegen ein Antibiotikum, wenn seine minimale Hemmkonzentration (MHK) so hoch ist, dass auch bei Verwendung der zugelassenen Höchstdosierung ein therapeutischer Erfolg ausbleibt.“ (30)

Hierbei muss die natürliche von der erworbenen Resistenz unterschieden werden. Wenn zum Beispiel gewisse Zielstrukturen auf Bakterien nicht vorhanden sind oder die Substanzen aufgrund der Charakteristika der Zellwand diese nicht angreifen können, spricht man von primärer oder natürlicher Resistenz. Werden hingegen resistente Stämme einer Population durch das Aussetzen eines antibiotischen Wirkstoffes selektiert oder durch Mutation oder Gentransfer Resistenzen übertragen, spricht man sekundärer oder erworbener Resistenz. Hierbei muss wiederum die Chromosomenmutation (Inversion, Duplikation, Insertion, Deletion oder Translokation) von der übertragbaren Resistenz (Transformation, Transduktion, Konjugation) unterschieden werden. Die chromosomale Resistenz kann außerdem zu Stoffwechselstörungen führen, was sich in einer „reduzierten Fitness“ äußern kann. Wenn der Selektionsdruck durch den antibiotischen Wirkstoff wegfällt, kann auch die Resistenz wieder verschwinden, um die Stoffwechsellage zu normalisieren. Es können durch sogenannte Genkassetten multiple Resistenzen weitergegeben werden (30).

Es gibt mehrere Mechanismen die zu einer Wirkstoffresistenz führen können (30):

1. Inaktivierende Enzyme (z. B.  $\beta$ -Laktamasen, Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, Chloramphenicol-Azetyltransferasen, Erythromycin-Esterasen)
2. Veränderte Zielmoleküle (z. B. das veränderte Penicillin-bindende-Protein 2 bzw. *PBP2a*)
3. Veränderte Permeabilität der Zellhülle
4. Überproduktion des Zielmoleküls/Aktivierung alternativer Stoffwechselwege
5. Kreuzresistenzen gegen mehrere Antibiotikagruppen

#### **2.4.2 $\beta$ -Laktam-Resistenz, *mecA* Gen und SCCmec bei *S. aureus***

Eine primäre Empfindlichkeit von *S. aureus* besteht gegenüber allen  $\beta$ -Laktam Antibiotika, Makroliden, Clindamycin, Fosfomycin, Glykopeptiden, Rifampicin, Fusidinsäure und Linezolid. Nach Einführung der Penicilline entstanden unter dem Selektionsdruck bald Penicillinase bildende Stämme, welche resistent gegenüber allen Penicillinen, ausgenommen der Isoxazolympenicilline, waren. Diese machen heute 80 % aller *S. aureus* Stämme aus. Mit einem Penicillinase-Hemmer wie Clavulansäure oder Sulbactam kann die Wirksamkeit in diesem Fall wieder hergestellt werden (21).

Stämme mit einer Resistenz gegen  $\beta$ -Laktamase empfindliche Penicilline (z. B. Benzylpenicillin) sind gewöhnlich empfindlich gegen  $\beta$ -Laktamase feste Penicillinen (z. B. Methicillin, Flucloxacillin) und werden als Methicillin-sensibler *S. aureus* (MSSA) bezeichnet. Einen hohen klinischen Stellenwert haben Resistenzen gegen  $\beta$ -Laktamase feste Penicilline und werden im Fall von *S. aureus* dann als Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) oder selten auch als Oxacillin-resistenter *S. aureus* (ORSA) bezeichnet (26).

Hauptangriffspunkt der  $\beta$ -Laktam Antibiotika ist die aus polymerisierten Peptidoglykan bestehende Zellwand der Bakterien. Dabei werden die zwei Disaccharide N-Acetylglukosamin und N-Acetylmuramin zu einem Grundgerüst synthetisiert, welches über Seitenketten weiter vernetzt wird. Als Katalysator für diese Quervernetzung dient das sogenannte Penicillin-bindende-Protein (PBP). Aufgrund der Ähnlichkeit von  $\beta$ -Laktamen zu den Substraten der PBP können diese daran binden und die eigentliche Reaktion, die Zellwandsynthese, hemmen, was indirekt zum Zelltod führt (31).

Die Resistenz von MRSA gegen  $\beta$ -Laktame basiert auf einem veränderten PBP, welches als PBP2a oder PBP2' bezeichnet wird. Die  $\beta$ -Laktame können nur mehr unzureichend an das PBP2a binden und dieses inhibieren, wodurch die Zellwandsynthese aufrechterhalten werden kann (31).

Aus diesem Grund ist bei MRSA-Stämmen gleichzeitig auch eine Resistenz gegen alle Penicilline, Cephalosporine der 1. - 4. Generation und Carbapeneme vorhanden. Ein Ausnahmefall dabei sind die MRSA wirksamen Cephalosporine Ceftobiprol und Ceftarolin, die nach wie vor wirksam sind (26).

Im Gegensatz zur Penicillinase, welches sich auf einem Plasmid befindet, ist die genetische Grundlage für das PBP2a das *mecA* Gen, das sich auf einem sogenannten mobilen genetischen Element (MGE) namens SCCmec („staphylococcal chromosomal cassette“ *mec*) befindet. MSSA fehlt genau dieses Resistenzgen, weshalb sie gegen Methicillin noch sensibel sind. Es ist jedoch möglich, dass ein MSSA einen Teil einer solchen Genkassette, ohne das *mecA* Gen, trotzdem besitzt. Teil des *mecA* Genkomplexes sind auch dessen Regulatorgene *mecR1* (induzierend) sowie *mecI* (repressiv) (21, 26, 32, 33).

Auf dieser Genkassette befinden sich noch zwei weitere Abschnitte: die chromosomale Kassetten-Rekombinase (*ccr*), die verantwortlich für die Integration und Exzision von SCCmec ist, sowie die als der Rest zusammengefasste „*Joining*“ oder „*J*“ *regions*. SCCmec beinhaltet häufig auch verschiedene Insertionssequenzen, Plasmide und Transposone, die für zusätzliche Resistenzen kodieren. Bisher wurden bei MRSA 13 verschiedene Kassettentypen (I-XIII) identifiziert (29, 32).

2011 wurde zusätzlich zum bereits bekannten *mecA* Gen bei einem LA-MRSA ein neues Homolog – damals noch *mecA(LGA251)* genannt – entdeckt, das mittlerweile als *mecC* bezeichnet wird und mit einer Homologie von nur 61 % deutliche genetische Unterschiede zum *mecA* aufweist. Das *mecC* Gen wurde auf einer bis dato ebenfalls unbekanntem neuartigen SCCmec Kasette, der SCCmec XI entdeckt. Das *mecC* Gen geht ebenfalls mit einer  $\beta$ -Laktam Resistenz einher, ist jedoch deutlich seltener (26, 31, 34).

Es wurde darauf hingewiesen, dass neuartige Detektionsmethoden, im Vergleich zur klassischen Kultur mit Antibiogramm, die Stämme mit *mecC* zu diesem

Zeitpunkt nicht detektieren konnten und dementsprechend angepasst werden mussten. Mittlerweile sind jedoch neue Testverfahren erhältlich, die auch den neuen Genotyp nachweisen können (31, 34).

Trotz der genetischen Differenz der beiden *mec* Gene kodieren sowohl *mecA* als auch *mecC* für eine PBP2', jedoch mit einigen Unterschieden. So konnten Kim et al., 2012 zum Beispiel feststellen, dass das von *mecC* kodierte PBP2a im Vergleich zum vom *mecA* kodierten PBP2a eine höhere Affinität zu Oxacillin als zu Cefoxitin besaß und vice versa sowie, dass die beiden Proteine unterschiedliche Temperaturoptima haben (35).

Bei HA-MRSA kommen größtenteils die SCCmec Typen I-III vor, hingegen bei CA- und LA-MRSA sind die Typen IV, V und VI häufiger vertreten. Erstere gehen aufgrund der Größe (35-60 kbp) mit einer geringeren Mobilisation einher, besitzen aber oft zusätzliche Resistenzgene für andere Antibiotika. Letztere sind merklich kleiner (15 kbp) und zeigen eine höhere Mobilisationsrate. Die unterschiedliche Größe der Kassetten ist u.a. ein Grund für die unterschiedliche Breite des Resistenz-Repertoires. Erklärt werden könnte dies damit, dass bei Stämmen außerhalb von Gesundheitseinrichtungen die Resistenzgene auf den größeren Kassetten nicht nötig oder sogar nachteilig sind, um mit anderen Bakterien zu konkurrieren. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Kassetten von LA- und CA-MRSA (SCCmec IV, V, VI) häufig mit gewissen Pathogenitätsfaktoren wie PVL assoziiert sind (31, 36).

Über den genauen Ursprung des *mecA* Gens kann noch keine exakte Aussage getroffen werden. Möglicherweise gab es das Gen schon immer, hat aber in der Vergangenheit andere Aufgaben erfüllt. Als mögliche Herkunft werden Koagulase-negative Staphylokokken diskutiert, welche das *mecA* Gen an *S. aureus* übertragen haben können (29, 31).

Dabei fanden Wu et al., 1996 bei *Staphylococcus sciuri* ein homologes *mecA* Gen mit 88-prozentiger Aminosäuren-Übereinstimmung. 2010 wurde von Tsubakishita et al. ein *mecA* Gen mit über 99-prozentiger Übereinstimmung bei *Staphylococcus fleurettii* gefunden, einem der ältesten Staphylokokken Spezies. Ursprünglich könnte *mecA* Gen hilfreich für das Überleben gegen  $\beta$ -Laktam Antibiotika produzierende Pilze und Actinobacteria gewesen sein (37, 38, 39).

Die Arbeit von Larsen et al., 2022 deutet darauf hin, dass mecC MRSA ursprünglich von Igel abstammen und diese das Hauptreservoir für diese Linie darstellen. Milchkühe, die vorher als Hauptreservoir für mecC MRSA angesehen wurden, und andere Nutztiere fungieren laut den AutorInnen als Vektor in der zoonotischen Übertragung auf den Menschen. Diese mecC MRSA konnten in eine Zeit vor Einführung der Antibiotika datiert werden. Das Forschungsteam wies darauf hin, dass der Igel-Dermatophyt *Trichophyton erinacei* zwei  $\beta$ -Laktam-Antibiotika produziert, die ein natürliches selektives Milieu schaffen, in dem MRSA-Isolate einen Vorteil gegenüber MSSA Isolaten haben. Sie schließen daraus, dass die Methicillin-Resistenz in der präantibiotischen Ära als Anpassung von *S. aureus* an mit Dermatohyten infizierten Igel entstanden sei. Das könnte eine neue Erklärung zu der allgemein verbreiteten Ansicht sein, dass die Resistenzen durch den Einsatz von Antibiotika in der modernen Medizin bedingt seien (40).

### **2.4.3 Ko-Resistenzen bei MRSA**

MRSA in Gesundheitseinrichtungen weisen zusätzlich zur  $\beta$ -Laktam Resistenz oft noch weitere therapeutische Unempfindlichkeiten gegenüber anderen antibiotischen Klassen wie Fluorchinolonen, Makroliden, Lincosamiden sowie Tetracyclinen auf. In diesem Fall spricht man von Multiresistenz wobei die Therapiemöglichkeiten hierbei merklich limitiert sind. Im Gegensatz zu HA-MRSA zeigt CA-MRSA meist ein schmaleres Spektrum an Ko-Resistenzen (26, 31).

In Deutschland sind Resistenzen gegen Glykopeptide mit  $< 1 \%$  noch selten, es wurde jedoch bereits von einzelnen Isolaten mit reduzierter Glycopeptid Empfindlichkeit berichtet. Diese werden als Vancomycin intermediär-empfindliche *S. aureus* (VISA) bezeichnet. Es sind ebenfalls vereinzelte Linezolid Resistenzen bekannt (0,1 %). Für Tigazyklin liegt die Resistenzrate ebenfalls bei 0,1 %, bei Daptomycin bei 1,6 %. Für Mupirocin gilt eine Resistenzrate von 4,6 %. Insgesamt sind Unempfindlichkeiten gegen die Reserveantibiotika von MRSA aktuell noch sehr selten (26, 31).

### **3 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

#### **3.1 Epidemiologie/Allgemeine Entwicklung**

MRSA wurde seit den 1960ern viele Jahre lang als reiner Krankenhauserreger beschrieben. Um die Jahrtausendwende veränderte sich die Epidemiologie und der Erreger verursachte vermehrt Infektionen außerhalb von Gesundheitseinrichtungen. Zudem wurde ab 2004 über MRSA-Kolonisationen und -Infektionen beim Menschen berichtet, welche von landwirtschaftlichen Nutztieren ausgingen. Dabei wurden, je nach Herkunft des Erregers, die Begriffe hospital associated-, community associated- und livestock associated-MRSA (HA-, CA- und LA-MRSA) eingeführt (26).

Diesen zur rein epidemiologischen Einteilung festgelegten Begriffen können verschiedene sogenannte klonale Linien zugeordnet werden. Zum Teil werden auch Begriffe synonym verwendet, z. B. wird LA-MRSA oft mit dem Klon ST398 oder CC398 gleichgesetzt. Das Vorhandensein von PVL kann auf CA-MRSA hinweisen, umgekehrt trägt aber nicht jeder Stamm von CA-MRSA das PVL Gen (26).

Einige Stämme haben die Fähigkeit, sich in bestimmten Regionen endemisch auszubreiten und diese zu dominieren, auf regionaler sowie auf globaler Ebene. In Deutschland kommen zum Beispiel in Gesundheitseinrichtungen aktuell hauptsächlich die Linien ST225 und ST22 vor. Je nachdem wie gut sich diese Stämme vermehren können, kommt es zu einzelnen Infektionen mit dem Erreger oder auch zu endemischen Ausbrüchen (8, 26, 41).

Wichtig gilt es festzuhalten, dass nicht jede klonale Linie von *S. aureus* mit Sicherheit einem der drei Subtypen zugeordnet werden kann. Grund hierfür ist der mittlerweile fließende Übergang und Austausch zwischen Gesundheitseinrichtungen, der ambulanten Bevölkerung und der Landwirtschaft. Zum Beispiel kamen Köck et al., 2009 bei ihren Untersuchungen zum Schluss, dass LA-MRSA bei Nutztieren eine wichtige Quelle für Importe in Krankenhäuser darstellen kann (26, 42).

MRSA hat sich also als ursprünglicher Krankenhauserreger zuerst in die Gemeinschaft und später in die Nutztierhaltung ausgebreitet. Folglich kann er nicht mehr ausschließlich als rein krankenhaussassoziiertes Problem bezeichnet werden

und die Maßnahmen zur Infektionsprävention in Gesundheitseinrichtungen allein sind nicht mehr ausreichend (29, 43).

Im Folgenden werden die Unterschiede und Eigenschaften von HA-, CA- und LA-MRSA kurz beschrieben:

### **3.2 HA-MRSA**

Als „healthcare-associated“ oder „hospital-associated“ MRSA, kurz HA-MRSA, werden seit Anfang der 1960er Jahre Stämme bezeichnet, die in Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen wie Pflegeheimen vorkommen. Dabei sind u.a. Einnahme von Antibiotika, Multimorbidität und invasive Eingriffe typische Risikofaktoren für eine Kolonisation bzw. Infektion mit MRSA. Aufgrund der immer kürzeren Krankenhausaufenthalte ist es möglich, dass PatientInnen im Krankenhaus mit MRSA besiedelt werden und erst nach der Entlassung symptomatisch werden. Für diese Fälle hat sich der Begriff „hospital associated community onset“, kurz HCA-MRSA, etabliert (41).

HA-MRSA beherbergen oft zusätzlich zur Methicillin-Resistenz weitere Resistenzgene gegenüber Chinolonen, Makroliden, Lincosamiden und Aminoglykosiden, die sich auf den Resistenzkassetten SCCmec Typ I, II, oder III befinden. Die PVL Expression ist meist negativ (18).

Oliveira et al., 2002 werteten 3000 MRSA-Isolate aus Krankenhäusern in Europa, Südamerika und Nordamerika aus. Dabei zeigte sich, dass nur fünf epidemische Klone verantwortlich für die meisten Infektionen waren: der „iberische“ Klon, der „brasilianische“ Klon, der „ungarische“ Klon, der „New York/Japan“ Klon und der „pädiatrische“ Klon. HA-MRSA gehören größtenteils den klonalen Komplexen CC5, CC8 (ST239), CC22, CC30 (ST36) und CC45 an (1, 44, 45).

### **3.3 CA-MRSA**

Seit Mitte der 1990er Jahre tritt der sogenannte „community acquired“ oder CA-MRSA als ein neuartiges Phänomen in Erscheinung. Hierbei sind im Unterschied zum HA-MRSA nun jüngere, gesunde und immunkompetente PatientInnen ohne vorherigen Kontakt zu Gesundheitseinrichtungen oder ohne Risikofaktoren

betroffen. Diese epidemiologischen Differenzen sowie die Unterschiede der Resistenzkassetten können als Ursache für die teils unterschiedliche klinische Manifestation von HA- und CA-MRSA angesehen werden. CA-MRSA führt seltener zur asymptomatischen Kolonisation und ist meist Auslöser von Weichteil und Gewebsinfektionen. Erste Fälle wurden 1993 in Australien veröffentlicht. Wenig später folgten Berichte aus Neuseeland, den USA und 2002 erste Fälle aus Europa (41, 46, 47).

Ausbrüche von CA-MRSA wurden mit Menschenansammlungen, häufigen Hautkontakt, beschädigter Haut, schlechter Hygiene und gemeinsam genutzter Ausrüstung in Verbindung gebracht. CA-MRSA verursachen zu 90 % Haut- und Weichteilinfektionen und sind oft empfindlich gegenüber Antibiotika, die nicht den  $\beta$ -Laktamen zugehören. Sie sind meist mit den kleineren SCCmec Kassetten IV, V und VI ausgestattet und gehören den klonalen Linien CC8 (ST8), CC30 (ST30), CC59, CC80 und CC93 an. Charakteristisch, aber nicht obligat für CA-MRSA Stämme ist die Expression des PVL-Toxins, welche mit schweren Verläufen wie nekrotisierenden Pneumonien einhergehen kann. Zu den Risikogruppen gehören im Besonderen Drogenabhängige, Gefängnisinsassen, Homosexuelle und Soldaten (1, 18).

### **3.4 LA-MRSA**

Bereits in den 1970er Jahren war bekannt, dass Tiere von MRSA besiedelt und infiziert werden können. LA-MRSA wurde erstmals 2003 mit einer menschlichen Erkrankung in Verbindung gebracht, als ein Klon isoliert wurde, dessen Reservoir von der Tierhaltung ausging (41, 48).

2005 konnten Voss et al. in den Niederlanden eine Häufung von MRSA-Kolonisationen bei Schweinen und bei Arbeitenden in entsprechenden Betrieben feststellen. So war in dieser Studie die MRSA-Rate unter SchweinehalterInnen > 760 Mal größer als jene von PatientInnen bei der Aufnahme in Krankenhäusern. Diese Stämme wurden aufgrund ihres Reservoirs als „livestock associated“ MRSA bezeichnet und inkludieren dabei auch Stämme die Truthähne, Legehennen, Milchkühe und Mastkälber betreffen. Beim LA-MRSA gibt es ebenfalls verschiedene

klonale Linien, in Deutschland gehört der Großteil dem Sequenztyp ST398 aus dem gleichnamigen klonalen Komplex (CC398) an (41, 49, 50).

Es scheint, dass LA-MRSA die gleichen Infektionen wie HA-MRSA auslösen kann, jedoch ein anderes Pathogenitätsmuster wie CA- oder HA-MRSA besitzt. Außerdem ist LA-MRSA neben Methicillin, meist nur mit einer Tetracyclin-Resistenz ausgestattet. Das PVL-Toxin ist üblicherweise negativ. Die dazugehörigen Resistenzkassetten sind die gleichen wie bei CA-MRSA: SCCmec Typ IV oder V. Zu den Risikogruppen gehören Personen mit intensiven Tierkontakt wie LandwirtInnen oder Tierärzte und Tierärztinnen (18, 51).

## 4 Typisierungsmethoden von MRSA-Stämmen

Da die Epidemiologie von MRSA auf verschiedenen Arten von sogenannten klonalen Stämmen basiert, ist heutzutage eine exakte Analyse und Unterscheidung dieser nur mehr mit molekularbiologischen Methoden möglich. Das komplette Genom von *S. aureus* konnte erstmals 2001 von Kuroda et al. sequenziert werden. Dabei wurde festgestellt, dass in allen Stämmen ein sogenanntes *core genome* vorkommt. Während ein großer Teil dieses Grundgerüsts (> 97 %) unveränderlich bleibt, wird der Rest als (hyper)variabel bezeichnet. Durch die unterschiedliche Anordnung/Kombination dieser mittlerweile über 700 bekannten variablen Gene werden die sogenannten klonalen Linien (auch als „Kladen“ bezeichnet) von *S. aureus* definiert (41, 43, 52).

Für eine akute Infektion mit MRSA hat die molekularbiologische Charakterisierung keine große Bedeutung. Diese Untersuchungsmethoden sind jedoch zum Management von MRSA-Ausbrüchen, Hygieneplanungen oder zur genauen Herkunftsbestimmung verschiedener Isolate hilfreich. Das Wissen über vorliegende Pathogenitätsfaktoren kann bei Ausbrüchen von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung sein, z. B. über vorhandene Toxine oder PVL-exprimierende Stämme (26).

Um die dynamische Epidemiologie von den verschiedenen MRSA-Stämmen bestmöglich analysieren zu können sind molekularbiologische Typisierungsmethoden unerlässlich. Laut Dawson & Schulz-Stübner, 2019 sind folgende Punkte wichtige Kriterien für eine solche Methode (31):

- Eindeutige, sicher reproduzierbare und mobile Daten
- Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Laboren
- Niedrige „turn-around“-Zeiten
- Kostengünstige Methodik
- International standardisierte Nomenklatur

In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere molekulare Typisierungsmethoden entwickelt. Im Allgemeinen wird zwischen "bandbasierten" und "sequenzbasierten"

Methoden unterschieden, wobei letztere bevorzugt werden, da die Daten zwischen Laboren auch international ausgetauscht werden können. Keine der aktuell verfügbaren Methoden kann alle Kriterien vollends erfüllen. Die MLST, die *spa*-Typisierung sowie die Pulsfeld-Gelelektrophorese und die SCCmec Typisierung haben aktuell jedoch den höchsten Stellenwert. Durch weitere Fortschritte in der Entwicklung der Sequenzierungsmethoden sowie der damit einhergehenden Senkung der Kosten ist es möglich, dass auf diesem Gebiet weitere Veränderungen geschehen werden (31, 43, 53).

Verschiedene Typisierungsmethoden greifen an unterschiedlichen Stellen im Genom an. Folglich ist es möglich, dass eine Methode bestimmte Stämme erkennt und andere wiederum nicht. Es kann also manchmal eine Kombination von mehreren Typisierungen für eine vollständige Unterscheidung zweier Isolate nötig sein (29).

