

Aus dem Department für Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut für Lebensmittelsicherheit, Lebensmitteltechnologie und
Öffentliches Gesundheitswesen

Abteilung für öffentliches Veterinärwesen und Epidemiologie
(Leitung: Frau Prof. Dr. med. vet. Annemarie Käsbohrer)

**Maßnahmen zur Reduktion von MRSA
in Schweinebeständen – ein Literaturreview**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

Vorgelegt von

Laura Bröker

Wien, Februar 2022

Betreut durch

Frau Prof. Dr. med. vet. Annemarie Käsbohrer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> in der Veterinärmedizin	1
1.2	Entwicklung von Antibiotikaresistenzen	3
1.3	Nachweismethoden und Typisierung von MRSA	5
1.4	Prävalenz von MRSA in Schweinebeständen	9
1.5	Relevanz für den Menschen	12
1.6	Hypothese und Fragestellung	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Verwendete Datenbanken und Suchbegriffe.....	15
2.2	Vorgehensweise	15
2.3	Dokumentation	17
2.4	Selektion der Artikel.....	17
2.5	Kategorisierung der Artikel.....	18
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien.....	19
3.1.1	Reinigung und Desinfektion der Umgebung.....	19
3.1.2	Effekt von Leerstehzeit	25
3.1.3	Waschen der Sauen	27
3.1.4	Bakteriophagen	33
3.1.5	Elektrochemisch aktivierte Lösungen.....	37
3.1.6	Abluftreinigung.....	39
3.1.7	Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika	47
3.1.8	Schlachtung und Keulung betroffener Bestände	48
3.2	Simulationsmodelle.....	50
3.3	Kostenrechnungsmodelle	58

4	Diskussion	61
4.1	Diskussion der Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien.....	62
4.2	Diskussion der Ergebnisse aus Simulations- und Kostenrechnungsmodellen.....	70
4.3	Conclusio.....	73
5	Zusammenfassungen auf Deutsch und Englisch	74
5.1	Zusammenfassung	74
5.2	Abstract	75
6	Abkürzungsverzeichnis	76
7	Literaturverzeichnis.....	79
8	Abbildungs-/Tabellenverzeichnis	92

1 Einleitung

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand hinsichtlich der Maßnahmen zur Reduktion von MRSA in Schweinebeständen. Die folgenden Kapitel sollen einerseits einen Überblick über die Rolle von MRSA im veterinärmedizinischen Kontext geben und andererseits einen Einblick in die One Health Perspektive gewähren.

1.1 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* in der Veterinärmedizin

Es handelt sich bei *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) um ein fakultativ pathogenes Bakterium, welches ubiquitär verbreitet ist und in vielen Bereichen des öffentlichen Gesundheitswesens eine wichtige Rolle spielt. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind Varianten dieses Erregers, die im Gegensatz zu den Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) eine Resistenz gegenüber Methicillin und vielen weiteren β -Lactam Antibiotika erworben haben. Vielfach wird die Abkürzung MRSA daher fälschlicherweise als „multiresistente“ *Staphylococcus aureus* übersetzt. Als multiresistent werden MRSA allerdings erst dann bezeichnet, wenn sie auch gegen weitere Antibiotikastanzklassen (z. B. Chinolone, Makrolide, Lincosamide, Tetracycline) Resistenzen aufweisen (Ruscher, 2014).

S. aureus besiedelt die Haut und Schleimhäute von Mensch und Tier häufig asymptomatisch als Kommensale (Weese, 2005). Etwa 20% der menschlichen Bevölkerung ist nasal dauerhaft durch *S. aureus* besiedelt und weitere 30% intermittierend (Gordon und Lowy, 2008). *S. aureus* gilt jedoch in der Humanmedizin nicht nur als unproblematischer Schleimhautbesiedler, sondern unter anderem als Erreger von schweren Haut- bzw. Wundinfektionen. Ebenso können invasive Infektionen von Herz, Lunge und weiteren Organen durch *S. aureus* verursacht werden (David und Daum, 2010). Zudem ist dieser Erreger imstande, einen septischen Schock zu verursachen (Gordon und Lowy, 2008). In der Veterinärmedizin ist die Bandbreite der durch *S. aureus* verursachten Krankheitsgeschehen ähnlich groß. Bei Rindern beispielsweise ist *S. aureus* als Mastitis-Erreger bekannt und Gegenstand verschiedener Studien. Einige Autoren betrachten *S. aureus* als einen der

wichtigsten Mastitis-Erreger beim Rind (Barkema, Schukken und Zadoks, 2006; Stürmlin *et al.*, 2021). Auch bei Sauen kann *S. aureus* zu Mastitis führen und ist nachweislich am Mastitis-Metritis-Agalaktie Komplex (MMA-Syndrom) beteiligt (Schwarz, Kadlec und Strommenger, 2008). Daneben kann *S. aureus* an der exsudativen Dermatitis bei Ferkeln beteiligt sein (van Duijkeren *et al.*, 2007; Schwarz *et al.*, 2021), spielt aber auch eine Rolle bei Hautinfektionen im Allgemeinen und ist als Begleitkeim bei weiteren Krankheitsbildern und bei weiteren Tierarten (Geflügel, Pferd, Hund und Katze) nicht zu unterschätzen, wie Weese und van Duijkeren (2010) in ihrem Artikel über die Rolle von MRSA in der Tiermedizin aufzeigen. In Bezug auf die Schweinehaltung spielte *S. aureus* insgesamt eine eher untergeordnete Rolle, bis die ersten Fälle von MRSA in lebensmittelliefernden Tieren nachgewiesen wurden.

Man unterteilt MRSA in verschiedene klonale Linien (Clonal Complexes, CC) bzw. Sequenz Typen (ST), die man - nach ihrem häufigsten Vorkommen benannt - drei Gruppen zuordnen kann: HA-MRSA (hospital-associated MRSA), CA-MRSA (Community-acquired MRSA) und LA-MRSA (livestock-associated MRSA). Die Nutztier-assoziierten MRSA (LA-MRSA) finden sich in einer großen Vielfalt domestizierter Tiere (Algammal *et al.*, 2020), besonders jedoch bei lebensmittelliefernden Tieren in der intensiven Landwirtschaft (Cuny, Köck und Witte, 2013). Betroffen sind meist größere kommerzielle Mast- wie auch Zuchtbetriebe (Alt *et al.*, 2011). Als Beispiel ist hier der Sequenz Typ ST398 besonders hervorzuheben, da er in diesem Bereich mittlerweile weit verbreitet ist (Cuny, Wieler und Witte, 2015).

Schweine sind eher symptomlose Träger von MRSA, deren Anwesenheit daher häufig nicht bemerkt wird. Im Jahr 2005 wurde erstmals eine Infektion eines Menschen beobachtet, die auf eine Übertragung vom Schwein zurückgeführt werden konnte. Der Erreger wurde später der Gruppe der LA-MRSA ST398 zugeordnet (Voss *et al.*, 2005). Diese zoonotische Komponente einer MRSA-Infektion sorgte für eine erhöhte Aufmerksamkeit der Wissenschaft, und kann als Anlass vieler weiterführender Studien betrachtet werden. Inzwischen weiß man, dass Schweine das Hauptreservoir für diese klonale Linie bzw. den ST398 darstellen (Smith und Pearson, 2011). Grundsätzlich werden MRSA nicht als ernstzunehmende Bedrohung für die Gesundheit der Schweine angesehen, sondern vielmehr als Indikator für einen schlechten Allgemeinzustand des Bestands und einen frequenten Antibiotika-Gebrauch (Schmithausen *et al.*, 2015).

Fluit (2012) schreibt dem LA-MRSA ST398 eine pandemische Tendenz zu und mahnt, dass er durch sein enormes Reservoir in Nutztieren und in Hinblick auf die sich weiterentwickelnde

Adaption an den Menschen, eine besondere Gefahr darstellt. An dieser Stelle ist jedoch zu diskutieren, dass es Hinweise darauf gibt, dass die LA-MRSA sich aus ursprünglich durch den Menschen eingebrachten Stämmen entwickelt haben sollen (Price *et al.*, 2012).

So stellten Price *et al.* 2012 die Hypothese auf, dass die Adaption eines humanen MSSA Stammes zum Nutztier als Ausgangspunkt für die Entwicklung des Nutztierassoziierten MRSA ST398 anzusehen sei. Die humanspezifischen Immunmodulatorischen Elemente seien im Zuge der Adaption verloren gegangen, während nahezu gleichzeitig die Antibiotikaresistenz erworben wurde, die diese klonale Linie somit zu einem MRSA Stamm machte (Price *et al.*, 2012).

1.2 Entwicklung von Antibiotikaresistenzen

Die Zunahme von Antibiotikaresistenzen in Bakterien stellt im Hinblick auf die Therapie bakterieller Erkrankungen eine wichtige Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar (Rodríguez-López *et al.*, 2020). Zurückzuführen ist die zunehmende Entwicklung von Antibiotikaresistenzen im Nutztier-Bereich unter anderem auf den übermäßigen Gebrauch von Antibiotika (Landers *et al.*, 2012). Dies zeigt auch eine andere Studie, in welcher die Betriebe mit einem hohen Antibiotikaverbrauch eher dazu tendierten MRSA-positive Schweine zu beherbergen, als Betriebe in denen Antibiotika in geringerem Ausmaß eingesetzt wurden (Dorado-García *et al.*, 2015). Es spielte auch der Gebrauch von Antibiotika als Wachstumsförderer eine tragende Rolle und führte bis zu dem EU-weiten Verbot im Jahr 2006 dazu, dass sich ein Reservoir von resistenten Bakterien in lebensmittelliefernden Tieren bilden konnte (Wegener, 2003). Einer Studie aus Deutschland zufolge, scheint Landwirten die Verbindung zwischen einem vermehrten Antibiotikaverbrauch und der Konsequenzen nicht bewusst zu sein (Schulze-Geisthövel *et al.*, 2016).

Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen basiert auf verschiedenen Mechanismen. Die zwei wesentlichen Mechanismen sind einerseits der horizontale Gentransfer und andererseits Mutationen des Bakterienchromosoms. Resistenzmechanismen können also sowohl innerhalb einer Bakteriengeneration als auch von einer Generation zur Nachfolgenden weitergegeben werden. *S. aureus* hat in den vergangenen Jahrzehnten eine enorme genetische Entwicklung durchlebt, die zu Antibiotikaresistenzen, erhöhten Übertragungsraten und zu einer höheren Pathogenität geführt hat (Holden *et al.*, 2004). Eine vollständige Genomsequenzierung von

frühen MRSA-Isolaten aus England und Dänemark zeigte, dass die Grundsteine der Methicillin-Resistenz bereits lange vor der weitreichenden Nutzung von Methicillin gelegt wurden (Harkins *et al.*, 2017).

Als MRSA werden Isolate eingestuft, die eine *mecA*-Gen-vermittelte Resistenz gegen β -Lactamase-feste-Penicilline aufweisen (Ruscher, 2014). Dem liegt der Erwerb des *mecA*-Gens durch horizontalen Gentransfer zugrunde. Dieses mobile Gen-Element kodiert für das Penicillin-Binding-Protein 2A (PBP2A), welches die β -Lactam Antibiotika (unter anderem Penicillin) bindet und sie dadurch für den Bakterienstoffwechsel unschädlich macht (Lowy, 2003 und Liu *et al.*, 2016).

Resistenzmechanismen basieren grundsätzlich auf einer zufälligen Mutation, die ggf. zunächst durch horizontalen Gentransfer in der betreffenden Bakterienkolonie verbreitet wurde, wie beispielsweise im Kontext des Erwerbs von Multiresistenzen bei *S. aureus* beschrieben wurde (Jensen und Lyon, 2009). Wenn eine solche Mutation sich für die Kolonie bzw. in weiterer Folge für die Spezies als nützlich erwiesen hat (durch eine bessere Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einflüssen beispielsweise), so kann diese Mutation sich in der Genetik einer Art verankern und zu einem festen Bestandteil des Genoms werden. Auf dieses Prinzip haben bereits 1976 Untersuchungen zur Penicillinresistenz des Bakteriums *Bacillus subtilis* hingewiesen (Buchanan und Strominger, 1976).

Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass der Transfer des *mecA* Gens zu *Staphylococcus aureus* einer weiteren Art Staphylokokken, den *Staphylococcus sciuri*, zuzuschreiben ist (Shang Wei Wu, de Lencastre and Tomasz, 2001; Couto *et al.*, 2003; Zhou *et al.*, 2008). Aufgrund einer Namensänderung bezeichnet man *Staphylococcus sciuri* inzwischen als *Mammaliicoccus sciuri* (Madhaiyan *et al.*, 2020). In der evolutionären Geschichte der MRSA wurde das *mecA* Gen immer wieder zwischen verschiedenen Linien von MRSA ausgetauscht (Enright *et al.* 2002). Inzwischen wird dieses Gen-Element hauptsächlich als fester Bestandteil des Genoms von allen MRSA Stämmen durch die klonale Ausbreitung weitergegeben, wo bei sich einige klonale Linien sogar pandemisch ausbreiten konnten (Oliveira *et al.* 2001).

1.3 Nachweismethoden und Typisierung von MRSA

Die Nachweisverfahren für MRSA sind vielfältig und abhängig vom Anlass der Untersuchung und der Art der Probennahme. Grundlegend ist zwischen Screening-Proben und klinischen Proben für die Untersuchung auf MRSA zu unterscheiden. Im Bereich der Humanmedizin werden Proben vor allem im Rahmen der klinischen Untersuchung bei Verdacht auf eine MRSA-assoziierte Infektion untersucht. In der Veterinärmedizin variiert der Anlass und die Art der Untersuchung zwischen den Tierarten stark. Bei Pferden und Kleintieren verhält es sich ähnlich wie bei Menschen, es wird meist nur dann nach MRSA gesucht, wenn es eine konkrete Verdachtssituation beispielsweise im Zusammenhang mit einer Wundinfektion gibt. Anders verhält es sich im Nutztier-Sektor, wo LA-MRSA vorherrschen und die Tiere in der Regel nicht klinisch erkranken, sondern als latent infizierte Träger bzw. Ausscheider auftreten. Diese Proben werden eher im Rahmen eines routinemäßigen Screenings auf MRSA entnommen und speziell aufbereitet. Darüber hinaus kann auch der Mensch Teil solcher Screening Untersuchungen werden, beispielsweise in seiner Rolle als Landwirt oder Tierarzt, oder auch im Rahmen einer allgemeinen Studie zur Besiedelung des Menschen.

Im Folgenden sollen die grundlegenden und am häufigsten verwendeten Verfahren zum Nachweis und zur näheren Bestimmung von MRSA zusammengefasst werden.

