



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Zoonotisk potential hos MRSA; ett hot mot djur- och folkhälsa

*Siri Morén*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 02

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Zoonotisk potential hos MRSA; ett hot mot djur- och folkhälsa

Zoonotic potential of MRSA; a threat to animal and public health

*Siri Morén*

**Handledare:**

Sofia Boqvist och Jakob Ottoson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2012

**Omslagsbild:** Ulf Morén

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 02  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** MRSA, zoonos, häst, katt, hund, gris, nöt

**Key words:** MRSA, zoonos, horse, cat, dog, pig, cattle

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<a href="#">Sammanfattning.....</a>	<a href="#">1</a>
<a href="#">Summary.....</a>	<a href="#">2</a>
<a href="#">Inledning.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">Material och metoder.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">Litteraturoversikt.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">MRSA som humant problem.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">Resistensmekanismer MRSA.....</a>	<a href="#">4</a>
<a href="#">Typning av MRSA linjer.....</a>	<a href="#">5</a>
<a href="#">MRSA hos hästar.....</a>	<a href="#">6</a>
<a href="#">MRSA hos katt och hund.....</a>	<a href="#">7</a>
<a href="#">MRSA hos gris.....</a>	<a href="#">7</a>
<a href="#">MRSA hos nöt.....</a>	<a href="#">8</a>
<a href="#">Zoonotisk potential.....</a>	<a href="#">9</a>
<a href="#">Diskussion.....</a>	<a href="#">10</a>
<a href="#">Referenslista.....</a>	<a href="#">12</a>

## **SAMMANFATTNING**

*Staphylococcus aureus* är en bakterie vanligt förekommande i näsa och på hud hos människor och djur. Meticillin-resistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har förvärvat resistens mot  $\beta$ -laktamantibiotika och har länge varit en nosokomial patogen humant. På senare år har infektioner orsakade av MRSA börjat uppträda mer frekvent i samhället och även setts kolonisera och infektera djur. Problematiken kring MRSA hos djuren har framförallt varit sårinfektioner, men även som orsak till kolonisation hos människor i kontakt med dem. Det gör att det finns ett intresse att undersöka vilka riskfaktorer som finns för kolonisation och infektion på olika djurslag samt dess zoonotiska potential, här med fokus på häst, katt, hund, gris och nöt.

Riskfaktorer för kolonisation och infektion har ej undersökts i samma utsträckning hos alla djurslag, men användning av antibiotika nämns alltid som riskfaktor. God hygien förebygger spridning som vanligtvis sker via händer hos koloniserade människor och troligtvis med närkontakt och åtminstone delvis kontaminerad miljö hos djur på gårdar.

Olika kloner av MRSA finns och dessa ses på olika djurslag i varierande utsträckning. De verkar ha något skild zoonotisk potential i form av spridningsmöjligheter och som orsak till infektioner, delvis på grund av skillnader i gener kodande för virulens och artspezifitet. Överföring över artgränsen konstateras ofta till följd av identiska isolat hos båda arter.

## SUMMARY

*Staphylococcus aureus* is a bacterium commonly prevalent in the nose and on the skin of humans and animals. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has gained resistance towards  $\beta$ -lactam antibiotics and since long been considered an important nosocomial pathogen in humans. In recent years infections caused by MRSA has increased in prevalence in the community and also appeared as a colonizer and cause of infection in animals. The problems with the bacterium on animals are mainly due to wound infections, but also as a cause of colonization in humans in contact with the animals. Due to this fact it is of interest to investigate risk factors for colonization and infection on different types of animals and also its zoonotic potential, here focusing on horses, cats, dogs and livestock.

Risk factors for colonization and infection have not been investigated to the same extent in all of these species, but use of antibiotics are always mentioned as a risk factor. Good hygiene prevents transmission which normally occurs via the hands of colonized humans and with close-contact between animals. Contaminated environment can also contribute to the spread among animals on farms.

There are different clones of MRSA and these are seen in different species in various extents. The clones seem to have some divergent zoonotic potential considering possibilities of dispersion and as causatives of infection, due to differences in genes that encodes for virulence factors and host specialization. Transmissions between species are most often confirmed due to the finding of identical isolates in both species.

## INLEDNING

Meticillin-resistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) är en vanlig bakterie som kan orsaka allvarliga infektioner hos människor och djur både på och utanför sjukhus. Dessa infektioner kan leda till livshotande blodförgiftningar och då bakterien är resistent mot all  $\beta$ -laktamantibiotika och dessutom ofta mot andra klasser av antibiotika blir detta ett svårbehandlat problem. Det har även visat sig att överförande mellan olika arter är möjlig (Leonard & Markey, 2008; Weese & van Duijkeren, 2010).

Syftet med min litteraturstudie är att ta reda på vilken zoonotisk potential MRSA har med avseende på djurslagsskillnader hos häst, katt, hund, gris och nöt och då specifikt undersöka vilka skillnader i kloner av bakterien som finns hos de olika djurslagen samt vilka riskfaktorerna för kolonisation, infektion och spridning är hos respektive djurslag.