#### **4.1 Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST)**

MLST hat sich als eine hervorragende Methode zur Untersuchung der molekularen Evolution von *S. aureus* herausgestellt. Die Grundlage für die MLST ist die Analyse von sieben der insgesamt über 700 sogenannten variablen „housekeeping“ Genen, die charakteristisch und essenziell für die Zellfunktion von *S. aureus* sind: *arcC*, *aroF*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* und *yqiY*. Diese sequenzierten Gene werden mit anderen Isolaten verglichen und das Profil einem sogenannten Sequenztyp (ST) zugeordnet. Ein Klon ist dadurch definiert, wenn alle sieben Gene vom Isolat mit dem definierten ST übereinstimmen. Wenn mindestens fünf der sieben Gene vom Isolat korrespondieren, wird es dem klonalen Komplex (CC) zugeordnet. Für diese Zuordnung sowie für die Analyse der evolutionären Zusammenhänge wird der Algorithmus *based upon related sequence types* (BURST) verwendet (29, 31, 43, 53).

Im Jahr 2000 haben Enright et al. die MLST für *S. aureus* gegen die PFGE validiert. Die ForscherInnen fanden heraus, dass die mit MLST typisierten Profile meist mit denen der PFGE übereinstimmten. Diese sieben „housekeeping“ Gene wurden von insgesamt 14 untersuchten Genen ausgewählt, da sie die höchste Allelvariabilität

aufwiesen und somit Isolate verschiedenen Stämmen bestmöglich zugeordnet werden konnten (54).

Ein großer Vorteil dieser Methode ist gute Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit von Daten zwischen Laboren weltweit. Zudem gibt es mittlerweile online zugängliche Datenbanken mit allen vorhandenen Allel-Profilen, wodurch die MLST eine sehr nützliche Methode für die epidemiologische Untersuchung von MRSA geworden ist (29).

Nachteile dieser Typisierungsmethode sind die anspruchsvolle Ausrüstung mit Geräten und die damit einhergehenden hohen Kosten sowie der große Zeitaufwand. Zudem können einzelne Stämme von *S. aureus* aufgrund mangelnder Genvariabilität nur schwer unterschieden werden. Trotzdem ist die MLST wegen der Vergleichbarkeit, Standardisierung und guten Trennschärfe ein beliebtes Werkzeug für die MRSA-Typisierung, die in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen könnte (29).

Laut Stefani et al., 2012 erfüllt die MLST die meisten der oben genannten Kriterien und eignet sich gut für regionale Labore sowie, um Stämme für Forschungszwecke zu analysieren. Für einen routinemäßigen Einsatz sei sie jedoch zu teuer (43).

## **4.2 spa-Typisierung**

Die *spa*-Typisierung ist die erste auf DNA-Amplifikation basierte Methode, die spezifisch für *S. aureus* entwickelt wurde. Aufgrund der Nachteile der MLST (s.o.) wäre eine sogenannte *single-locus* Typisierung mit adäquater Trennschärfe kostengünstiger und schneller, um Bakterien und damit *S. aureus* zu bestimmen. Bei dieser *single-locus Sequenz-Typisierung* (SLST) muss jedoch ein Genlocus gefunden werden, der polymorph genug ist, um alle Stämme definieren zu können. Das *spa* Gen ist spezifisch für *S. aureus* und kodiert für das Protein A. Es eignet sich aufgrund der enthaltenen sogenannten *short sequence repeats* (SSR) und damit einhergehenden Variabilität gut als Ziel für die SLST (29).

Entwickelt wurde die Methode von Frenay et al., 1996. Die *spa*-Typisierung analysiert die hypervariable Region X des Protein-A-Gens *spa*. Dabei werden die Reihung der Wiederholungen (engl.: repeats) und dazugehörigen Basenpaare

analysiert und einem Profil zugeordnet. Strommenger et al., 2006 konnten zeigen, dass der Großteil der *spa*-Typisierungen in hohem Grade mit denen der MLST übereinstimmen (31, 55, 56).

Die *spa*-Typisierung eignet sich im Gegensatz zur MLST sowohl für die Untersuchung von evolutionären Zusammenhängen von MRSA als auch zur Analyse von Krankenhausausbrüchen. Zudem scheint sich diese Methode aufgrund der relativ konstant bleibenden Cluster des *spa* Gens auch langfristig für epidemiologische Studien zu eignen. Die Benefits der *spa* Typisierung wie die niedrigen Kosten, die einfache Anwendung und die schnelle und hervorragende Reproduzierbarkeit machen sie zur Methode der Wahl für die Charakterisierung von *S. aureus* auf lokalen und internationalen Level. Andererseits können die zwei verwendeten Nomenklaturen *Ridom* (<https://www.spaserver.ridom.de/>) und *eGenomics* (<http://www.egenomics.com/>) zu Problemen beim Datenvergleich führen. Ein weiterer Nachteil dieser Anwendung ist die mögliche Fehlklassifizierung einzelner Typen aufgrund von Rekombination oder Homoplasie (29, 57).

### **4.3 Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)**

Erstmals von Schwarz & Cantor, 1984 beschrieben, war die PFGE einst der Goldstandard für die MRSA-Typisierung. Hierbei wird die bakterielle DNA mit Hilfe von sogenannten Restriktionsenzymen in Fragmente geschnitten, welche dann unter Anlegung elektrischer Spannung in einem Agarosegel aufgetrennt werden. Grundlage hierfür ist, dass die unterschiedlich großen Fragmente mehr oder weniger weit im Gel transportiert werden und somit ein individuelles Bandenmuster hinterlassen, welches den genetischen Fingerabdruck darstellt. Diese Bandenmuster werden dann einem Klon zugeordnet. Im Gegensatz zur konventionellen Gelelektrophorese, wo die elektrische Spannung konstant bleibt, pulsiert bei der PFGE das elektrische Feld. Dadurch können die Fragmente effektiv nach ihrer Größe aufgetrennt werden (29, 31, 58).

Es wurden mittlerweile viele solcher Restriktionsenzyme getestet. Dabei stellte sich ein Enzym, das sogenannte *SmaI*, als das nützlichste heraus, mit welchem fast alle Isolate einem Klon zugeordnet werden konnten (29, 59).

Die Nachteile der PFGE sind die langen Wartezeiten bis zu den Ergebnissen, die aufwändige Protokollierung sowie die hohen Kosten für das Material. Des Weiteren ist eine verminderte Auflösung der Bänder unter einem Größenunterschied von 5 % problematisch. Für eine optimale Interpretation und Vergleich der Ergebnisse sind zudem gleichbleibende Laborbedingungen wie Temperatur, Laborequipment, Lösungen, etc. in allen Laboratorien notwendig. Trotz dieser Limitationen bleibt die PFGE eine nützliche Methode für die MRSA-Typisierung bei endemischen und epidemischen Ausbrüchen, wird jedoch zunehmend von alternativen Methoden wie der MLST abgelöst (29, 43, 59).

#### **4.4 SCCmec Typisierung**

Wie bereits erwähnt wurden bisher 13 verschiedene SCCmec Typen bei *S. aureus* entdeckt, die je nach Unterschieden in den *j-regions* weiter in Subtypen unterteilt werden können. Dabei wurde festgestellt, dass zwei MRSA-Stämme mit verschiedenen SCCmec Typen zum gleichen MLST- oder PFGE-Typ gehören können. Folglich war es von epidemiologischer Bedeutung die unterschiedlichen SCCmec Typen bestimmen zu können. Das Team um Enright et al., 2002 hat vorgeschlagen, dass MRSA mit dem SCCmec Typ und dem MLST-Typ gemeinsam definiert werden sollte (z. B. ST5-II). Diese Nomenklatur wurde 2002 von einem Subkomitee der *International Union of Microbiology Societies* in Tokyo akzeptiert (29, 60).

Bisher wurden mehrere Methoden für die Bestimmung der SCCmec Typen entwickelt. Die am häufigsten verwendete ist die sogenannte *multiplex PCR*. Leider gibt es bis heute keine PCR-Methode, die alle SCCmec Typen identifizieren kann. Aktuell können nur die Typen I bis V mit dieser Technik bestimmt werden. Für VI bis XI müssen noch weitere Methoden entwickelt werden (29).

#### **4.5 Multiple-loci-variable-number-of-tandem-repeats-Analyse (MLVA)**

In der MLVA wird durch PCR-Amplifikation mehrerer Loci im Bereich von DNA-Repeats ein Profil erstellt. Durch die verschiedenen Größen des Amplifikats an den

Gen Loci wird eine jeweilige Kennnummer berechnet, was das entsprechende MLVA-Profil darstellt. Wie bei MLST gibt es auch bei dieser Methode Typen und Komplexe. Im Juli 2018 gab es bis dato 5.779 Profile, die 62 Komplexen zugeteilt werden konnten (31).

#### **4.6 Whole genome sequencing (WGS)**

Whole genome sequencing (WGS) ist die ultimative Methode für die Identifizierung und Charakterisierung eines jeden Lebewesens. Beim WGS werden nicht nur einzelne Genom-Fragmente analysiert, sondern parallel millionenfach Sequenzierungen durchgeführt. Bei dieser Methode entsteht massenhaft Datenmaterial, für dessen Analyse und Auswertung eine enorme Rechenleistung nötig ist. Wie bei der MLST wird das *core genome* der Isolate gegenübergestellt. Im Falle von WGS betrifft dies jedoch mehrere Hundert Gene. Wichtige Bedeutung kommt auch den *single nucleotide polymorphisms* (SNP) und Spontanmutationsraten zu. Durch diese können Informationen zu Verwandtschaftsverhältnissen und Übertragungsdynamiken sowie Übertragungszeiträume ausgelesen werden. Aufgrund der hohen Kosten ist diese Methode für die Routinediagnostik nicht geeignet (29, 31).

Ein großes Problem der WGS ist nicht die Produktion der Daten, sondern die Analyse und Interpretation von relevanter Information. Obwohl die Kosten durch *next-generation-sequencing* kontinuierlich sinken bleibt der Workflow für die klinische Routinediagnostik zu langsam. Es ist wahrscheinlich, dass in der Zukunft WGS alle aktuell verwendeten Typisierungsmethoden in der klinischen Praxis ablöst und das nützlichste Tool für die Überwachung von klinischen Ausbrüchen wird (29).

## 5 Pathogenese und klinische Manifestation von *S. aureus* Infektionen

### 5.1 Pathogenese

Es gibt viele prädisponierende Faktoren, welche Infektionen mit *S. aureus* begünstigen. Dazu zählen Trachealkanülen, das Vorhandensein von Fremdkörperimplantaten oder Kathetern, eine verminderte Granulozytenzahl (z. B. unter Chemotherapie) sowie funktionelle Granulozytendefekte (z. B. bei chronischer Granulomatose). Bei Psoriasis, Neurodermitits oder Ulci kann die vorgeschädigte Haut als Eintrittspforte dienen. Dort kommt es meist primär zu eitrigen Lokalinfectionen, welche sich in Folge ausbreiten und alle Organe befallen können (21).

Die Pathogenese von *S. aureus* Infektionen kann in mehrere Schritte unterteilt werden (siehe Abb. 6):

1. Adhärenz: Bei der Verankerung wirken viele Adhäsine wie Teichonsäure und der clumping factor sowie andere thrombin-, fibronektin-, kollagen- und lamininbindende Proteine zusammen. Da in Wunden solche Liganden in großen Mengen vorhanden sind, kommt es häufig zu einer Wundinfektion durch *S. aureus* (21).
2. Invasion: Die Invasion in das Gewebe wird von verschiedenen Pathogenitätsfaktoren wie DNase, Phospholipase, Kollagenase, Lipase und Hyaluronidase unterstützt, sodass der Keim sich im Gewebe besser ausbreiten kann. Dadurch wird von der in der Zellwand befindlichen Teichonsäure und Peptidoglykan das Komplementsystem aktiviert, welches über C3a und C5a vermittelte Granulozytenaktivierung und Einwanderung, die Eiterbildung in Gang setzt (21).
3. Etablierung: Die Fibrinkapsel als mechanische Barriere und die Zerstörung von Phagozyten durch Leukozidin, Alpha-Toxin sowie die Blockade des Fc-Rezeptors durch Protein A erschweren allesamt gemeinsam die Phagozytose (21).
4. Gewebeschädigung: Typisch für eine *S. aureus* Infektion ist der lokale Abszess. Die zuerst entstandene Fibrinkapsel grenzt die Erreger zunächst von der Umgebung ab. Als bald die Nährstoffe im Inneren aufgebraucht sind,

löst sich die Fibrinkapsel auf, dass sich die Erreger weiter ausbreiten können. Es bildet sich eine neue Kapsel und innerhalb wird das Gewebe von verschiedenen Proteinen des *S. aureus* wie Hämolyse, Leukozidin, DNase und Kollagenase zerstört. Durch diese Form breitet sich die Abszesshöhle schubweise aus (21).

5. Persistenz: Es gibt auch sogenannte „small colony variants“ von *S. aureus* welche bei chronischen Infektionen vorkommen und sich durch verlangsamtes und verändertes Wachstum von anderen Arten unterscheiden (21).

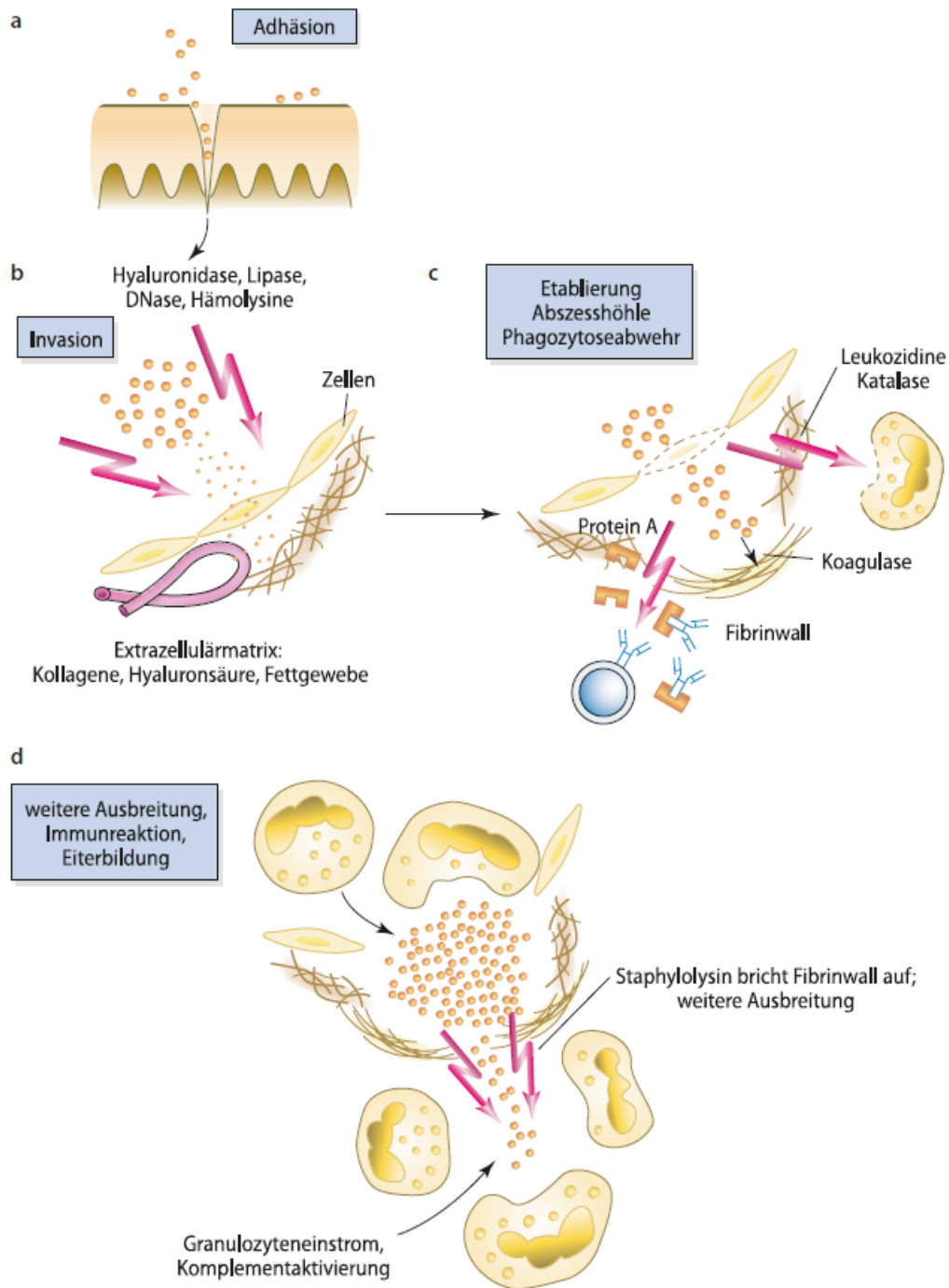


Abbildung 6: Pathogenese der Staphylokokken Eiterung. a Adhärenz; b Invasionsfaktoren; c Etablierung, Abwehr der Phagozytose; d Komplementaktivierung, Eiterbildung (21)

## 5.2 Klinische Manifestation

Unter bestimmten Bedingungen wie Epitheldefekten oder Immunschwäche kann *S. aureus* verschiedene Infektionskrankheiten verursachen. Typischerweise geht eine *S. aureus* Infektion mit Eiterbildung einher. Die Schwere der Infektion kann aufgrund

der unterschiedlichen Virulenz der Stämme, der Infektionslokalisation und der Wirtsabwehr variieren und von milde bis tödlich verlaufen. Es ist möglich, dass der Erreger selbst invasive Infektionen auslöst, oder aber auch, dass an sich harmlose Stämme Toxine produzieren, welche z. B. zu Lebensmittelvergiftungen führen können. Es gibt laut Hof, 2019 zwischen diesen beiden Möglichkeiten auch Übergangsformen, wozu das TSS und das SSSS zählen (22, 26).

### **5.2.1 Invasive Erkrankungen**

#### **Pyodermien**

Eine *S. aureus* Infektion äußert sich häufig als Abszess in der Haut oder an dessen Anhangsorganen als Pustel, Furunkel oder bei Verschmelzung mehrerer Furunkel als Karbunkel. Diese kommen häufig am Nacken, in der Axilla oder am Gesäß vor. Im Bereich der Nase oder Oberlippe besteht sogar die Gefahr einer eitrigen Thrombophlebitis der *Vena angularis*. Chronische Infektionen bzw. rezidivierende Abszesse können Zeichen einer konsumierenden Grunderkrankung, einer Stoffwechselkrankheit wie Diabetes oder Immundefekte wie Leukämie sein. Andererseits neigen gewisse *S. aureus* Stämme leichter dazu rezidivierende Infektionen auszulösen z. B. solche mit Panton-Valentine-Leukozidin-, kurz PVL-Toxin (61).

#### **Impetigo contagiosa**

Die *Impetigo contagiosa* ist eine superfizielle, hochansteckende Hautinfektion, welche insbesondere bei Kindern auftritt. In 80 % aller Fälle sind die Erreger Gruppe-A-Streptokokken, in 20 % der Fälle löst jedoch *S. aureus* die Erkrankung aus. Klinisch imponieren sogenannte „Impetigopusteln“, die nach dem Aufplatzen eine typische honiggelbe Kruste hinterlassen (61).

#### **Infektionen der Hautanhangsorgane**

Dazu gehört zum Beispiel die eitrige Entzündung der Milchgänge der laktierenden Brust, welche als *Mastitis puerperalis* bezeichnet wird und wegen dem Risiko einer Sepsis oder einer Infektion des Säuglings gefürchtet wird. Weitere Infektionen die

überwiegend von *S. aureus* ausgelöst werden sind die Parotitis, die Dakrozystitis und das Hordoleum (61).

### **Postoperative und posttraumatische Wundinfektionen**

Risikofaktoren für eine Infektion durch das Gesundheitspersonal mit *S. aureus* sind längere Operationverläufe und unsachgemäßes Operieren (61).

### **Osteomyelitis**

Bei Säuglingen entsteht die Osteomyelitis meist durch infizierte Katheter im Mark der Röhrenknochen der unteren Extremität. Im Gegensatz dazu werden bei Erwachsenen zusätzlich zu den langen Röhrenknochen die Wirbelkörper befallen (61).

### **Pneumonie, Lungenabszess**

Häufig werden bereits vorgeschwächte Lungen (z. B. durch Virusinfektionen, Aspiration, Immunsuppression) von einem Lungenabszess oder einer Pneumonie betroffen. Leukozidin (PVL) exprimierende Stämme sind dabei ein Risikofaktor, da diese verheerende Pneumonien verursachen können (61).

### **Empyeme**

Empyeme sind Eiteransammlungen in vorgeformten Körperhöhlen wie Pleura, Peritoneum, Perikard, Gelenke, Nierenbecken und werden dann dementsprechend als Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis etc. bezeichnet (61).

### **Sepsis, Endokarditis**

*S. aureus* ist für etwa 30 % aller Sepsisfälle verantwortlich. Auslöser können primär extravasale Herde wie Abszesse oder Wunden sein. Intravasale Auslöser gibt es in Form von Kathetern oder durch kontaminiertes Injektionsbesteck z. B. bei i. v. Drogenabusus. Die *S. aureus* Sepsis ist häufig mit einer ulzerierenden Endokarditis vergesellschaftet, weshalb immer nach destruktiven Klappenveränderungen gesucht werden soll (61).

## 5.2.2 Übergangsformen invasiv-toxischer Erkrankungen

### „Staphylococcal scalded skin syndrome“ (SSSS)

Das SSSS kann als Folge einer banalen Infektion wie einer Otitis oder einer Pharyngitis auftreten. Durch sogenannte Exfoliatin-bildende Stämme bildet sich zunächst ein scharlachähnliches Exanthem mit Fieber, welches später zu einer intraepidermalen Blasenbildung zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum führt (Epidermolyse). Die Blasen öffnen sich und die Haut löst sich ab. Das SSSS tritt vorwiegend im frühen Säuglingsalter auf, wobei die Mutter oft als Infektionsquelle angesehen werden kann. Erwachsene werden nur selten und eher in immungeschwächtem Zustand befallen. Die Blasen entstehen durch die Wirkung der Toxine, beinhalten also direkt keine Erreger. Das SSSS darf differentialdiagnostisch nicht mit dem Lyell Syndrom verwechselt werden, das allergisch bedingt und dementsprechend mit Glukokortikoiden und nicht mit Antibiotika zu behandeln ist. Falls es zu keinen Komplikationen durch Elektrolyt oder Volumenverschiebungen kommt verläuft die Erkrankung meist milde (22, 61).

### „Toxic shock syndrome“ (TSS)

Das TSS wird durch TSST-1 produzierende Stämme ausgelöst und wurde erstmals 1978 bei jungen Frauen beschrieben. Normalerweise kann sich *S. aureus* vaginal gegen andere Bakterien nicht behaupten und macht dort nur einen kleinen Teil der Flora aus. Durch neueingeführte Tampons mit längerer Verweildauer hatte *S. aureus* nun eine Nische, wo sie sich ungestört vermehren und das Toxin bilden konnten. Obwohl diese Art Tampons heute nicht mehr verkauft werden, gibt es immer noch TSST-1 produzierende Stämme die auf andere Art zu Infektionen führen (61).

Nur 1 % aller *S. aureus* Stämme beinhalten das Gen für die Produktion von TSST-1. Dieses fungiert als Superantigen und führt durch Aktivierung von T-Lymphozyten zu einem „Zytokinkonzert“ was sich in Folge als Fieber, Kreislaufschock, Bewusstseinsstörungen, Durchfall und Exanthem manifestieren kann (22).