Proben können einerseits aus der Umgebung, andererseits von Tier oder Mensch entnommen werden. Im Kontext von Schweinehaltungsbetrieben werden in der Umgebung häufig die Luft und der Stallstaub, aber auch die Oberflächen im Stall beprobt. Bei Tier und Mensch werden in der Regel die Nasenschleimhaut oder die Haut beprobt, beim Menschen gelegentlich auch der Rachenraum. Häufig werden die Proben, die auf MRSA untersucht werden, zunächst in Flüssignährmedien angereichert (über Nacht inkubiert) und anschließend eine Teilmenge auf verschiedene selektive Nährböden überimpft oder mit Hilfe eines Plattengussverfahrens kultiviert. Der Vorteil der Anreicherung besteht in einer höheren Sensitivität, die oft bei Screening Proben erforderlich ist, da bei diesen eine geringere Keimkonzentration zu erwarten ist als bei klinischen Proben. Insbesondere für die Untersuchung von „gepoolten“ Proben (mehrere Proben zusammengefügt in einer Anreicherung), wie sie bei Screening-Untersuchungen häufig praktiziert wird, kann eine erhöhte Sensitivität das Ergebnis der Subkultivierung stark beeinflussen und selbst kleinste Keimgehalte aus den Proben in der Bakterienkultur abbilden (Brown *et al.*, 2005).

Zu den klassischen, eher simplen Nachweisverfahren für *S. aureus* zählen neben einer einfachen Gram-Färbung der Katalase- und Koagulase-, sowie der Latex-Agglutinations-Test. Mit der Gram-Färbung kann nachgewiesen werden, ob der vorliegende Keim grampositiv oder gramnegativ ist. Dabei wird unter Verwendung des Farbstoffs Kristallviolett und der Lugolschen Lösung (Iod-Kaliumiodid-Komplex) ein iodhaltiger Farbstoff-Komplex in der Bakterienzellwand der gram-positiven Bakterien (unter anderem *S. aureus*) gebildet (Schrödel, 2009). In gram-negativen Bakterien findet diese Färbung nicht statt, so ist eine einfache Unterscheidung möglich.

Die Bakterienspezies *S. aureus* kann Katalase produzieren; ein Enzym, welches Wasserstoffperoxid spaltet und dadurch Schutz vor dessen bakterizider Eigenschaft bietet. Durch dieses Merkmal lassen sich Staphylokokken mit der einfachen Katalasereaktion von Streptokokken unterscheiden. Staphylokokken Kulturen reagieren mit Wasserstoffperoxid unter Schaumbildung, wohingegen Streptokokken als katalasenegative Bakterien diese Reaktion nicht zeigen. Es gibt aber auch bestimmte Stämme von *S. aureus*, die nicht zu dieser Spaltungsreaktion in der Lage sind. Katalase-Tests können deshalb auch helfen zwischen verschiedenen *S. aureus* Stämmen zu differenzieren. Eine weitere Differenzierung innerhalb der Staphylokokken, die auf einer anderen aber ebenso einfachen Methodik basiert, ermöglicht die Durchführung eines Koagulase Tests. Dieser Test lässt sich entweder in einem Probenröhrchen oder auf einem Objektträger unter wenig Aufwand durchführen, wobei jedoch die Durchführung in einem Röhrchen sensitiver ist (Brown *et al.*, 2005). Das Prinzip: während Koagulase-positive *S. aureus* Kulturen (unter Wirkung des Clumping-Faktors) mit Blutplasma durch eine Klumpenbildung reagieren, entfällt diese Reaktion bei Koagulase-negativen *S. aureus*. Eine weiterführende Methode, die Latex Agglutination, steht in kommerziell erhältlichen Test-Kits zur Verfügung. Mit diesen Schnelltests können durch optische Bestimmung des Reaktionsvermögens verschiedener Plasma-haltiger Lösungen mit der Bakterienkultur der Clumping-Faktor, das Protein A, sowie verschiedene Oberflächen-Antigene nachgewiesen werden (Brown *et al.*, 2005).

Die bisher genannten Methoden sind zwar schnell und einfach durchzuführen, können aber in Bezug auf die Sensitivität und die Ansprüche der bakteriologischen Diagnostik mit den heutigen moderneren, molekularbiologischen Methoden nicht mithalten. Der molekularbiologische Nachweis von MRSA basiert in seinen Grundzügen auf dem Verfahren der Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction; PCR), der Standardmethode zur Identifizierung von MRSA und vieler weiterer Krankheitserreger. Mit einer PCR kann man

jedoch nicht nur eine Spezies aufgrund ihres genetischen Profils nachweisen, sondern bestimmte Gene wie das *mecA* Gen und das *nuc*-Gen identifizieren oder auch zwischen einzelnen Genelementen wie beispielsweise *spa*-Typen und SCCmec-Typen differenzieren. Im Regelfall wird dafür das Verfahren der Multiplex-PCR verwendet, mit dem Vorteil dadurch mehrere Gene und Genelemente gleichzeitig identifizieren zu können.

Die historisch wichtigsten molekularen Nachweisemethoden für MRSA sollen im Folgenden beschrieben werden. Seit über 20 Jahren nutzt man die Identifikation von *mecA*- und *nuc*-Gen, um MRSA Infektionen bei Mensch und Tier zu diagnostizieren mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 97% (Jayaratne and Rutherford, 1999). Das *mecA*-Gen wurde bereits in einem vorherigen Abschnitt dieser Arbeit thematisiert. Das *nuc*-Gen stellt eine für die Spezies *Staphylococcus aureus* spezifische Gen-Region dar, die für das Thermonuclease-Enzym codiert (Maes *et al.*, 2002). Lange Zeit war dies eine der wichtigsten Methoden, um MRSA nachzuweisen. Mit der Zeit jedoch entstand großer Bedarf nach einfachen und zuverlässigen Methoden zur näheren Charakterisierung einzelner Stämme. So wurden weitere und immer speziellere PCR-Verfahren entwickelt, die eine präzise Bestimmung der MRSA Stämme durch eine Typisierung ermöglichten.

Die *spa*-Typisierung ist eine dieser besonderen Anwendungen des Prinzips der PCR, die Single Locus Sequenz Typisierung (SLST), die man zur Identifikation des *spa*-Gens (staphylococcal protein a-Gen) nutzt. Das *spa*-Protein ist ein Protein, welches das Immunglobulin G bindet und damit verhindert, dass der Erreger vom Immunsystem als Bedrohung wahrgenommen wird. Der *spa*-Typ wird durch Abgleich mit einer Datenbank anhand seines spezifischen Repeat-Musters ermittelt, welches sich aus der PCR und der angeschlossenen Sequenzierreaktion ergibt.

Die SCCmec-Typisierung ist ein molekularbiologisches Tool, welches zur näheren Bestimmung des Ursprungs von MRSA herangezogen wird und ebenfalls auf dem Prinzip der Multiplex-PCR basiert.

Das Genom der MRSA enthält das mobile Genelement „staphylococcal chromosomal cassette *mec*“ (SCCmec), welches sich in elf Typen mit jeweils einzigartigen Subtypen und Varianten aufteilen lässt (Liu *et al.*, 2016). Es trägt unter anderem das bereits erwähnte *mecA* Gen, das für die Resistenz gegenüber β -Lactam Antibiotika kodiert. (Liu *et al.*, 2016) zeigen, dass die verschiedenen Typen (Typ I – Typ XI) des SCCmec-Elements sich in den Ländern und Kontinenten der Welt sehr heterogen verteilen. Eine nähere Bestimmung des SCCmec-Typen

kann laut Liu et al. (2016) für die weitere Diagnose, Kontrolle, Prävention und Therapie von Staphylokokken-bedingten Erkrankungen hilfreich sein, da diese Typisierung beitragen kann, eine Aussage über die Art der Antibiotikaresistenz zu treffen (Liu et al., 2016).

Die Populationsstruktur der Spezies *S. aureus* ist weitgehend klonal, das heißt ein rekombinanter Austausch von Teilen des Genoms zwischen verschiedenen Stämmen ist selten. Deshalb stellt die Multi-Locus-Sequenztypisierung (MLST) ein geeignetes Verfahren für die Verfolgung des evolutionären Ursprungs und der Ausbreitung von MRSA dar (Cuny, Wieler und Witte, 2015). Dieses Analyseverfahren basiert auf einer Realtime-PCR (RT-PCR) mit anschließender Sequenzierreaktion. Hierdurch kann der Sequenz Typ (oder auch Sequenziertyp) anhand seines einzigartigen Allelprofils mit Hilfe einer Datenbank bestimmt werden.

Im Anschluss an jede PCR ist eine Gelelektrophorese nötig, um die sequenzierten Genelemente aufzuschlüsseln und abzulesen. Eine hierfür spezialisierte Methode, die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE), galt lange Zeit durch die hohe Diskriminierungsfähigkeit (Vogel et al., 2005) als zuverlässige Methode zur phylogenetischen Unterscheidung von MRSA Stämmen, spielte aber bei der Analyse von LA-MRSA zunächst eine untergeordnete Rolle, da beispielsweise der ST398 nicht durch die Standardprotokolle der PFGE einzuordnen war (Struelens et al., 2009). Dies hat sich jedoch geändert, denn mittlerweile zählt die Pulsfeldgelelektrophorese als Goldstandard für die Typisierung von Bakterien (Neoh et al., 2019) da sie zulässt, bestimmte sogenannte Pulsotypen zu differenzieren und dadurch nähere Aussagen über die Verwandtschaft verschiedener Stämme zueinander zu treffen.

Ein weiteres Verfahren, das Whole Genome Sequencing (WGS) ermöglicht die Aufschlüsselung des gesamten Genoms einer Bakterienkultur (Salipante et al., 2015) und ist auf bestem Wege die klassische PCR mit nachfolgender PFGE abzulösen (Neoh et al., 2019). Durch diese Methode können selbst kleinste Unterschiede verschiedener Bakterien-Stämme identifiziert werden. Außerdem ist das System in der Lage, alle Arten von Bakterienkulturen auf die zugrunde liegenden Bakterienspezies zu untersuchen, unabhängig vom Ursprung des Isolats (Proben vom Menschen, Tier, aus Lebensmitteln oder aus der Umwelt). Dies gibt der Methodik laut Rossen et al. (2018) das Potenzial, eine der dominierenden Technologien in der mikrobiologischen Routine-Diagnostik zu werden. Diese Methode wurde bereits in einigen Studien zu MRSA angewandt (Quainoo et al., 2017; Zhou et al., 2018; Bastos et al., 2019).

Insbesondere in der Humanmedizin gewinnt außerdem ein Verfahren an Bedeutung, das auf dem Prinzip der Pathogenitätsfaktoren-Analyse basiert. Es handelt sich bei diesem Verfahren um eine Methode zur Identifikation des Pantone-Valentine Leukozidins (PVL). MRSA-Stämme, die das hierfür kodierende Gen *lukS-lukF* erworben haben, sind in letzter Zeit häufiger in Verbindung mit Hautinfektionen und nekrotisierenden Pneumonien nachgewiesen worden (Vogel *et al.*, 2005). Man unterteilt in PVL-positive und PVL-negative Isolate (Li *et al.*, 2013), wobei aber laut einem Bericht der European Food Safety Authority (EFSA) über Antibiotikaresistenzen bei Zoonosen und Indikatorkeimen (2021) vor allem CA-MRSA diesen Virulenzfaktor aufweisen, also PVL-positiv sind. Bei LA-MRSA kommt das Gen *lukM* vor, es kodiert für den Virulenzfaktor Gamma-Hämolysin und wurde inzwischen bei LA-MRSA Stämmen nachgewiesen, welche aus histopathologischen Gewebeproben von Schweinen isoliert wurden (Lahuerta-Marin *et al.*, 2016).

1.4 Prävalenz von MRSA in Schweinebeständen

In der EU betrug die durchschnittliche Prävalenz von MRSA in Zuchtbetrieben (zur Ferkelproduktion) basierend auf einer Studie der EFSA im Jahr 2008, in welcher 24 Mitgliedsstaaten beteiligt waren, ca. 22,8%, wobei aber die Spannweite der Prävalenz in den einzelnen Mitgliedsstaaten von 0% bis 46% reichte. Parallel wurden auch Produktionsbetriebe (Mastbetriebe und Schlachtschweine in Schlachtbetrieben) untersucht, hier reichte die Prävalenz je nach Mitgliedsstaat bis zu 51,2 % bzw. 50,2%. In Österreich wurde eine Gesamtprävalenz MRSA-positiver Zuchtbetriebe von 5,3 % ermittelt, im Fall von Produktionsbetrieben waren es 12,6 %. Deutschland dagegen liegt mit einer Prävalenz von 43,5% (Zuchtbetriebe) bzw. 41,3 % (Produktionsbetriebe) deutlich über dem EU-weiten Durchschnitt. Ebenfalls liegt Belgien mit 40,0% (35,9% in Produktionsbetrieben) und Italien mit einer Prävalenz von 34,9% (33,9% in Produktionsbetrieben) deutlich über dem EU-weiten Durchschnitt. Noch höher liegt die Prävalenz von MRSA lediglich in Spanien mit 51,2 % in den Produktionsbetrieben und 46% in den Schweinezuchtbeständen (European Food Safety Authority, 2009).

In den meisten Ländern wurde hauptsächlich der Sequenztyp ST398 aus den Proben isoliert. In Italien dagegen wurden auch gehäuft MRSA isoliert, die nicht zum ST398 zählen. Einige andere Mitgliedsstaaten konnten lediglich in den Produktionsbetrieben einen gewissen Anteil

MRSA ohne Bezug zu ST398 nachweisen, allerdings mit einer deutlich geringeren Prävalenz als dies in Italien der Fall war (European Food Safety Authority, 2009).

Die Verteilung der MRSA positiven Betriebe innerhalb der Länder stellt sich dabei heterogen dar. So zeigt eine Studie, dass in Deutschland die Prävalenz regional bis zu 70% reicht. Laut dieser Studie tragen außerdem Mastbetriebe mit einer Größe von über 500 Mastschweinen ein höheres Risiko, positiv auf MRSA getestet zu werden (Alt *et al.*, 2011).

Einige skandinavische Länder und auch die Niederlande konnten der Entwicklung steigender Prävalenzen durch Implementierung von Kontrollmaßnahmen bereits entgegenwirken und zeigen eine geringere Zunahme der Prävalenz von MRSA im Gegensatz zu anderen Ländern wie Frankreich und Deutschland (Köck *et al.*, 2014). Die Maßnahmen sollen die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in verschiedenen Bereichen eindämmen und scheinen auch in Bezug auf eine Reduktion von MRSA aus Schweinebeständen Wirkung zu zeigen. Entsprechende Resistenzmonitoring-Programme, die die Wirksamkeit der Maßnahmen dokumentieren, laufen unter anderem in Norwegen (NORM-VET) und Dänemark (DANMAP). Auch in Deutschland wurde im Jahr 2001 bereits ein ähnliches Resistenzmonitoring-Programm (GERM-VET) etabliert (Schwarz, Kadlec und Strommenger, 2008).

Wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt, scheint das Vorkommen von MRSA in Schweinehaltungsbetrieben mit einem hohen Antibiotikaverbrauch zusammenzuhängen (Dorado-García *et al.*, 2015). In der genannten Studie wurde abgesehen von der höheren Prävalenz von MRSA in Betrieben mit größerem Antibiotikaverbrauch, eine positive Korrelation zwischen dem Antibiotikaverbrauch bei den Tieren und dem Nachweis von MRSA bei den Arbeitern in den Schweinebetrieben festgestellt. Dorado-García *et al.* (2015) schließen daraus, dass eine Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika in der kommerziellen Schweinehaltung die Prävalenz von MRSA nicht nur bei Schweinen verringern könnte.

Dem gegenüber steht die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Studie von Dorado-García *et al.* (2015) der Antibiotikaverbrauch in den Niederlanden bereits drastisch reduziert wurde, die Prävalenz in Bezug auf Schweine in Schlachtbetrieben allerdings nicht signifikant gesunken ist, worauf eine Studie von Dierikx *et al.* (2016) hindeutet.

Ergänzend ist zu beachten, dass noch Langzeitstudien fehlen, um eine Aussage darüber zu treffen, wie lange der Selektionsdruck durch reduzierten Antibiotikagebrauch minimiert werden muss, bis diese Maßnahme im Hinblick auf die Prävalenz von MRSA einen nennenswerten Effekt zeigt. Es sollte der Antibiotikagebrauch demnach nicht der einzige Ansatzpunkt für

Intervention sein, wie auch Dorado-García *et al.* in ihrer Studie 2015 angemerkt haben. Eine Studie von Weese *et al.* hat im Jahr 2011 bereits über eine hohe Verbreitung von MRSA sogar bei Abwesenheit von antimikrobiellen Substanzen berichtet.

Als weiteren Risikofaktor sollte man den Einsatz von Zinkoxid anführen. Auch ohne Einsatz von Antibiotika können sich Methicillin-Resistenzen als Nebeneffekt einer Zinkresistenz ausbilden, da die entsprechenden Gene (*czrC* kodierend für die Zinkresistenz und *mecA* kodierend für die Methicillin-Resistenz) durch ihre Position in dem SCCmec Genelement miteinander verknüpft sind (Slifierz, Friendship und Weese, 2015).

Der uneingeschränkte Handel mit MRSA kolonisierten Schweinen ist ein großes Risiko für die Verbreitung von MRSA (Honegger *et al.*, 2020). In Bezug auf die Verbreitung von MRSA haben Studien in den Niederlanden und in Norwegen zeigen können, dass die Tierbewegungen zwischen verschiedenen Schweinebetrieben eine entscheidende Rolle spielen (van Duijkeren *et al.*, 2008; Grøntvedt *et al.*, 2016). Dass die Verschleppung von MRSA zwischen Mastbetrieben durch vermehrten Tierverkehr unter den Betrieben stetig zunimmt, zeigt zudem eine Studie von Battisti *et al.* (2010). Aus einer Studie von Sørensen *et al.* (2017) geht hervor, dass auch die Verbreitung von MRSA innerhalb eines Betriebs hauptsächlich durch Tierbewegungen (Umstellungen, Neugruppierungen) begünstigt wird. Hierbei hat sich herausgestellt, dass die Geschwindigkeit der Ausbreitung und die Stabilisierung der Prävalenz innerhalb der Einheiten umso langsamer verlief, je später der Erreger in die Population eingetragen wurde (Sørensen *et al.*, 2017).

Die Schweine infizieren sich nicht nur durch direkten Kontakt untereinander, sondern auch über die Tierumgebung. Studien zeigten, dass der Stallstaub mit einer Halbwertszeit von fünf Tagen für LA-MRSA im in dieser Matrix (Feld *et al.*, 2018), einen möglichen Übertragungsweg von LA-MRSA zwischen den Tieren und von Tier auf Menschen darstellen kann. Daneben ist der Stallstaub ein Faktor, der die Bekämpfung von MRSA erschwert, da er die Widerstandsfähigkeit und die Fähigkeit von MRSA Biofilme zu bilden erhöht (White *et al.*, 2020). Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass MRSA zwischen benachbarten Betrieben durch eine kontaminierte Umwelt verbreitet werden (Schulz *et al.*, 2012). Auch andere Vektoren wie beispielsweise Insekten sind in Betracht zu ziehen als mögliche Ursachen für eine Übertragung von MRSA zwischen Betrieben (Stelder *et al.*, 2021).

Grøntvedt *et al.* (2016) schließen aus den Ergebnissen ihrer Studie über die MRSA-Ausbrüche in Norwegen, dass der Mensch den häufigsten Verursacher für den Eintrag von MRSA in

Schweinebetriebe darstellt. Es wurden in dieser retrospektiven Analyse aller Fälle mit Beteiligung des LA-MRSA ST398 drei Cluster identifiziert, wobei bei allen Clustern jeweils ein Zucht- bzw. Ferkelproduktionsbetrieb als Ausgangspunkt ausfindig gemacht werden konnte (Grøntvedt *et al.*, 2016). Bei jedem dieser Ausgangspunkte wurde der Erreger nachweislich durch das Personal eingetragen. Diese genaue Nachverfolgung ist in Norwegen durch eine geringe Prävalenz von LA-MRSA begünstigt. Es ist davon auszugehen, dass sich in Ländern mit einer hohen MRSA-Prävalenz wie etwa Dänemark und Deutschland, bei einer zudem in Relation sehr viel größeren Schweinepopulation, die Identifizierung von Ausgangspunkten solcher Cluster weitaus schwieriger gestaltet. Aus der Studie von Grøntvedt *et al.* (2016) lässt sich schließen, dass das Personal von Schweinebetrieben nicht nur für sich selbst das Risiko trägt zu erkranken, sondern auch für den ganzen Betrieb einen Risikofaktor als potenzielle Eintragsquelle darstellt, was die Notwendigkeit von hohen Hygienestandards unterstreicht.

1.5 Relevanz für den Menschen

Häufig stehen nosokomiale Infektionen des Menschen mit MRSA in Verbindung, daher werden sie (neben verschiedenen anderen Bakterien) im informellen Sprachgebrauch häufig dem Begriff „Krankenhauskeim“ oder auch „Hospitalismuskeim“ zugeordnet. Jedoch traten in den letzten Jahren nicht nur Infektionen mit HA-MRSA und CA-MRSA auf, auch LA-MRSA spielen zunehmend eine Rolle bei Infektionen des Menschen. Auf eine Bedeutung von Nutztieren als Reservoir für Infektionen beim Menschen wurde schon länger spekuliert (Springer *et al.*, 2009; Price *et al.*, 2012), inzwischen steht dies außer Frage (Vivas *et al.*, 2019; Kittl *et al.*, 2020).

Der Anteil von LA-MRSA (ST398) an den 1043 MRSA Infektionen des Menschen, die im Zeitraum 2006 bis Mitte 2008 in Österreich auftraten, betrug 2,0% (Springer *et al.*, 2009). Im Jahr 2013 betrug der Anteil von LA-MRSA laut Ruppitsch *et al.* in Österreich bereits 7,2%. Währenddessen lag der europaweite Durchschnitt laut einer internationalen Studie von Kinross *et al.* (2013) bei 3,9% (Anteil von LA-MRSA ST398 an allen typisierten MRSA Isolaten) bzw. bei 9% (Anteil von LA-MRSA ST398 an klinischen Isolaten).

MRSA-Erkrankungen beim Menschen konnten mit dem Konsum von kontaminiertem Fleisch in Verbindung gebracht werden (Köck *et al.*, 2010). Es handelte sich dabei um einen Fall von einer lebensmittelbedingten Gastro-Enteritis durch MRSA (Jones *et al.*, 2002). In einem weiteren Fall, in dem kontaminierte Lebensmittel als Ursprung von nosokomialen Infektionen

ausfindig gemacht wurden, führten die Folgen der Infektion schließlich zum Tod einiger Betroffener (Kluytmans *et al.*, 1995). Köck *et al.* halten Nahrungsmittel allerdings nicht für eine wichtige Übertragungs- oder Infektionsquelle von MRSA. Zudem wurden beide hier genannten Lebensmittel-assoziierten MRSA Ausbrüche nicht durch den LA-MRSA ST398 verursacht. Das Risiko für eine lebensmittel-assoziierte Infektion mit LA-MRSA wird auch laut einem gemeinsamen wissenschaftlichen Gutachten zu Antibiotikaresistenzen von der EFSA mit der ECDC, der EMA und dem SCENIHR als gering eingestuft. Auch das Bundesinstitut für Risikobewertung (Deutschland) kommt in einer Stellungnahme 2008 zu dem Ergebnis, dass der Verzehr von erhitztem Fleisch kein Infektionsrisiko birgt. Des Weiteren schlussfolgern de Boer *et al.* (2009) aus ihrer Studie zu der Prävalenz von MRSA in Fleisch, dass eine hohe Prävalenz von MRSA im Rohfleisch nicht direkt einem Übertragungsrisiko von MRSA auf den Menschen zugeschrieben werden kann. Auch Wendlandt *et al.* (2013) stufen MRSA nicht als einen durch Lebensmittel übertragbaren Erreger ein.

Eine weitaus größere Rolle spielt dagegen der direkte Kontakt zu den Tieren. Die Exposition gegenüber Schweinen stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Besiedelung des Menschen mit LA-MRSA dar. Dabei sind nicht nur Landwirte betroffen, auch Veterinärmediziner haben ein hohes Risiko Träger von LA-MRSA zu sein (Moodley *et al.*, 2008; Garcia-Graells *et al.*, 2012). Eine Studie in den Niederlanden zeigte, dass der Umgang mit lebenden Schweinen auch bei Arbeitern in Schlachtbetrieben einen Risikofaktor für eine Besiedelung der Nasenschleimhaut mit LA-MRSA ST398 darstellt (van Cleef *et al.*, 2010).

Außerdem hat eine Studie mit Kälbern von Graveland *et al.* aus dem Jahr 2011 deutlich gemacht, dass nicht nur der bloße Kontakt zu Tieren eine Rolle spielt, sondern auch die Intensität und Dauer des Kontakts, also die Stärke der Exposition, einen erheblichen Einfluss hat. Diese Studie wurde mit Personal beziehungsweise Eigentümern von Kälbermast-Betrieben und deren Familienmitgliedern durchgeführt und hat ergeben, dass Personen mit intensivem Tierkontakt häufiger „persistente Träger“ von MRSA waren. Die Autoren der Studie unterschieden die Proben, die zu einem Zeitpunkt mit hoher Exposition gegenüber den Tieren genommen wurden, von den Proben, die zu einem Zeitpunkt mit niedriger Exposition genommen wurden. Dabei wurden in den Zeiträumen mit geringerer Exposition bei den sogenannten „intermittierenden Trägern“ weniger häufig MRSA nachgewiesen als in Zeiträumen mit starker Exposition. Anders verhielt es sich mit den sogenannten „persistenten Trägern“. Sie wurden definiert als Personen, bei denen an jedem Tag der Probennahme über den gesamten Studienzeitraum MRSA nachweisbar waren. Sie waren insbesondere nasal

dauerhaft mit MRSA besiedelt, doch auch im Rachenraum wurden bei den „persistenten Trägern“ häufiger MRSA nachgewiesen als bei anderen Probanden der Studie (Graveland *et al.*, 2011). Im Falle des ST398 scheint die geographische Verbreitung und die Häufigkeit der Nachweise beim Menschen auch mit der Dichte der Schweinebetriebe in der Region zu korrelieren (van Loo *et al.*, 2007).

Es lässt sich aus einer Vielzahl an Studien zu LA-MRSA Infektionen des Menschen fortwährend herauslesen, dass das Reservoir dieser MRSA-Stämme in Nutztieren weltweit eine wichtige Herausforderung für die öffentliche Gesundheit darstellt. Im Sinne der One-Health Perspektive soll diese Arbeit daher Maßnahmen gegen MRSA in Schweinebeständen thematisieren.

1.6 Hypothese und Fragestellung

Für diese Arbeit wurde die Hypothese formuliert, dass es in der wissenschaftlichen Literatur Erkenntnisse gibt, wie das Vorkommen von MRSA in Schweinebeständen reduziert bzw. eliminiert werden kann. Das Ziel war es daher, Studien zu identifizieren, die sich mit der Effektivität von verschiedenen Maßnahmen gegen MRSA in Schweinebeständen auseinandersetzen und eine Übersicht darüber zu erstellen, wie erfolgreich verschiedene Maßnahmen einzeln oder in Kombination sind, um a) den Neueintrag zu verhindern und b) die Prävalenz in einem Betrieb mit bekanntem MRSA-Problem zu reduzieren. Zur Beantwortung der folgenden Fragestellung wurden die Literaturrecherche und die Bewertung der gefundenen Studien durchgeführt:

Welche Maßnahmen können gegen MRSA vorbeugend oder zur Reduktion oder Eliminierung eines bestehenden Problems getroffen werden und wie sind sie hinsichtlich ihrer Effektivität zu bewerten?

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Datenbanken und Suchbegriffe

Um alle zur Fragestellung relevanten Artikel aus verschiedenen Datenbanken nachvollziehbar herauszufiltern und miteinander vergleichen zu können, wurde die Literatursuche systematisch angelegt. Drei Datenbanken wurden ausgewählt: Pubmed, Web of Science und Scopus. Die Auswahl dieser Datenbanken beruht auf ihrer Größe und Zugänglichkeit sowie der Seriosität und Reputation der dort veröffentlichten Artikel.

Es wurden Suchbegriffe definiert, anhand derer die Suche präzisiert werden soll. Gesucht wurde mit englischen und deutschen Suchbegriffen. Um thematisch möglichst relevante Suchergebnisse zu erhalten, wurden drei Themenbereiche festgelegt, unter denen die Suchbegriffe gesammelt und eingeordnet wurden. Diese Suchbegriff-Gruppen wurden „Aspekt 1“, „Aspekt 2“ und „Aspekt 3“ genannt. Es sollten bei den Suchabfragen in der jeweiligen Datenbank Suchbegriffe aus jeder Kategorie eingeschlossen werden.

Für Aspekt 1 wurden die Suchbegriffe „MRSA“, „LA-MRSA“ und „Staphylococcus aureus“ ausgewählt. Unter Aspekt 2 wurden Synonyme ausgewählt, die gewährleisten sollten, nur Artikel zu suchen, die mit Maßnahmen und bestenfalls auch mit deren Effektivität in Zusammenhang stehen. Schließlich sollte durch die Suchbegriffe unter Aspekt 3 die Suche auf die Tierart Schwein eingegrenzt werden. Daher wurden jeweils deutsche und englische Synonyme für das Wort „Schwein“ gewählt.