Det är av intresse att utreda djurslagsskillnaderna ur både ett veterinärmedicinskt- och folkhälsoperspektiv, då studier visar att spridning mellan människor och djur verkar kunna gå båda vägar. Detta för att minska och kontrollera smittspridningen på framför allt sjukhus och djursjukhus där de största kliniska problemen av kommensalen *Staphylococcus aureus* förekommer och där just MRSA över de senaste åren blivit ett allt större problem.

## MATERIAL OCH METODER

Jag har sökt på PubMed med sökorden (meticillin-resistant OR methicillin-resistant) staphylococcus aureus (Horse OR horses OR equine) och därefter bytt ut sökorden för djurslag mot (cat OR cats OR feline), (dog OR dogs OR canine), (pig OR pigs OR porcine) samt (cow OR cows OR cattle OR bovine). Utifrån de artiklar jag hittat har jag använt deras referenser och även related articles som varit av intresse för min frågeställning. Jag har även använt Web of Knowledge och Google Scholar i de fall då jag ej fått fram en önskad artikel.

## LITTERATURÖVERSIKT

### MRSA som humant problem

*Staphylococcus aureus* är en vanlig bakterie som ofta återfinns i främre delen av näsa, på hud och i svalg hos de flesta människor utan att orsaka infektion. Hos vuxna, friska människor är 20 % persistent koloniserade, 60 % är intermittenta bärare och 20 % verkar aldrig bära bakterien (Peacock et al., 2001). *S aureus* är dock en opportunistisk patogen och kan orsaka en lång rad olika infektioner, vanligtvis i hud och mjukvävnad. Bakterien har visats vara den vanligaste etiologin till många bakteriella infektioner på sjukhus vid undersökningar i USA, Kanada, Latinamerika och Europa, och i USA var uppemot 50% av bakteriemifallen orsakad av *S aureus* just MRSA. Förekomsten av MRSA varierar dock stort så detta kan ej extrapoleras till alla länder inom ett område (Diekema et al., 2001). I Sverige är prevalensen av infektioner orsakade av MRSA fortfarande låg sett ur ett internationellt perspektiv (SVARM, 2010).

Att vissa personer blir koloniserade verkar kunna vara genetiskt betingat. Det finns många molekyler i näsans epitel som kan vara målstruktur för bakterien där individuella skillnader finns, och personer med nedsatt immunförsvar är oftare koloniserade än immunokompetenta individer. Nässekret innehåller även många olika antibakteriella komponenter såsom lysozymer och laktoferrin, en låg halt eller defekter på dessa hos individer har föreslagits vara en orsak till kolonisation (Peacock et al., 2001).

Man brukar tala om tre typer av MRSA-infektioner, framför allt humant. Skillnaden ligger i var individen förvärvat bakterien och beroende på detta så skiljer sig även isolaten ofta genotypiskt (se tabell 1 och 2). Vanligast och åtminstone tidigare ansedd viktigast är den sjukhusförvävade, Hospital-acquired MRSA (HA-MRSA). HA-MRSA infektioner ses typiskt hos nedsatta patienter på sjukhus, där bakterien sprids med hjälp av koloniserad eller kontaminerad personal (Rice, 2006). Linjer av MRSA kan finnas endemiskt på sjukhus, väl anpassade till miljön och som därför sprids enklare (Enright et al., 2002). Risk för infektion är högre vid näskolonisation hos patient (Peacock et al., 2001), en tidigare sjukhusvistelse, längre tids sjukhusvistelse, kirurgiska ingrepp, enteral matning och behandling med makrolider och fluoroquinoloner. Patienter som genomgått kirurgi och matas enteriskt har ofta nedsatt immunförsvar, men även en skada i hudbarriären vilket ger möjlighet för bakterien att få fäste där (Graffunder & Venezia, 2002).

Den andra typen av MRSA-infektion är samhällsförvävad, Community-acquired MRSA (CA-MRSA). Patienten har då förvärvat bakterien ute i samhället och drabbas av infektion utanför sjukhus eller inom kort tid efter anländande dit. Det har länge varit känt att detta kan ske, men har tidigare varit kopplat till riskfaktorer hos drabbade personer som intravenöst drogberoende, en allvarlig underliggande sjukdom och/eller tidigare kontakt med vården. På senare år har det allt oftare rapporterats om fall där personer utan dessa kända riskfaktorer också utvecklat infektioner. Linjer av CA-MRSA verkar dessutom ofta ha en gen för ett toxin, Panton-Valentine leukocidin, som gör dem mer virulenta än HA-MRSA (Rice, 2006).

Den senast uppmärksammade uppkomsten av en ny klon MRSA kallas för Livestock-associated MRSA (LA-MRSA). Dessa linjer är till främst associerade med bärarskap hos produktionsdjur och kolonisation hos människor i kontakt med dem. Det är en klon som ej går att typa med konventionell PFGE (se tabell 1) och som därför tidigare kallades för Non-typable MRSA (NT-MRSA). Alla linjer tillhör komplexet CC398, (Graveland et al., 2010). Överföring av klonen mellan människor har setts (Lewis et al., 2008) men verkar ej ske i högre utsträckning (Graveland et al., 2010). LA-MRSA bär sällan på gener för toxiner såsom Panton-Valentine leukocidin och anses vara mindre virulenta än CA- och HA-MRSA, men är ofta multiresistenta mot antibiotika, vilket visar att de har anpassats till det höga antibiotiketrycket hos produktionsdjuren (Garcia-Graellis et al., 2011).