### 5.2.3 Toxinbedingte Erkrankungen

#### Staphylogene Nahrungsmittelvergiftung

Die Nahrungsmittelintoxikation wird zu 40 % von Enterotoxin-bildenden *S. aureus* Stämmen verursacht. Weitere Auslöser von Lebensmittelvergiftungen sind *Clostridium perfringens* (30 %), *Bacillus cereus* (10 %) sowie *Clostridium botulinum* und Mykotoxine mit jeweils < 5 %. Vier bis sechs Stunden nach Ingestion kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber und Bauchschmerzen. Die Symptome sistieren oft bereits nach 24 Stunden. Die Toxine sind hitzestabil, eine Garung führt also nicht unbedingt zu einer Inaktivierung. Es werden dabei zwei Arten unterschieden (22, 61):

Staphylokokken-Enteritis: Die Toxine werden hierbei mit der Nahrung aufgenommen. Es kommt meist zu einem kurzen komplikationsarmen Krankheitsverlauf (22).

Staphylokokken-Enterokolitis: Hierbei werden die Toxine erst durch Vermehrung im Darm z. B. im Rahmen einer antibiotischen Therapie gebildet (22).

#### 5.2.4 Krankheitslast MRSA vs. MSSA

Es gilt anzumerken, dass die Virulenz eines Stammes nichts mit der Antibiotikaresistenz gemeinsam hat. Das heißt ein MSSA kann die gleiche klinische Manifestation hervorrufen wie ein MRSA. Trotzdem gehen MRSA im Vergleich zu MSSA mit einer erhöhten Mortalität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten einher (26, 29).

Hanberger et al., 2011 konnten feststellen, dass die Sterblichkeit auf Intensivstationen bei MRSA-PatientInnen um ca. 50 % höher ist als bei MSSA-PatientInnen. Die Mortalität betrug in der MRSA-Gruppe 29,1 %, bei der MSSA-Gruppe 20,5 %. Des Weiteren fanden zwei Metaanalysen eine erhöhte Sterblichkeit bei durch MRSA verursachten Bakteriämien im Vergleich zu MSSA (62, 63, 64).

Das Team um Suetens et al., 2006 fand bei belgischen PflegeheimbewohnerInnen, die mit MRSA kolonisiert waren, eine höhere Sterblichkeit als in jenen, die nicht mit MRSA kolonisiert waren (hazard ratio (HR) = 1,4; 95% CI). Diese erhöhte

Sterblichkeit war jedoch auf BewohnerInnen mit eingeschränkten kognitiven Funktionen beschränkt. Grund hierfür könnten Unterschiede in therapeutischen Ansätzen oder eine verzögerte Diagnose einer Pneumonie oder anderen akuten Erkrankungen sein (65).

Datta & Huang, 2008 untersuchten das Erkrankungsrisiko für PatientInnen die länger als ein Jahr mit MRSA kolonisiert waren (permanente TrägerInnen). Dabei kamen sie zum Schluss, dass MRSA-TrägerInnen, unabhängig von der Zeit seit der ersten Entdeckung, mit einem erheblichen Risiko für eine MRSA-Erkrankung und dadurch assoziierten Tod einhergingen (66).

Es wurde festgestellt, dass eine Kolonisation mit MRSA ein größeres Risiko für eine *S. aureus* Infektion oder Sepsis birgt als eine Kolonisation mit MSSA. In einer prospektiven Kohortenstudie von Pujol et al., 1996 mit 488 IntensivpatientInnen wurde nachgewiesen, dass mit *S. aureus* kolonisierte PatientInnen ein größeres Risiko zur Entwicklung einer *S. aureus* Bakteriämie haben als nicht kolonisierte. Zudem waren MRSA-TrägerInnen einem größeren Risiko für eine Bakteriämie ausgesetzt als MSSA-TrägerInnen. In einem systematischen Review von Safdar & Bradley, 2008 konnte gezeigt werden, dass eine Besiedelung mit MRSA ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine Infektion birgt als eine Besiedelung mit MSSA. Stenehjem & Rimland, 2013 fanden heraus, dass eine nasale MRSA-Kolonisation ein Risikofaktor für eine MRSA-Infektion ist, verglichen mit nicht kolonisierten PatientInnen (26, 67, 68, 69).

Als mögliche Ursachen für das schlechtere „Outcome“ bei MRSA-Infektionen kommen ein retardierter Wirkungsbeginn der Antibiotika, unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften der bei MRSA verwendeten Antibiotika, Unterschiede in der Virulenz der Erreger, eine verminderte Wirkung von Vancomycin sowie Auswirkungen der Studiendesigns in Frage. Dass bestimmte Pathogenitätsfaktoren Ursache für die erhöhte Letalität bei MRSA-Infektion sind, konnte nicht nachgewiesen werden (26, 62).

Coello et al., 1997 untersuchten 479 stationäre PatientInnen, die neu mit MRSA kolonisiert waren. Dabei zeigte sich, dass 11,1 % davon während des Aufenthaltes eine Infektion entwickelten. Huang et al., 2011 untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 591 neu kolonisierte MRSA-TrägerInnen auf Morbidität und

Mortalität. Davon entwickelten 196 Personen (33%) innerhalb des ersten Jahres nach der Kolonisation eine MRSA-Infektion, einer von elf starb dadurch. Rund 60 % dieser Infektionen erfolgten nach der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt (70, 71).

Es gibt mehrere Hinweise, dass ein Anstieg von MRSA nicht die Infektionen von MSSA ersetzt, sondern dass es zu einem Nettoanstieg von *S. aureus* Infektionen kommt (26, 72).

Nicht zu vernachlässigen ist auch die gesundheitsökonomische Relevanz. Es wurde mehrfach bewiesen, dass eine MRSA-Infektion im Vergleich zu einer MSSA-Infektion mit einem erhöhten Aufwand einhergeht. Die Verweildauer im Krankenhaus und die damit entstehenden Kosten sind bei MRSA deutlich höher als bei MSSA (26, 72, 73, 74, 75).

## 6 Spezieller Teil – LA-MRSA

### 6.1 LA-MRSA – zugehörig dem Typ CC398

Der erste MRSA, der mit der Tierhaltung in Verbindung gebracht werden konnte, wurde 1972 in Belgien von Devriese et al. bei *S. aureus* positiven Milchproben von Rindern nachgewiesen. Der erste LA-MRSA CC398 wurde von Armand-Lefevre et al., 2005 bei SchweinehalterInnen in Frankreich entdeckt (76, 77).

LA-MRSA erlangte erstmals große Aufmerksamkeit, als Berichte über hohe Kolonisationsraten und Infektionen bei SchweinehalterInnen in den Niederlanden veröffentlicht wurden. Diese Untersuchungen von Voss et al., 2005 wurden aufgrund eines zuvor unerwarteten Fundes von MRSA bei einem 6-jährigen Mädchen und ihren Eltern, die auf einer Schweinefarm lebten, veranlasst. In der Folge wurden weitere Untersuchungen bei Schweinen und SchweinehalterInnen durchgeführt, die eine Übertragung von MRSA zwischen Menschen und Schweinen aufzeigten und eine hohe Prävalenz von MRSA CC398 aufwiesen (50, 78, 79).

Van Loo et al., 2007 kamen zum Schluss, dass dieser neue MRSA-Stamm von Schweinen und Rindern ausgeht, im Gegensatz zu von zuvor berichteten MRSA bei z. B. Haustieren, welche vom Menschen auf die Tiere übertragen wurden. Die ForscherInnen deuteten auf die mögliche Gefahr hin, bei Kontakt mit diesen Tieren mit MRSA kolonisiert und infiziert werden zu können (80).

Der erste dokumentierte Fall einer Übertragung von MRSA zwischen Kühen und Menschen wurde in Ungarn im Jahr 2007 von Juhasz-Kaszanyitzky et al. beschrieben. Anschließend konnte LA-MRSA CC398 auch bei Geflügel nachgewiesen werden (81, 82, 83).

In der Folge wurde LA-MRSA in ganz Europa (84), Kanada (85) und den USA (86) sowie in Asien (87, 88, 89) identifiziert. In Asien ist jedoch nicht CC398, sondern ST9 als LA-MRSA vorherrschend (87, 88, 90). In Afrika wurde der erste LA-MRSA CC398 im Jahr 2015 bei einem Bauer in Tunesien identifiziert (91).

Molekulare Untersuchungsmethoden zeigten, dass manche MRSA-Stämme nur bestimmte Wirte kolonisieren, während andere die Fähigkeit besitzen mehrere Tiere inklusive den Menschen zu kolonisieren. Der häufigste Vertreter von LA-MRSA in Europa und Nordamerika ist ST398 (CC398), der ursprünglich bei Schweinen

nachgewiesen werden konnte, dann aber auch bei anderen Nutztieren und Haustieren sowie beim Menschen identifiziert wurde. Der klonale Komplex CC398 ist also der erste richtige LA-MRSA, der ein breites Spektrum an Tieren kolonisiert. Retrospektiv konnten van Alen et al., 2017 zeigen, dass einer der ersten LA-MRSA CC398 Isolate in Europa bereits im Jahr 2000 identifiziert wurde und insgesamt 45 verschiedene *spa* Typen umfasste (1, 4, 92).

Bei der genaueren Analyse von LA-MRSA Isolaten wurden einige Merkmale festgestellt, die für LA-MRSA charakteristisch sind (93, 94):

- a. Sie sind nicht durch PFGE/*Sma*I typisierbar (non typeable MRSA – „NT-MRSA“) (95)
- b. Sie können mittels MLST dem klonalen Komplex CC398 zugeteilt werden, der verschiedene STs und *spa* Typen umfasst (94)
- c. Die SCCmec Typen IV und V sind dominierend, haben jedoch strukturelle Unterschiede zu jenen von HA- und CA-MRSA (96)
- d. Den meisten LA-MRSA Stämmen fehlen mehrere Virulenzfaktoren und Enterotoxine sowie Adhäsine und Proteasen, die bei der menschlichen Kolonisation eine Rolle spielen (97)
- e. LA-MRSA sind resistent gegen Tetracyclin, können aber auch Resistenzen gegen Makrolide, Lincosamide, Aminoglykoside und Trimethoprim besitzen (94)

Mutters et al., 2016 untersuchten LA-MRSA und HA-MRSA Isolate auf genotypische und phänotypische Unterschiede. Dabei waren alle LA-MRSA Tetracyclin-resistent, hingegen nur 8 % der HA-MRSA. Die LA-MRSA waren zu 7 % resistent gegen Fluorquinolone, bei HA-MRSA waren es 81 %. Alle LA-MRSA von Nutztier exponierten Personen konnten dem CC398 zugeordnet werden. Die Isolate von HA-MRSA waren aufgeteilt auf CC5 (62,7 %), CC22, CC8, CC398, CC1, CC80, CC6 und CC45. Die ForscherInnen differenzierten auch zwischen menschlichen CC398 und jenen, die von Schweinen isoliert wurden und fanden dabei marginale Unterschiede, die als langsamer Anpassungsprozess an den neuen, menschlichen Wirt gedeutet wurden. Es konnte keine Übertragung von LA-MRSA in

Krankenhäuser nachgewiesen werden. LA-MRSA kodierten weniger Virulenzgene wie Exotoxine oder das *immune evasion cluster* (IEC), was die niedrigere Inzidenz von Infektionen erklären könnte (98).

Stegger et al., 2010 verglichen zwei PVL-negative t034-ST398 Isolate von Personen aus Dänemark mit Kontakt zu Schweinen mit zwei PVL-positiven t034-ST398 Isolaten von zwei adoptierten Kindern aus China. Die vier Isolate gehörten zwar dem gleichen Stamm an (ST398), teilten sich aber in zwei Gruppen basierend auf ihren epidemiologischen Unterschieden, vorhandenen MGEs und Resistenzmustern. Dabei waren nur die dänischen Isolate Tetracyclin-resistent. Insgesamt wurden Unterschiede in mindestens 6 MGE gefunden. Laut den AutorInnen könnte das zwar auf einen gemeinsamen Vorfahren hindeuten, aber auch auf eine unterschiedliche geografische Entwicklung. Allerdings wurden in China auch schon PVL-positive, Tetracyclin-resistente ST398 isoliert (99, 100).

Genomische Untersuchungen haben gezeigt, dass es vom klonalen Komplex CC398 zwei Subpopulationen gibt. Den ursprünglichen, an den Menschen angepassten Stamm mit dem Prophagen  $\phi$ Sa3, der das *immune evasion cluster* (IEC) kodiert und auf der anderen Seite den Nutztier-assoziierten Stamm ohne dem  $\phi$ Sa3, der jedoch mit dem Erwerb einer Tetracyclin- und Methicillin-Resistenz einherging. Bei der Analyse von MRSA CC398 Isolaten von verschiedenen Infektionen beim Menschen stellten Cuny et al., 2013 fest, dass nur ein kleiner Teil für das IEC kodiert. Die AutorInnen schlossen daraus, dass dieses Gen nicht Voraussetzung sei, eine Infektion beim Menschen auslösen zu können, es könne jedoch mit einer erleichterten persistenten Kolonisation einhergehen (49, 101, 102).

Die Theorie von Price et al., 2012 besagt, dass der mit Nutztieren assoziierte MRSA CC398 ursprünglich aus einem humanen MSSA-Stamm entstanden sei. Er untersuchte dabei 89 Isolate von Tieren und Menschen aus 19 Ländern und 4 Kontinenten mittels WGS. Bei diesem Sprung zum Nutztier habe die Linie unter anderem menschliche Virulenzgene wie IEC verloren und die Methicillin- und Tetracyclin-Resistenz erworben. Laut dem Forschungsteam sei dies ein Beweis für einen bidirektionalen zoonotischen Austausch und LA-MRSA CC398 Infektionen beim Menschen könnten als eine Wiederaanpassung an den ursprünglichen Wirt angesehen werden. Außerdem deuteten die AutorInnen auf eine Bedrohung der

öffentlichen Gesundheit durch die breit eingesetzte Antibiotikagabe in der Nutztierhaltung hin. Andererseits kamen Ward et al., 2014 zum Schluss, dass der Mensch-assoziierte und der Nutztier-assoziierte CC398 Stamm zur selben Zeit entstanden seien und zwischen den Spezies hätten ausgetauscht werden können (102, 103).

Eine kürzlich veröffentlichte WGS-Studie aus Slowenien identifizierte zwei IEC-positive CC398 Isolate und legt ebenfalls nahe, dass dies als mögliche Wiederanpassung an den Menschen, und als damit einhergehende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit, angesehen werden kann (104).

## **6.2 LA-MRSA – nicht zugehörig dem Typ CC398**

Die Epidemiologie von MRSA und damit auch von LA-MRSA hat sich in der Vergangenheit stark verändert. Auch wenn anfangs alle LA-MRSA Klone auf den klonalen Komplex 398 (CC398) beschränkt waren, gibt es mittlerweile auch andere CCs und Subtypen, die dem LA-MRSA zugeordnet werden können. Die Diversität von LA-MRSA wird immer größer und verändert sich mit der Zeit (29).

CC9 ist der dominierende LA-MRSA in Asiatischen Ländern, kommt aber auch in Europa vor. ST9 wurde bisher hauptsächlich bei Schweinen nachgewiesen, war aber sporadisch auch Auslöser von Infektionen beim Menschen. Ähnlich wie ST398 kann auch dieser Klon weitere Multiresistenzen und Gene für Toxine, u.a. PVL, aufweisen (29, 105).

CC97 ist weltweit der Hauptauslöser für Mastitis bei Rindern. Der Klon wurde auch bei kleinen Wiederkäuern, Schweinen und vereinzelt beim Menschen isoliert. CC9 wurde z. B. bei Schweinen in Italien und Spanien nachgewiesen, machte jedoch nur einen kleinen Teil aller LA-MRSA aus (29, 106, 107).

CC1, ein ursprünglich human-assoziiertes CA-MRSA, wurde bei Schweinen und Milchkühen in Italien (108, 109) sowie vereinzelt in Belgien (110) und Dänemark (111) nachgewiesen. Alba et al., 2015 weisen auch bei diesem Klon aufgrund der Multiresistenzen, der Ähnlichkeit mit humanen Isolaten, dem Vorhandensein von Virulenzgenen (IEC) sowie der Fähigkeit, den Menschen besiedeln und infizieren zu können auf eine mögliche Gefahr für den Menschen hin (108).

Weitere human-assoziierte MRSA-Klone wie ST239, ST50, ST5 konnten bereits in unterschiedlichem Ausmaß bei Nutztieren nachgewiesen werden. Das Gleiche gilt für die klonalen Komplexe CC30, CC8, CC20, CC45, CC479, CC522 und CC705 (29).

LA-MRSA, mit dem *mecC* Gen anstelle des *mecA* Gens ausgestattet, sind hauptsächlich mit dem CC130 assoziiert, wurden aber auch mit CC1943, CC425, CC599 und CC59 in Verbindung gebracht. Solche *mecC* Klone wurden in Europa bereits bei Menschen, Nutztieren, Wildtieren und in Abflusswasser nachgewiesen (29, 112, 113).

In Tabelle 3 fassen Lakhundi & Zhang, 2018 LA-MRSA Klone aus der ganzen Welt mit ihren molekularen Charakteristika zusammen (29):

*Tabelle 3: Molekulare Merkmale von LA-MRSA-Klonen (29)*

Location	Standard name	PFGE	MLST	<i>spa</i> type	SCC <i>mec</i> type	<i>agr</i> type	PVL
USA/Canada	ST398-MRSA V	NT <sup>a</sup>	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	V	1	-
	ST5-MRSA IV	PFGE type I	ST5	t002/t003/t311	IV	2	-
Europe	ST398-MRSA V	NT	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	III/IV/V/VII	1	
	ST9		ST9	t100/t411/t899/t4358		2	
	ST97-MRSA V		ST97	t1234	V/IV	1	-
	ST1379-MRSA V		ST1379	t3992	V	1	
	ST1-MRSA IV	USA400	ST1	t128/t127/t125/t1178	IV	3	-
	ST130-MRSA XI		ST130	t373	XI		-
Africa	ST398-MRSA IV	NT	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV	1	
Asia	ST9-MRSA		ST9	t100/t411/t899/t4358	III/IV/V/NT	2	
	ST398-MRSA V	NT	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV	1	

Vom Bundesinstitut für Risikobewertung konnten von 946 untersuchten MRSA-Isolaten von Tieren und Lebensmitteln 89,2 % dem CC398 zugeordnet werden. 102 Isolate (10,8 %) ergaben *spa* Typen, die nicht mit CC398 assoziiert waren. Aus der Lebensmittelkette Pute wurden verhältnismäßig die meisten Nicht-CC398 isoliert (46,1 %). Bei Hähnchenfleisch im Einzelhandel waren 37,3 % der Isolate nicht mit dem CC398 assoziierbar (114).

Khanna et al., 2008 untersuchten die Prävalenz von MRSA bei Schweinen und SchweinehalterInnen in Ontario, Kanada. Dabei waren 24,9 % aller Schweine und

20 % der LandwirtInnen mit MRSA kolonisiert. Es konnten 59,2 % aller Isolate dem CC398 zugeordnet werden. Ein Mensch assoziierter Klon CC5 (USA100) konnte ebenfalls nachgewiesen werden (85).

Eine Studie aus den USA zeigte, dass die Nähe zu und die Größe von Nutztierhaltungen mit MRSA-Infektionen und SSTI assoziiert waren. Molekulare Untersuchungen in derselben Gegend konnten jedoch keinen MRSA CC398 nachweisen, so deuteten Casey et al., 2014 darauf hin, dass in den USA andere Stämme als Auslöser für LA-MRSA Infektionen vorkommen (115, 116).

Des Weiteren konnte MRSA ST130 bereits bei Menschen, Rindern, Pferden und Schafen nachgewiesen werden. Cuny et al., 2008 konnten zusätzlich zu CC398 auch weitere MRSA-Klone bei Pferden identifizieren wie ST1 und ST254. In Italien konnten bei Schweinen zusätzlich zum CC398, der am häufigsten vertreten war, verschiedene weitere Stämme von MRSA identifiziert werden, darunter ST1, ST97 und ST9 (49, 106, 117).

### **6.3 Prävalenz von LA-MRSA**

In Deutschland lag der Anteil von LA-MRSA CC398 im Jahr 2019 bei 5,9 % und im Jahr 2020 bei 7,3 % aller eingesendeten MRSA-Isolate. Bei PatientInnen im Krankenhaus lag der Anteil mit 3,8 % im Jahr 2019 und 6 % im Jahr 2020 etwas niedriger. Verglichen mit dem Vorjahre sind die Werte stabil (8).

Laut van Cleef et al., 2011 wurde in 8 von insgesamt 15 europäischen Ländern von MRSA ST398 berichtet mit einer durchschnittlichen Rate von 1,7 % aller MRSA-Isolate. Die ST398-Rate variierte zwischen den Ländern, wobei die Länder mit den höchsten Raten die Niederlande (11,9 %), Belgien (4,7 %), Dänemark (1,6 %) und Österreich (1,4 %) waren. Laut den AutorInnen lässt der relativ geringe Anteil von MRSA ST398 unter den MRSA-Isolaten von Menschen in den meisten Ländern vermuten, dass MRSA ST398 nur einen kleinen Teil aller MRSA beim Menschen ausmacht (48).

Im September 2014 erhob das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Daten zur Prävalenz von LA-MRSA CC398 aus verschiedenen Ländern der Europäischen Union/des europäischen Wirtschaftsraumes. Dabei wurden Daten

von 28 Labors aus 27 Ländern ausgewertet. Das ergab eine durchschnittliche LA-MRSA Rate von 3,9 % aller 13.756 MRSA-Isolate. In fünf Ländern war die Rate > 10 % (Belgien, Dänemark, Spanien, die Niederlande, Slowenien). In den Niederlanden betrug die Rate sogar > 20 % (118).

In einer Kohortenstudie aus Deutschland wurden von insgesamt 1.878 Personen aus einer Gegend mit hoher Dichte an Schweinezuchtbetrieben nur 0,8 % positiv auf MRSA getestet. Im Vergleich dazu war die LA-MRSA CC398 Besiedelungsrate bei Personen mit Nutztierkontakt signifikant höher, wobei etwa 40 % der MRSA-Stämme dem CC398 zugeteilt werden konnten (119).

In den Niederlanden stieg der Anteil von LA-MRSA CC398 an allen MRSA von 0 % im Jahr 2002 zu > 21 % im Jahr 2006. Dabei konnte eine Assoziation mit Schweinen und Rindern hergestellt werden (80).

Auch van Rijen et al., 2008 berichteten von einem starken Anstieg von MRSA in einem Krankenhaus in den Niederlanden, der auf den NT-MRSA zurückzuführen war. Der Stamm war fast ausschließlich mit Kontakt zu Nutztieren assoziiert. Die Prävalenz in dieser Risikogruppe betrug 32 %. Im Vergleich dazu war die MRSA-Prävalenz bei PatientInnen ohne Risikofaktoren für eine Kolonisation bei der Aufnahme in ein Spital sehr niedrig mit nur 0,03 % (120, 121).