2.2 Vorgehensweise

Zunächst wurden alle ausgewählten Suchbegriffe systematisch in verschiedenen Kombinationen getestet, um besonders erfolgreiche Suchbegriffe herauszufiltern und unergiebigere Begriffe aus der Suche auszuschließen. Durch dieses Verfahren wurden schließlich Begriffe ausgewählt, die zu einer Gesamtabfrage in den jeweiligen Datenbanken verwendet werden sollten. Diese wurden miteinander unter Verwendung von Phrasensuche,

Trunkierungen und Boole'schen Operatoren (AND/OR/NOT) kombiniert. Es ergab sich folgende Kombination für die Suchabfrage mit englischen Begriffen:

("MRSA" OR "Staphylococcus aureus" OR "LA-MRSA") AND ("measur*" OR "prevent*" OR "program*" OR "eradication" OR "strateg*" OR "effectiv*" OR "reduction" OR "elimination" OR "disinfect*") AND ("pig" OR "pigs" OR "swine" OR "sow") NOT "guinea pig"

Das englische Wort für Meerschwein („guinea pig“) wurde deshalb ausgeschlossen, weil sich bei vorherigen Testläufen mit Suchbegriff-Kombinationen unter Verwendung von „pig“ herausgestellt hat, dass viele Studien, die auf MRSA beim Menschen abzielen, anhand von Meerschwein-Modellen durchgeführt wurden.

Folgende Suchbegriff-Kombination wurde für die Suche mit deutschen Begriffen gewählt:

("MRSA" OR "Staphylococcus aureus" OR "LA-MRSA") AND ("Maßnahme*" OR "vorbeug*" OR "vorgeh*" OR "program*" OR "strategi*" OR "effektiv*" OR "reduktion" OR "reduzier*" OR "elimin*" OR "desinf*") AND ("schwein*" OR "porzin*" OR "mast*" OR "Sau") NOT "mastitis" NOT "mastoiditis"

Nachdem der trunkierte Suchbegriff „Mast*“ für Mastbetrieb(e) und Mastschwein(e) eingefügt wurde, zielten die Suchergebnisse häufig auf die Mastitis beim Rind und auf die Mastoiditis (des Menschen) ab, sodass diese Begriffe durch den „NOT“ - Operator ausgeschlossen wurden.

In Pubmed und Web of Science wurden alle Suchergebnisse ausgewertet. In der Datenbank Scopus können dagegen nur die ersten 2000 Treffer eingesehen werden, daher wurde die Suchabfrage auf drei verschiedene Weisen durchgeführt, wobei die Suchergebnisse zuerst nach Relevanz, dann nach Aktualität und schließlich nach der häufigsten Zitierung sortiert wurden. Im Folgenden werden die anhand der Titel ausgewählten Suchergebnisse insgesamt als Artikel oder Studie bezeichnet, unabhängig von dem Typ bzw. Charakter des Dokuments oder dem Versuchsaufbau der durchgeführten Studie (Feldversuche, Simulationsmodelle und Weiteres).

Die Gesamtabfrage mit englischen Suchbegriffen wurde zuerst durchgeführt, anschließend wurde mit der deutschen Suchbegriff-Kombination in denselben Datenbanken nach weiteren Artikeln gesucht. Zunächst wurde die Datenbank Pubmed genutzt und alle darin gefundenen Artikel, die als potenziell relevant für die Fragestellung eingestuft wurden, gespeichert wie im nachfolgenden Kapitel (2.3 Dokumentation) beschrieben. Darauf aufbauend wurde die Suche

in Web of Science und zuletzt in Scopus fortgesetzt. Doppelt vorkommende Artikel in den Datenbanken wurden bei der weiteren Suche in einer neuen Datenbank außer Acht gelassen.

2.3 Dokumentation

Die Anwendung von Suchbegriffen und die Entwicklung der endgültigen Suchbegriffkombination wurde stetig mit Excel dokumentiert. Parallel dazu wurde jeder gefundene Artikel auch in dem Literaturverwaltungsprogramm „Mendeley“ abgelegt. Die gefundenen Artikel wurden darin in Ordnern nach Datenbank sortiert, um die Suchergebnisse zu archivieren. Nachdem die Artikel anhand des Titels ausgewählt und wie beschrieben archiviert wurden, wurde in einem nächsten Schritt anhand der Abstracts weiter selektiert.

2.4 Selektion der Artikel

Die Suche mit englischen Begriffen ergab eine Auswahl von 37 zur Fragestellung relevanten Artikeln, wohingegen die Suchbegriff-Abfrage mit deutschen Suchbegriffen keine weiteren potenziell verwendbaren Artikel hervorgebracht hat.

Es folgte die genauere Auswahl der potenziell relevanten Artikel anhand ihrer Abstracts. Dabei wurde in einem ersten Schritt das Abstract gelesen und hierdurch erörtert, ob der Artikel sich mit möglichen Maßnahmen gegen MRSA bei Schweinen auseinandersetzt.

Das Prüfen der Abstracts verlief im nächsten Schritt nach den folgenden Fragestellungen:

1. Liegt der Fokus des Artikels auf Schweinebeständen?
2. Wurden gezielt MRSA detektiert?
3. Werden potenzielle Maßnahmen in Bezug auf
 - a) Verhinderung des MRSA-Eintrags in den Betrieb
 - b) Vermeidung des Austrags und somit der Weiterverbreitung zu anderen Betrieben bzw. zwischen Betrieben
 - c) Verhinderung der Verbreitung und Vermehrung von MRSA innerhalb des Betriebs
 - d) Verminderung der Prävalenz in einem Betrieb

thematisiert?

4. Wird die Effektivität der potenziellen Maßnahmen bewertet?

Ein Artikel wurde dann ausgewählt, wenn mindestens die erste und zweite Frage mit „Ja“ zu beantworten waren und außerdem mindestens eine der unter der dritten Frage gefassten Maßnahmen thematisiert wurde.

Die unter der dritten Frage angeführten Maßnahmen-Gruppen a) - d) wurden in Anlehnung an die Einteilung von Biosicherheitsmaßnahmen durch die EFSA formuliert. Die European Medicines Agency (EMA) und die EFSA haben 2017 auf Anfrage der Europäischen Kommission eine gemeinsame Stellungnahme in Bezug auf Antibiotikagebrauch abgegeben. In dieser Stellungnahme wurden verschiedene Handlungsoptionen geschildert, die dazu beitragen würden, den Bedarf an Antibiotika zu senken, um somit den Antibiotikagebrauch in den Tierhaltungsbetrieben der EU reduzieren zu können. Im Kapitel „Empfohlene Maßnahmen“ wurden unter anderem Biosicherheitsmaßnahmen zur Prävention, Überwachung und Eradikation von infektiösen Tierkrankheiten miteinbezogen, die wie folgt eingeteilt wurden: „Primäre Prävention“, „Sekundäre Prävention“ und „Tertiäre Prävention“. Unter dem Begriff „Primäre Prävention“ wurden Maßnahmen gefasst, die im Sinne der externen Biosicherheit den Eintrag von Krankheitserregern in Tierbestände verhindern und zudem die Hauptübertragungswege eindämmen sollen. Zur „Sekundären Prävention“ wurden in der Stellungnahme Maßnahmen gezählt, die eine Übertragung innerhalb der Betriebe durch interne Biosicherheitsmaßnahmen verhindern, sowie Maßnahmen zur Reinigung und Desinfektion. Unter die Kategorie „Tertiäre Prävention“ fielen Maßnahmen, die zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit der Tiere gegenüber Krankheitserregern führen sollen. Hierunter wurden unter anderem Impfungen oder auch verbesserte Haltungsbedingungen zur Steigerung von Tiergesundheit und Wohlbefinden gefasst.

2.5 Kategorisierung der Artikel

In einem ersten Schritt kam für die Einteilung der Artikel in Hauptkategorien das Studiendesign beziehungsweise der Studiencharakter zu tragen. Diese Hauptkategorien umfassen erstens

Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien, zweitens Simulationsmodelle und drittens Kostenrechnungsmodelle.

Die unter die Kategorie „Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien“ fallenden Artikel werden im Kapitel 3.1 thematisch sortiert, wobei Studien bzw. Feldversuche mit ähnlichen Maßnahmen und Vorgehensweisen zunächst untereinander und in Kapitel 4 (Diskussion) schließlich mit abweichenden Vorgehensweisen verglichen werden.

3 Ergebnisse

Anhand des Abstracts für thematisch relevant befunden wurden 21 Artikel, wobei 16 Artikel unter die Kategorie „Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien“ fielen. Einer der 16 Artikel (Alonso et al. (2016)) wurde nach genauerer Betrachtung für weniger relevant befunden und wird aus diesem Grund nur in der Diskussion aufgegriffen. Drei Artikel wurden unter der Kategorie „Simulationsmodelle“ zusammengefasst und zwei Artikel wurden in der Kategorie „Kostenrechnungsmodelle“ einbezogen.

3.1 Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien

Unter diesem Kapitel wurden Studien und Feldversuche zusammengefasst und die darin erprobten Maßnahmen miteinander verglichen.

3.1.1 Reinigung und Desinfektion der Umgebung

Der folgende Abschnitt setzt sich mit jenen Artikeln auseinander, in denen über Programme zur Reinigung und Desinfektion der Umgebung als Maßnahme gegen MRSA in Schweinebetrieben berichtet wurde.

Aus dem Jahr 2013 stammt eine Studie, die in Italien von Merialdi et al. durchgeführt wurde. Ziel der Studie war, ein besseres Verständnis von dem Zusammenhang zwischen der

Umgebungscontamination in Schweinehaltungsbetrieben und der Produktionsphase, sowie der Durchführung von Reinigung und Desinfektion zu erlangen.

Zu diesem Zweck wurden in sechs Schweinebetrieben aus kombinierten Zucht- und Mastherden (engl.: farrow-to-finish herds) Proben aus verschiedenen Produktionseinheiten jeweils vor und nach der Durchführung von Reinigung und Desinfektion entnommen. Ausgewählt wurden die Betriebe aufgrund des positiven MRSA-Status, der bei der Untersuchung von Schlachtschweinen aus diesen Betrieben erhoben wurde. Alle teilnehmenden Betriebe betrieben unterschiedliche Management-Systeme in Bezug auf Produktionsphasen und die Durchführung der Reinigung und Desinfektion. Entnommen wurden Staubproben aus der Umgebung aller Produktionseinheiten (Abferkelbuchten (Kastenstände), Absetzkisten (Ferkelentwöhnung), Aufzucht und Maststall). Jeweils zehn Proben wurden vor und nach der Reinigung und Desinfektion gesammelt unter Verwendung von sterilen Tüchern, die anschließend in einem Probensack steril verpackt und bis zur Kultivierung im Labor gekühlt wurden. Der Nachweis von *S. aureus* erfolgte Merialdi et al. zufolge durch Kultivierung mit anschließender Gramfärbung, sowie einem Katalase- und Koagulase-Test. Zusätzlich wurde der Nachweis von MRSA durch eine PCR erbracht und das für die Methicillin-Resistenz codierende *mecA* Gen nachgewiesen (Merialdi et al., 2013).

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der Effektivität der Reinigung und Desinfektion verhielten sich sehr unterschiedlich in den funktionellen Einheiten der Betriebe. So waren in den Kastenständen die Proben nach Reinigung und Desinfektion deutlich seltener positiv als vorher, wohingegen im Aufzuchtstall auch nach Reinigung und Desinfektion die Prävalenz von MRSA noch bei 35% lag (eine Reduktion um 25% gegenüber der Prävalenz vor der Maßnahme). Wahrscheinlich ist dieses Ergebnis darauf zurückzuführen, dass aufgrund der verwendeten Materialien die Kastenstände und deren Umgebung grundsätzlich einfacher zu reinigen sind als andere Stalleinheiten. Die Materialien für Kastenstände selbst, wie auch für den Bodenbelag und die Seitenwände der Abferkelbucht sind danach gewählt, dass sie leicht zu reinigen und desinfizieren sind. Dies liegt daran, dass in dieser Stalleinheit die Geburt der Ferkel stattfindet, was entsprechende hygienische Maßnahmen in Hinblick auf die Wahrung der allgemeinen Gesundheit von Ferkeln und Sauen nötig macht. In den Mastställen wurde eine Reduktion der Prävalenz um 20% erreicht. In einem der sechs Betriebe hatte die Reinigung und Desinfektion der Absetzkisten dagegen gar keinen Effekt auf die Prävalenz von MRSA. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass Reinigungs- und

Desinfektionsmaßnahmen keine erfolgreiche vollständige Eliminierung von MRSA aus der Umwelt der Tiere herbeirufen können (Merialdi *et al.*, 2013).

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Artikels von Merialdi *et al.* lief bereits eine Langzeitstudie in Deutschland, deren Ergebnisse von den Autoren Schmithausen *et al.* im Jahr 2015 veröffentlicht wurden. Diese beinhaltete ein Eradikationsprogramm, welches von Schmithausen *et al.* an einem einzelnen zum Modell dienenden Schweinehaltungsbetrieb von 2012 bis 2014 durchgeführt wurde. Neben MRSA sollten auch extended-spectrum β -Lactamase produzierende Enterobacteriaceae (ESBL-E) durch die im Folgenden beschriebenen Maßnahmen aus dem Modellbetrieb eliminiert werden (Schmithausen *et al.*, 2015).

Zunächst wurde der gesamte Schweinebestand aus dem Betrieb geräumt, die Tiere wurden zu diesem Zweck gekeult. Der ursprüngliche Stall (Stall A) wurde danach durch die Firma DESTEC (geführt durch einen staatlich geprüften Desinfektor aus Rees, Deutschland) dekontaminiert und ein zweiter, neuer Stall (Stall B) wurde parallel dazu angebaut. Stall B wurde mit einem separaten Eingang ausgestattet und in fünf halboffene Wartestall-Einheiten und einen komplett separierten Quarantänestall unterteilt. Das neue Deckzentrum wurde in Stall A eingerichtet. Im Zuge dieser Dekontaminierung und dem Stallneubau plante der Landwirt seinen Betrieb von der reinen Ferkelproduktion auf eine Jungsauenaufzucht umzustellen (Schmithausen *et al.*, 2015).

Der Dekontaminierungsprozess beinhaltete ein Reinigungsprogramm, welches vom Landwirt und seinem Personal selbst durchgeführt wurde, wobei alle technischen Geräte im Vorhinein freigelegt und zum Großteil abmontiert wurden (sie wurden nach der Dekontamination durch DESTEC durch neue ersetzt). Nach Hochdruck- und Schaumreinigung wurde der Stall mit einem auf Kaliumhydroxid basierenden Schaumreinigungsprodukt (Alkatens) von der Firma EWABO Chemikalien (Wietmarschen, Deutschland) gereinigt und anschließend durch DESTEC mit dem Glutaraldehyd-, Formaldehyd- und Ammoniumchlorid-haltigen Produkt Alkedol DES 03 (ebenfalls ein Produkt von EWABO Chemikalien) desinfiziert. Nach der Dekontamination wurde für die gesamte Dauer der Studie eine Hygieneschleuse eingerichtet, die gewährleisten sollte, dass das Betreten der Ställe nur nach Duschen und Kleidungswechsel möglich war (Schmithausen *et al.*, 2015).