### **Resistensmekanismer MRSA**

Resistens mot penicilliner och cefalosporiner medieras av att MRSA har en muterad gen kodande för proteinet som är målstruktur för antibiotikan, vilket hos bakterien ger ett protein med låg affinitet för  $\beta$ -laktamer. Denna muterade gen heter *mecA* och är en del av ett större



mobilt genetiskt element kallat Staphylococcal chromosomal cassette (SCC, SCC*mec* om innehållande *mecA*). Det finns flera typer av SCC*mec* med olika egenskaper (Enright et al., 2002), se tabell 2. Uppkomsten av *mecA*-genen hos linjer fortfarande känsliga för meticillin, Meticillin-susceptible *S aureus* (MSSA), verkar kunna ske genom överförande av SCC*mec* från apatogena *Staphylococcus*-arter eller MRSA vilka förvärvat genen efter mutationer. Detta skulle kunna förklara den stora variationen mellan linjer av MRSA och även uppkomsten av nya linjer om MSSA som är väl anpassade till olika värdjur och miljöer utvecklas till MRSA med olika resistens mot antibiotika vid användande av detta (Enright et al., 2002; Holmes & Zadoks, 2011).

Tabell 1. Olika metoder för genotypning av MRSA (Enright et al., 2002; Leonard & Markey, 2008; Holmes & Zadoks, 2011).

Typningsmetod	
Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)	Restriktionsenzym klipper sönder bakteriens DNA vilket sedan separeras genom gelelektrofores och ett bandmönster kan ses. Olika linjers DNA-mönster kan jämföras, likhet tyder på släktskap. Bra vid epidemiologiska undersökningar av utbrott p.g.a. hög diskriminatorisk förmåga. Ger inget namn på isolatet och därmed svårighet att jämföra fynd av MRSA från olika länder.
Multilocus sequence type (MLST)	Undersökning av sju gener hos isolatet jämförs med kända alleler i en databas från >1500 olika <i>S aureus</i> isolat. Allelprofilen ger en Sequence Type (ST) av MRSA linjen, t.ex. ST398 (LA-MRSA). När MLST-profilen bara varierar i en av allelerna tillhör isolatet samma Clonal complex (CC) som tidigare funna ST.
Staphylococcal Protein A ( <i>Spa</i> typning)	Undersökning av variationen i en gen kodande för Protein A. Ger en t benämning av isolatet, t.ex. t011. Ger fler olika linjer än MLST.
SCC <i>mec</i> -typning	Med PCR identifieras typ av <i>mecA</i> gen och regulatoriska gener i kassetten. Detta ger indelning i en av de 11 SCC <i>mec</i> som idag upptäckts, varav I-V är de som vanligen hittas i isolat från människor och djur (se tabell 2).

### Typning av MRSA linjer

Fenotypiskt typning sker med hjälp av odling, koloniutseende, biokemiska metoder, känslighet mot antibiotika och toxinförekomst, för genotypisk typning se tabell 1. Genotypningsmetoderna är i olika grad diskriminatoriska och vissa linjer kan ej särskiljas med en viss metod utan flera kan behöva användas (Enright et al., 2002). T.ex. så är LA-MRSA en linje enligt MLST (ST398), otypbar med konventionell PFGE och flera olika

linjer med *spa*-typning (Holmes & Zadoks, 2011) såsom t011, t108, t899 (Graveland et al., 2010). Genotypning medför att man kan se eventuellt gemensamt ursprung för olika linjer och därmed möjlig källa till utbrott (Leonard & Markey, 2008). De humana linjer MRSA som internationellt sett är de som vanligtvis orsakar infektioner, både HA och CA, är enligt Holmes & Zadoks (2011) CC1, 5, 8, 22, 30 och 45.

Tabell 2. De vanligaste typerna av funna SCC*mec*, deras egenskaper och förekomst i olika linjer av MRSA (Rice, 2006; Leonard & Markey, 2008; Garcia-Graellis et al., 2012)

Typ av SCC <i>mec</i>	Egenskaper och förekomst
I, II och III	Stora genetiska element, återfinns oftast hos linjer av HA-MRSA. Kodar vanligtvis för resistens mot många typer av antibiotika och speciellt mot fluoroquinoloner.
IV och V	Mindre element och typiska kännetecken för CA-MRSA. Innehåller färre resistensgener mot andra typer av antibiotika vilket gör att CA-MRSA idag är mer lättbehandlad än HA-MRSA. Även LA-MRSA har ofta dessa SCC <i>mec</i> , men de är något annorlunda. De bär t.ex. sällan på gener för toxiner såsom Panton-Valentine leukocidin. LA-MRSA är mindre virulent än CA- och HA-MRSA, men ofta multiresistenta mot antibiotika.