Laut Wulf et al., 2012 stieg die MRSA-Rate seit der Einführung von Screening Maßnahmen bei Personen mit Kontakt zu Nutztieren deutlich an. Von 2002 bis 2006 kam es zu einem Anstieg der MRSA-Isolate von 925 %. Ein Großteil dieser (82 %) gehörte zum ST398 und verursachte eine Reihe an Infektionen wie postoperative Wundinfektionen, Sepsis und posttraumatische Osteomyelitis (122).

Ähnliche Daten aus Deutschland von Köck et al., 2009 zeigten, dass der Anteil der CC398 MRSA mit 13 % im Jahr 2005 auf 22,4 % im Jahr 2008 deutlich angestiegen ist. Ebenso wurde in einer deutschen multizentrischen Studie von Schaumburg et al., 2012 erfasst, dass im Zeitraum zwischen 2004 und 2011 die Rate von LA-MRSA CC398 von 0,3 % auf 5,4 % angestiegen ist (42, 123).

Van Alen et al., 2017 werteten retrospektiv insgesamt 6.555 MRSA-Isolate zwischen 2000 und 2014 am Universitätsspital Münster aus, was in einer Gegend mit einer hohen Dichte an Nutztierbetrieben gelegen ist. Davon entsprachen 24,3 % (n=1591)

dem klonalen Komplex 398 (CC398). Die häufigsten *spa*-Typen waren t011 (48,3 %), t034 (39,3 %) und t108 (3,5 %). Die CC398 Rate stieg kontinuierlich von 1,8 % im Jahr 2000 auf 29,4 % im Jahr 2014 signifikant an ( $p < 0.0001$ ), mit einem Peak von 35 % im Jahr 2013. Die Anzahl der nicht-CC398 MRSA Isolate blieb konstant. Auch die Anzahl der identifizierten *spa* Typen nahm über die Jahre zu und hatte ebenfalls ihren Höhepunkt im Jahr 2013. Die Zahlen entsprechen laut den AutorInnen vorangegangenen Studien (92, 123, 124).

Würtz et al., 2017 untersuchten die Prävalenz von LA-MRSA CC398 bei MitarbeiterInnen in einem dänischen Krankenhaus, was ebenfalls in einem Gebiet mit hoher Dichte an Nutztieren gelegen ist. MRSA konnte jedoch bei keinem der 545 Teilnehmenden nachgewiesen werden, auch nicht in der Luft und in Staubproben in der Nähe des Krankenhauses oder auf den Bauernhöfen der MitarbeiterInnen. Da die Teilnehmenden repräsentativ für die Bevölkerung in der nutztierdichten Gegend waren, schlussfolgern die ForscherInnen eine niedrige Gesamtprävalenz von LA-MRSA und erwähnen eine mögliche Entstigmatisierung für KrankenhausmitarbeiterInnen mit Kontakt zu LA-MRSA positiven Betrieben (125).

Reynaga et al., 2017 untersuchten die Prävalenz und klinische Manifestation von MRSA CC398 in einer Gegend mit hohem Nutztierbesatz in Spanien. Von insgesamt 288 MRSA-Isolaten waren 36,8 % Tetracyclin-resistent ( $Tet^R$ ), der Rest Tetracyclin-sensibel ( $Tet^S$ ). Von den Ersteren konnten 87,7 % dem CC398 zugeteilt werden. Im Zeitraum 2012 bis 2015 stieg die Rate an  $Tet^R$  von 21,9 % auf 50,7 % an. Zu einem Erwerb im Krankenhaus kam es bei 16,7 % der  $Tet^R$  Personen und bei 83,3 % der  $Tet^S$  Personen. MRSA  $Tet^R$  war stärker mit Arbeit auf Schweinefarmen, weniger Aufnahmen im Krankenhaus und weniger Komorbiditäten assoziiert im Vergleich zu MRSA  $Tet^S$  (126).

Paterson, 2020 untersuchte die Prävalenz von LA-MRSA in der Normalbevölkerung in England. Dabei typisierte er 1.242 MRSA-Isolate, die 2015 während der klinischen Routinearbeit abgenommen wurden. Dabei konnten nur drei Isolate dem LA-MRSA zugeordnet werden, was eine Prävalenz von 0,21 % ergibt (127).

## 6.4 Übertragung von LA-MRSA – Tier/Mensch

Tiere können als Quelle oder Reservoir von zoonotischen *S. aureus* Infektionen beim Menschen dienen. Personen mit direktem Kontakt zu Tieren wie LandwirtInnen, Personal in Schlachthöfen, TiertransporteurInnen sowie Tierärzte und Tierärztinnen sind einem höheren Risiko für eine Kolonisation mit LA-MRSA ausgesetzt. Diese können dann selbst als Übertragungsquelle fungieren und andere Menschen oder Tiere infizieren. Lakhundi & Zhang, 2018 erwähnen in diesem Zusammenhang drei mögliche Wege einer zoonotischen Übertragung: über direkten Kontakt, über die Umwelt oder über kontaminierte Tierprodukte (29).

### 6.4.1 Tier – Mensch Übertragung

Voss et al., 2005 berichteten über eine bei SchweinehalterInnen unverhältnismäßig hohe MRSA-Besiedelungsrate im Vergleich zur niederländischen Normalbevölkerung. Das Forschungsteam deutete auf eine Transmission von MRSA zwischen Schweinen und SchweinehalterInnen, zwischen betroffenen Familienmitgliedern sowie zwischen einer Pflegeperson und einem Patienten im Krankenhaus hin (50).

Auch die Ergebnisse von Armand-Lefevre et al., 2005 weisen darauf hin, dass die hohe nasale *S. aureus* Kolonisationsrate bei SchweinehalterInnen auf Stämme zurückzuführen ist, die mit Schweinen ausgetauscht wurden. 57 % der Isolate von SchweinehalterInnen entsprachen den Isolaten von Schweinen und wiesen drei STs auf (ST9, ST398, ST433), die bei Kontrollisolaten nicht gefunden wurden. Dies lässt laut den AutorInnen auf einen hohen Austausch von *S. aureus* Stämmen zwischen Schweinen und LandwirtInnen schließen (76).

Wulf et al., 2008 untersuchten 272 Teilnehmende an einem internationalen Kongress für Schweine-Gesundheit in Kopenhagen auf MRSA. Insgesamt konnten 34 (12,5 %) der Teilnehmenden aus neun verschiedenen Ländern als MRSA-TrägerInnen identifiziert werden, wovon 31 dem ST398 zugeordnet werden konnten. Von den 34 MRSA-TrägerInnen waren 33 Tierärzte/Tierärztinnen und eine Person war an einer Universität angestellt (128).

Köck et al., 2009 untersuchten die Prävalenz von MRSA bei Schweinen und die mögliche Übertragung ins Gesundheitswesen. MRSA positive Schweine wurden auf

70 % aller untersuchten Farmen festgestellt, davon alle dem CC398 zugehörig. Kontakt zu Schweinen und Rindern waren Risikofaktoren für die Kolonisation bei PatientInnen bei der Aufnahme im Krankenhaus. Nutztiere könnten laut den AutorInnen als Reservoir für die Übertragung von MRSA in Gesundheitseinrichtungen eine Rolle spielen (42).

Garcia-Graells et al., 2012 untersuchten die Prävalenz und Risikofaktoren für LA-MRSA bei Tierärzten und Tierärztinnen aus Dänemark und Belgien. Dabei betrug die LA-MRSA Rate in Belgien 7,5 % bei einer generellen MRSA-Rate von 9,5 %. In Dänemark betrug die LA-MRSA Rate 1,4 %, wobei alle dänischen MRSA-Isolate dem LA-MRSA Genotyp zugehörig waren. Es wurde ein starker direkter Zusammenhang zwischen dem Erwerb von LA-MRSA und der Exposition gegenüber Schweinen, im Besonderen lebenden Schweinen, festgestellt (93).

Solche Studien suggerieren stark, dass ein direkter Kontakt mit Nutztieren mit einem erhöhten Risiko für eine LA-MRSA Kolonisation und damit auch mit einer Infektion einhergeht (29).

Eine niederländische Studie von Feingold et al., 2012 kam zum Schluss, dass die Dichte an Nutztieren ein Risikofaktor für die LA-MRSA Rate für Personen mit und ohne direkten Tierkontakt ist. Das gilt laut den ForscherInnen nicht nur für Schweine, sondern auch für Kälber. Auch Van Cleef et al., 2011 fanden bei ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Dichte an Schweinehaltungen und der MRSA ST398 Rate (48, 129).

Manche Publikationen fanden auch bei Arbeitenden in Schlachthöfen erhöhte MRSA-Raten, insbesondere bei jenen mit Kontakt zu lebenden Tieren (82, 130, 131).

Bisdorff et al., 2012 untersuchten 1.872 LandwirtInnen und ihre AnwohnerInnen in einer Region mit hoher Dichte an Nutztieren in Deutschland auf MRSA. 1 % der untersuchten Personen ohne Tierkontakt und 24 % der untersuchten Personen mit beruflichen Tierkontakt wurden als MRSA CC398 TrägerInnen identifiziert. Bei Personen aus der Gruppe ohne Tierkontakt war das Risiko einer Kolonisation 3,8 Mal höher, wenn ein Haushaltsmitglied mit Nutztieren Kontakt hatte und 3,2 Mal höher, wenn sie regulär Bauernhöfe besuchten (132). In einer Studie von van den Broek et al., 2009 wurden 28 von 50 Schweinefarmen positiv auf MRSA getestet.

Bei 15 von diesen Betrieben waren eine oder mehr Personen mit MRSA kolonisiert. Bei allen FarmbewohnerInnen betrug die Inzidenz für MRSA 14 % und verdoppelte sich bei Personen, die mit Schweinen arbeiteten auf 29 %. Man fand dabei zwei signifikante Risikofaktoren für eine Kolonisation mit MRSA: Intensität des Kontakts mit Schweinen auf der Farm und Vorhandensein von Sauen und Mastschweinen (133). Mascaro et al., 2018 untersuchten die Prävalenz von LA-MRSA CC398 bei Arbeitenden in der Schweinezucht in Italien. Bei 7,3 % der Arbeitenden konnte CC398 nachgewiesen werden. Man fand einen Zusammenhang zwischen der TrägerInnenrate von LA-MRSA und der Intensität des Tierkontaktes (131).

Verkade et al., 2013 fanden in einer prospektiven Kohortenstudie bei niederländischen Tierärzten und Tierärztinnen eine durchschnittliche MRSA-Prävalenz von 44 %. 23 % der Untersuchten waren persistente TrägerInnen von MRSA CC398. Die ForscherInnen kommen zum Schluss, dass die MRSA CC398 nicht die MSSA ersetzen, sondern eine zusätzliche Belastung darstellen (134).

Hingegen bei einer Studie aus der Schweiz vom Jahr 2009 konnte bei insgesamt 133 Tierärzten und Tierärztinnen eine MRSA-Rate von nur 3 % (n=4) ausgemacht werden. Bei Schlachthausarbeitenden, SchweinehalterInnen, Geflügel sowie in Lebensmittelproben tierischen Ursprungs konnte kein MRSA nachgewiesen werden. Von diesen vier Isolaten gehörten drei dem ST398 und eine dem ST5 an. Außerdem waren nur 1,3 % der Schweine, 1 % der Kälber, 0,3 % der Rinder und 1,4% der Milchproben MRSA positiv getestet (135).

Taus et al., 2019 fanden in ihrer Studie eine MRSA-Prävalenz von 13 % bei österreichischen Tierärzten und Tierärztinnen, was im Vergleich zur gesunden österreichischen Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Tierärzte/Tierärztinnen mit „intensiven“ Kontakt zu Schweinen (definiert als > 3 Mal pro Woche) waren fünf Mal häufiger mit MRSA kolonisiert, als solche mit weniger intensiven Kontakt zu Schweinen (< 3 Mal pro Woche) (136).

In einer Übersichtsarbeit von Liu et al., 2015 kommt man zum Schluss, dass die Prävalenz von MRSA bei Menschen mit Tierkontakt höher ist (14,2 %) als in der Normalbevölkerung (0,8-1,3 %). Des Weiteren sind Tierkontakt und Intensität des Tierkontaktes mit einer erhöhten MRSA-Rate assoziiert (137).

In der Metaanalyse aus dem Jahr 2020 von Liu et al. kam man zum Schluss, dass Kontakt zu Nutztieren mit einem erhöhten Risiko einer MRSA-Besiedelung assoziiert war (OR = 7,03). Ebenfalls positiv korrelierte der Kontakt zu Schweinen (OR 11,41), Geflügel (OR = 6,2) und Rindern (OR = 5,66). Hier wurde jedoch nicht zwischen Mensch- und Nutztier assoziierten MRSA unterschieden (138).

Chen & Wu, 2020 werteten in einer systematischen Übersichtsarbeit 37 Studien vom Zeitraum 2005-2019 aus und man kam zum Schluss, dass Nutztier exponierte Personen im Schnitt ein 9,8-fach höheres Risiko haben mit LA-MRSA kolonisiert und folglich auch infiziert zu werden als die Kontrollgruppe. Das gilt besonders für SchweinehalterInnen, hierbei betrug die OR 15,41. Bei HalterInnen von Rindern betrug die OR 11,62, bei Tierärzten/Tierärztinnen 7,63, bei Arbeitenden mit Pferden lag die OR bei 7,45, bei Geflügelarbeitenden bei 5,70 und bei Arbeitenden in industriellen Schlachthäusern bei 4,69 (6).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2021 wurden von Dong et al. 22 Studien auf das Übertragungsrisiko von LA-MRSA analysiert. Nutztier exponierte Personen waren auch in dieser Auswertung einem signifikant höheren Risiko einer LA-MRSA Kolonisation ausgesetzt (OR = 7,64 für CC398/CC9). Laut den AutorInnen erhöht eine Exposition gegenüber Nutztieren das Risiko einer LA-MRSA Besiedelung und deutet auf eine speziesübergreifende Übertragung hin (139).

#### **6.4.2 Mensch – Mensch Übertragung**

Wulf et al. beschrieben 2008 den ersten von LA-MRSA ST398 verursachten Ausbruch auf einer chirurgischen Station in den Niederlanden, wobei neun Fälle von Kolonisation und Infektion von PatientInnen und Personal festgestellt wurden. Die Untersuchung zeigte, dass eine Übertragung von CC398 nicht nur über direkten Kontakt mit kolonisierten Tieren geschieht, sondern auch in der Gemeinschaft oder im Krankenhaus von Mensch zu Mensch auftreten kann. Ein weiterer Ausbruch in einer Pflegeeinrichtung wurde von Fanoy et al., 2009 beschrieben, der ebenfalls von einem NT-MRSA (ST398) ausgelöst wurde (140, 141).

Wassenberg et al., 2011 berechneten, dass eine nosokomiale Übertragung von LA-MRSA ST398 auf Gesundheitspersonal und PatientInnen 72 % weniger wahrscheinlich sei, als mit CA- oder HA-MRSA Stämmen. Laut Bootsma et al., 2011

ist LA-MRSA ST398 in niederländischen Krankenhäusern 5,9 Mal weniger wahrscheinlich übertragbar als nicht-ST398 Isolate. Diese beiden Studien sollten laut Graveland et al., 2011 jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da Risikofaktoren und Charakteristika der PatientInnen nicht gänzlich in die Rechnungen mit einbezogen wurden (2, 142, 143).

In einer Studie von Garcia-Graells et al., 2013 wurde die Übertragungsdynamik von MRSA bei SchweinehalterInnen und deren Haushaltsmitgliedern untersucht. Dabei war der Kontakt mit Schweinen die wichtigste Determinante für die MRSA-Übertragung bei Haushaltsmitgliedern. Die ForscherInnen kommen zum Schluss, dass selbst in Betrieben mit hohen MRSA-Raten das Risiko Haushaltsmitglieder ebenfalls zu kolonisieren begrenzt sei und stark von der Schweineexposition abhängt (144).

Das Team um Verkade et al., 2014 untersuchten in einer prospektiven Studie bei Tierärzten/Tierärztinnen und deren Familienangehörigen die MRSA-Transmission von CC398 im Vergleich zu nicht-CC398 Stämmen. Die durchschnittliche CC398 Rate bei Tierärzten/Tierärztinnen betrug 44 % und bei Familienmitgliedern 4 %. Die CC398 Rate bei Familienmitgliedern war signifikant kleiner als in Kontrollpersonen mit nicht-CC398 Stämmen. Das spricht laut den AutorInnen für eine schlechtere Übertragung von MRSA CC398 als bei nicht-CC398 Stämmen (145).

Eine prospektive Kohortenstudie von van Cleef et al., 2015 untersuchte die Übertragung von LA-MRSA bei Haushaltsmitgliedern von 49 Schweinebetrieben in den Niederlanden im Zeitraum 2010-2011. Von 171 Haushaltsmitgliedern waren 4 % persistente TrägerInnen und 22 % intermittierende TrägerInnen bei einer durchschnittlichen Prävalenz von 10 %. Die Arbeit in den Ställen, die Arbeit mit Schweinen, das Zusammenleben mit einer MRSA positiven Person sowie die Übertragung durch die Umwelt waren signifikante Determinanten für MRSA-TrägerInnen. In dieser Studie war es nicht möglich, zwischen einer Übertragung von Mensch zu Mensch und einer Übertragung über die Ställe oder die häusliche Umgebung zu unterscheiden (146).

Cuny et al. untersuchten 2009, ob MRSA CC398 von direkt exponierten Personen auf nicht exponierte Personen weitergegeben werden kann. In den untersuchten Betrieben waren 86 % der exponierten Menschen und nur 4,3 % ihrer

Familienmitglieder TrägerInnen von MRSA CC398. Eine nasale Besiedelung wurde bei 45 % der Tierärzte/Tierärztinnen, die Schweinebetriebe betreuen, und bei 9 % ihrer nicht exponierten Familienmitglieder festgestellt. Die AutorInnen deuten darauf hin, dass die Verbreitung von CC398 auf nicht exponierte Menschen selten ist und nicht über familiäre Gemeinschaften hinausgeht. Um Übertragungen über die Familie hinaus zu untersuchen, wurden 462 SchülerInnen in Dörfern in einem Gebiet mit hoher Dichte an Schweinezuchtbetrieben einem Nasenabstrich unterzogen. Dabei wurden nur 3 SchülerInnen als TrägerInnen von MRSA CC398 identifiziert, die alle auf Schweinefarmen lebten (147).

In einer Gegend in den Niederlanden mit hohem Nutztierbesatz wurden in zwei Spitälern MRSA Daten von 2008/2009 retrospektiv ausgewertet. 9,7 % der getesteten PatientInnen waren MRSA positiv (n=392). 78 % davon gehörten zum LA-MRSA und 22 % waren andere, nicht-LA-MRSA. Dabei wurden auch Kontakte von den MRSA positiven PatientInnen untersucht. Bei 416 untersuchten Kontakten von LA-MRSA Kolonisierten war keine Person positiv. Bei nicht-LA-MRSA Kolonisierten waren 2,5 % der Kontakte positiv (83 sog. Sekundärfälle) (148).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen van den Broek et al., 2009 Die geringe Prävalenz von nur 2 % bei Personen ohne direkten Kontakt zu Schweinen impliziert laut den ForscherInnen eine schlechte Mensch zu Mensch Übertragung von MRSA (133).

Bosch et al., 2015 hingegen zeigten mittels WGS, dass LA-MRSA von Tierärzten und Tierärztinnen auf deren Familienmitglieder übertragen, und die daraus folgende Kolonisation bis zu 14 Monate persistieren kann (149).

Stone et al., 2022 veröffentlichten den ersten Ausbruch eines Mupirocin-resistenten LA-MRSA CC398 in einem Behandlungszentrum für Verbrennungen in Großbritannien. Das Team wies auf die anhaltende Übertragung des Erregers über einen Zeitraum von vier Monaten zwischen PatientInnen und Mitarbeitenden hin, trotz aktiver Überwachungsmaßnahmen. Alle 12 Fälle waren kolonisiert ohne Zeichen einer Infektion (150).

### 6.4.3 Mensch – Haustiere/Pferde/Wildtiere

Bereits 1988 konnte ein MRSA-Ausbruch in einem britischen Pflegeheim auf eine kolonisierte Katze zurückgeführt werden (151). Bis in die 1990er Jahre waren MRSA-Infektionen bei Haustieren sehr selten. Stämme, die bei Hunden und Katzen nachgewiesen wurden, stimmten mit human-assoziierten HA-MRSA Stämmen aus der jeweiligen Region überein. 1994 wurde eine MRSA-Kolonisation bei einem Paar mit ihrem Hund in Verbindung gebracht, der positiv auf den epidemischen EMRSA-1 getestet wurde (152, 153, 154, 155, 156).

Pletinckx et al., 2013 identifizierten auf Bauernhöfen zusätzlich zu positiven Schweinen auch MRSA CC398 positive Hunde, Katzen, Ziegen, Ratten und Mäuse. Laut den ForscherInnen kommt MRSA CC398 bei vielen Tierspezies vor und kann auch zwischen diesen direkt oder indirekt übertragen werden. Vinsze et al., 2014 konnten in einer deutschlandweiten Studie MRSA CC398 als Erreger von Wundinfektionen bei Hunden, Katzen und Pferden identifizieren und zeigte dadurch seine Anpassungsfähigkeit an andere Wirte als Nutztiere und Menschen. Während humane MRSA-Stämme bei Hunden und Katzen am häufigsten vorkamen, wurde bei Pferden eine hohe Anzahl von CC398 MRSA nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass CC8-MRSA als vorherrschender Stamm bei Pferden in Deutschland abgelöst wurde und, dass diese Tiere als potenzielle Infektionsquelle betrachtet werden sollten (157, 158).

Weese et al., 2005 konnten im Zeitraum von Oktober 2000 bis November 2002 MRSA bei 79 Pferden und 27 Menschen isolieren. 96 % der Pferdeisolate und 93 % der Menschenisolate konnten dem kanadischen epidemischen MRSA-5 *spa* Typ 7 zugeordnet werden (159). In den Jahren 2006 und 2007 wurden in verschiedenen klinischen Abteilungen einer veterinärmedizinischen Universität Häufungen von MRSA-Infektionen bei Pferden festgestellt (117). Auch in den Niederlanden konnten nosokomiale Infektionen mit MRSA in Pferdekliniken ausgemacht werden (160), ebenso in Belgien (161) und der Schweiz (162).

Cuny et al., 2016 typisierten 272 MRSA von 17 Pferdekliniken, 39 Tierarztpraxen und 67 Personen, die in solchen Kliniken arbeiteten. 82.7 % aller Proben konnten CC398 zugeordnet werden. Außerdem konnte CC8 bei 16.5 % aller MRSA sowie vereinzelt ST1, CC22, ST130 und ST1660 nachgewiesen werden. Eine

Übertragung von Pferdekliniken in die Gemeinschaft sei laut den AutorInnen jedoch selten (163).

LA-MRSA konnte auch bei Mastputen und Personen, die auf diesen Farmen lebten, nachgewiesen werden. Dabei waren 18 von 20 untersuchten Herden positiv auf MRSA getestet und bei 22 von insgesamt 59 getesteten Personen wurde ebenfalls ein MRSA nachgewiesen. Bei den meisten Isolaten handelte es sich um CC398 (164).