Proben wurden aus der Umwelt, von den Schweinen und auch von den Mitarbeitern des Schweinebetriebs, sowie den vorhandenen Haustieren am Betrieb (zwei Hunde und zwei

Pferde) genommen. Die Umweltproben wurden auf drei unterschiedliche Arten gewonnen; Staubproben durch sterile Baumwolltupfer, Luftproben mithilfe eines speziell dafür ausgelegten Gerätes (MAS-100 NT der Firma Merck) und Wasserproben (aus verschiedenen Punkten des Leitungssystems inklusive der Nippeltränken) wurden in sterilen Bechern entnommen und vor der Kultivierung doppelt gefiltert. Zudem wurden vor der Dekontaminierung des Betriebs auch Proben aus dem Güllebecken und vom Futter entnommen. Die Schweine wurden mittels nasalen Tupferproben (für den Nachweis von MRSA) beziehungsweise rektalen Tupferproben (zur Untersuchung auf ESBL-E) beprobt. In einer Routineuntersuchung vor Start des Versuchs wurden bereits 20 zufällig gewählte Tiere (zehn Sauen und zehn Saugferkel) beprobt. Vor der Dekontamination wurden nochmals 30 Sauen aus derselben Population beprobt. Bei Wiederbelegung des dekontaminierten Stall A mit Zuchtsauen und der Belegung des neuen Stalls B mit Jungsauen wurden je Stall 10% der neu aufgestellten Schweine beprobt. Bei zunehmender Belegung der Ställe wurden weiterhin 10% der Tiere beprobt, sodass die Zahl der Proben pro Stalleinheit im Laufe der Zeit stieg. Die Mitarbeiter des Betriebs, sowie die am Betrieb gehaltenen Hunde und Pferde, wurden mittels nasalen Tupferproben auf MRSA getestet, es wurden aber keine Proben zur Untersuchung auf ESBL-E entnommen.

Der Nachweis von MRSA und ESBL-E wurde qualitativ durch Kultivierung auf speziellen Nährböden (CHROMagar der Firma Diagnostica GmbH aus Reinfeld, Deutschland), die jeweils selektiv für MRSA beziehungsweise ESBL-E waren, erbracht. Es wurde bei potenziellen MRSA-Kolonien mithilfe eines Koagulase Tests und der „Matrix-assisted laser desorption time-of-flight“-Massenspektrometrie (MALDI-TOF MS) die Spezies *S. aureus* bestätigt. Ein Resistenznachweis wurde durch Testung der Empfindlichkeit des präsenten Bakteriums für Antibiotika (Vitek-2 unter Verwendung von AST 632, wobei AST für „antimicrobial susceptibility testing“ steht) erbracht. Außerdem wurde eine spa-Typisierung durchgeführt, um den vorliegenden MRSA-Stamm näher zu bestimmen.

Die Ergebnisse zeigten, dass in allen Umwelt-Proben (Staub, Luft, Wasser, Gülle, Futter), die vor dem Prozess der Dekontaminierung genommen wurden, MRSA nachweisbar waren (Schmithausen *et al.*, 2015).

Die ersten Stichproben nach der Repopulation fielen negativ aus, ebenso Staubproben aus dem Herkunftsbetrieb der zugekauften Sauen und Jungsauen, die von einem externen Labor analysiert wurden. Alles deutete darauf hin, dass man den Betrieb durch eine Herde mit

negativem MRSA-Status belegen würde. Jedoch zeigten erneute Beprobungen des Betriebs schon zwei Monate nach der Wiederbelegung, dass eine Besiedlung der Schweine mit MRSA nachweisbar war bzw. zunahm. Nach 12 Monaten betrug die Prävalenz von MRSA im Betrieb 31,6%. Jedoch ist anzumerken, dass die Typisierung der ermittelten MRSA Stämme ergab, dass es sich um einen anderen *spa*-Typen handelte als vor der Dekontamination des Betriebs. Während die Untersuchungen vor dem Eradikationsprogramm die *spa*-Typen t011 und t2011 identifizierten, ergaben die Untersuchungen nach der Repopulation des Betriebs das Vorliegen eines anderen *spa*-Typs, dem *spa*-Typ t034. Auch bei den Mitarbeitern, bei denen in der früheren Monitoring Phase eine nasale Besiedlung mit MRSA nachgewiesen wurde, wurde nach der Durchführung des Programms im weiterführenden Monitoring nach zwei Monaten ein anderer *spa*-Typ identifiziert als zuvor. Es handelte sich auch hier um den *spa*-Typ t034, wohingegen zuvor wie bei den Umweltproben und den Proben der Schweine die *spa*-Typen t011 und t2011 nachgewiesen wurden. Die Ursache für den Nachweis des neuen *spa*-Typen bleibt laut Schmithausen et al. unklar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Neueintrag von MRSA des *spa*-Typs t034 durch ein zugekauftes Schwein ereignet hat, jedoch ist auch eine Mutation nicht ganz ausgeschlossen. Hierbei ist zu erwähnen, dass das *spa*-Element durch eine einzelne Mutation stark verändert werden kann. Zwischen den *spa*-Typen t011 und t2011 liegt ein einziger Schritt, zwischen t011 und t034 ebenfalls. Lediglich von *spa*-Typ t2011 zu *spa*-Typ t034 ist eine zweistufige Mutation erforderlich, um dieses Genelement zu wandeln (Schmithausen et al., 2015). Da der kurz vor der Dekontamination nachgewiesene *spa*-Typ der *spa*-Typ t2011 war, halten Schmithausen et al. es für unwahrscheinlich, dass eine solche doppelte Mutation für die Etablierung des neuen *spa*-Typen verantwortlich war.

Solange der dekontaminierte Stall unbelegt war, waren alle Stalleinheiten frei von MRSA, woraus Schmithausen et al. schließen, dass die Desinfektionsmaßnahmen in Anbetracht der Tatsache, dass MRSA viele Monate im Staub erhalten bleiben können (Friese *et al.*, 2012), durchaus effektiv gewesen sein müssen. Zwar sei die Eradikation von MRSA aus einem Betrieb kostenintensiv, aber laut Schmithausen et al. durchaus möglich und bringe viele Vorteile. Jedoch müsse man durch intensives Screening vor Zukauf und der Eingliederung von zugekauften Tieren unbedingt einen Neueintrag des Erregers in den Betrieb verhindern (Schmithausen *et al.*, 2015).

Eine spätere Studie von (Kobusch *et al.*, 2020) setzt sich mit der Effektivität von routinemäßiger Reinigung und Desinfektion im laufenden Betrieb auseinander. Es wurden auch hier Proben aus der Umwelt (Oberflächen, Luftproben und Wasserproben) und zudem

nasale Tupferproben von den Tieren entnommen. Im Gegensatz zu der Studie von Schmithausen et al. wurden keine Mitarbeiter des Betriebs beprobt. Die Studie wurde in Form einer Blindstudie umgesetzt, was in diesem Fall bedeutet, dass die Proben gesammelt wurden ohne das Wissen jener Mitarbeiter, die die Reinigung und Desinfektion am beprobten Betrieb durchführten (Kobusch *et al.*, 2020).

Kobusch et al. wählten einen Betrieb, der schon bei früheren Studien erfolgreiche Ergebnisse bei Reinigung und Desinfektion gezeigt hatte. Beprobt wurde in einer ersten Phase der Studie ein leerer Stall immer an denselben Stellen jeweils vor und nach Reinigung und Desinfektion der Stalleinheit. Außerdem wurden in einer zweiten Phase wiederum Proben aus der Umwelt und zudem nasale Tupferproben von den neu aufgestellten Absatzferkeln zu drei Zeitpunkten innerhalb der Aufzuchtphase entnommen. Die Beprobung der Umwelt fand dabei jeweils parallel zur Beprobung der Tiere statt, nämlich unmittelbar nach Aufstallung der Ferkel und jeweils in der ersten und der siebten Woche nach Aufstallung der Tiere.

Bei der Probennahme aus der Umwelt wurden die Orte der Probennahme dokumentiert und in zwei Kategorien, leicht oder schwer zu reinigende Flächen, eingeordnet. Zudem wurden die Orte der Probennahme danach eingeteilt, ob sie in Reichweite der Tiere lagen oder nicht (Kobusch *et al.*, 2020). Sowohl vor der Reinigung und Desinfektion als auch danach gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den vermeintlich schwerer zu reinigenden Flächen im Gegensatz zu den Flächen, die man als leicht zu reinigen eingeordnet hatte. Einen Unterschied gab es aber zwischen den Probenentnahmestellen innerhalb und außerhalb der Reichweite der Tiere: Es wurden mit einer Differenz von 13,9 % mehr Proben positiv auf MRSA getestet, deren Probenentnahmeort innerhalb der Reichweite der Tiere lag, im Gegensatz zu Proben, die außerhalb dieser Reichweite entnommen wurden.

Die Durchführung der Reinigung verlief unter Standardbedingungen nach einem festgelegten Protokoll und routinemäßig. In dem hier beprobten Betrieb wurde zunächst manuell und nach einer Einweich-Phase des Restschmutzes durch Wasser mit einem Hochdruckreiniger vorgereinigt. Anschließend fand die eigentliche Reinigungsphase mit einem Schaumreiniger und anschließend erneuter Hochdruckreinigung statt. Nach einer Trocknungszeit von 18 Stunden wurde das Desinfektionsmittel (eine Mischung aus Wasserstoffperoxid und Peroxyessigsäure nach vorgegebener Konzentration) bis zu einer Höhe von zwei Metern auf alle Oberflächen im Stall aufgetragen.

Durch die Reinigung und Desinfektion konnte in Phase 1 die Prävalenz von 73,9 % (an einfach zu reinigenden Flächen) bzw. 70 % (an schwer zu reinigenden Flächen) auf 3,3 % bzw. 2,1 % gesenkt werden. Anhand der unterschiedlichen Prävalenz vor bzw. nach Reinigung und Desinfektion konnten bei den beprobten Flächen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der verschiedenen Oberflächenmaterialien ausgemacht werden (Kobusch *et al.*, 2020).

In Phase 2 wurden die Ferkel am Tag des Absetzens in den dekontaminierten Stall verbracht, einen Tag nach Abschluss der Desinfektion.

Die zur Aufzucht aufgestellten Absatzferkel waren zum Zeitpunkt der Aufstallung zu 71,7 % MRSA-positiv. Nach der ersten Woche wurden alle nasalen Tupfer der Ferkel positiv auf MRSA getestet, auch nach der siebten Woche waren weiterhin 100 % der Proben von Ferkeln positiv.

Nach genauer Betrachtung der drei vorliegenden Studien scheinen die Ergebnisse uneinheitlich. Es ist zu diskutieren, dass Merialdi *et al.* mit ihrer Studie nicht darauf abzielten MRSA aus dem Betrieb zu eliminieren, sondern lediglich ein besseres Verständnis für den Zusammenhang zwischen kontaminierter Umwelt und Produktionszyklus in der Schweinehaltung erlangen wollten (Merialdi *et al.*, 2013). Daher ist diese Studie nur begrenzt mit denen von Schmithausen *et al.* und Kobusch *et al.* zu vergleichen. Dass Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen nicht ausreichen würden, um MRSA zu eliminieren, bleibt eine bloße Vermutung und war nicht der eigentliche Gegenstand der Studie von Merialdi *et al.* Man kann daher zu der Erkenntnis kommen, dass trotz der weniger optimistischen Schlussfolgerungen von Merialdi *et al.* (2013), die Prävalenz von MRSA in der Umwelt durch Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen in neueren Studien (Schmithausen *et al.*, 2015; Kobusch *et al.*, 2020) zumindest kurzfristig sehr deutlich reduziert werden konnten.

3.1.2 Effekt von Leerstehzeit

Viele Tierseuchenbekämpfungsprogramme beinhalten neben der Keulung der betroffenen Tierbestände und der anschließenden Dekontamination des Betriebs, die Anberaumung einer Leerstehzeit des betreffenden Stalls. In diesem Zeitraum sollen keine neuen Tiere in den dekontaminierten Stall einziehen. Leerstehzeiten werden in vielen Tierhaltungsbetrieben auch ohne Vorliegen einer Tierseuchenproblematik genutzt, um Infektionsketten zu unterbrechen,

beispielsweise in den klassischen Rein-Raus-Verfahren der Schweinehaltung, aber auch in der Geflügelhaltung spielt dieses Verfahren eine Rolle.

Die folgende Studie von Luyckx et al. (2016) beschäftigt sich mit dem Effekt einer Verlängerung von Leerstehzeiten auf den Infektionsdruck in Ferkelaufzuchtbuchten. Neben MRSA waren in dem beprobten Betrieb auch *Escherichia coli*, Coliforme Fäkalkeime und *Enterococcus spp.* nachweisbar und Gegenstand der Studie. Im Nachfolgenden wird diese Studie mit Fokus auf die MRSA-bezogenen Daten ausgewertet und diskutiert. Es wurden sechs identische Ferkelbuchten beprobt, in denen die Ferkel unmittelbar nach dem Absetzen sechs Wochen verbracht haben, bevor die Buchten geräumt wurden und die Probennahme für die Studie startete. Die Probenentnahme erfolgte jeweils zu fünf unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studiendauer, wobei zum Zeitpunkt Tag 0 die Probennahme vor der Reinigung und Desinfektion stattfand. Die weiteren Proben wurden jeweils an Tag 1, Tag 4, Tag 7 und Tag 10 nach der Reinigung und Desinfektion entnommen. Beprobte wurden fünf Lokalisationen: der Boden, jeweils die Betonwände und die Plastikwände der Bucht, die Nippeltränken und die Futtertröge.

Die meisten MRSA-positiven Proben waren bei den Proben vom Boden der Bucht zu verorten und auch in den Proben der Nippeltränken wurden etwas häufiger MRSA nachgewiesen als an den Wänden und dem Futtertrog. Insgesamt waren die Nippeltränken (mit 5,32 log CFU (Colony Forming Units; deutsch: Kolonie bildende Einheiten) / 625 cm²) am stärksten von Bakterien besiedelt, bezogen auf die Gesamtkeimzahl aerober Bakterien (total aerobic flora). Die Desinfektion der Buchten brachte eine Reduktion der Gesamtkeimzahl um durchschnittlich 1,2 log CFU pro Probenentnahme-Lokalisation von Tag 0 zu Tag 1.