## MRSA hos hästar

Hos hästar, liksom människor, är MRSA kliniskt viktig. Led-, hud- och sårinfektioner är vanligast vid CA-MRSA, medan postoperativa infektioner är vanligast vid HA-MRSA. Infektionerna kan variera från milda till livshotande. Prevalensen bland hästar har undersökts i olika populationer och geografiska skillnader på mellan 0-12% har setts (Weese & van Duijkeren, 2010). Förekomsten ökar överlag, men verkar än så länge vara begränsad till vissa gårdar där antalet MRSA-positiva individer istället kan vara desto högre (Weese & Rousseau, 2005).

Klonen som drabbar hästar har i många fall varit ST8 med SCC*mec* IV (Weese & Rousseau, 2005; Weese et al., 2006a; Weese et al., 2006c) som har ett humant ursprung men som visats likna den humana klonen till endast 60-70% och den anses vara hästanpassad (O'Mahony et al., 2005; Weese & van Duijkeren, 2010). Andra kloner har setts på hästar, däribland ST398 vilken är den linje som hittats på 13 av 15 MRSA-positiva hästar i Sverige 2006-2010 (SVARM, 2010).

Hästar verkar till största delen vara koloniserade i näsborrarna (Weese & van Duijkeren, 2010). Behandling med Ceftiofur och aminoglykosider under sjukhusvistelse är kopplat till kolonisering av HA-MRSA (Weese et al., 2006c). Spridning inom sjukhus till andra hästar

beror troligtvis mestadels på djurhälsopersonalens händer då direktkontakt mellan hästarna ej tillåts. Kontaminerad miljö och redskap kan ej uteslutas som källa till smitta, speciellt då hästar undersöker miljön med mulen (Weese et al., 2006c; Leonard & Markey, 2008). Riskfaktorer för kolonisation av CA-MRSA inkluderar användande av antibiotika, tidigare bärarskap hos hästen och tidigare identifiering av koloniserad häst på gården (Weese & van Duijkeren, 2010).

I en studie var det ökad risk för nosokomial infektion om hästen redan vid ankomst till kliniken var bärare av CA-MRSA, vilket 2,7 % av hästarna var (Weese et al., 2006c).

### **MRSA hos katt och hund**

Hos katter och hundar har andelen rapporterade kliniska fall kraftigt ökat under 2000-talet (Soares Magalhães et al., 2010) där sårinfektioner (O'Mahony et al., 2005; Weese & van Duijkeren, 2010) och infektion efter kirurgiskt ingrepp är bland de vanligast förekommande (Weese & van Duijkeren, 2010).

Vid en undersökning i Kanada var den mest förekommande klonen ST5 med SCC*mec* II, en vanlig human klon (Weese et al., 2006b). I Sverige har den vanligaste klonen på sällskapsdjur varit t032 (18 av 22 upptäckta fall 2006-2010), mest troligt ST22 enligt MLST (Börjesson, S., Statens veterinärmedicinska anstalt, Pers. medd., 2012-03-05). Alla isolat från hund och katt i Sverige tillhör de tio vanligast förekommande som orsak till human infektion i Sverige (SVARM, 2010).

Kontakt med human sjukvård och små barn har visats utgöra en risk för kolonisation. Hos friska hundar har studier visat på kolonisation i populationen på 0-10 % och hos katter på 0-4 %. MRSA's predilektionsställe för kolonisation av sällskapsdjur är ej känt, en kombination av svabbprover från åtminstone nos och rektum rekommenderas (Weese & van Duijkeren, 2010).

Ökad risk för infektion med MRSA har setts om djuret blivit behandlat med antibiotika, speciellt fluoroquinoloner (Weese & van Duijkeren, 2010), varit inlagt på klinik >1 dag, fått kirurgiska implantat eller haft kontakt med människor som varit sjuka och inlagda på sjukhus (Soares Magalhães et al., 2011).

### **MRSA hos gris**

Grisar verkar sällan få kliniska symptom utan är till största delen asymptomatiska bärare även om fall av bl.a. exudativ dermatit har rapporterats (Weese & van Duijkeren, 2010).

De verkar mestadels bära klonen ST398, även kallad LA-MRSA, (de Neeling et al., 2007; Khanna et al., 2008; Lewis et al., 2008) vilken har setts kolonisera grisar i hög grad i många länder och är väl anpassad till arten (Khanna et al., 2008). Det enda fallet på svin i Sverige, 2010, var ST398 (SVARM, 2010). MSSA ST398 har hittats på grisar vilket tyder på att den är en kommensal hos dem och stöder teorin att MRSA ST398 har uppkommit på det här

djurslaget, driven av antibiotikaanvändningen (Weese & van Duijkeren, 2010). Andra kloner har hittats, däribland ST5 som är en vanlig mänsklig klon (Khanna et al., 2008).

Ökad risk för kolonisation hos grisar är ej noggrant utrett men studier tyder på att användning av tetracykliner är en riskfaktor. ST398 är nästan alltid resistent mot denna antibiotika (de Neeling et al., 2007; Lewis et al., 2008) som används mycket för tillväxtgrisar i Europa vilket kan förklara varför bakterien anpassar sig till det trycket (de Neeling et al., 2007). Kolonisation verkar hos grisar vara vanligast i trynet. Prevalensen hos undersökta friska grisar var i genomsnitt 25 % på gårdar i en studie (Khanna et al., 2008) och 39 % på slakterier i en annan, i Nederländerna som i övrigt har väldigt låg förekomst av MRSA. Den höga prevalensen skulle dock kunna förklaras av spridning mellan djuren i slaktdjursstallarna (de Neeling et al., 2007).