MRSA konnte mittlerweile auch bei vielen Wildtieren wie z. B. Krähen und Igel nachgewiesen werden (40, 165). Gomez et al., 2015 konnten in Spanien bei Rotwild gehäuft mecC MRSA CC130 nachgewiesen werden. Die AutorInnen weisen auf eine mögliche Übertragung auf andere Tierarten und den Menschen hin (166). Eine Systematische Übersichtsarbeit von Abdullahi et al., 2021 untersuchte die *S. aureus* und MRSA-Prävalenz bei Wildtieren. Die Ergebnisse zeigten, dass die gepoolte Gesamtprävalenz von MRSA bei Wildtieren sehr niedrig war (2,1 %). Dabei wurde herausgefunden, dass mecC MRSA häufiger bei wilden Säugetieren (1,64 %) und wilden Vögeln (2,07 %) vorkommt als bei wilden Nagetieren (0,59 %). Bei nicht-menschlichen Primaten wurde kein mecC MRSA isoliert. 95 % der MRSA Isolate von wilden Säugetieren, 77 % der MRSA Isolate von wilden Vögeln und 50 % der MRSA Isolate von wilden Nagetieren konnten entweder mecC MRSA oder MRSA CC398 zugeordnet werden (167).

## **6.5 Übertragung von LA-MRSA – Umwelt**

### **6.5.1 Dauer und Intensität des Tierkontaktes**

#### **6.5.1.1 Mit Tierkontakt**

Graveland et al., 2011 untersuchten 155 LandwirtInnen der Kälberaufzucht auf MRSA. Die Prävalenz war stark abhängig von der Dauer und Intensität des Tierkontaktes und war in Zeiten ohne Kontakt stark reduziert (-58 %). Nur 7 % waren permanent mit MRSA kolonisiert. Die AutorInnen konkludierten, dass die rasch abnehmende MRSA-Prävalenz bei fehlendem Tierkontakt darauf hindeutet, dass LA-MRSA bei den meisten Menschen ein schlechter persistenter Kolonisator ist (168).

Van Cleef et al., 2011 untersuchten die Auswirkung von kurzfristigem Kontakt mit Schweinen oder Kälbern bei MRSA-negativen Personen ohne vorherigen Kontakt mit Nutztieren. Bei 17 % kam es zu einer LA-MRSA Besiedelung, die jedoch nach 24 Stunden bei 94 % wieder negativ ausfielen. Die AutorInnen fassen zusammen, dass eine transiente Kolonisation mit MRSA nach kurzzeitiger beruflicher Exposition möglich ist. Es wirft aber die Frage auf, ob diese Personen wirklich kolonisiert oder nur kurzfristig kontaminiert sind (169).

Dorado Garcia et al., 2013 untersuchten in diesem Zusammenhang in einer longitudinalen Studie 52 RinderhalterInnen die jeweils vier Mal auf MRSA getestet wurden. Dabei zeigte sich eine durchschnittliche Prävalenz von 17,6 %. Da aber nur 9,7 % als persistente TrägerInnen identifiziert wurden, schließen die AutorInnen, dass ein Teil der positiven Proben nur als transient zu bezeichnen sind (170).

Angen et al., 2017 untersuchten die nasale MRSA-Kolonisation bei BesucherInnen einer Schweinefarm. 94 % der BesucherInnen waren beim Verlassen der Farm MRSA positiv. Bereits 2 Stunden nach dem Verlassen waren 95 % der Proben auf eine nicht nachweisbare Grenze gesunken, was für eine transiente Kolonisation spricht. Nach 24 Stunden konnten nur mehr 12 % und nach 48 Stunden nur mehr 6 % aller Proben positiv auf MRSA getestet werden.

Andererseits konnten Köck et al., 2012 feststellen, dass beim Großteil der untersuchten SchweinehalterInnen (59 %) nach unterbrochenem Kontakt zu den Tieren über die Ferien MRSA nach wie vor nachweisbar war. Das führte zu der Annahme, dass regulärer intensiver Kontakt zu Schweinen zu einer persistenten Kolonisation führt (171).

Slingerland et al., 2012 inokulierten nach einer nasalen Eradikation mit Mupirocin 16 gesunde Individuen mit zwei *S. aureus* Stämmen, dem bovinen MSSA CC398 und dem humanen MSSA CC8. Die AutorInnen kamen zum Ergebnis, dass der LA-MSSA CC398 den Menschen für zumindest 21 Tage kolonisieren kann, was andeutet, dass es erfolgreich mit dem humanen Stamm CC8 konkurrieren kann (172).

### **6.5.1.2 Ohne Tierkontakt**

Aktuellere Studien aus Deutschland und Spanien sind der Ansicht, dass die Mensch zu Mensch Übertragung ohne direkten Tierkontakt sehr wohl ein potenzielles Risiko birgt. So kamen Benito et al., 2014 bei ihren Untersuchungen zum Schluss, dass, obwohl MRSA CC398 häufiger bei PatientInnen mit Tierkontakt nachgewiesen wurde als bei solchen ohne diesen Risikofaktor (76 % vs. 50 %), die Übertragung zwischen Personen ohne direkten Tierkontakt nicht außer Acht gelassen werden sollte. Auch Deiters et al., 2015 untersuchten in einer Fallkontrollstudie potenzielle Risikofaktoren für den Erwerb von MRSA CC398 und kamen zum Schluss, dass CC398 nach wie vor hauptsächlich über direkten Tierkontakt übertragen wird, jedoch ein beachtlicher Teil der TrägerInnen (38 %) sich über andere Übertragungswege kolonisiert haben muss (173, 174).

Auch Köck et al., 2014 schlussfolgern, dass etwa 20-38 % der CC398 MRSA Fälle bei Menschen nicht mit direkten Tierkontakt in Verbindung gebracht werden können und die Übertragungswege unbekannt sind. Wulf et al., 2012 konnte bei insgesamt 30 durch ST398 verursachte Infektionen nur bei 11 Infektionen direkten Kontakt zu Nutztieren nachweisen (5, 122).

Eine Studie aus den Niederlanden von Lekkerkerk et al., 2015 zeigte, dass von insgesamt 116 untersuchten MRSA-Isolaten 28 % (n=33) dem CC398 zugehörten und davon 21 % (n=6) als MUO (MRSA of unknown origin) klassifiziert wurden, d.h. keine Risikofaktoren wie direkten Tierkontakt hatten. Die ForscherInnen konstatierten, dass eine potenzielle indirekte Übertragung über die Umwelt, Wasser, Luft oder andere Keimträger möglich sei und eine Mensch zu Mensch Übertragung nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ältere Studie vom selben Autor untersuchte retrospektiv 5.545 MRSA-Isolate aus den Jahren 2008 und 2009. Dabei waren 42 % der MRSA dem CC398 zugehörig. Der MUO-Anteil von diesen betrug 15,2 % (n=352). Laut den ForscherInnen könnte dies darauf hindeuten, dass der Erreger nicht nur durch direkten Kontakt mit Nutztieren, sondern auch über die Gemeinschaft verbreitet wird (175, 176).

Anker et al., 2018 untersuchten in Dänemark die geografische Verteilung von MUO CC398 in den Jahren 2006-2015. Die ForscherInnen kommen zum Schluss, dass eine direkte umweltbedingte Ausbreitung von MRSA CC398 aus benachbarten

Schweinebetrieben unwahrscheinlich sei. Möglich sei hingegen eine Verbreitung in der Gemeinschaft durch andere Übertragungswege, was eine Erklärung für die Häufung von MUO CC398 in Gebieten mit hoher Viehdichte sein könnte (177).

### **6.5.2 Größe/Art des Betriebes und Wirtschaftsweise**

Im Rahmen einer Studie untersuchten Fang et al., 2012 aus Taiwan 641 Schweine und 100 Arbeitende in 22 entsprechenden Betrieben auf MRSA. Dabei kam bei Schweinen eine nasale Besiedelungsrate von 14,4 % und bei Menschen 13 % heraus. Die Rate bei Schweinen war mit 34,4 % in großen Betrieben (> 10.000 Schweine) signifikant höher als in kleinen Betrieben mit 7,0 % und Auktionsmärkten mit 3,8 %. Bei Arbeitenden betrug die Rate 19,2 %, wobei auch hier analog größere Betriebe mit einer höheren Rate als kleine Betriebe einhergingen (36,8 % vs. 9,1 %). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Mascaro et al., 2018, die einen Zusammenhang zwischen der TrägerInnenrate von LA-MRSA CC398 bei Arbeitenden in Schweinezucht Betrieben und der Größe des Betriebes herausfanden (131, 178).

Dorado-García et al., 2015 fanden einen Zusammenhang zwischen quantitativen Antibiotikagebrauch und der MRSA-Rate bei Schweinen und Menschen. Insbesondere die Verwendung von Cephalosporinen führte zu einer erhöhten MRSA-Rate bei Schweinen. Auch van Duijkeren et al., 2008 deuteten darauf hin, dass die standardmäßige Verwendung von Antibiotika bei Schweinen ein Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung sein kann. Ebenso kritisierten Wulf & Voss, 2008 die Gabe von Antibiotika in der Tierhaltung als mögliche Treibkraft für die Entstehung von MRSA ST398 sowie weiterer Multiresistenzen. Graveland et al., 2010 konnten nachweisen, dass Kälber öfter MRSA-Träger waren, wenn sie mit Antibiotika behandelt wurden. Außerdem war eine bessere Hygiene mit niedrigeren MRSA-Raten bei Kälbern vergesellschaftet (179, 180, 181, 182).

Taconelli et al. veröffentlichten 2008 eine Metaanalyse, die einen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber antimikrobiellen Substanzen und der MRSA-Isolation darstellte. Das Risiko für eine MRSA Besiedlung war bei Personen die vorher Antibiotika genommen hatte 1,8 Fach erhöht (183).

Laut Silva et al., 2023 kann angenommen werden, dass die Verwendung von Antibiotika in der Nutztierhaltung, insbesondere zur Wachstumsförderung, zum gehäuftem Auftreten von antibiotikaresistenten Erregern führt mit Folgen nicht nur für die Tiere, sondern auch für den Menschen und die öffentliche Gesundheit (184).

Eine Studie aus Deutschland von Cuny et al., 2012 untersuchte 25 Schweinebetriebe, die mit einem alternativen Farmsystem betrieben wurden, auf MRSA. Die Besatzdichte war im Schnitt kleiner (< 600 vs. > 3.000 Schweine), die Tiere hatten mehr Freiraum und es wurde keine prophylaktische Antibiotikagabe bei Tieren > 25 kg KG verabreicht. Die ForscherInnen konnten bei keinem der 178 getesteten Schweine MRSA oder *S. aureus* nachweisen. Bei den Beschäftigten in diesen Betrieben konnte bei einer *S. aureus* Kolonisationsrate von 34,8 % ebenfalls kein MRSA nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten van de Vijer et al., 2014, die 24 ökologische Betriebe aus den Niederlanden auf MRSA untersuchten. Im Vergleich zu konventionellen Betrieben mit MRSA Raten von etwa 71 % fielen diese auf den untersuchten Farmen mit 16,7 % deutlich geringer aus (185, 186).

### **6.5.3 Wasser/Boden/Luft**

Laut Lakhundi & Zhang, 2018 könnte die Übertragung von LA-MRSA nicht nur über direkten physischen Kontakt mit Nutztieren, sondern auch über die Umwelt (Luft, Dünger, Wasser) geschehen (29).

Eine deutsche Studie von Schulz et al. aus dem Jahr 2012 zeigte, dass MRSA abhängig von der Windrichtung aus der Umgebungsluft und von Bodenoberflächen in der Nähe von Schweinehaltungsbetrieben isoliert werden konnte. In einer Untersuchung von Friese et al., 2013 konnte LA-MRSA bis auf eine Entfernung von 500 m ebenfalls auf Feldoberflächen sowie in der Luft in der Nähe von Geflügelfarmen nachgewiesen werden. Die AutorInnen schlossen jedoch aufgrund der geringen Konzentration darauf, dass eine Besiedelung von Tieren und Menschen, die in der Nähe von solchen Farmen untergebracht sind, unwahrscheinlich sei (187, 188).

Ein Review von Kozajda et al., 2019 deutete auf das Vorhandensein von *S. aureus* inklusive MRSA in der Luft hin. Dass die aerogene Übertragung bei der Infektion

von exponierten Gruppen eine Rolle spielt, konnte bestätigt werden. Die ForscherInnen wiesen außerdem auf eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit hin. Auch Bos et al., 2016 zeigten, dass die Exposition gegenüber ST398 in der Stallluft mit einer nasalen Kolonisation assoziiert ist und deutete damit auf eine mögliche Übertragung von LA-MRSA über die Luft hin. Die Ergebnisse von Angen et al., 2017 kommen auch zum Schluss, dass die nasale MRSA-Besiedelung positiv mit der Konzentration von MRSA in der Luft und der Intensität der Arbeit korreliert (189, 190, 191).

Eine Publikation von van Rijen et al., 2013 kam zum Schluss, dass das erhöhte Transmissionsrisiko von CC398 in Gebieten mit hoher Viehdichte auf eine umweltbedingte Kontamination mit dem Erreger oder auf eine Mensch zu Mensch Übertragung hindeuten könnte. Die Frage, ob das Leben in unmittelbarer Nähe von konventionellen Tierhaltungsbetrieben ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisierung mit LA-MRSA birgt, muss laut Cuny et al. weiter geklärt werden (7, 192).

#### **6.5.4 Tierprodukte/Lebensmittel**

Van Rijen et al., 2013 fanden bei ihren Untersuchungen auch einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Geflügel und der CA-MRSA Besiedelungsrate, was suggeriert, dass MRSA in Tierprodukten eine mögliche Quelle für eine Kolonisation bzw. Infektion sein könnte (192).

Laut Lakhundi & Zhang, 2018 könnte der Umgang mit rohem Fleisch in Verbindung mit der Fähigkeit von *S. aureus*, gut auf der Haut und in Weichteilen überleben zu können, zur Verbreitung von LA-MRSA durch direkten Kontakt beitragen (29).

Eine niederländische Studie von DeBoer et al., 2009 beschreibt die Untersuchung von Fleisch Proben im Einzelhandel auf MRSA. Dabei wurden 264 (11.9 %) von insgesamt 2.217 Proben positiv getestet. Es waren 10,6 % aller Rinderproben, 15,2 % aller Kalbsproben, 6,2 % aller Lamm und Hammelproben, 10,7 % der Schweineproben, 16 % der Hühnerproben, 35,3 % der Truthahnproben und 2,2 % der Wildfleischproben positiv. Dabei gehörten 85 % zum CC398, ein kleinerer Teil könnte auch menschlichen Ursprungs gewesen sein (193).

Beneke et al., 2011 konnten in Deutschland in einem großen Schlachtbetrieb in allen Stadien der Produktionskette von Schweinefleisch MRSA in Fleischproben nachweisen. Die Kontaminationsrate war bei Nasenabstrichen am höchsten (64,7 %), fiel beim Tierkadaver auf 6,0 %, bei der Verarbeitung weiter auf 4,2 % und lag bei Endprodukten bei 2,8 % (194).

Agersø et al., 2012 untersuchten in Dänemark die Prävalenz von MRSA bei Schweinen bei der Schlachtung und bei Fleisch im Einzelhandel. 13 % der Schweine hatten MRSA, wovon 93 % dem CC398 entsprachen, 4 % dem CC30 und ein Isolat dem CC1. Importiertes Hähnchenfleisch war zu 18 % mit MRSA kontaminiert, gefolgt von importiertem Schweinefleisch mit 7,5 %, dänischen Schwein mit 4,6 % und dänischen Rind mit 1,4 % (111).

LA-MRSA CC398 wurde in einer Studie aus Deutschland bei 28 (4,4 %) von 635 Tankmilch Proben deutscher Milchviehbetriebe nachgewiesen. 100 % davon waren Tetracyclin-resistent (195).

Weese et al., 2010 untersuchten in Kanada Fleisch im Einzelhandel auf MRSA und konnten bei 9,6 % der Schweineproben, 5,6 % der Rinderproben und 1,2 % der Hühnerproben isoliert werden. Alle Isolate wurden als „Canadian epidemic MRSA-2 (CMRSA-2)“, ein human assoziierter Klon, identifiziert. Eine weitere Studie aus Kanada vom selben Jahr isolierte im Einzelhandel bei durchschnittlich 5,8 % aller Schweinefleischproben MRSA. Nur ein Drittel aller Isolate konnte mit Stämmen aus der Tierhaltung in Verbindung gebracht werden (NT-MRSA, *spa* 539/t034), der Großteil entsprach human assoziierten Stämmen (EMRSA-2, EMRSA-5). Eine Untersuchung aus den USA konnte MRSA bei Schweinefleisch im Einzelhandel nachweisen, wovon 26,9 % dem LA-MRSA zugeordnet werden konnten und 46,2 % der Proben human-assoziierte MRSA Stämme waren (196, 197, 198).

Auch wenn Lebensmittel mit MRSA kontaminiert sind, gibt es laut Aires-de-Sousa, 2017 noch keinen Anhaltspunkt, dass der Konsum das Risiko einer Kolonisation oder Infektion beim Menschen erhöht (1).

## 6.6 Infektionen und Krankheitsverläufe von LA-MRSA

Es ist schwer zu sagen, wie hoch die Inzidenz von LA-MRSA verursachten Infektionen wirklich ist, da solche Daten nur in wenigen Ländern erhoben werden und oft keine genaue Typisierung durchgeführt wird, besonders bei harmlosen Infektionen wie SSTI oder Abszessen, die empirisch behandelt werden (199).

Durch LA-MRSA CC398 verursachte Infektionen wurden bereits in Belgien, China, Dänemark, der Dominikanischen Republik, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Italien, Kanada, Kolumbien, Martinique, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Spanien, Schweden, Schottland, der Schweiz, Slowenien und den USA veröffentlicht. Viele, jedoch nicht alle, dieser klinischen Manifestationen fanden ihren Ursprung in Gegenden mit hoher Nutztierdichte oder bei Menschen die beruflich mit Nutztieren zu tun hatten (119, 200).

### 6.6.1 Arten von Infektionen

Mittlerweile haben viele Fallberichte und Studien der klonalen Linie CC398 das Potential zugeschrieben, die gleichen Infektionen beim Menschen auslösen zu können wie jeder *S. aureus*. Die meisten der damit assoziierten Infektionen sind SSTI und Wundinfektionen, es wurde aber auch von Blutstrominfektionen, Pneumonien sowie Knochen- und Gelenksinfektionen berichtet. Die klinische Manifestation von LA-MRSA schließt also milde, schwere und gar fatale Verläufe mit ein (119).

Van Alen et al., 2017 konnten LA-MRSA CC398-Isolaten verschiedene klinische Manifestationen zuordnen. Diese wurden von Gewebeproben, Wundabstrichen, tiefen respiratorischen Sekreten, Blutkulturen, Ulcusabstrichen, Urinproben, Abszessen und Pleuraflüssigkeit isoliert (92).

Reynaga et al., 2017 haben bei ihrer Untersuchung in Spanien 60 Fälle von CC398 Infektionen festgestellt, u.a. auch schwerwiegende wie Cellulitis, Harnwegsinfekte, kutane Abszesse, Furunkulose, Otitis, Balanitis, Vaginitis, Endokarditis, Septische Arthritis, Infektionen eines Prothesengelenks, Pneumonien und Bakteriämien (126).

Bei einer Auswertung von MRSA Daten aus den Niederlanden aus dem Jahr 2015 hatte LA-MRSA laut den AutorInnen im untersuchten Zeitraum keine Bakteriämien oder tödliche Ausgänge verursacht, es wurde jedoch von einer Otitis, einem Pleuraempyem, einem Abszess am Finger und Kiefer, von Wundinfektionen sowie von einer Konjunktivitis berichtet (148).

In Dänemark wurden Haut- und Weichteilinfektionen, eine Sinusitis und eine schwere invasive Infektion mit Multiorganversagen nach einer Knieoperation mit LA-MRSA CC398 in Verbindung gebracht (201, 202). Auch in Kanada konnte LA-MRSA als Auslöser von SSTI identifiziert werden (203).

MRSA CC398 kann Menschen (und bestimmte Tiere wie Hunde, Katzen, Pferde und Schweine) kolonisieren und Infektionen auslösen, wie auch eine weitere Auswertung von MRSA-Isolaten aus Deutschland zeigte. Dabei wurden von Witte et al., 2007 Hautinfektionen und Wundinfektionen, aber auch beatmungsassoziierte Pneumonien als Folge einer LA-MRSA CC398 Infektion festgestellt (204).

Camoez et al., 2013 konnten in ihrer Studie SSTI, Infektionen des Respirationstraktes sowie ein Subdurales Empyem mit dem Stamm CC398 in Verbindung bringen (205).

In Spanien wurde von einer durch ST398 und ST1 ausgelöste Hautläsion bei einem 12-jährigen Mädchen berichtet. Sie lebte in der Nähe einer Schweinefarm, wo ihre Eltern arbeiteten. Die restlichen Familienmitglieder waren ebenfalls positiv auf LA-MRSA getestet. Keiner dieser Stämme kodierte für Toxine (206). Huijsdens et al., 2006 berichteten von einer jungen Mutter mit Mastitis. Es stellte sich heraus, dass die Mutter, ihre Tochter sowie weitere Familienmitglieder, drei Mitarbeitende und acht der zehn Schweine auf ihrer Farm positiv auf MRSA CC398 getestet wurden (78). Lozano et al., 2011 berichteten von einem 54-jährigen Patienten mit einer Psoriasis, der auf einer Schweinefarm in Spanien arbeitete. Er stellte sich mit Hautläsionen vor. Als Erreger konnte bei ihm und bei seinen Schweinen LA-MRSA CC398 nachgewiesen werden (207). Lozano et al., 2010 berichteten außerdem von einem 30-jährigen Mann der auf einer Schweinefarm arbeitete und sich mit einer schweren Follikulitis präsentierte. Er wurde systemisch und topisch mit Fusidinsäure sowie mit Mupirocin zur nasalen Dekolonisation behandelt. Es wurde ein CC398 MRSA in den Läsionen sowie in der Nase des Patienten, bei seinem Bruder und bei

Schweinen auf ihrer Farm nachgewiesen (208). Omland & Hoffmann, 2012 berichteten von drei durch CC398 MRSA ausgelösten Infektionen, zwei davon waren eine Impetigo und die dritte eine Tonsillitis (209). Van Hoecke et al., 2009 berichteten von einer 63-jährigen Patientin, bei welcher eine Mastoiditis diagnostiziert wurde. Sie litt an einem Typ 2 Diabetes, arterieller Hypertension und hatte ein Nierenzellkarzinom mit folgender partieller Nephrektomie zwei Jahre zuvor. Als Erreger wurde ein MRSA *spa* Typ t011 festgestellt, welcher mit Schweinen und Schweinebauern assoziiert werden konnte (210).

### **6.6.2 Charakteristika von CC398 PatientInnen**

Hospitalisierte PatientInnen mit LA-MRSA CC398 unterscheiden sich in ihren demografischen und klinischen Eigenschaften von jenen, die mit HA-MRSA kolonisiert oder infiziert sind. Köck et al., 2011 fanden dabei heraus, dass CC398 TrägerInnen signifikant jünger (53 vs. 59 Jahre) und häufiger männlich (70 % vs. 57 %) waren, kürzere Krankenhausaufenthalte hatten (7,5 vs. 12,6 Tage) und weniger häufig auf Intensivstationen behandelt werden mussten (12 % vs. 17 %). Außerdem hatten sie im Schnitt weniger Diagnosen und mussten weniger Eingriffe durchführen. Diese Unterschiede könnten, zumindest teilweise, die niedrigeren nosokomialen Infektions- und Übertragungsraten im Zusammenhang mit MRSA CC398 erklären (211).