Während an Tag 0 in 16% der Proben MRSA nachgewiesen werden konnten, waren es an Tag 1 7 %. An Tag 4 stieg der Anteil der MRSA positiven Proben auf 14 %, 13 % betrug der Anteil der MRSA positiven Proben an Tag 7. Am zehnten Tag der Leerstehzeit betrug der Anteil der MRSA positiven Proben 10 %. Ähnlich verhielt es sich bei den anderen Erregern. Im Schnitt war der Anteil positiver Proben am vierten Tag nach der Reinigung und Desinfektion am geringsten und stieg danach wieder an.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schließen, dass eine zehntägige Leerstehzeit in den beprobten Produktionsabschnitten keinen Effekt auf die Kontamination mit den in dieser Studie nachgewiesenen bakteriellen Krankheitserregern hatte. Die Autoren der Studie nehmen sogar an, dass der Keimdruck während der Leerstehzeit in anderen Betrieben

möglicherweise noch stärker gestiegen wäre, da der beprobte Betrieb bereits sehr gute Biosicherheitsmaßnahmen implementiert hat (Luyckx *et al.*, 2016).

3.1.3 Waschen der Sauen

Einer weiteren Reinigungs-Strategie neben der Reinigung und Desinfektion der Umgebung (vgl. Kapitel 3.1.1) haben sich die Autoren Pletinckx *et al.* (2013) sowie Verhegghe *et al.* (2013) angenommen. In beiden Studien geht es um das Waschen von Zuchtsauen als Maßnahme zur Reduktion der MRSA-Prävalenz in einem Schweinehaltungsbetrieb.

Im folgenden Abschnitt sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Feldversuche herausgearbeitet werden, die sich zu etwa gleichem Zeitpunkt mit einer ähnlichen Methodik auseinandergesetzt haben. Die Studien wurden beide im Jahr 2013 veröffentlicht, sind ähnlich angelegt und doch unterscheiden sich die Ergebnisse ebenso wie die Schlussfolgerungen, die von den Autoren formuliert wurden. Um den Vergleich zwischen beiden Studiendesigns zu erleichtern, wurde die Tabelle 1 zusammengestellt.

*Tabelle 1: Gegenüberstellung der Studiendesigns von Verhegghe *et al.* und Pletinckx *et al.**

Studie	Verhegghe <i>et al.</i> , 2013	Pletinckx <i>et al.</i> , 2013
Setting	4 Betriebe (A-D) in Belgien jeweils 10 Sauen beprobt Keine Kontrollgruppe	2 Betriebe (A und B) in Belgien Pro Betrieb 20 Sauen in jeweils 6 Sauengruppen beprobt - 3 Testgruppen, - 3 Kontrollgruppen Zusätzlich auch die Ferkel (40 pro Betrieb)
Aufbau der Studienbetriebe	„Farrow-to-finish“ Betriebe, Rein-Raus-Verfahren, Deckzentrum und Abferkelbuchten in getrennten Gebäuden	„Farrow-to-finish“ Betriebe, geschlossenes System, Rein-Raus-Verfahren, Deckzentrum und Abferkelbuchten in selbem Gebäude aber separiert von Aufzuchtferkeln und Mastschweinen
Durchführung	Stall: Abferkelbuchten mit Wasser unter Hochdruck gereinigt vor dem Waschen der Sauen <u>Farm A und B</u>	Stall: wurde vor Aufstallung gereinigt und desinfiziert (Test- & Kontroll-Gruppe) <u>Testgruppen:</u>

	Sauen in Deckzentrum kurz vor Umstallung gewaschen Probennahme innerhalb des Deckzentrum vor und nach Waschen <u>Farm C und D</u> Sauen in Abferkelbucht kurz nach Umstallung gewaschen Probennahme innerhalb der Abferkelbucht vor und nach Waschen	Sauen waschen + Hautdesinfektion über 6 Tage <u>Kontrollgruppe:</u> Betrieb A: keine Maßnahmen an den Sauen der Kontrollgruppe Betrieb B: Sauen der Kontrollgruppe wurden mit Wasser abgebraust
--	--	--

Zunächst fällt auf, dass die Studie von Pletinckx et al. wesentlich größer angelegt ist, bezogen auf das Probennahmeprotokoll. Verhegghe et al. dagegen haben weniger Proben pro Betrieb gewonnen, dafür aber mehr Betriebe beprobt. Das Waschen der Sauen erfolgte in der Studie von Verhegghe et al. in jedem beprobten Betrieb nach einer unterschiedlichen Methode, während Pletinckx et al. in beiden Betrieben die gleiche Methode und die gleichen Produkte angewendet haben. Die Methoden und verwendeten Produkte bei der Studie von Verhegghe et al. werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Methodik der Waschung der Sauen im Feldversuch (adaptiert) nach Verhegghe et al.

Farm A	Farm B	Farm C	Farm D
Abduschen 20-25°C Wasser	Abduschen mit 15°C Wasser	Abduschen 20-25°C Wasser	Abduschen mit 15°C Wasser
Reinigungsprodukt wurde manuell aufgetragen mittels einer Bürste (die für alle Sauen benutzt wurde)		Reinigungsprodukt wurde unter Hochdruck aufgetragen	
Kontaktzeit mit Produkt 5 Minuten		Kontaktzeit mit Produkt 15 Minuten	
Mr Clean® (Proctor & Gamble, Belgien) Glutaral, Methylisothiazolinone	Fatsolve® (Diversey, Australien) Natriumhydroxid + Natriumsilikat	Mr Clean® (Proctor and Gamble, Belgien) Glutaral, Methylisothiazolinone	Livestock shampoo® (MS Schippers, Belgien) Seife, Kokosöl

Abduschen 20-25°C Wasser	Abduschen mit 15°C Wasser	Abduschen 20-25°C Wasser	Abduschen mit 15°C Wasser
-----------------------------	---------------------------	-----------------------------	------------------------------

Pletinckx et al. haben in ihrer Studie bei beiden Betrieben eine sehr ähnliche Strategie angewandt. Zunächst wurden die Ställe vor Umstallung der Sauen aus dem Deckzentrum in die Abferkelbuchten ausgewaschen (Produkt: Kenosan® der Belgischen Firma CIDLines) und desinfiziert (Produkt Virocid®, ebenfalls von CIDLines). Die Sauen wurden ebenfalls gewaschen und anschließend desinfiziert. Das Shampoo (Kenopro®, CIDLines) auf einer Basis von Dodecyldimethylaminoxid, einem Betain und Benzalkoniumchlorid, wurde aufgesprüht und anschließend abgespült bevor das Desinfektionsmittel (Kenomint®, CIDLines) auf Chlorhexidin- und Isopropanol-Basis aufgetragen wurde. Bei der Anwendung von Kenomint® handelte es sich um einen Off-label Use.

Die Beprobung erfolgte bei Verhegghe et al. bei den Sauen jeweils vor und innerhalb von 30 Minuten nach dem Waschen. Wohingegen Pletinckx et al. neben den Tieren auch die Umwelt beprobt haben und darüber hinaus die Tiere (Sauen, sowie Ferkel) zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studiendauer.

Der Probennahmeplan von Pletinckx et al. soll im Folgenden anhand einer Zeitleiste von Tag -13 bis Tag 60 der Studie, wobei Tag 1 die Geburt der Ferkel markiert, erläutert werden.

- Tag -13: Reinigung der Abferkelbuchten mit Kenosan®.
- Tag -8: Desinfektion der Abferkelbuchten mit Virocid®.
- Tag -6: Probennahme im Deckzentrum (in jeder der sechs Sauengruppen 20 Sauen, insgesamt 120 Sauen pro Betrieb)
- Tag -6*: Neun Umweltproben aus den dekontaminierten Abferkelbuchten vor der Aufstallung der Schweine.
Dann Probennahme von Sauen in der Abferkelbucht, nachdem Sauen der Testgruppe in Deckzentrum gewaschen und in der Abferkelbucht schließlich desinfiziert wurden.
- Ab Tag -5: jeweils in den Testgruppen jeden Tag (bis Tag -1) erneute Desinfektion mit Kenomint®.
- Tag 0: Stopp der Desinfektion
- Tag 1: Geburt der Ferkel

- Tag 5: Neun Umweltproben (selbe Probennahmestellen und Methoden vgl. zu Tag - 6*). Probennahme pro Sauengruppe (sowohl Test- als auch Kontrollgruppe) 20 Sauen und insgesamt 40 ihrer Ferkel.
- Tag 20: Reinigung der Ferkelaufzucht-Einheit mit Kenosan®.
(Wahrscheinlich nur Betrieb B, wird nicht deutlich aus dem Artikel)
- Tag 25: Desinfektion der Ferkelaufzucht-Einheit mit Virocid®.
(Wahrscheinlich nur Betrieb B, wird nicht deutlich aus dem Artikel)
- Tag 21: Probennahme in Abferkelbuchten:
Beprobung von 20 Sauen und 40 ihrer Ferkel pro Sauengruppe in Betrieb A (kurz vor Absetzen) dann Absetzen der Ferkel
Zusätzlich neun weitere Umweltproben in Betrieb A.
- Tag 28: Probennahme in Abferkelbuchten:
Beprobung von 20 Sauen und 40 ihrer Ferkel pro Sauengruppe in Betrieb B (kurz vor Absetzen) dann Absetzen der Ferkel
Zusätzlich neun weitere Umweltproben in Betrieb B.
- Tag 38: Probennahme in Ferkelaufzucht-Einheit:
Jeweils 40 Ferkel und erneut neun Umweltproben.
- Tag 60: Probennahme analog zu Tag 38.

Die Umweltproben bestanden aus Abstrichen von Boden und Wänden, die mit einem mit Nährmedium (s.u.) angefeuchteten Schwamm abgenommen wurden, und aus Luftproben. Letztere wurden durch das „Spin air basic“- System (Firma IUL Instruments, Barcelona, Spanien) aufgefangen. Dabei wurde ein ChromID MRSA Medium auf der rotierenden Fläche des Gerätes installiert, 100 Liter Luft angesaugt und auf diese Weise auf das Medium aufgetragen.

In den Probennahmeverfahren bestehen einige grundlegende Unterschiede zwischen den Studien von Pletinckx et al. und Verhegghe et al. Es wurden in beiden Studien von den Sauen jeweils Proben von der Haut und von den Nares abgenommen. Während Pletinckx et al. beide Proben in Form eines Abstriches unter Verwendung steriler Tupfer gewonnen haben, haben Verhegghe et al. die Hautproben mit einem Schwamm abgenommen. Unterschiedlich ist auch die Stelle der Probennahme auf der Haut. Pletinckx et al. haben in einer ihrer früheren Studien aus 2012 herausgefunden, dass Tupferproben von der Haut hinter den Ohren die höchste relative Sensitivität zum Nachweis von MRSA aufwiesen, daher wurde diese Stelle auch in der

hier beschriebenen Studie beprobt. Verhegghe et al. allerdings beprobten ein festgelegtes Areal auf dem Rücken, indem sie den Schwamm in einem Rahmen hin- und her bewegten und anschließend in einen sterilen Beutel mit Nährmedium verbrachten.

Das Nährmedium, ein mit NaCl supplementiertes Mueller-Hinton Medium, wurde in beiden Studien zur Aufbewahrung der Proben und zur Anreicherung genutzt (Pletinckx *et al.*, 2013; Verhegghe *et al.*, 2013). Die weitere Untersuchung der Proben verlief ebenfalls ähnlich in den beiden Studien. Alle Proben wurden sowohl von Verhegghe et al. wie auch von Pletinckx zunächst auf einen selektiven ChromID MRSA Agar aufgetragen (Tupfer wurden direkt ausgestrichen, bei den Schwammproben wurde eine Verdünnungsreihe aus dem Nährmedium im Aufbewahrungsbeutel hergestellt und anschließend auf den Agar aufgebracht, die unmittelbar auf einem ChromID MRSA Agar gewonnenen Luftproben von Pletinckx et al. wurden ohne weiteren Schritt inkubiert). Durch Subkultivierung verdächtiger Kolonien haben die Autoren der beiden Studien das Probenmaterial für die nähere Bestimmung des MRSA-Status der Probe mittels Multiplex-PCR gewonnen. Die Subkultivierung erfolgte in der Studie von Verhegghe et al. erneut auf einem ChromID MRSA Agar, Pletinckx et al. dagegen nutzten für die Subkultivierung einen TSA Agar (Tryptic Soy Agar).

Pletinckx et al. haben durch die Multiplex PCR zunächst das *mecA*-Gen und das *nuc*-Gen nachgewiesen, um die Proben als MRSA-positiv zu identifizieren und zusätzlich nach der 2010 entwickelten Methode von Stegger et al. auch das Vorliegen des *sau1-hsdS1*-Genelements geprüft, welches als Nachweis für das Vorliegen des LA-MRSA Stammes CC398 dient (Stegger *et al.*, 2011). In dieser Studie hat die Detektion von *sau1-hsdS1* ergeben, dass alle MRSA-positiven Proben dem LA-MRSA CC398 zuzuordnen sind.

Neben einer Multiplex-PCR haben Verhegghe et al. ein *spa*-Typing durchgeführt, um die vorliegenden MRSA Stämme näher zu identifizieren und schließlich durch eine PFGE auch jeweils den Pulsotyp des vorliegenden MRSA Isolats bestimmt. Auch hier dominierte der LA-MRSA CC398 (Verhegghe *et al.*, 2013).

Die Ergebnisse der beiden Studien weisen deutliche Unterschiede auf. Pletinckx et al. beobachteten eine starke Reduktion der MRSA-Prävalenz um durchschnittlich (Betrieb A und B) 60 % in den Testgruppen zwischen den Zeitpunkten vor (Tag -6, Prävalenz von 64 % in Testgruppe) und nach dem Waschen (Tag -6*, vgl. Zeitleiste oben, Prävalenz von 4 %). Bei einer erneuten Probennahme an Tag 5 war der Unterschied zwischen Test- und

Kontrollgruppe immer noch signifikant bei einer Differenz von 66 % (Prävalenz in Kontrollgruppe 95 %, in Testgruppe 29 %). Auch bei den nasalen Tupferproben war ein deutlicher Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe feststellbar. An Tag 21 (Betrieb B) bzw. Tag 28 (Betrieb A) kurz vor Absetzen der Ferkel war der Unterschied zwischen der Prävalenz der Sauen aus der Testgruppe zu den Sauen aus der Kontrollgruppe schließlich nicht mehr signifikant. In Bezug auf die beprobten Ferkel ist auffällig, dass auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen Ferkeln von den Sauen der Testgruppe (Prävalenz von 58 %) zu den Ferkeln aus der Kontrollgruppe (Prävalenz von 84 %) bestand. Bei Absetzen der Ferkel besteht dieser signifikante Unterschied jedoch nicht mehr. Es ist außerdem anzumerken, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem MRSA-Status einer Sau und dem ihrer Ferkel zu erkennen war. Die Chance, dass ein Ferkel MRSA positiv getestet wurde, lag bei 94 %, wenn die zugehörige Sau ebenfalls MRSA positiv war, im Vergleich zu 52 % wenn die Muttersau negativ war (Pletinckx *et al.*, 2013). Es lässt sich insgesamt schließen, dass die hier herbeigeführte Reduktion der Prävalenz von MRSA in den beprobten Schweinen durch das Waschen und Desinfizieren zwar nur einen temporären, dafür aber deutlichen Effekt darstellte.