### **MRSA hos nöt**

Mastit är en viktig och kostsam sjukdom hos mjölkkor och en av de vanligaste etiologierna är *S aureus* (Holmes & Zadoks, 2011). MRSA är idag ej en ovanlig orsak till mastit och är hos nöt i övrigt inte särskilt väl beskrivet (Weese & van Duijkeren, 2010).

Hos gödkalvar verkar ST398, LA-MRSA, vara den vanligaste klonen (Graveland et al., 2010) och mer nyligen har man även funnit den hos kor med mastit, men det är osäkert om denna klon är den mest frekvent förekommande då många andra tidigare har hittats, ofta vanliga humana kloner (Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007; Holmes & Zadoks, 2011). De ST398 som hittats i samband med mastit verkar troligtvis ha överförs till mjölkkor åtminstone till viss del från andra arter (Holmes & Zadoks, 2011) men skulle också ha kunnat uppkomma även hos dem från MSSA ST398 (Weese & van Duijkeren, 2010). I övrigt har även en del kloner vanliga på människa, orsakande både CA- och HA-MRSA infektioner, beskrivits i mastitfall, såsom ST1, ST5 och ST8 med SCC*mec* II, III och IV (Holmes & Zadoks, 2011).

Nyligen har även en ny typ av *mecA*-gen hittats på MRSA hos mjölkkor i Europa, däribland fyra fall från mjölkprover i Sverige (Unnerstad, H., Statens veterinärmedicinska anstalt, Pers. medd., 2012-03-01). MRSA-klonen är vanligen en CC130 med SCC*mec* XI. Genen kallas *mecA*<sub>LGA251</sub> och liknar vanlig *mecA* gen till 70%. Den kan ej upptäckas med standard-PCR, utan sekvensering av hela genomet krävdes för upptäckt. Denna nya typ av MRSA tyder på en förändring hos dess värdar eller i miljön där patogenen finns och det verkar vid retrospektiva studier som att prevalensen av den ökar (Holmes & Zadoks, 2011).

Det finns väldigt få undersökningar angående bärarskap hos friska nöt (Weese & van Duijkeren, 2010), men i en studie såg man ökad prevalens av koloniserade gödkalvar vid behandling med antibiotika på gruppnivå och högre prevalens på större gårdar (Graveland et al. 2010). I en annan undersökning användes  $\beta$ -laktamantibiotika intramammärt till kliniska fall av mastit samt till varje ko inför sinläggning, vilket diskuterades vara orsak till uppkomsten av MRSA på denna gård (Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007).

## Zoonotisk potential

*S aureus* är vanligtvis i hög grad värdspecifik (Holmes & Zadoks, 2011), men en ökande mängd rapporter visar att linjer kan överföras mellan arter (Weese et al., 2006a; Weese et al., 2006b; Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007; Khanna et al., 2008) och att nära kontakt med djur koloniserade av vissa linjer av MRSA kan ge en ökad risk för kolonisation av CA-MRSA och LA-MRSA hos människa (Weese et al., 2006a; Khanna et al., 2008; Graveland et al., 2010; Garcia-Graellis et al., 2011). Typning visar på isolatens likhet och eventuella gemensamma ursprung, men riktning på överföring (djur till människa eller människa till djur) kan ej till fullo bestämmas med dagens metoder (Weese et al., 2006a; Weese et al., 2006b; Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007).

MRSA hos häst har flertalet gånger bevisats kunna överföras till människa. Skötare i kontakt med hästar bär ofta på en linje MRSA identisk med hästarnas (O'Mahony et al., 2005; Weese & Rousseau, 2005; Weese et al., 2006a). ST8 som visats vara vanlig på häst utomlands orsakar endast en mindre andel av nosokomiala infektioner på humansidan, men är desto mer vanligt förekommande hos hästar och hästpersonal (O'Mahony et al., 2005; Weese & van Duijkeren, 2010). Infektioner till följd av denna klon efter kontakt med koloniserad häst har rapporterats, Weese et al. (2006a) visade på tre fall av hudinfektioner hos personer som varit i nära, men kortvarig, kontakt med ett koloniserat föl. ST398 som också hittats på häst har setts kunna kolonisera och ge infektion på människa (Lewis et al., 2008).

Överförande av kloner mellan katt, hund och människa har setts i flera fall efter infektioner hos djuren (O'Mahony et al., 2005; Weese et al., 2006b). Hos katt och hund är MRSA-klonen som vanligtvis isoleras identisk med en av de humana kloner med nosokomialt ursprung som idag är en av de vanligaste orsakerna till CA-infektioner på humansidan, ST5 med *SCCmec II* (Weese et al., 2006b). Djurhälsopersonal bör även vara medveten om risken att överföra MRSA till djur och att detta hos dem kan leda till infektion (O'Mahony et al., 2005) vilket har setts i ett flertal fall i en studie av Weese et al. (2006b).