### **6.6.3 Klinische Belastung durch LA-MRSA**

Der Nutztier-assoziierte MRSA CC398 kann nicht nur den Menschen kolonisieren und infizieren, sondern auch in Gesundheitseinrichtungen geschleppt werden und nosokomiale Infektionen auslösen (119). Da die Nutztierhaltung meist auf bestimmte Gebiete konzentriert ist, variiert die zoonotische MRSA-Kolonisations- und Infektionsrate beim Menschen auf regionaler Ebene. Das kann eine zusätzliche Belastung für Gesundheitseinrichtungen in diesen Regionen darstellen (5).

Laut Cuny et al., 2013 sollte, obwohl der genaue Prozess der Wirtsanpassung und Herkunft von LA-MRSA CC398 noch nicht zur Gänze geklärt ist und viele Virulenzfaktoren von anderen MRSA nicht vorhanden sind, die mögliche Gefahr für

den Menschen nicht außer Acht gelassen werden, da der Erreger die gleichen Infektionen wie „klassische“ *S. aureus* Stämme verursachen kann (49).

Auch Ballhausen et al., 2014 kommen zum Schluss, dass LA-MRSA CC398 sehr wohl ein pathogenes Potential für den Menschen darstellt und seinen Teil zur MRSA-Belastung für das Gesundheitssystem beiträgt (51). In einer späteren Veröffentlichung kommen die Autorin und ihre Mitarbeitenden erneut zum Schluss, dass LA-MRSA CC398, mit verschiedenen Pathogenitätsfaktoren ausgestattet, die Fähigkeit besitzt, lebensbedrohliche Infektionen beim Menschen auszulösen und gar in Gesundheitseinrichtungen einzudringen. Für besiedelte Tiere stelle diese Linie jedoch meist keine Gefahr dar (3).

In den Niederlanden hat ST398 zu einem deutlichen Anstieg von MRSA-Trägern sowie MRSA-Infektionen geführt. Zwischen Januar 2007 und Dezember 2008 wurden von Wulf et al., 2012 insgesamt 416 MRSA nachgewiesen, wovon 62 % dem ST398 zugehörten. Die Bandbreite der Infektionen reichte von postoperativen Wundinfektionen und post-traumatischer Osteomyelitis bis hin zur Sepsis (122).

Guardabassi et al., 2013 schlussfolgerten, dass LA-MRSA ST398 in den meisten Ländern nur einen kleinen Teil aller MRSA-Infektionen ausmache, jedoch in Ländern mit großer Dichte an Nutztieren und niedrigen MRSA-Raten in der Bevölkerung zu einem öffentlich gesundheitlichen Problem werden kann. Als Beispiel nennt er die Niederlande oder Dänemark. Hauptsächlich betroffen sind Menschen mit beruflichem Kontakt zu Nutztieren wie LandwirtInnen und Tierärzte und Tierärztinnen. Bisher hat sich gezeigt, dass LA-MRSA nur begrenzt in der Lage ist, sich an Menschen anzupassen und sich von kolonisierten Menschen auf die allgemeine Bevölkerung und in Krankenhäuser auszubreiten. Dies könnte erklären, warum die Häufigkeit von LA-MRSA-Infektionen beim Menschen immer noch sehr gering ist. Die wichtige Frage ist, ob sich LA-MRSA erfolgreich an den Menschen anpassen und dadurch die MRSA-Belastung in der Allgemeinbevölkerung erhöhen kann (4).

Van Cleef et al., 2013 fanden durch Auswertung von Daten aus den Niederlanden eine „vernachlässigbare“ Inzidenz von LA-MRSA Bakteriämien (0.04/100.000) und MRSA-Bakteriämien (0.18/100.000) im Vergleich zu jenen, die durch *S. aureus* ausgelöst werden (19.3/100.000). Als Einflussfaktoren nennen die AutorInnen die

Unterschiede in den Populationen (LA-MRSA vs. andere MRSA), die verminderte Virulenz der Stämme sowie die von den Niederlanden verfolgte „search and destroy“ Politik. Die AutorInnen schließen, dass die Last durch MRSA und besonders durch LA-MRSA verursachte Bakteriämien zumindest in den Niederlanden stark begrenzt sei (212).

Goerge et al., 2017 haben Daten für durch LA-MRSA CC398 verursachte Infektionen in Deutschland und Dänemark geschätzt. Dabei wurden in Dänemark alle MRSA-Fälle typisiert, in Deutschland nur schwere Fälle wie Bakteriämien. Die Schätzungen beliefen sich in Dänemark auf 2,8 Infektionen pro 100.000 EinwohnerInnen, davon 0,07/100.000 Bakteriämien. In Deutschland lag die geschätzte Inzidenz bei 0,64/100.000, davon 0,08/100.000 Bakteriämien. Die Inzidenz war in Deutschland in Gebieten mit hohem Nutztierbesatz mit 6,73/100.000 deutlich erhöht, darauf kamen 0,29/100.000 Bakteriämien (199).

Van Cleef et al., 2016 untersuchten die Auswirkungen von LA-MRSA auf das Infektionsrisiko sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität („Quality of life“ – QoL) von SchweinehalterInnen. Die MRSA-Besiedelung stand in keinem Zusammenhang mit Infektionen, der Verwendung von Antibiotika, Kontakt zum Gesundheitswesen und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmerkmalen. Die ForscherInnen führten diese Ergebnisse auf den „healthy worker effect“ zurück (213).

Holten Møller et al., 2020 untersuchten in einer Kohortenstudie das Risiko von Hospitalisation und Tod bei CC398 Kolonisierten und Infizierten im Vergleich zu nicht-CC398 und einer Referenzpopulation innerhalb von zwei Jahren nach der MRSA-Diagnose. Die Studie zeigte, dass LA-MRSA CC398 TrägerInnen ein geringeres Risiko für Hospitalisation (HR = 0,61) und Tod (HR = 0,25) haben als nicht-CC398 TrägerInnen. Im Gegensatz dazu konnte bei Infizierten durch CC398 und nicht-CC398 kein Unterschied im Risiko einer Hospitalisation und Tod gefunden werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MRSA-Kolonisierte im Allgemeinen mit einer erhöhten Last durch Hospitalisation und Tod einhergehen als die gesunde Referenzpopulation, diese bei CC398 jedoch geringer ausfällt als bei nicht-CC398 (214).

Köck et al., 2013 hingegen zeigten, dass MRSA CC398 in einem Gebiet mit hohem Nutztierbesatz einen beachtlichen Anteil klinischer Proben ausmachte: 8 % der Blutkulturen, 14 % der Proben aus dem tiefen Respirationstrakt und 11 % von tiefen Wundabstrichen wurden von CC398 verursacht. Das Team schlussfolgert, dass dieser Stamm die Fähigkeit besitzt auch schwere Infektionen beim Menschen auslösen zu können (124).

Goerge et al., 2017 kommen bei ihrem Review zum Schluss, dass LA-MRSA CC398 gesundheitliche Auswirkungen auf Menschen mit beruflichem Kontakt zu Tieren hat. Fallberichte und Studien, die im Zusammenhang mit CC398 veröffentlicht wurden, zeigen, dass der Stamm eine große Vielfalt an lokalen und systemischen Infektionen auslösen kann. Er weist jedoch auch darauf hin, dass die Inzidenzen dieser Infektionen nur schwer abgeschätzt werden können. Aufgrund der seltenen Manifestation schwerwiegender Infektion wie Bakteriämien müssten die Studien eine große Anzahl an exponierten Personen einschließen (199).

Larsen et al., 2017 aus Dänemark verglichen in ihrer Publikation CC398 Bakteriämien mit nicht-CC398 Bakteriämien sowie CC398 SSTI mit nicht-CC398 SSTI. Dabei kam es zu einem Anstieg der CC398 Bakteriämien und SSTI, die auf dem Höhepunkt jeweils einen prozentuellen Anteil von 16 % und 21 % aller MRSA ausmachten. 32 % der CC398 SSTI und 59 % der CC398 Bakteriämien hatten keinen direkten Kontakt zu Nutztieren, lebten aber eher in ländlichen Gegenden. Insgesamt wurden im Zeitraum 2010 bis 2015 von CC398 17 Fälle von Bakteriämien, 700 Fälle von SSTI und 76 weitere Infektionen verursacht. Nicht-CC398 verursachte hingegen 145 Bakteriämien, 3.897 SSTI und 570 andere Infektionen. Die AutorInnen kommen zum Schluss, dass die Anzahl der durch LA-MRSA verursachten Infektionen und Tode ansteigen wird, wenn sich der Erreger weiter in die Gemeinschaft ausbreitet (215).

Cuny et al., 2015 typisierten MRSA-Isolate von Bakteriämien in Nordrhein-Westfalen. 1.952 Isolate wurden im Zeitraum 2011-2013 *spa* typisiert. Von diesen gehörten insgesamt 1,7 % dem klonalen Komplex CC398 (t011, t034, t1451) an. Die geografische Verteilung der verschiedenen Stämme variierte regional. Besonders gehäuft war die Rate von CC398 in Gegenden mit hohem

Schweinebesatz (ca. 10 %). In städtischen Gegenden kann sich laut den AutorInnen dieser Stamm nicht effizient verbreiten (216).

Retrospektiv ausgewertete Daten von van Alen et al., 2017 im Zeitraum 2000-2014 zeigen, dass von insgesamt 1.560 LA-MRSA CC398 Isolaten 1.436 durch ein Screening erfasst wurden und 124 von klinischen Proben stammen. Da die nicht-CC398 Rate konstant blieb und die CC398 Rate stark angestiegen ist, gehen die Forschenden von einer zusätzlichen Belastung durch LA-MRSA CC398 aus (92).

Cuny et al., 2015 schlussfolgerten, dass LA-MRSA CC398 das gleiche Virulenzpotenzial besitzt, wie jeder *S. aureus* und deswegen verschiedenste Infektionen beim Menschen verursachen kann. Ambulant sind es meistens Haut- und Weichteilinfektionen, die chirurgische Behandlung bedürfen. Diese scheinen jedoch, zumindest in Deutschland, nur selten vorzukommen. LA-MRSA kann auch in Krankenhäuser eindringen und nosokomiale Infektionen auslösen (7).

#### **6.6.4 Schwere Krankheitsverläufe von LA-MRSA**

Murra et al., 2019 berichteten von einer gesunden 61-jährigen Frau ohne Vorerkrankungen, die sich mit Fieber, starken Rückenschmerzen und bilateraler Hyperreflexie des Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexes in einem dänischen Krankenhaus präsentierte. Es fanden sich erhöhte Entzündungsparameter. Empirisch wurde mit Piperacillin-Tazobactam antherapiert, nach dem Ergebnis der Kultur, die einen MRSA bestätigte, wurde die Therapie auf Vancomycin umgestellt. Man konnte als Erreger einen LA-MRSA CC398 spa Typ t011 identifizieren. Diagnostisch wurde ein epiduraler Abszess bei L1-L4 sowie eine Bakteriämie nachgewiesen. Die Patientin hatte keinen Kontakt zu Nutztieren (217).

Declercq et al., 2008 berichteten von einer schweren Weichteilinfektion, die von einem Schwein ausging. Dabei wurde ein 53-jähriger Mann von einem Schwein in den linken Arm gebissen. Die Wunde wurde zuerst in einer Allgemeinmedizinischen Praxis lokal behandelt, er musste jedoch nach vier Tagen aufgrund eines Kompartment-Syndroms und folgender Operation stationär aufgenommen werden. Empirisch wurde er mit Cefuroxim und Flucloxacillin behandelt und später auf Vancomycin i.v. umgestellt. Die Therapie wurde wegen eines Red-Man-Syndroms nochmal auf Linezolid gewechselt. Als Erreger wurde ein PVL negativer NT-MRSA

festgestellt, der sich später als Schweine MRSA *spa* Typ t011 und t108 herausstellte. Nach drei Wochen konnte der Patient entlassen werden (218).

In Japan wurde von einer fatalen PVL positiven MRSA ST398 Infektion bei einer 37-jährigen chinesischen Frau berichtet. Sie präsentierte sich mit genereller Fatigue und Myalgien in der Notaufnahme. Zwei Jahre zuvor wurde bei ihr ein systemischer Lupus erythematoses (LE) diagnostiziert, weshalb sie 20 mg Prednisolon täglich einnahm. Es kam bis dato zu keinen Exazerbationen der Symptome. Sie musste jedoch wegen rezidivierender Furunkel mehrmals Antibiotika einnehmen. Zwei Monate zuvor reiste die Frau nach China und kam vier Tage vor der Aufnahme zurück nach Japan. Aufgrund ihrer Präsentation wurde bei Verdacht auf septischen Schock ohne Fokus eine Therapie mit Piperacillin-Tazobactam und Azithromycin eingeleitet, die am zweiten Tag auf Vancomycin eskaliert wurde. Trotz Katecholamingabe und i.v. Steroidtherapie verschlechterte sich die Patientin und musste intubiert und mechanisch beatmet werden. Blutkulturen ergaben schließlich einen MRSA, der auch in Urinproben, im Liquor sowie vom Furunkel isoliert werden konnte. Die Patientin verstarb am siebten Tag nach der Aufnahme. Laut den AutorInnen konnte der MRSA nicht mit Tieren in Verbindung gebracht werden, war aber verwandt mit human-assoziierten Isolaten, die vorher in China entdeckt wurden (219).

Aus Dänemark berichteten Hartmeyer et al., 2010 von einer interfamiliären ST398 Übertragung, welche in einer schweren Infektion eines Neugeborenen resultierte. Dabei wurde aus einer Wunde von einem gesunden 40-jährigen Schweinebauern ein MRSA isoliert. Drei Wochen später wurde sein einjähriger Sohn wegen Fieber, verminderten Appetit und lethargischen Erscheinungsbild hospitalisiert. Das CRP betrug 101 mg/l, die Sauerstoffsättigung 82 %. Die BGA zeigte eine respiratorische Azidose. Er wurde bei Verdacht auf Pneumonie empirisch mit Cefuroxim behandelt und aufgrund des MRSA-Status seines Vaters am nächsten Tag auf Vancomycin umgestellt. Beide MRSA, die des Jungen und des Vaters, konnten mittels MLST dem ST398 zugeordnet werden (220).

Ein weiterer Fallbericht aus Dänemark von Nielsen et al., 2016 berichtete von zwei fatalen Septikämien auf einer Dialysestation und in einem Pflegeheim, ausgelöst durch LA-MRSA CC398. Beide Personen hatten keinen Kontakt zu Nutztieren, der

Erreger musste von Mensch zu Mensch übertragen worden sein. Auch wenn beide an schweren Grunderkrankungen litten, waren sie bis zum Zeitpunkt der Infektion in einer stabilen Verfassung und die Todesursache war laut den AutorInnen in beiden Fällen zweifellos dem MRSA CC398 zuzuschreiben (221).

In Spanien wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ein Todesfall durch eine CC398 Bakteriämie beschrieben. Dabei handelte es sich um eine 84-jährige Frau, die wegen eines Aortenaneurysma stationär aufgenommen wurde. Ein Monat nach der Operation wurde die Patientin febril und MRSA CC398 konnte in den Blutkulturen und an der ZVK-Spitze nachgewiesen werden. Die Patientin wurde mit Vancomycin therapiert, verstarb jedoch nach einer Woche (205).

Ein weiterer Fall aus Spanien berichtet von einem ST398 assoziierten Emyem bei einem 79-jährigen Mann mit schwerer COPD. Er wurde wegen Dekompensation seiner COPD, einer iliofemorale venösen Thrombose, einem Pneumothorax rechts sowie eines Lungenkarzinoms aufgenommen. Die antimikrobielle Therapie wurde von Levofloxacin auf Linezolid eskaliert, der Patient starb jedoch an Multiorganversagen. MRSA ST398 konnte von der Thoraxdrainage, vom Trachealsekret sowie von der Nase isoliert werden. Er lebte neben einer Schweinefarm (222).

Ein von einem PVL negativen MRSA ST398 verursachter Fall wurde von Pan et al., 2009 veröffentlicht. Dabei wurde ein 58-jähriger Mann wegen Fieber und Schmerzen im rechten Gesäß auf einer chirurgischen Station aufgenommen. Er arbeitete auf einer Schweinefarm, war übergewichtig, konsumierte große Mengen an Wein (1,5 L/Tag) und litt an arterieller Hypertension. Mittels Bildgebung konnte die Diagnose Cellulitis, Pyomyositis und Abszess des rechten Gesäßes gestellt werden. Die anfänglich gestartete antibiotische Therapie mit Ampicillin-Sulbactam wurde nach drei Tagen wegen persistierendem Fiebers auf Vancomycin umgestellt. Darauf besserte sich der Zustand und der Patient konnte nach 24 Tagen entlassen werden (223).

Eine 63-jährige Frau mit einer Nierentransplantation erlitt 2006 in den Niederlanden eine lebensbedrohliche Infektion einer Endokarditis. Als Erreger konnte mittels MLST der ST398 identifiziert werden (224).

In Manerbio, Italien wurde ein 52-jähriger Patient wegen einer Sepsis und einer großen ulzerierenden Läsion am Nacken auf die Intensivstation aufgenommen. Seine medizinische Vorgeschichte war unauffällig. Er arbeitete bei einem Milchbetrieb und hatte in der Vergangenheit keinen Kontakt zu medizinischen Einrichtungen. Es wurde schließlich eine nekrotisierende Faszitis diagnostiziert und als Erreger ein PVL negativer MRSA ST398, *spa* Typ 899 identifiziert. Der Zustand besserte sich nach mehrfacher Umstellung der Antibiotika zuerst auf Teicoplanin und Clindamycin und später auf Linezolid, dass der Patient nach 31 Tagen entlassen werden konnte (225).

Mammaia et al., 2010 berichteten von einem Fall von beatmungsassoziierter Pneumonie in Palermo, Italien, ausgelöst durch MRSA ST398. Weder der Patient selbst noch seine Familienmitglieder berichteten von Kontakt zu Haus- oder Nutztieren. Der 78-jährige Patient wurde auf einer Intensivstation aufgenommen wegen instabiler Angina pectoris und akuter Anämie aufgrund eines Duodenalulcus. Er litt an Diabetes mellitus Typ II und hatte eine ischämisch hypertensive Kardiomyopathie. Der klinische Verlauf gestaltete sich problematisch, er war während des Aufenthaltes hämodynamisch instabil und es kam zu Weaning-Problemen. Abstriche aus der Lunge ergaben anfangs einen *S. epidermidis* und *S. saprophyticus*. Am 14. Tag deuteten Symptome auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie hin: Fieber, vermehrte Sputum Produktion, Leukozytose und Infiltrate im Röntgen. Eine empirische Therapie mit Glykopeptiden und  $\beta$ -Laktamen/ $\beta$ -Laktamase-Hemmern wurde gestartet und drei Tage später auf Linezolid umgestellt. Der Patient verstarb jedoch an einem akuten Myokardinfarkt. MLST identifizierte den Erreger als ST398 (226).

In Frankreich wurde von einer letalen nekrotisierenden Pneumonie bei einem 14-jährigen immunkompetenten Mädchen ohne Vorerkrankungen berichtet. Sie stellte sich in der Notaufnahme wegen Husten, Fieber und seit zwei Tagen starken abdominellen Schmerzen vor. Bei der exploratorischen Laparotomie wurde kein abdominelles Krankheitsbild gefunden. Nach der Operation erlitt das Mädchen ein ARDS mit hämodynamischer Instabilität und sie musste beatmet werden. Bei der bronchoalveolären Lavage sowie bei der Blutkultur wurde ein *S. aureus* identifiziert. Virale Erreger konnten trotz der vorangehenden grippeähnlichen Symptomatik nicht nachgewiesen werden. Die Patientin verstarb nach sechs Tagen wegen einer

respiratorischen Insuffizienz und bilateralen Pneumothorax. Als Erreger wurde ein PVL positiver MSSA ST398 *spa* Typ t571 identifiziert, der nicht mit *SmaI* PFGE typisierbar war (NT-MRSA). Aufgrund dieser Eigenschaften konnte der Erreger laut den AutorInnen mit Nutztieren assoziiert werden. Die genaue Herkunft des Erregers konnte jedoch nicht ausgemacht werden (227). Davies, Wagstrom & Bender, 2011 entgegneten auf diese Veröffentlichung mit folgendem: „Human clinical cases of ST398 *S. aureus* infection should not be indiscriminately attributed to livestock, particularly if isolates are genotypically dissimilar to those occurring commonly in animals“. Grund hierfür war unter anderem der fehlende Kontakt zu Tieren sowie die für einen LA-MRSA ungewöhnliche Tetracyclin-Empfindlichkeit (228).

Zwei Fallveröffentlichungen aus Deutschland deuten ebenfalls auf die Fähigkeit von MRSA CC398 hin, fatale Infektionen beim Menschen auslösen zu können. Eine 79-jährige Patientin lebte auf einer Schweinefarm und war wegen einer chronischen Polyarthritits immunsupprimiert (Methotrexat, Leflunomid, Etanercept). Sie stellte sich wegen Dyspnoe und Schmerzen in der Schulter, im Rücken und in der Hüfte vor. Die diagnostizierte Mitralklappen-Endokarditis wurde mit Antibiotika therapiert. Da ein Klappenersatz für die Patientin nicht in Frage kam entschied man sich für ein palliatives Setting, die Patientin verstarb drei Wochen nach der Aufnahme. Im zweiten Fall wurde eine 49-jährige Patientin für eine Lungentransplantation wegen schwerer Lungenfibrose aufgenommen. Nach der Transplantation war die Patientin wegen mehreren septischen Komplikationen, Weaning-Problemen und einer akuten Nierenschädigung insgesamt 174 Tage auf der Intensivstation. Beim ersten Aufenthalt konnte kein MRSA nachgewiesen werden. Nach 56 Tagen auf der Normalstation wurde die Patientin erneut wegen eines septischen Schocks auf die Intensivstation verlegt und bedurfte einer Intubation, mechanischer Beatmung, der Gabe von Katecholaminen und einer Dialyse. Sie erlitt am Ende ein schweres ARDS und musste mit einer ECMO oxygeniert werden. Diesmal konnte als Erreger ein MRSA identifiziert werden. Trotz antibiotischer Therapie verstarb die Patientin. Die MRSA beider Fälle konnten mittels *spa*-Typisierung dem ST398 innerhalb dem klonalen Komplex CC398 zugeteilt werden (229).

### **6.6.5 Toxin vermittelte Erkrankungen**

Laut Becker et al., 2017 kodieren die meisten Stämme vom LA-MRSA CC398 nicht für exfoliative Toxine oder Enterotoxine. Es wurden bisher noch keine Fälle von CC398 mit dem Staphylococcal scalded skin syndrome, dem Toxic Shock Syndrome oder einer durch Enterotoxin verursachte Lebensmittelvergiftung in Verbindung gebracht (119).