Verhegghe *et al.* konnten dem gegenüber keinen Effekt auf die MRSA-Prävalenz in Ihrer Studie feststellen. Die Ergebnisse ihrer Studie waren sehr unterschiedlich in den vier beprobten Betrieben. Während auf Betrieb A die meisten Sauen (8 von 12) durchgehend negativ waren, waren auf Betrieb B nach dem Waschen der Sauen sogar die Hälfte der Sauen nach dem Waschen positiv, obwohl sie vorher negativ waren. Bei Betrieb C und D waren die meisten Proben sowohl vor- als auch nach dem Waschen positiv (Verhegghe *et al.*, 2013). Lediglich sechs der beprobten und ursprünglich MRSA-positiven Sauen (entspricht 13 %) waren nach dem Waschen negativ. Zusätzlich ist aus den Ergebnissen von Verhegghe *et al.* aus dem Jahr 2013 abzulesen, dass der MRSA Status in den Hautabstrichen sich eher von dem Waschen beeinflussen ließ, als der MRSA Status in den nasalen Tupferproben, jedoch insgesamt durch das Waschen der Sauen kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von MRSA in den Betrieben auszumachen war. Es konnte in keinem der Betriebe eine Reduktion der Prävalenz herbeigeführt werden, sie ist sogar im Durchschnitt leicht gestiegen trotz der Maßnahme. Die meisten Proben ließen sich wie bereits erwähnt, auch in dieser Studie dem LA-MRSA CC398 zuordnen. Zu erwähnen ist, dass bei der Hälfte der dauerhaft (trotz Waschen) positiven Sauen der dominierende MRSA Stamm (beziehungsweise Pulsotyp) sich nach dem Waschen geändert hat, während bei der anderen Hälfte der Sauen derselbe

dominierende MRSA Stamm erhalten blieb (Verhegghe *et al.*, 2013). Verhegghe *et al.* führen dies darauf zurück, dass die betreffenden Sauen mehrere Stämme getragen haben könnten und durch die bestehende Dominanz eines bestimmten Stammes zunächst nur dieser nachgewiesen wurde.

Während Pletinckx *et al.* (2013) also davon ausgehen, dass gemäß Ihren Studien-Ergebnissen das Waschen von Sauen eine signifikante, wenn auch nur kurzfristige Änderung des MRSA Status im Betrieb herbeiführen kann, kommen Verhegghe *et al.* (2013) durch ihre Ergebnisse zu der Schlussfolgerung, dass das Waschen der Sauen keinen Effekt auf die Prävalenz von MRSA in Schweinebetrieben hat. Dieser Widerspruch wird in Kapitel 4 näher diskutiert.

3.1.4 Bakteriophagen

Aufgrund der weit verbreiteten Resistenzen von *Staphylococcus aureus* gibt es einen dringenden Bedarf an Medikamenten, die wirksam gegen Staphylokokken sind, jedoch auf einem komplett anderen Mechanismus als dem der meisten Antibiotika beruhen (Lehman *et al.*, 2019). Bakteriophagen (Phagen) werden als Alternative zu Antibiotika bereits seit einem Jahrhundert therapeutisch genutzt und gewinnen nun in der Humanmedizin erneut an Bedeutung (Petrovic Fabijan *et al.*, 2020). Petrovic Fabijan *et al.* bezeichnen Bakteriophagen als die natürlichen, viralen „Fressfeinde“ der Bakterien, da sie die Bakterien als Wirtszelle nutzen und dadurch zerstören.

Im folgenden Abschnitt werden zwei Artikel beschrieben, die sich das Prinzip der Bakteriophagen in der Bekämpfung von MRSA in Schweinebeständen zu eigen machen.

Eine der beiden Studien stammt aus dem Jahr 2016 in welcher die Bakteriophagen in Form eines Gels intranasal bei Ferkeln verabreicht wurden (Verstappen *et al.*, 2016). Der zweite Ansatz stammt von der Arbeitsgruppe um Honegger *et al.* (2020), die Bakteriophagen über das Futter verabreichten und als Lösung („Phagencocktail“) auf die Haut von Sauen und Ferkeln sprühten.

Verstappen *et al.* haben Ihre Studie auf drei verschiedene Versuchsprinzipien aufgebaut: Einerseits wurde der *in vitro* Effekt des Phagen-Produkts ermittelt, andererseits hat man das Produkt *in vivo* im Schweinemodell erprobt und außerdem auch *ex vivo* unter Verwendung von Gewebe der nasalen Schleimhaut von Schweinen. Das verwendete Produkt, ein für die

Humanmedizin zugelassenes Präparat in Gel-Form der Firma Novolytics Ltd. (Großbritannien), enthält die Podovirus-Phage P68 und die Myovirus-Phage K*710.

Kurzgefasst hat das Bakteriophagen-Gel in dem in vitro Versuch insofern „gut“ abgeschnitten, als dass es das Bakterienwachstum deutlich reduzieren konnte. Auf Grundlage dieser Erkenntnis ist man zu dem in vivo Tierversuch übergegangen und hat das Gel bei Ferkeln intranasal verabreicht. Die ausgewählten Ferkel waren alle per *Sectio caesarea* entwickelte „Hybrid“-Ferkel, denen Kolostrum entzogen wurde (sog. „CD/CD“ (caesarian derived colostrum deprived) Ferkel) und stammten aus zwei unterschiedlichen Muttersauen (Verstappen *et al.*, 2016). Diese Ferkel waren ursprünglich MRSA-negativ (kein Nachweis von MRSA an Lebenstag fünf) und wurden an ihrem sechsten Lebenstag nasal durch Applikation einer Bakterien-Suspension experimentell mit MRSA kolonisiert. Die nasale Kolonisation der Ferkel wurde über mehrere Tage überwacht (regelmäßige Probennahme) bis die Hälfte der 16 Ferkel (Testgruppen, Gruppe A und B) schließlich an Tag 12 zum ersten Mal mit dem Bakteriophagen-Gel behandelt wurden, während die andere Hälfte (Kontrollgruppen, Gruppe C und D) ein Placebo verabreicht bekam. Die Behandlung wurde täglich für 5 Tage fortgesetzt. Um die Kolonisation mit MRSA zu überwachen, wurden vor jeder Anwendung nasale Tupferproben abgenommen. Das Monitoring wurde für eine Woche nach Ende der Behandlung mit dem Gel fortgeführt. An Tag 19 wurde außerdem die Anwesenheit von Bakteriophagen in der Testgruppe analysiert. Ab Tag 22 wurde den Ferkeln aus den Gruppen A (Testgruppe, mit Bakteriophagen behandelt) und C (Kontrollgruppe, mit Placebo behandelt) ein Antibiotikum (Mupirocin, Produktname Bactroban®) verabreicht, um zu zeigen, dass eine Reduktion der Kolonisation herbeigeführt werden kann. Die Ergebnisse dieses in vivo Experiments zeigen, dass die Behandlung der Ferkel mit dem Phagen-Gel weder während noch nach Ende der Behandlung einen signifikanten Effekt auf die nasale Kolonisation der Ferkel mit MRSA hatte. Durch die Applikation des Antibiotikums dagegen konnte eine deutliche Reduktion der MRSA Prävalenz herbeigeführt werden (von insgesamt 32 Proben, die nach der Behandlung mit Mupirocin in Gruppe A und C entnommen wurden, wurden 3 Proben positiv auf MRSA getestet). Die Ergebnisse im ex vivo Experiment gleichen dem des in vivo Experiments. Hier wurde zunächst eine MRSA Kultur auf einem Gewebestück aus der nasalen Schleimhaut angezüchtet, um dem dadurch angezüchteten Keimrasen dann jeweils entweder Bakteriophagen, das Placebo oder Mupirocin zuzufügen. Eine vierte Charge wurde gänzlich unbehandelt inkubiert. Auch hier hat lediglich die Beigabe von Mupirocin einen Effekt gezeigt.

Honegger et al. berichten 2020 von vorangegangenen Studien, in denen der positive Effekt von Bakteriophagen in der Therapie verschiedener bakterieller Erkrankungen bei unterschiedlichen Tierarten – wie auch bei Schweinen – bereits erprobt werden konnte, (Williams Smith et al., 1987; Huff et al., 2005; Wall et al., 2010; Kim et al., 2014). Ziel von Honegger et al. war es in diesem Feldversuch zu testen, ob eine komplette Dekolonisierung von MRSA-positiven Mastferkeln durch den Einsatz von Bakteriophagen erreicht werden kann. Dazu nutzten Honegger et al. Bakteriophagen jeweils aus den Familien der Myoviridae und der Podoviridae – ähnlich zu dem Phagenscocktail, den Verstappen et al. 2016 bereits einsetzten. Der hier genutzte Phagenscocktail wurde zunächst *in vitro* erprobt und zeigte eine 100 %-ige Abdeckung der Phagen gegenüber den verschiedenen MRSA-Isolaten aus dem Versuchsbetrieb, die zuvor isoliert wurden. Die Ermittlung des MRSA-Status der Sauen aus dem Versuchsbetrieb erfolgte Honegger et al. zufolge durch Abnahme von Tupferproben aus Nasen-, Rektal- und Vaginalschleimhaut, sowie der Zitzenhaut. Auch die Umgebung (Buchtenwand, Kotplatte, Futtertrog und Ferkelnest) wurden von Honegger et al. beprobt.

Insgesamt wurde der Versuch in drei Abschnitten durchgeführt. Bei der ersten Sauen- und Ferkelgruppe (Umtrieb 1) wurden 14 Sauen und deren Saug- sowie Absetzferkel mit Bakteriophagen behandelt. In den weiteren Durchläufen der Studie wurden nur noch die Ferkel (insgesamt 96) beprobt (Umtrieb 2 und 3).

Als Versuchsgruppe in Umtrieb 1 wurden 14 Sauen ausgewählt (sieben MRSA-positiv und sieben MRSA-negativ) und getrennt in Buchten aufgestellt. Den MRSA-positiven Sauen wurde über einen Zeitraum von 42 Tagen (ab zwei Wochen vor der Geburt bis Absetzen der Ferkel an Tag 28) einmal täglich (zur Morgenfütterung) der Phagenscocktail über das Futter verabreicht. Eine Woche vor der Geburt wurden alle 14 Sauen mit Hochdruckreiniger gewaschen, die sieben MRSA-positiven Sauen wurden außerdem mit einer Bakteriophagenlösung besprüht und zusätzlich wurden auch Maul, Nase und Vagina mit dieser Lösung ausgespült. MRSA positive Sauen und deren Ferkel wurden im Verlauf der Säugezeit zweimal wöchentlich (jeweils nach der Probennahme) erneut mit der Bakteriophagenlösung eingesprüht. Auch dem *ad libitum* zur Verfügung gestellten Ferkelstarter-Futter wurde die Bakteriophagenlösung (stark verdünnt) zugesetzt. Dieselben Ferkel wurden darüber hinaus nach dem Absetzen weiter mit Bakteriophagen-haltigem Futter gefüttert und mit dem Phagenscocktail wöchentlich besprüht.

In den Ergebnissen aus dem ersten Umtrieb zeigte sich schließlich, dass drei der sieben negativen Sauen ihren negativen MRSA Status behielten, während die anderen vier schließlich MRSA positiv wurden. In der Gruppe der MRSA-positiven Sauen hat sich der MRSA Status der einzelnen Sauen ständig verändert, bis im Verlauf der Säugezeit schließlich eine Sau anhand aller Tupferproben als negativ eingestuft wurde. Von sechs der 14 Versuchssauen (je drei MRSA-positiv und -negativ) wurden die Ferkel bis zum Ende des Versuchs durchgehend auf ihren MRSA Status hin untersucht. Von den drei MRSA-positiven Sauen stammten 33 MRSA-positive und drei MRSA-negative Ferkel, während von den 37 Ferkeln von den drei MRSA-negativen Sauen bereits wenige Tage nach der Geburt 23 positiv auf MRSA getestet wurden. Da der Kolonisierungsstatus der Ferkel sich in Umtrieb 1 mehrfach änderte und sich keinerlei Dekolonisierung der Ferkel aus den Ergebnissen ablesen ließ, wurde der Bakteriophagencocktail zunächst anders gepuffert, bevor der Versuch in Umtrieb 2 und 3 fortgesetzt wurde (Honegger et al., 2020). Die Autoren führen den mangelnden Erfolg dieses ersten Durchgangs auf eine unzureichende Stabilität des Bakteriophagencocktails zurück.

Die 96 Absetzferkel (26 positiv, 70 negativ) aus dem Umtrieb 2 und 3 wurden jeweils in einem dekontaminierten Stall getrennt nach positiv und negativ so aufgestellt, dass kein direkter Kontakt zwischen Gruppen mit unterschiedlichem MRSA-Status möglich war. Vor der Aufstallung und wöchentlich bis zum Verkauf der Ferkel wurde die Umgebung (Kotplatte, Boden, Liegenest, Wände, Decken, Lüftung, Futtertrog und Tränkestellen) beprobt und auf MRSA untersucht. Unterdessen wurde den MRSA-positiven Ferkeln der Bakteriophagencocktail einerseits mittels Dosatron® (über das Trinkwasser) oral verabreicht, andererseits wurde er in der Umgebung durch eine Vernebelungsanlage („Zeljet Trolley“) verteilt. Auch die Ferkel wurden wöchentlich beprobt.

In Umtrieb 2 und 3 ergaben sich zwei komplett unterschiedliche Szenarien. Während in Umtrieb 2 eine Woche vor dem Absetzen von den 56 Ferkeln aus rein MRSA-positiven Sauen, weniger als die Hälfte (25) mit MRSA kolonisiert waren, waren am Ende des Versuchs alle bis auf eines dieser 56 Ferkel MRSA-positiv. Beim dritten Umtrieb dagegen war nur eines der 40 Ferkel mit MRSA kolonisiert und auch dieses war am Ende des Versuchs schließlich MRSA-negativ.