Det har i flertalet undersökningar visats att människor som arbetar i nära kontakt med grisar löper högre risk att bli koloniserade av MRSA än individer i samhället i övrigt (de Neeling et al., 2007; Khanna et al., 2008; Garcia-Graellis et al., 2011) och denna kolonisation är en riskfaktor för infektion med ST398 (Lewis et al., 2008). Prevalensen av LA-MRSA kan vara hög i länder som annars har låg förekomst av MRSA (de Neeling et al., 2007) och då kolonisationen hos grisar kan vara långvarig gör det dem till en viktig reservoar för humant bärarskap (Lewis et al., 2008). Veterinärer i kontakt med koloniserade grisar verkar kunna bli långvariga bärare och därmed bidra till spridandet av LA-MRSA mellan gårdar (Garcia-Graellis et al., 2011), något som dock motstrids i en annan studie där bärarskap av ST398 hos människor diskuterades vara övergående (Graveland et al., 2010). Kloner som är vanligare på människor har även setts på gris vilket skulle kunna tyda på möjligheten att människor kan överföra kloner till gris (Khanna et al., 2008).

Att arbeta med gödkalvar och nöt har funnits ge en förhöjd risk att bli koloniserad av ST398 jämfört med andra människor i samhället. Enligt Graveland et al. (2010) och

Garcia-Graellis et al. (2012) sågs prevalensen vara 33 % vid arbete med gödkalvar och 10,5 % vid arbete med nöt överlag, mot <1 % och 0,5 % för övriga folkgrupper i de olika undersökningarna. Överföringen av MRSA mellan människa och mjölkko har bevisats möjlig efter fynd av identiska isolat från mastitmjolk och personal arbetande med korna (Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007; Holmes & Zadoks, 2011) även om riktningen på överföringen av bakterien är osäker. Speciellt de tidiga fallen av mastitorsakande MRSA som hittats har ofta varit kloner vanliga hos människor (Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007; Holmes & Zadoks, 2011). LA-MRSA upptäcks nu i högre grad hos mjölkkor vilket är oroande med tanke på dess potential som patogen på både människor och kor (Holmes & Zadoks, 2011). MRSA med den nya varianten av *mecA*-genen har setts ge infektion hos både mjölkkor och människor och det finns isolat från bovint och humant ursprung med samma ST och *spa*-typ vilket tyder på möjlig överföring även av kloner med denna gen (Holmes & Zadoks, 2011).

## DISKUSSION

Användandet av antibiotika selekterar för resistens hos bakterier. Detta är ingen nyhet, men kräver ändå ständig påminnelse. Hos alla de djurslag jag har läst om har antibiotika på ett eller annat sätt nämnts som en riskfaktor för kolonisation av MRSA. Vilken grupp av antibiotika som nämnts som riskfaktor har varierat och ibland ej kunnat utskiljas. Detta beror på studiernas olika upplägg samt att grupper av antibiotika används i olika utsträckning och kombinationer på olika gårdar och djursjukhus (Graffunder & Venezia, 2002; Weese et al., 2006c; Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007; de Neeling et al., 2007; Graveland et al., 2010; Weese & van Duijkeren, 2010). Mer forskning kring vilken typ av antibiotika som selekterar för MRSA på de olika djurslagen känns nödvändig för att kunna göra riktlinjer för behandlingsstrategier. Jag vill dock trycka på nödvändigheten av minskad användning överlag. Det förefaller tydligt att de antibiotika som används mest till respektive djurslag ofta är det som driver resistensen, förutom givetvis  $\beta$ -laktamer. Ett exempel är produktionsdjursuppfödning utomlands, där gris- och gödkalvsproduktionen är intensiv, och utgör ofta smitthärdar då stora djurgrupper med ursprung från flera gårdar och länder samlas på samma plats (Unnerstad, H., Statens veterinärmedicinska anstalt, Pers. medd., 2012-03-01) vilket leder till omfattande antibiotikaanvändning. Tetracykliner som används i stor utsträckning verkar ha drivit utvecklingen av LA-MRSA (de Neeling et al., 2007; Graveland et al., 2011). I Sverige har vi relativt låg och minskad användning av antibiotika och här ses också en lägre prevalens av MRSA bland människor och djur än i många andra länder (SVARM, 2011).

Kolonisation hos individer har setts vara en risk för infektion hos människor (Peacock et al., 2001) och hästar (Weese et al., 2006c) om de är inlagda på sjukhus. Människa, katt och hund har väldigt liknande riskfaktorer för infektion till följd av HA-MRSA, bl.a. användandet av fluoroquinoloner, sjukhusvistelse och genomgången kirurgi (Graffunder & Venezia, 2002; Soares Magalhães et al., 2010; Weese & van Duijkeren, 2010). Jag tycker det känns naturligt att riskfaktorerna är liknande för människa, katt, hund och häst då dessa riskfaktorer setts på sjukhus och djursjukhus, en miljö där antibiotika florerar och där patienter ofta är nedsatta på olika sätt. Att koloniserade individer enklare infekteras är inte anmärkningsvärt då bakterien aldrig kan finnas närmare än vid eget bärarskap. Detta är en aspekt som jag tycker motiverar

vidare forskning kring dekolonisation av individer, utan antibiotika för att ej ytterligare driva resistensen. På både häst, katt och hund har studier visat att bärarskap kan vara övergående vilket ger detta ytterligare relevans (Weese & Rousseau, 2005; Weese et al., 2006b).