Auch Cuny et al., 2013 behaupteten, dass dem Nutztier-assoziierten Stamm CC398 viele Virulenzfaktoren wie Enterotoxine, Toxic Shock Syndrome Toxine und Leukozidine fehlen, die bei HA- und CA-MRSA häufiger vorkommen. Folglich sei das Risiko von LA-MRSA CC398, Toxin-medierte Erkrankungen beim Menschen auslösen zu können, gering (49). Ballhausen et al., 2017 schätzen das Risiko einer Toxin-bedingten Erkrankung wie einer Nahrungsmittelvergiftung durch Enterotoxine durch LA-MRSA ebenfalls als gering ein (3).

Laut Wulf & Voss, 2008 waren die von Schweinen isolierten Stämme bis dato zwar PVL negativ, da aber einige menschliche Isolate die Gene für PVL besitzen, besteht die Möglichkeit, dass MRSA ST398 in Zukunft zusätzliche Pathogenitätsfaktoren aufnehmen kann (182).

## 7 Diskussion

Die Epidemiologie von MRSA hat sich seit seiner Entstehung in den 1960er Jahren vielfach verändert. In den ersten Jahrzehnten etablierte sich MRSA als reiner Krankenhauserreger (HA-MRSA), bis in den 1990er Jahren vermehrt von Infektionen außerhalb von Gesundheitseinrichtungen, bei Personen ohne Risikofaktoren, berichtet wurde (CA-MRSA). Anfang der 2000er wurde ein neues Reservoir in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung entdeckt. Diese Stämme wurden als Livestock-associated Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) beschrieben (26).

In den Niederlanden wurde erstmals 2005 eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhte MRSA-Rate bei SchweinehalterInnen und ihren Tieren festgestellt (50). Die daraufhin veranlassten Studien bestätigten die Übertragung von MRSA zwischen Nutztieren und Menschen und identifizierten den Klon MRSA CC398 mit steigender Prävalenz als Hauptauslöser in diesem neuen Reservoir (78, 79, 80). LA-MRSA CC398 wurde daraufhin auch in anderen europäischen Ländern, in Nordamerika sowie in Asien und Afrika nachgewiesen, wenn auch mit regionalen Unterschieden (84, 85, 86, 87, 90, 91).

CC398 kann ein breites Spektrum an Tieren sowie auch den Menschen kolonisieren und ist in Europa und Nordamerika als LA-MRSA vorherrschend. Inzwischen konnten aber auch andere Klade, wenn auch deutlich weniger prävalent als CC398, dem LA-MRSA zugeordnet werden: CC9, CC97, CC1, CC130 (1, 4, 29).

Die CC398-Rate im Verhältnis zu allen MRSA ist regional sehr unterschiedlich und in bestimmten Regionen über die Jahre stark angestiegen (5, 42, 48, 80, 92, 118, 122, 123, 126). Im Durchschnitt macht LA-MRSA jedoch nur einen kleinen Teil aller MRSA-Infektionen aus (4, 8, 48, 118, 119, 125). Die LA-MRSA Rate bei Menschen und Tieren scheint u.a. mit der Größe des Betriebes, dem standardmäßigen Gebrauch von Antibiotika sowie dem Farmsystem (alternativ vs. konventionell) zu korrelieren (131, 178, 179, 180, 184, 185, 186).

Die Risikofaktoren für den Erwerb von LA-MRSA und die demografischen Eigenschaften scheinen sich grundsätzlich von HA-MRSA und CA-MRSA zu unterscheiden. Hauptrisikogruppen für den Erwerb von LA-MRSA stellen Personen mit direktem Kontakt zu Nutztieren dar, insbesondere LandwirtInnen und Tierärzte

und Tierärztinnen aber auch Personal in Schlachthöfen (4, 6, 29, 42, 50, 93, 128, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139). LA-MRSA kann auch über direkten Tierkontakt hinweg, von Mensch zu Mensch übertragen werden, wenn auch in einem kleineren Ausmaß als human-assoziierte Stämme (133, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148). Bezüglich der Persistenz der Kolonisation gibt es widersprüchliche Meinungen. Es wurden Berichte veröffentlicht, die für eine langanhaltende persistente Übertragung von LA-MRSA zwischen Menschen sprechen (149, 150, 171). Andere Studien sprechen dafür, dass LA-MRSA ein schlechter persistenter Kolonisator für den Menschen sei (168, 169, 170, 191). Mittlerweile weisen jedoch viele Studien darauf hin, dass ein beachtlicher Teil aller LA-MRSA Kolonisationen und Infektionen nicht auf einen direkten Kontakt mit Nutztieren zurückzuführen sei (5, 173, 174, 175, 176, 215).

Manche Arbeiten deuten auf eine potenzielle Übertragung auf den Menschen durch die Umwelt, die Luft oder Wasser hin, der Einfluss scheint aber bisher nur sehr gering zu sein und muss weiter untersucht werden (7, 29, 177, 187, 189, 190, 191, 192). Dasselbe gilt für eine Übertragung durch kontaminierte tierische Lebensmittel, welche als Quelle für eine LA-MRSA Kolonisation fungieren könnten, bisher jedoch ohne klare Evidenz (1, 29, 192).

Durch LA-MRSA CC398 verursachte Infektionen wurden bereits in vielen europäischen Ländern, aber auch in Asien, der Karibik, Südamerika und Nordamerika beschrieben (119, 200). Die Bandbreite der Infektionen reicht von SSTI (126, 148, 202, 203, 205, 206, 207, 218, 223), Wundinfektionen (122, 148, 202, 204), Mastitis (78), Otitis (126, 148), Folliculitis (208), Furunkulose (126), Harnwegsinfekte (126), epiduralen Abszess (217), Vaginitis (126), Pleuraempyem (148), Konjunktivitis (148), Impetigo (209), Subdurales Empyem (205), Pyomyositis (223), Infektionen des Respirationstraktes (205), Lungenempyem (222), Tonsillitis (209), Mastoiditis (210), Osteomyelitis (122), Septische Arthritis (126), Protheseninfektion (126) bis hin zu nekrotisierender Faszitis (225), Endokarditis (126, 224, 229), Pneumonien (119, 126, 204, 220, 226, 227), Bakteriämien (119, 126, 205, 217) und Sepsis (122, 221, 225, 229).

Grundsätzlich gilt also, dass LA-MRSA (CC398) die gleichen Infektionen verursachen kann wie jeder *S. aureus*. Das schließt milde, schwere und fatale

Verläufe mit ein (3, 7, 49, 119, 199). Davon ausgenommen scheinen Toxin vermittelte Erkrankungen zu sein, die bisher bei diesem Klon nicht nachgewiesen werden konnten (3, 49, 119).

Die wahre Inzidenz von LA-MRSA CC398 Infektionen ist jedoch nach wie vor aufgrund der teils unvollständigen Datenerhebung und Typisierung vieler Institute nur schwer abschätzbar. Schätzungen beliefen sich in Dänemark und Deutschland, zwei Länder mit einer hohen Dichte an Nutztieren, auf < 3 Infektionen pro 100.000 EinwohnerInnen. Die Inzidenz war in Gebieten mit hoher Dichte an Nutztieren mit 6,73/100.000 EinwohnerInnen deutlich erhöht (199).

Die Inzidenz von LA-MRSA Bakteriämien lag laut einer anderen Quelle bei 0,04/100.000, im Vergleich dazu lag die Inzidenz von MRSA Bakteriämien bei 0,18/100.000 und jene von *S. aureus* bei 19,3/100.000 (212). Eine Studie aus Deutschland fand heraus, dass nur 1,7 % aller Bakteriämien LA-MRSA CC398 zugeordnet werden konnten. In Gegenden mit hohem Schweinebestand stieg die Prävalenz auf 10 % aller Bakteriämien (216).

Eine weitere Untersuchung zeigte ebenfalls, dass MRSA CC398 in Gebieten mit hohem Nutztierbesatz einen beachtlichen Anteil aller MRSA-Infektionen ausmachte. Der Stamm war verantwortlich für 8 % der Blutkulturen, 14 % der Proben aus dem tiefen Respirationstrakt und 11 % der tiefen Wundabstriche (124). Des Weiteren konnte in einer Studie bestätigt werden, dass CC398 einen prozentuellen Anteil von 16 % aller Bakteriämien sowie 21 % aller SSTI ausmachte (215).

Eine Publikation aus dem Jahr 2020 kam zum Schluss, dass die Last für Hospitalisation und Tod bei CC398-TrägerInnen geringer ausfällt als bei nicht-CC398-TrägerInnen, in jedem Fall aber höher sei als in der gesunden Referenzpopulation (214).

Die Betrachtung von Fallberichten mit schweren oder gar fatalen Verläufen wirft ebenfalls widersprüchliche Blicke auf die Pathogenität von LA-MRSA. Viele PatientInnen mit schweren Verläufen litten an zum Teil schweren Grunderkrankungen (219, 221, 222, 223, 224, 226, 229). Es wurden aber auch Fallberichte veröffentlicht, wo PatientInnen ohne Vorerkrankungen und

Risikofaktoren schwer an LA-MRSA erkrankten (217, 220, 225, 227). In vielen Fällen konnte kein direkter Kontakt zu Nutztieren nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass LA-MRSA ein pathogenes Potential für den Menschen besitzt, in Gesundheitseinrichtungen geschleppt werden kann und dort als Auslöser nosokomialer Infektionen fungieren kann. Dadurch stellt der Stamm eine potenzielle Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar und sollte nicht unterschätzt werden. Im Schnitt macht LA-MRSA CC398 jedoch nur einen kleinen Teil aller MRSA aus (3, 4, 7, 51, 92, 119, 215).

Aktuellere molekulare Untersuchungsmethoden weisen darauf hin, dass die genetischen Veränderungen im Hintergrund als eine langsame Anpassung von LA-MRSA an den neuen Wirt – den Menschen – angesehen werden können (98, 102, 104). Die wichtige Frage für die Zukunft ist, ob sich LA-MRSA durch den Erwerb bestimmter Virulenzfaktoren und Resistenzgene weiter an den Menschen anpassen wird und dadurch die gesundheitliche Belastung für den Menschen steigt. Deshalb ist es wichtig, die Epidemiologie und die weitere Entwicklung von LA-MRSA zu überwachen (4, 9, 230).

Im Fall von Infektionen, die mit antimikrobiellen Substanzen behandelt werden müssen, lässt uns das Resistenzprofil von LA-MRSA noch genügend alternative Therapieoptionen offen. Normalerweise ist LA-MRSA sensibel gegenüber Glykopeptiden, Daptomycin, Tigecyclin, Rifampicin, Fusidinsäure, Fosfomycin und bis auf wenige Ausnahmen auch auf Linezolid (7).

In Hinblick auf die Zukunft sollte laut Köck et al., 2014 an präventiven Konzepten zur Bekämpfung der antibiotikaresistenten Erreger wie MRSA oder Enterobakterien gearbeitet werden. Hierbei könnte das Erfassen von Antibiotikaresistenzen bei allen Tieren und Tierprodukten dazu beitragen. Wichtig dabei sei auch die genetische Typisierung von Isolaten, um ein Auftreten neuer Kladen frühzeitig erkennen zu können (5).

Die Tiermast und der damit einhergehende Einsatz von Antibiotika hat dazu beigetragen, dass sich die Transmissionswege der multiresistenten Erreger verändern und eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen können. Deshalb ist es wichtig, Präventionsmaßnahmen einzuführen, die über Gesundheitseinrichtungen hinausgreifen. Laut Schulz-Stübner, 2019 bleibt das

zoonotische Potenzial durch multiresistente Erreger tierischen Ursprungs nur schwer abschätzbar (231). Die potenziellen Auswirkungen auf MRSA-Reservoirs in Nutztieren und Lebensmitteln erfordern eine sorgfältige Überwachung der Epidemiologie dieses Stammes, um geeignete Kontrollmaßnahmen zu entwickeln und eine mögliche Katastrophe zu verhindern (29). Die Entwicklung klinisch relevanter Antibiotikaresistenzen bei Wildtieren und die Vernetzung natürlicher, landwirtschaftlicher und menschlicher Ökosysteme zeigen, dass die Anwendung eines One-Health-Ansatzes für unser Verständnis und den Umgang mit Antibiotikaresistenzen, die eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit, Lebensmittelsicherheit und Entwicklung darstellen, von entscheidender Bedeutung ist (40).

## 8 Literaturverzeichnis

1. Aires-de-Sousa M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):373-80.
2. Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol.* 2011;301(8):630-4.
3. Ballhausen B, Kriegeskorte A, van Alen S, Jung P, Köck R, Peters G, et al. The pathogenicity and host adaptation of livestock-associated MRSA CC398. *Vet Microbiol.* 2017;200:39-45.
4. Guardabassi L, Larsen J, Weese JS, Butaye P, Battisti A, Kluytmans J, et al. Public health impact and antimicrobial selection of methicillin-resistant staphylococci in animals. *J Glob Antimicrob Resist.* 2013;1(2):55-62.
5. Köck R, Ballhausen B, Bischoff M, Cuny C, Eckmanns T, Fetsch A, et al. The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014;127(9-10):384-98.
6. Chen C, Wu F. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) colonisation and infection among livestock workers and veterinarians: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2020.
7. Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics (Basel).* 2015;4(4):521-43.
8. Layer F, Strommenger B, Cuny C, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland - Zur Situation 2019/2020. *Epidemiologisches Bulletin.* 2021(40):3-12.
9. Fluit AC. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(8):735-44.
10. Schulz-Stübner S. Geschichtliche Entwicklung und Public-Health-Aspekte. In: Schulz-Stübner S, Dettenkofer M, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R, editors. *Multiresistente Erreger: Diagnostik - Epidemiologie - Hygiene - Antibiotika - "Stewardship"*. 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2016. p. 2-6.

11. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* 1929;10(3):226-36.
12. Dierich MP, Fille M. Allgemeines. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer-Lehrbuch. 8 ed: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2016. p. 707.
13. Jevons MP. "Celbenin" - resistant *Staphylococci*. *Br Med J.* 1961;1(5219):124-5.
14. den Heijer CDJ, van Bijnen EME, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):409-15.
15. Apfalter P, Berning L. Antibiotikaresistenz bei ausgewählten invasiven bakteriellen Infektionserregern. Resistenzbericht Österreich AURES 2020 Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); 2021. p. 57-61.
16. Apfalter P, Berning L. Resistenzbericht für ausgewählte nicht-invasive Infektionserreger. Resistenzbericht Österreich AURES 2020 Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); 2021. p. 142-52.
17. Feierl G, Buzina W, Masoud-Landgrad L. Resistenzbericht 2020: D&F Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin. Medizinische Universität Graz; 2021. 64-8 p.
18. Feierl G, Buzina W, Masoud-Landgrad L. Resistenzbericht 2019: D&F Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin. Medizinische Universität Graz; 2020. 62-6 p.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.

20. European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance [Internet]. 2022 [zitiert 18.02.2023] Available from:  
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
21. Gatermann S. Staphylokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 249-60.
22. Hof H. Grampositive Kokken. In: Hof H, Schlüter D, Bruder D, Cornely OA, Geginat G, Reischl U, et al., editors. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 7 ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. 328-48.
23. Schleifer K-H, Bell JA. Family VIII. Staphylococcaceae fam. nov. In: de Vos P, M. Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, et al., editors. Bergey's manual of systematic bacteriology Volume 3: The firmicutes. 2 ed: Springer New York, NY; 2009. p. 392-421.
24. de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha M. Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci: virulence, antimicrobial resistance and molecular epidemiology: Nova Science Publishers, Inc.; 2014.
25. Ludwig W, Strunk O, Westram R, Richter L, Meier H, Yadhukumar, et al. ARB: a software environment for sequence data. Nucleic Acids Res. 2004;32(4):1363-71.
26. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2014;57(6):696-732.
27. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis. 2005;5(12):751-62.
28. Peacock SJ, Moore CE, Justice A, Kantzanou M, Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of Staphylococcus aureus. Infect Immun. 2002;70(9):4987-96.

29. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4).
30. Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 8 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2016. p. 713-5.
31. Dawson A, Schulz-Stübner S. MRSA-Infektionen. In: Schulz-Stübner S, Dettenkofer M, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R, editors. *Multiresistente Erreger: Diagnostik - Epidemiologie - Hygiene - Antibiotika - „Stewardship“.* 2 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2019. p. 31-68.
32. Shore AC, Coleman DC. Staphylococcal cassette chromosome mec: recent advances and new insights. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):350-9.
33. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1549-55.
34. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):595-603.
35. Kim C, Milheirico C, Gardete S, Holmes MA, Holden MT, de Lencastre H, et al. Properties of a novel PBP2A protein homolog from *Staphylococcus aureus* strain LGA251 and its contribution to the beta-lactam-resistant phenotype. *J Biol Chem.* 2012;287(44):36854-63.
36. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(4):1147-52.
37. Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, Sasaki T, Takeuchi F, Morimoto Y, et al. Genomic Basis for Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect Chemother.* 2013;45(2):117-36.

38. Wu S, Piscitelli C, de Lencastre H, Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. *Microb Drug Resist*. 1996;2(4):435-41.
39. Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Sasaki T, Hiramatsu K. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4352-9.
40. Larsen J, Raisen CL, Ba X, Sadgrove NJ, Padilla-González GF, Simmonds MSJ, et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature*. 2022;602(7895):135-41.
41. Dawson A, Herrmann M, Schulz-Stübner S. MRSA-Infektionen. In: Schulz-Stübner S, Dettenkofer M, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R, editors. *Multiresistente Erreger: Diagnostik - Epidemiologie - Hygiene - Antibiotika - "Stewardship"*. 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2016. p. 16-36.
42. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, et al. 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*. 2009;28(11):1375-82.
43. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(4):273-82.
44. Enright MC. The evolution of a resistant pathogen – the case of MRSA- *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(5):474-9.
45. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(3):180-9.
46. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect*. 1993;25(2):97-108.
47. Hunt C, Dionne M, Delorme M, Murdock D, Erdrich A, Wolsey D, et al. Four Pediatric Deaths From Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

aureus – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA The Journal of the American Medical Association*. 1999;282:1123-5.

48. van Cleef BA, Monnet DL, Voss A, Krziwanek K, Allerberger F, Struelens M, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):502-5.

49. Cuny C, Köck R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):331-7.

50. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(12):1965-6.

51. Ballhausen B, Jung P, Kriegeskorte A, Makgotlho PE, Ruffing U, von Müller L, et al. LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(7):777-86.

52. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;357(9264):1225-40.

53. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2008;8(6):747-63.

54. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2000;38(3):1008-15.

55. Strommenger B, Kettlitz C, Weniger T, Harmsen D, Friedrich AW, Witte W. Assignment of *Staphylococcus* isolates to groups by spa typing, Smal macrorestriction analysis, and multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol*. 2006;44(7):2533-40.

56. Frénay HME, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verhoef J, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1996;15(1):60-4.

57. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sá-Leão R, van Dijl J, Laurent F, et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill*. 2013;18(4):20380.
58. Schwartz DC, Cantor CR. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell*. 1984;37(1):67-75.
59. Weller TM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods: which should be the international standard? *J Hosp Infect*. 2000;44(3):160-72.
60. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(11):7687-92.
61. Gatermann S. Staphylokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2016. p. 187-93.
62. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-9.
63. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust*. 2001;175(5):264-7.
64. Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(4):331-5.
65. Suetens C, Niclaes L, Jans B, Verhaegen J, Schuermans A, Van Eldere J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization is associated with higher mortality in nursing home residents with impaired cognitive status. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(12):1854-60.
66. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):176-81.

67. Stenehjem E, Rimland D. MRSA nasal colonization burden and risk of MRSA infection. *Am J Infect Control*. 2013;41(5):405-10.
68. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med*. 1996;100(5):509-16.
69. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med*. 2008;121(4):310-5.
70. Huang SS, Hinrichsen VL, Datta R, Spurchise L, Miroshnik I, Nelson K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection. *PLoS One*. 2011;6(9):e24340.
71. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect*. 1997;37(1):39-46.
72. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15(41):19688.
73. Herr CE, Heckrodt TH, Hofmann FA, Schnettler R, Eikmann TF. Additional costs for preventing the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and a strategy for reducing these costs on a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):673-8.
74. Macedo-Viñas M, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, et al. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. *J Hosp Infect*. 2013;84(2):132-7.
75. Ott E, Bange FC, Reichardt C, Graf K, Eckstein M, Schwab F, et al. Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2010;76(4):300-3.
76. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):711-4.

77. Devriese LA, Van Damme LR, Fameree L. Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1972;19(7):598-605.
78. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheувel MG, Heck ME, Pluister GN, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:26.
79. de Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, van Santen-Verheувel MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC, et al. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol*. 2007;122(3-4):366-72.
80. van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(12):1834-9.
81. Nemati M, Hermans K, Lipinska U, Denis O, Deplano A, Struelens M, et al. Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST398. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(10):3817-9.
82. Mulders MN, Haenen AP, Geenen PL, Vesseur PC, Poldervaart ES, Bosch T, et al. Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2010;138(5):743-55.
83. Juhász-Kaszanyitzky E, Jánosi S, Somogyi P, Dán A, van der Graaf-van Bloois L, van Duijkeren E, et al. MRSA transmission between cows and humans. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):630-2.
84. European Food Safety Authority. 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 Journal*. 2009;7(11):1376. (82pp).
85. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*. 2008;128(3-4):298-303.

86. Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One*. 2009;4(1):e4258.
87. Guardabassi L, O'Donoghue M, Moodley A, Ho J, Boost M. Novel lineage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(12):1998-2000.
88. Wagenaar JA, Yue H, Pritchard J, Broekhuizen-Stins M, Huijsdens X, Mevius DJ, et al. 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*. 2009;139(3-4):405-9.
89. Larsen J, Imanishi M, Hinjoy S, Tharavichitkul P, Duangsong K, Davis MF, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST9 in pigs in Thailand. *PLoS One*. 2012;7(2):e31245.
90. Cui S, Li J, Hu C, Jin S, Li F, Guo Y, et al. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from swine and workers in China. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(4):680-3.
91. Elhani D, Gharsa H, Kalai D, Lozano C, Gómez P, Boutheina J, et al. Clonal lineages detected amongst tetracycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of a Tunisian hospital, with detection of lineage ST398. *J Med Microbiol*. 2015;64(6):623-9.
92. van Alen S, Ballhausen B, Peters G, Friedrich AW, Mellmann A, Köck R, et al. In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster. *Vet Microbiol*. 2017;200:19-24.
93. Garcia-Graells C, Antoine J, Larsen J, Catry B, Skov R, Denis O. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiol Infect*. 2012;140(3):383-9.
94. Vanderhaeghen W, Hermans K, Haesebrouck F, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. *Epidemiol Infect*. 2010;138(5):606-25.
95. Bens CC, Voss A, Klaassen CH. 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*. 2006;44(5):1875-6.

96. Li S, Skov RL, Han X, Larsen AR, Larsen J, Sørnum M, et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):3046-50.

97. Hallin M, De Mendonça R, Denis O, Lefort A, El Garch F, Butaye P, et al. Diversity of accessory genome of human and livestock-associated ST398 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Genet Evol*. 2011;11(2):290-9.

98. Mutters NT, Bieber CP, Hauck C, Reiner G, Malek V, Frank U. Comparison of livestock-associated and health care-associated MRSA-genes, virulence, and resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(4):417-21.

99. Yu F, Chen Z, Liu C, Zhang X, Lin X, Chi S, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes among isolates from hospitalised patients in China. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):381-4.

100. Stegger M, Lindsay JA, Sørnum M, Gould KA, Skov R. Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of different geographical origin. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(7):1017-9.

101. Bouiller K, Bertrand X, Hocquet D, Chirouze C. Human Infection of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* CC398: A Review. *Microorganisms*. 2020;8(11).

102. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio*. 2012;3(1).

103. Ward MJ, Gibbons CL, McAdam PR, van Bunnik BA, Girvan EK, Edwards GF, et al. Time-Scaled Evolutionary Analysis of the Transmission and Antibiotic Resistance Dynamics of *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(23):7275-82.

104. Avberšek J, Golob M, Papić B, Dermota U, Grmek Košnik I, Kušar D, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Establishing links

between animals and humans on livestock holdings. *Transbound Emerg Dis.* 2021;68(2):789-801.

105. Chuang YY, Huang YC. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia: an emerging issue? *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):334-40.

106. Battisti A, Franco A, Merialdi G, Hasman H, Iurescia M, Lorenzetti R, et al. Heterogeneity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Italian pig finishing holdings. *Vet Microbiol.* 2010;142(3-4):361-6.

107. Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Fernández-Pérez R, Aspiroz C, Ruiz-Larrea F, et al. Detection, molecular characterization, and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish slaughter pigs of different age groups. *Foodborne Pathog Dis.* 2010;7(10):1269-77.

108. Alba P, Feltrin F, Cordaro G, Porrero MC, Kraushaar B, Argudín MA, et al. Livestock-Associated Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Sequence Type (CC)1 in European Farmed Animals: High Genetic Relatedness of Isolates from Italian Cattle Herds and Humans. *PLoS One.* 2015;10(8):e0137143.

109. Luini M, Cremonesi P, Magro G, Bianchini V, Minozzi G, Castiglioni B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is associated with low within-herd prevalence of intra-mammary infections in dairy cows: Genotyping of isolates. *Vet Microbiol.* 2015;178(3-4):270-4.

110. Vandendriessche S, Vanderhaeghen W, Larsen J, de Mendonça R, Hallin M, Butaye P, et al. High genetic diversity of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) from humans and animals on livestock farms and presence of SCCmec remnant DNA in MSSA CC398. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):355-62.

111. Agersø Y, Hasman H, Cavaco LM, Pedersen K, Aarestrup FM. Study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. *Vet Microbiol.* 2012;157(1-2):246-50.

112. Kerschner H, Harrison EM, Hartl R, Holmes MA, Apfalter P. First report of mecC MRSA in human samples from Austria: molecular characteristics and clinical data. *New Microbes New Infect.* 2015;3:4-9.
113. Porrero MC, Valverde A, Fernández-Llario P, Díez-Guerrier A, Mateos A, Lavín S, et al. Staphylococcus aureus carrying mecC gene in animals and urban wastewater, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):899-901.
114. Schroeter A, Tenhagen B-A, Alt K, Fetsch A, Stingl K, Heckenbach K, et al. Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette - DARLink 2009. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung; 2009 05/2012. 137-48 p.
115. Casey JA, Shopsin B, Cosgrove SE, Nachman KE, Curriero FC, Rose HR, et al. High-density livestock production and molecularly characterized MRSA infections in Pennsylvania. *Environ Health Perspect.* 2014;122(5):464-70.
116. Casey JA, Curriero FC, Cosgrove SE, Nachman KE, Schwartz BS. High-density livestock operations, crop field application of manure, and risk of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in Pennsylvania. *JAMA Intern Med.* 2013;173(21):1980-90.
117. Cuny C, Strommenger B, Witte W, Stanek C. Clusters of infections in horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a veterinary hospital. *Microb Drug Resist.* 2008;14(4):307-10.
118. Kinross P, Petersen A, Skov R, Van Hauwermeiren E, Pantosti A, Laurent F, et al. Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013. *Euro Surveill.* 2017;22(44).
119. Becker K, Ballhausen B, Kahl BC, Köck R. The clinical impact of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus of the clonal complex 398 for humans. *Vet Microbiol.* 2017;200:33-8.
120. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, et al. Low prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004;56(4):321-5.

121. van Rijen MML, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch Hospital of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Related to Animal Farming. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(2):261-3.
122. Wulf MW, Verduin CM, van Nes A, Huijsdens X, Voss A. Infection and colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 versus other MRSA in an area with a high density of pig farms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(1):61-5.
123. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, et al. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3186-92.
124. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, Jurke A, Becker K, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. *PLoS One*. 2013;8(2):e55040.
125. Würtz ET, Bønløkke JH, Urth TR, Larsen J, Islam MZ, Sigsgaard T, et al. No apparent transmission of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in a survey of staff at a regional Danish hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:126.
126. Reynaga E, Torres C, Garcia-Nuñez M, Navarro M, Vilamala A, Puigoriol E, et al. Clinical impact and prevalence of MRSA CC398 and differences between MRSA-Tet(R) and MRSA-Tet(S) in an area of Spain with a high density of pig farming: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):678.e1-.e4.
127. Paterson GK. Low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 and *mecC* MRSA among human isolates in North-West England. *J Appl Microbiol*. 2020;128(6):1785-92.
128. Wulf MW, Sørnum M, van Nes A, Skov R, Melchers WJ, Klaassen CH, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(1):29-34.
129. Feingold BJ, Silbergeld EK, Curriero FC, van Cleef BA, Heck ME, Kluytmans JA. Livestock density as risk factor for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(11):1841-9.

130. Van Cleef BA, Broens EM, Voss A, Huijsdens XW, Züchner L, Van Benthem BH, et al. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2010;138(5):756-63.
131. Mascaro V, Leonetti M, Nobile CGA, Barbadoro P, Ponzio E, Recanatini C, et al. Prevalence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (LA-MRSA) Among Farm and Slaughterhouse Workers in Italy. *J Occup Environ Med.* 2018;60(8):e416-e25.
132. Bisdorff B, Scholhölter JL, Claußen K, Pulz M, Nowak D, Radon K. MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. *Epidemiol Infect.* 2012;140(10):1800-8.
133. Van Den Broek I, V. A. N. Cleef B, Haenen A, Broens EM, Van Der Wolf P, Van Den Broek M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect.* 2009;137(5):700-8.
134. Verkade E, van Benthem B, den Bergh MK, van Cleef B, van Rijen M, Bosch T, et al. Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in livestock veterinarians: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):e11-7.
135. Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(16).
136. Taus K, Schmoll F, El-Khatib Z, Auer H, Holzmann H, Aberle S, et al. Occupational swine exposure and Hepatitis E virus, *Leptospira*, *Ascaris suum* seropositivity and MRSA colonization in Austrian veterinarians, 2017-2018 - A cross-sectional study. *Zoonoses Public Health.* 2019;66(7):842-51.
137. Liu W, Liu Z, Yao Z, Fan Y, Ye X, Chen S. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2015;43(5):469-75.
138. Liu Y, Han C, Chen Z, Guo D, Ye X. Relationship between livestock exposure and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in humans: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(1):105810.

139. Dong Q, Liu Y, Li W, Liu Y, Ye X. Cross-species transmission risk of livestock-associated MRSA: A systematic review and Bayesian meta-analysis of global data. *Prev Vet Med.* 2021;194:105429.
140. Fanoy E, Helmhout LC, van der Vaart WL, Weijdemans K, van Santen-Verheuevel MG, Thijsen SF, et al. An outbreak of non-typeable MRSA within a residential care facility. *Euro Surveill.* 2009;14(1).
141. Wulf MW, Markestein A, van der Linden FT, Voss A, Klaassen C, Verduin CM. First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill.* 2008;13(9).
142. Bootsma MC, Wassenberg MWM, Trapman P, Bonten MJ. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface.* 2011;8(57):578-84.
143. Wassenberg MWM, Bootsma MCJ, Troelstra A, Kluytmans JAJW, Bonten MJM. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011;17(2):316-9.
144. Garcia-Graells C, van Cleef BA, Larsen J, Denis O, Skov R, Voss A. Dynamic of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in pig farm households: a pilot study. *PLoS One.* 2013;8(5):e65512.
145. Verkade E, Kluytmans-van den Bergh M, van Benthem B, van Cleef B, van Rijen M, Bosch T, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 from livestock veterinarians to their household members. *PLoS One.* 2014;9(7):e100823.
146. van Cleef BA, van Benthem BH, Verkade EJ, van Rijen MM, Kluytmans-van den Bergh MF, Graveland H, et al. Livestock-associated MRSA in household members of pig farmers: transmission and dynamics of carriage, a prospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127190.
147. Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One.* 2009;4(8):e6800.

148. van de Sande-Bruinsma N, Leverstein van Hall MA, Janssen M, Nagtzaam N, Leenders S, de Greeff SC, et al. Impact of livestock-associated MRSA in a hospital setting. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:11.
149. Bosch T, Verkade E, van Luit M, Landman F, Kluytmans J, Schouls LM. Transmission and persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians and their household members. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(1):124-9.
150. Stone MJ, Swales C, Bond SE, Muthayya P, Sarma JB. An outbreak of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) clonal complex 398 in a regional burns centre. *J Hosp Infect*. 2022;122:1-8.
151. Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J, Ridgway GL. Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J Hosp Infect*. 1988;12(1):29-34.
152. Coelho C, Torres C, Radhouani H, Pinto L, Lozano C, Gómez-Sanz E, et al. Molecular detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from dogs in Portugal. *Microb Drug Resist*. 2011;17(2):333-7.
153. Malik S, Coombs GW, O'Brien FG, Peng H, Barton MD. Molecular typing of methicillin-resistant staphylococci isolated from cats and dogs. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):428-31.
154. Wedley AL, Dawson S, Maddox TW, Coyne KP, Pinchbeck GL, Clegg P, et al. Carriage of *Staphylococcus* species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: molecular characterisation of resistance and virulence. *Vet Microbiol*. 2014;170(1-2):81-8.
155. Strommenger B, Kehrenberg C, Kettlitz C, Cuny C, Verspohl J, Witte W, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):461-5.
156. Cefai C, Ashurst S, Owens C. Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet*. 1994;344(8921):539-40.

157. Vincze S, Stamm I, Kopp PA, Hermes J, Adlhoch C, Semmler T, et al. Alarming proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012. *PLoS One*. 2014;9(1):e85656.
158. Pletinckx LJ, Verheghe M, Crombé F, Dewulf J, De Bleecker Y, Rasschaert G, et al. Evidence of possible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 spread between pigs and other animals and people residing on the same farm. *Prev Vet Med*. 2013;109(3-4):293-303.
159. Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(3):430-5.
160. van Duijkeren E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Mullem J, Troelstra A, Fluit AC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Vet Microbiol*. 2010;141(1-2):96-102.
161. Van den Eede A, Martens A, Lipinska U, Struelens M, Deplano A, Denis O, et al. High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Vet Microbiol*. 2009;133(1-2):138-44.
162. Sieber S, Gerber V, Jandova V, Rossano A, Evison JM, Perreten V. Evolution of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections in horses and colonized personnel in an equine clinic between 2005 and 2010. *Microb Drug Resist*. 2011;17(3):471-8.
163. Cuny C, Abdelbary MMH, Köck R, Layer F, Scheidemann W, Werner G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from infections in horses in Germany are frequent colonizers of veterinarians but rare among MRSA from infections in humans. *One Health*. 2016;2:11-7.
164. Richter A, Sting R, Popp C, Rau J, Tenhagen BA, Guerra B, et al. Prevalence of types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in turkey flocks and personnel attending the animals. *Epidemiol Infect*. 2012;140(12):2223-32.
165. Loncaric I, Stalder GL, Mehinagic K, Rosengarten R, Hoelzl F, Knauer F, et al. Comparison of ESBL- and AmpC producing Enterobacteriaceae and methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from migratory and resident population of rooks (*Corvus frugilegus*) in Austria. *PLoS One*. 2013;8(12):e84048.

166. Gómez P, Lozano C, González-Barrio D, Zarazaga M, Ruiz-Fons F, Torres C. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in a semi-extensive red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Vet Microbiol*. 2015;177(3-4):326-31.

167. Abdullahi IN, Fernández-Fernández R, Juárez-Fernández G, Martínez-Álvarez S, Eguizábal P, Zarazaga M, et al. Wild Animals Are Reservoirs and Sentinels of *Staphylococcus aureus* and MRSA Clones: A Problem with "One Health" Concern. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12).

168. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS One*. 2011;6(2):e16830.

169. van Cleef BA, Graveland H, Haenen AP, van de Giessen AW, Heederik D, Wagenaar JA, et al. Persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in field workers after short-term occupational exposure to pigs and veal calves. *J Clin Microbiol*. 2011;49(3):1030-3.

170. Dorado-García A, Bos ME, Graveland H, Van Cleef BA, Verstappen KM, Kluytmans JA, et al. Risk factors for persistence of livestock-associated MRSA and environmental exposure in veal calf farmers and their family members: an observational longitudinal study. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003272.

171. Köck R, Loth B, Köksal M, Schulte-Wülwer J, Harlizius J, Friedrich AW. Persistence of nasal colonization with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farmers after holidays from pig exposure. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(11):4046-7.

172. Slingerland BC, Tavakol M, McCarthy AJ, Lindsay JA, Snijders SV, Wagenaar JA, et al. Survival of *Staphylococcus aureus* ST398 in the human nose after artificial inoculation. *PLoS One*. 2012;7(11):e48896.

173. Deiters C, Günnewig V, Friedrich AW, Mellmann A, Köck R. Are cases of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated? *Int J Med Microbiol*. 2015;305(1):110-3.

174. Benito D, Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Vasquez MA, Ceballos S, et al. Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital: is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398? *Int J Med Microbiol.* 2014;304(8):1226-32.
175. Lekkerkerk WSN, Sande-Bruinsma Nvd, van der Sande MAB, Tjon-A-Tsien A, Groenheide A, Haenen A, et al. Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18(7):656-61.
176. Lekkerkerk WS, van Wamel WJ, Snijders SV, Willems RJ, van Duijkeren E, Broens EM, et al. What Is the Origin of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Isolates from Humans without Livestock Contact? An Epidemiological and Genetic Analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1836-41.
177. Anker JCH, Koch A, Ethelberg S, Mølbak K, Larsen J, Jepsen MR. Distance to pig farms as risk factor for community-onset livestock-associated MRSA CC398 infection in persons without known contact to pig farms-A nationwide study. *Zoonoses Public Health.* 2018;65(3):352-60.
178. Fang HW, Chiang PH, Huang YC. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST9 in pigs and related personnel in Taiwan. *PLoS One.* 2014;9(2):e88826.
179. Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, Heederik D. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One.* 2010;5(6):e10990.
180. Dorado-García A, Dohmen W, Bos ME, Verstappen KM, Houben M, Wagenaar JA, et al. Dose-response relationship between antimicrobial drugs and livestock-associated MRSA in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):950-9.
181. van Duijkeren E, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ, Jansen MD, Spalburg EC, de Neeling AJ, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol.* 2008;126(4):383-9.

182. Wulf M, Voss A. MRSA in livestock animals-an epidemic waiting to happen? *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(6):519-21.
183. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):26-38.
184. Silva V, Araújo S, Monteiro A, Eira J, Pereira JE, Maltez L, et al. *Staphylococcus aureus* and MRSA in Livestock: Antimicrobial Resistance and Genetic Lineages. *Microorganisms.* 2023;11(1).
185. van de Vijver LP, Tulinski P, Bondt N, Mevius D, Verwer C. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in organic pig herds in The Netherlands. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(5):338-45.
186. Cuny C, Friedrich AW, Witte W. Absence of livestock-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* clonal complex CC398 as a nasal colonizer of pigs raised in an alternative system. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(4):1296-7.
187. Friese A, Schulz J, Zimmermann K, Tenhagen BA, Fetsch A, Hartung J, et al. Occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey and broiler barns and contamination of air and soil surfaces in their vicinity. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(8):2759-66.
188. Schulz J, Friese A, Klees S, Tenhagen BA, Fetsch A, Rösler U, et al. Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(16):5666-71.
189. Bos ME, Verstappen KM, van Cleef BA, Dohmen W, Dorado-García A, Graveland H, et al. Transmission through air as a possible route of exposure for MRSA. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2016;26(3):263-9.
190. Kozajda A, Ježak K, Kapsa A. Airborne *Staphylococcus aureus* in different environments-a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(34):34741-53.
191. Angen Ø, Feld L, Larsen J, Rostgaard K, Skov R, Madsen AM, et al. Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Human Volunteers Visiting a Swine Farm. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(23).

192. van Rijen MM, Kluytmans-van den Bergh MF, Verkade EJ, Ten Ham PB, Feingold BJ, Kluytmans JA. Lifestyle-Associated Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage in the Netherlands: An Exploratory Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2013;8(6):e65594.
193. de Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, Huijsdens XW, de Neeling AJ, Bosch T, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol*. 2009;134(1-2):52-6.
194. Beneke B, Klees S, Stührenberg B, Fetsch A, Kraushaar B, Tenhagen BA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain. *J Food Prot*. 2011;74(1):126-9.
195. Kreausukon K, Fetsch A, Kraushaar B, Alt K, Müller K, Krömker V, et al. Prevalence, antimicrobial resistance, and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bulk tank milk of dairy herds. *J Dairy Sci*. 2012;95(8):4382-8.
196. O'Brien AM, Hanson BM, Farina SA, Wu JY, Simmering JE, Wardyn SE, et al. MRSA in conventional and alternative retail pork products. *PLoS One*. 2012;7(1):e30092.
197. Weese JS, Avery BP, Reid-Smith RJ. Detection and quantification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones in retail meat products. *Lett Appl Microbiol*. 2010;51(3):338-42.
198. Weese JS, Reid-Smith R, Rousseau J, Avery B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) contamination of retail pork. *Can Vet J*. 2010;51(7):749-52.
199. Goerge T, Lorenz MB, van Alen S, Hübner NO, Becker K, Köck R. MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: Prevalence, preventive options and evidence. *Vet Microbiol*. 2017;200:6-12.
200. Smith TC, Wardyn SE. Human Infections with *Staphylococcus aureus* CC398. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(1):41-51.

201. Lewis HC, Mølbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sørnum M, et al. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1383-9.
202. Ruhlmann CH, Kolmos HJ, Kristiansen JE, Skov R. Pigs as an infection source for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in humans. *Ugeskr Laeger.* 2008;170(43):3436.
203. Golding GR, Bryden L, Levett PN, McDonald RR, Wong A, Wylie J, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in humans, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(4):587-94.
204. Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(2):255-8.
205. Camoez M, Sierra JM, Pujol M, Hornero A, Martin R, Domínguez MA. Prevalence and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 resistant to tetracycline at a Spanish hospital over 12 years. *PLoS One.* 2013;8(9):e72828.
206. Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte JJ, Zarazaga M, Torres C. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):157-9.
207. Lozano C, Aspiroz C, Ara M, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in a farmer with skin lesions and in pigs of his farm: clonal relationship and detection of *lnu(A)* gene. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):923-7.
208. Lozano C, Aspiroz C, Charlez L, Gómez-Sanz E, Toledo M, Zarazaga M, et al. Skin lesion by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398-t1451 in a Spanish pig farmer: possible transmission from animals to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(6):605-7.
209. Omland Ø, Hoffmann L. Occupational acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans – a description of MRSA carrier and infected cases from the Region of North Jutland in Denmark. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):637-40.

210. Van Hoecke H, Piette A, De Leenheer E, Lagasse N, Struelens M, Verschraegen G, et al. Destructive otomastoiditis by MRSA from porcine origin. *Laryngoscope*. 2009;119(1):137-40.
211. Köck R, Siam K, Al-Malat S, Christmann J, Schaumburg F, Becker K, et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect*. 2011;79(4):292-6.
212. van Cleef BA, van Benthem BH, Haenen AP, Bosch T, Monen J, Kluytmans JA. Low incidence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in The Netherlands in 2009. *PLoS One*. 2013;8(8):e73096.
213. van Cleef B, Benthem B, Verkade E, Rijen M, Kluytmans M, Graveland H, et al. Health and health-related quality of life in pig farmers carrying livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Epidemiology and infection*. 2016;1:1-10.
214. Holten Møller C, Andersson M, Rhod Larsen A, Petersen A, Mølbak K, Koch A. Risk of hospitalization and death within 2 years after methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) diagnosis in persons colonized or infected with livestock and non-livestock-associated MRSA-A nationwide register-based cohort study. *Zoonoses Public Health*. 2020;67(7):814-22.
215. Larsen J, Petersen A, Larsen AR, Sieber RN, Stegger M, Koch A, et al. Emergence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1072-6.
216. Cuny C, Layer F, Werner G, Harmsen D, Daniels-Haardt I, Jurke A, et al. State-wide surveillance of antibiotic resistance patterns and spa types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures in North Rhine-Westphalia, 2011-2013. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):750-7.
217. Murra M, Mortensen KL, Wang M. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (clonal complex 398) causing bacteremia and epidural abscess. *Int J Infect Dis*. 2019;81:107-9.
218. Declercq P, Petré D, Gordts B, Voss A. Complicated community-acquired soft tissue infection by MRSA from porcine origin. *Infection*. 2008;36(6):590-2.

219. Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K, et al. A fatal infection caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21(7):541-3.
220. Hartmeyer GN, Gahrn-Hansen B, Skov RL, Kolmos HJ. Pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(4):318-20.
221. Nielsen RT, Kemp M, Holm A, Skov MN, Detlefsen M, Hasman H, et al. Fatal Septicemia Linked to Transmission of MRSA Clonal Complex 398 in Hospital and Nursing Home, Denmark. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):900-2.
222. Lozano C, Aspiroz C, Ezpeleta AI, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):138-40.
223. Pan A, Battisti A, Zoncada A, Bernieri F, Boldini M, Franco A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):845-7.
224. Ekkelenkamp MB, Sekkat M, Carpaij N, Troelstra A, Bonten MJ. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(44):2442-7.
225. Soavi L, Stellini R, Signorini L, Antonini B, Pedroni P, Zanetti L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):346-8.
226. Mammina C, Calà C, Plano MR, Bonura C, Vella A, Monastero R, et al. Ventilator-associated pneumonia and MRSA ST398, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(4):730-1.
227. Rasigade JP, Laurent F, Hubert P, Vandenesch F, Etienne J. Lethal necrotizing pneumonia caused by an ST398 *Staphylococcus aureus* strain. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(8):1330.
228. Davies PR, Wagstrom EA, Bender JB. Lethal necrotizing pneumonia caused by an ST398 *Staphylococcus aureus* strain. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1152-3; author reply 3.

229. Berning C, Lanckohr C, Baumgartner H, Drescher M, Becker K, Peters G, et al. Fatal infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of clonal complex 398: case presentations and molecular epidemiology. *JMM Case Reports*. 2015;2(2).
230. Verkade E, Kluytmans J. Livestock-associated *Staphylococcus aureus* CC398: animal reservoirs and human infections. *Infect Genet Evol*. 2014;21:523-30.
231. Schulz-Stübner S. Geschichtliche Entwicklung, Public-Health-Aspekte und allgemeine Hygienemaßnahmen. In: Schulz-Stübner S, Dettenkofer M, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R, editors. *Multiresistente Erreger Diagnostik - Epidemiologie - Hygiene - Antibiotika - „Stewardship“*. 2 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2019. p. 2-26.