På gris och nöt finns nästan ingen forskning på riskfaktorer för infektion, något som skulle vara intressant att utreda. Dessa djur bor ofta tätt inpå varandra och tas sällan till djursjukhus vid sjukdom, skulle detta kunna vara förklaringen till hög kolonisation och de fåtal infektioner som hos dem setts till följd av MRSA?

Spridning av MRSA sker mestadels till följd av närkontakt med kontaminerade eller koloniserade individer, något som setts på alla djurslag (O'Mahony et al., 2005; de Neeling et al., 2007; Graveland et al., 2010). Humant ses ofta handbärande till följd av egen kolonisation (Rice, 2006), vilket förklarar varför personal på vårdinrättningar anses som viktigaste spridningsvägen, speciellt när patienter ej kan ha direktkontakt med varandra som är vanligt på djursjukhus (Peacock et al., 2001; Garcia-Graellis et al., 2011; Soares Magalhães et al., 2011). För djur kan kontaminerad miljö ej uteslutas som spridningsväg då djur i hög utsträckning undersöker miljön med nosen. Att omgivning kan vara kraftigt kontaminerad där MRSA-infekterade hästar hålls har setts (Leonard & Markey, 2008) och forskning på betydelsen av detta i spridningssyfte vore intressant ur ett djurhälsoperspektiv. Utifrån detta anser jag att god handhygien, noggrann rengöring av miljön och isolering av MRSA-positiva individer är några av de viktigaste åtgärderna för att minska spridningen, vilket diskuterats på häst (Weese et al., 2006c; Leonard & Markey, 2008) och hund (Soares Magalhães et al., 2011). På gödkalv såg man att rengöring mellan omgångar av kalvar höll nere förekomsten av MRSA (Graveland et al. 2010).

Upptäckten av MRSA hos djur och dess möjliga zoonotiska potential visar att djur kan fungera som reservoar för MRSA vilket försvårar övervakning och kontroll av patogenen (O'Mahony et al., 2005; Weese et al., 2006b). I länder där prevalensen av MRSA vanligtvis är låg går kontrollen ofta ut på att hitta och dekolonisera drabbade individer vilket blir ineffektivt då riskgrupper såsom veterinärer, djurskötare och djurägare konstant kan utsättas för smittan (Graveland et al., 2010). Således bidrar även lågvirulenta linjer i hög grad till ökade vårdkostnader p.g.a. ökad provtagning och dekolonisation (Holmes & Zadoks, 2011). Fler värdar för MRSA är problematiskt även ur andra perspektiv. Med tanke på möjligheten för horisontellt överförande av *mecA*-genen (Enright et al., 2002) tillsammans med det faktum att MRSA finns hos flera djurslag och utsätts för fler olika typer av antibiotiketryck finns en möjlighet för vidare utveckling av MRSA-linjer och multiresistens.

Våra sällskapsdjur lever nära oss och med tanke på att CA-MRSA blir allt vanligare på humansidan var det kanske oundvikligt att katter och hundar skulle exponeras för dessa kloner. Under senare år har de mycket riktigt börjat bära kloner som många gånger är identiska med de vi haft under årtionden, vilket tyder på att människor är ursprunget för MRSA hos sällskapsdjur. Dessutom är *S aureus* ej en naturligt förekommande kommensal hos katter och hundar (Weese & van Duijkeren, 2010) och riskfaktorer för infektion är till stor del desamma för dem och oss vilket ytterligare stärker denna hypotes (Soares Magalhães et al., 2010). Att katters och hundars isolat är identiska våra (Weese et al., 2006b) finner jag oroande av flera anledningar. Humant sett för att MRSA återfinns i högre grad i samhället och möjligheten att sällskapsdjuren kan fungera som återsmitta till människor, vilket även

diskuterats av Weese et al. (2006b). För djurens skull så innebär det att djurhälsopersonal förmodligen relativt enkelt kan överföra linjer av MRSA till sina patienter som är i sådan position att de är i farozonen för infektion av bakterien, i likhet med vad O'Mahony et al. (2005) kommit fram till. Risken för avlivning av djur vid konstaterad kolonisation hos dem eller i hemmet måste, som jag ser det, anses som en risk efter upptäckten av den zoonotiska potentialen.

ST398 som framförallt hittats på gris och nöt, men även häst (Khanna et al., 2008; SVARM, 2010; Holmes & Zadoks, 2011) verkar kunna överföras till människor i nära kontakt med dem, men ej återfinnas hos övriga folkgrupper i större utsträckning (Garcia-Graellis et al., 2011). Detta i likhet med andra isolat som vanligen hittats på häst (O'Mahony et al., 2005), vilket jag tycker tyder på att det framförallt är en risk för människor arbetande i nära kontakt med koloniserade produktionsdjur och hästar men inte för samhället i stort. Ytterligare forskning för att bestämma möjlighet för överföring av dessa linjer mellan människor och även mellan människor och tillbaka till djuren känns dock nödvändig för att avgöra hur allvarligt hot detta faktiskt är.

Att det på mjölkkor hittats linjer av MRSA som är vanliga på människor (Juhász-Kaszanyitzky et al., 2007) verkar spegla den nära kontakten mellan människors händer och kornas juver. Överförande av MRSA i denna kontakt får ses som stor risk trots att infektion på människa till följd av kontakt med mjölkko mig veterligen ej rapporterats och att MRSA idag inte är ett stort problem till mastit.

Det är tydligt att zoonotisk potential finns hos åtminstone vissa linjer av MRSA, för att fullt utreda betydelsen av detta krävs vidare studier.

Sammanfattningsvis, klok och minskad användning av antibiotika är av största vikt och fortsatt övervakning och strategier för när, hur och vilken typ av antibiotika som ska användas krävs. God handhygien för att minska spridning är otroligt viktig. Fortsatt forskning på hur MRSA kan spridas via miljö till djur och hur de kloner som är vanliga på djur och som setts på människor i kontakt med dem kan spridas människa-människa och tillbaka till djur skulle vara av intresse. Även mer forskning kring hur bärarskap kan avbrytas utan att använda antibiotika känns viktig, för att minska risken för infektion för individen och risken för vidare spridning av patogenen.

## REFERENSLISTA

- Diekema, D. J., Pfaller, M. A., Schmitz, F. J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R. N., Beach, M. & SENTRY Participants Group (2001). Survey of Infections Due to Staphylococcus Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases* 32(s2), S114-S132.
- Enright, M. C., Robinson, D. A., Randle, G., Feil, E. J., Grundmann, H. & Spratt, B. G. (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(11), 7687-7692.



- Garcia-Graells, C., Antoine, J., Larsen, J., Catry, B., Skov, R. & Denis, O. (2012). Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiology and Infection* 140, 383-389.
- Graffunder, E. M. & Venezia, R. A. (2002). Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49, 999-1005.
- Graveland, H., Wagenaar, J. A., Heesterbeek, H., Mevius, D., van Duijkeren, E. & Heederik, D. (2010). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in Veal Calf Farming: Human MRSA Carriage Related with Animal Antimicrobial Usage and Farm Hygiene. *PLoS ONE* 5.
- Holmes, M. A. & Zadoks, R. N. (2011). Methicillin resistant *S. aureus* in human and bovine mastitis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 16, 373-382.
- Juhász-Kaszanyitzky, É., Jánosi, S., Somogyi, P., Dán, Á., van Bloois, L. vanderGraaf, van Duijkeren, E. & Wagenaar, J. A. (2007). MRSA Transmission between Cows and Humans. *Emerging Infectious Diseases* 13, 630-632.
- Khanna, T., Friendship, R., Dewey, C. & Weese, J. S. (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology* 128, 298-303.
- Leonard, F. C. & Markey, B. K. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 175, 27-36.
- Lewis, H. C., Mølbak, K., Reese, C., Aarestrup, F. M., Selchau, M., Sørum, M. & Skov, R. L. (2008). Pigs as Source of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 Infections in Humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases* 14, 1383-1389.
- de Neeling, A. J., van den Broek, M. J. M., Spalburg, E. C., van Santen-Verheuver, M. G., Dam-Deisz, W. D. C., Boshuizen, H. C., van de Giessen, A. W., van Duijkeren, E. & Huijsdens, X. W. (2007). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Veterinary Microbiology* 122, 366-372.
- O'Mahony, R., Abbott, Y., Leonard, F. C., Markey, B. K., Quinn, P. J., Pollock, P. J., Fanning, S. & Rossney, A. S. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Veterinary Microbiology* 109, 285-296.
- Peacock, S. J., de Silva, I. & Lowy, F. D. (2001). What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends in Microbiology* 9, 605-610.
- Rice, L. B. (2006). Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American Journal of Infection Control* 34, S11-S19.
- Soares Magalhães, R. J., Loeffler, A., Lindsay, J., Rich, M., Roberts, L., Smith, H., Lloyd, D. H. & Pfeiffer, D. U. (2010). Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. *Veterinary Research* 41.
- Weese, J. S., Caldwell, F., Willey, B. M., Kreiswirth, B. N., McGeer, A., Rousseau, J. & Low, D. E. (2006a). An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Veterinary Microbiology* 114, 160-164.
- Weese, J. S., Dick, H., Willey, B. M., McGeer, A., Kreiswirth, B. N., Innis, B. & Low, D. E. (2006b). Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between

domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Veterinary Microbiology* 115, 148-155.

Weese, J. S. & van Duijkeren, E. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology* 140, 418-429.

Weese, J. S. & Rousseau, J. (2005). Attempted eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in horses on two farms. *Equine Veterinary Journal* 37, 510-514.

Weese, J. S., Rousseau, J., Willey, B. M., Archambault, M., McGeer, A. & Low, D. E. (2006c). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses at a Veterinary Teaching Hospital: Frequency, Characterization, and Association with Clinical Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 182-186.

SVARM 2010, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2011. [www.sva.se](http://www.sva.se), ISSN 1650-6332.