In Bezug auf die Proben aus der Umgebung, wurden in Umtrieb 2 die beprobten Stellen am Ende des Versuchs alle positiv, während im dritten Umtrieb alle Proben (bis auf einen

einzelnen Probennahmezeitpunkt von der Tränke) durchgehend negativ blieben. Dieses Ergebnis stimmte Honegger et al. kritisch. Sie bemessen den Ergebnissen aus dem dritten Umtrieb daher eine untergeordnete Bedeutung in Bezug auf die Wirksamkeit der hier praktizierten Anwendung des Bakteriophagencocktails, da bereits zu Beginn dieses Versuchsabschnitts lediglich eines der 40 Ferkel positiv war. Die Autoren vermuten hinter diesem Ergebnis stattdessen eher einen gewissen zeitlichen Faktor, nämlich die Kumulation in der Wirkung der in der Umgebung befindlichen Bakteriophagen, die sich aufgrund der fehlenden Desinfektion der Stallungen, stark vermehrt haben könnten. Sie könnten laut Honegger et al. durch verschiedene Vektoren in andere Einheiten der Stallungen verschleppt worden sein und zeitverzögert den Infektionsdruck gesenkt haben. Auffallend ist in den Ergebnissen, dass beim PCR-Nachweis der Bakteriophagen aus den Umgebungstupfern die Anwesenheit der Bakteriophage STA1 (Myoviridae) nicht festgestellt werden konnte, während der Bakteriophagentyp EB1 (Podoviridae) immer nachweisbar war. Honegger et al. begründen diese Auffälligkeit darin, dass EB1 eine höhere Tenazität aufweist als STA1. Ob die Phagen zum Zeitpunkt der Probennahme noch infektiös waren, kann durch eine PCR nicht nachgewiesen werden (Honegger et al., 2020).

Die Ergebnisse der Studien von Verstappen et al. 2016 und Honegger et al. 2020 weisen nicht darauf hin, dass sich durch die Anwendung von Bakteriophagen eine Eradikation von MRSA aus einem Schweinebestand herbeiführen lässt.

3.1.5 Elektrochemisch aktivierte Lösungen

Der Einsatz von Vernebelungsanlagen, wie sie auch bei Honegger et al. (2020) zum Einsatz kamen, ist kein neuer Ansatz unter den Bekämpfungsstrategien gegen MRSA. Ein Jahr zuvor haben die Autoren Tenzin et al. (2019) schon eine ähnliche Methode, allerdings unter Anwendung einer elektrochemisch aktivierten Lösung (ECAS; electrochemically activated solution), und mit Fokus auf einen anderen Keim (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) durchgeführt. Tenzin et al. stützen sich bei der Formulierung der Hypothese ihrer Arbeit im Jahr 2019 auf einige Studien, in denen ECAS bereits erfolgreich zur Desinfektion in verschiedenen medizinischen (Ohno et al., 2000; Ichahara et al., 2004) und lebensmitteltechnologischen (Koide et al., 2009; Rahman et al., 2010; Hao et al., 2011) Bereichen angewendet wurde.

Tenzin et al. machen es sich zum Ziel, eine neue adaptierte Lösung (ECAS4) auf ihre Eignung als Desinfektionsmittel gegen verschiedene mit Schweinen assoziierte Keime zu prüfen. Dabei thematisiert die Studie zwar hauptsächlich die wichtige Rolle von *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) im Kontext von Atemwegserkrankungen bei Schweinen (Tenzin et al., 2019), jedoch wird der Effekt der Anwendung von ECAS in vitro auch an verschiedenen MRSA-Isolaten (inkl. LA-MRSA des Typ ST398) erprobt.

In einem ersten Teil dieser Studie wurde der in vitro Versuch durchgeführt. Dazu haben Tenzin et al. verschiedene Isolate von APP und MRSA kultiviert und anschließend Kolonien abgenommen, um sie in einer Pufferlösung zu suspendieren. Nach einer modifizierten Methode des international anerkannten „Clinical and Laboratory Standards Institute“ (CLSI, 1999) wurde ein „Kill-time-Assay“ (Time-Kill Kinetics Assay, Methode zur Bestimmung antimikrobieller Wirksamkeit verschiedener Reagenzien) erstellt, welches die Möglichkeit bietet, den Abtötungseffekt der ECAS4-Lösung graphisch darzustellen. Als Referenz wurde das Antibiotikum Ampicillin verwendet. Tenzin et al. nutzten eine Mikrotiterplatte, in der sie neben den Kontroll-Wells und Referenz-Wells mit Ampicillin, die ECAS4 in verschiedenen Konzentrationen vorlegten. Anschließend wurde die Bakteriensuspension hinzugefügt. Im Fall von MRSA reichte eine geringe Konzentration der ECAS4 von 2,34 µg/mL (0,78% v/v; in Wasser verdünnt) aus, um innerhalb von 30 Sekunden die vorgelegten MRSA-Stämme abzutöten (Tenzin et al., 2019). Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass zu dem Time-Kill Kinetics Assay ein weiterer Laborversuch hinzu kam, in dem mittels quantitativer PCR (qPCR, Anwendungsform der RT-PCR) die Lebensfähigkeit (viability) von APP und *E. coli* bestimmt wurde. Da hier MRSA nicht Gegenstand des Versuchs waren, wird dieser Teil der Studie von Tenzin et al. (2019) nicht weiter thematisiert.

Nach den Laborversuchen starteten Tenzin et al. ihren Versuch in einem kommerziellen Schweinebetrieb. Der Schweinestall, der mit sieben Absetzferkel-Buchten ausgestattet war, wurde belüftet und klimatisiert. Es wurden zu Beginn des Versuchs Luftproben aus den leeren Buchten genommen unter Verwendung eines Zyklonabsauger-Systems (Coriolis® cyclonic air sampler, Bertin technologies, Frankreich). Anschließend wurde ein Raum mit ECAS4 vernebelt (Ultraschall-Raumbefeuchtungsanlage, Aqua Aircon M18K®, Shang-E International Resources Development Corporation, Taiwan) und ein weiterer ohne Vernebelung belassen. Es wurden in beiden Räumen erneut Proben (fünf Proben über fünf Stunden, Probenziehung automatisiert einmal stündlich) mit Hilfe des Zyklonabsauger-Systems entnommen. Proben wurden unmittelbar nach Probenziehung auf Eis gelagert und nach dem Experiment in das

Labor transportiert. Im Labor hat man einerseits eine qPCR analog zum in vitro Versuch durchgeführt (s.o.) und andererseits die Proben auf Plate-Count-Agar zur Bestimmung der Gesamtkeimbelastung inkubiert. Auch hier wurden MRSA nicht explizit detektiert. Dennoch ist der hier beschriebene Ansatz insofern bemerkenswert, als dass die Keimkonzentration (Gesamtkeimbelastung) in der Stallluft durch die Vernebelung der ECAS4 erheblich (um 99,998 %, nach Vernebelung der ECAS über fünf Stunden) gesenkt werden konnte (Tenzin et al., 2019). Da die Effektivität dieser Lösung gegen MRSA bereits in vitro erwiesen werden konnte, wäre ein denkbarer nächster Schritt einen ähnlichen Versuch zu wiederholen und ergänzend zu APP, gezielt auch MRSA zu detektieren. Dadurch könnte die Effektivität der Methode hinsichtlich der Bekämpfung von MRSA näher bestimmt werden (siehe auch Kapitel „Diskussion“).

3.1.6 Abluftreinigung

Da *S. aureus* ein über Aerosole übertragbarer Keim ist, besteht ein Risiko, dass sich MRSA durch die Luft von einem zu weiteren Betrieben verbreiten (Clauß et al., 2013). Die Bedeutsamkeit dieses Übertragungswegs ist bereits gut dokumentiert (Alonso et al., 2016). Um diese Verschleppung zu reduzieren, haben verschiedene Forschergruppen sich auf die Reinigung der Abluft aus Schweineställen konzentriert. In der vorliegenden Arbeit sollen drei Studien (Clauß et al., 2013; Schulz et al., 2013; Ferguson et al., 2015) aus diesem Forschungsgebiet miteinander verglichen werden.

Dabei ist zu erwähnen, dass die Artikel von Clauß et al. (2013) und Schulz et al. (2013) beide gleichzeitig in der Berliner und Münchener tierärztlichen Wochenschrift erschienen sind und die Autoren Marcus Clauß, Jochen Schulz und Jörg Hartung an beiden Studien beteiligt waren. Die beiden Studien unterscheiden sich im Hinblick auf die Art von Filter, die zur Abluftreinigung eingesetzt wurden. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der vier verschiedenen Filtersysteme, die in den drei Studien zum Einsatz kamen.

Schulz et al. (2013) beschreiben die vorläufigen Ergebnisse eines Versuchs, in dem der Prototyp einer neuartigen Luftreinigungsanlage der Firma Hölscher & Leuschner GmbH (Emsbüren, Deutschland) in Kombination mit UV-Bestrahlung, erprobt wurde. Das Gerät bestand insgesamt aus fünf Einheiten: zunächst aus einem steuerbaren Ventilator, welcher die Luft ansaugte, darauf folgte der Luftwäscher mit drei Wasserdüsen, ein Tropfenfänger, die

Einheit zur UV-Bestrahlung und anschließend ein zweiter Tropfenfänger. Die genaue Funktionsweise des Luftwäschers wird nicht beschrieben (vermutlich zur Wahrung des Firmengeheimnis, da das neuartige Gerät ein Prototyp war und aus einem kommerziellen Unternehmen (s.o.) stammte). Im Allgemeinen lässt sich die Funktionsweise von Luftwäschern folgendermaßen beschreiben: Verschmutzte (staubige bzw. keimbelastete) Luft oder Abluft soll angesaugt werden und mithilfe von Wasser wird die Luft angefeuchtet und gleichzeitig werden die wasserlöslichen Schadstoffe herausgewaschen, sodass diese mit dem Wasser abtropfen und aufgefangen werden (Jeong *et al.*, 2006). Die UV-Einheit dieses Gerätes diene vermutlich dazu, die Effektivität des Gerätes zu steigern. Dies kann nach Jeong *et al.* (2006) dadurch erreicht werden, dass die UV-Strahlen nicht-wasserlösliche Schadstoffe unschädlich machen oder so verändern, dass auch diese wasserlöslich und somit aus der Luft entfernt werden. Der zweite Tropfenfänger sollte zur Abschirmung der UV-Strahlung dienen, sodass diese nicht emittiert (Schulz *et al.*, 2013).

Clauß *et al.* (2013) verglichen in ihrer Studie die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Filtersystemen miteinander. Das erste Filtersystem bestand aus einem dreistufigen System mit drei verschiedenen Filterwänden. Die Funktionsweise ist in Tabelle 3 dargestellt. Das zweite Filtersystem, das in der Studie geprüft wurde, war ein Rieselbettreaktor. Beide Filteranlagen sind kommerziell erhältliche Abluftreinigungssysteme, die eine Zulassung für den Einbau in Tierhaltungsbetrieben haben und waren bereits in den Versuchsbetrieben installiert und in Betrieb genommen. Zielsetzung von Clauß *et al.* war es, die Wirksamkeit der Anlagen hinsichtlich der Reduktion von LA-MRSA in der Abluft zu prüfen.

*Tabelle 3: Funktionsweise des dreistufigen Filtersystems, verwendet in der Studie von Clauß *et al.* (2013).*

	Einheit 1	Zwischen- produkt	Einheit 2	Zwischen- produkt	Einheit 3
Stufe	Physikalisch		Chemisch		Biofilter
Funktion	Luft strömt durch erste Filterwand, die durch Düsen befeuchtet wird	Waschwasser (rinnt von Filterwand ab und sammelt sich in Becken unterhalb)	Luft strömt durch zweite Filterwand unter geregelter	Waschwasser (wird erneut in separates Auffangbecken abgeleitet)	Luft wird durch dritte Filterwand aus gerissenem Wurzelholz geleitet

			Zugabe von Schwefelsäure		
Effekt	Schadstoffe werden herausgefiltert		Waschwasser wird durch Schwefelsäure von Ammoniak befreit		Geruchsstoffe werden zurückgehalten

Der Rieselbettreaktor basiert auf einem ähnlichen Prinzip, wobei aber die physikalische und chemische Reinigung sowie die Rückhaltung der Geruchsstoffe miteinander kombiniert wurde. Die Stallluft wird durch von Ventilatoren erzeugten Unterdruck in einen Abluftkanal gesaugt. Die Filterpackung wird auch hier berieselt, wodurch Schadstoffe aus der Luft herausgewaschen werden. Schwefelsäure wird dem Waschwasser zugefügt, um Staub, Ammoniak und Geruch zu entfernen und das abgetropfte Wasser mündet in einem zentralen Sammelbecken. Der Luftstrom wird außerdem durch einen Tropfenabscheider geleitet, wodurch kleine Flüssigkeitströpfchen zurückgehalten werden (Clauß *et al.*, 2013).

In der Studie von Ferguson *et al.* (2015) kommen zwei verschiedene Filtermaterialien zum Einsatz, die aber beide in einer identischen Biofilteranlage eingebracht wurden. Die Anlage bestand insgesamt aus acht Fässern, von denen jeweils drei mit den beiden verschiedenen Filtermaterialien gefüllt waren, während die zwei übrigen Fässer als Negativkontrollen dienten. Es handelte sich bei den Filtermedien um Hartholzchips (HWC; hard wood chips) und um Rindenspäne des Riesenlebensbaums bzw. der Riesen-Thuja (WRC; western red cedar). Die mobile Anlage wurde zunächst unter kontrollierten Bedingungen in einem spezialisierten Labor (Air Dispersion Laboratory) getestet und anschließend bei einem bekannterweise MRSA-positiven Betrieb an einen der Absaugventilatoren im Stall über einen Luftschacht angeschlossen (Ferguson *et al.*, 2015).

Die nachfolgend benutzten Begriffe „Rohgas“ für die ungefilterte Stallluft und „Reingas“ für die aus dem jeweiligen Gerät bzw. Filter ausströmende Luft wurden aus dem Artikel von Clauß *et al.* (2013) übernommen und auch auf die anderen Artikel angewendet, um den Vergleich zwischen den Studienergebnissen zu erleichtern.

Das Studiendesign und die Methoden der Probennahme und -verarbeitung werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 4) gegenübergestellt:

Tabelle 4: Gegenüberstellung des Studiendesigns der Studien zum Themenfeld Abluftreinigung

Studie (Autor / Jahr)	Schulz (2013)	Clauß (2013)		Ferguson (2015)
System	Prototyp eines Luftreinigers kombiniert mit UV- Bestrahlungssystem	Dreistufige kombinierte Anlage	Rieselbett- reaktor	Biofilter, Filtermaterial: Hartholzchips (HWC) und Rindenspäne (Western Red Cedar, WRC)
Versuchsaufbau	System wurde in einer Höhe von 1,2 m horizontal platziert	Systeme bereits installiert		Biofilter von außen an Abluftkanal eines vorhandenen Abluftventilators angeschlossen
Versuchsbetrieb	Schweinestall mit 624 Mastschweinen in 48 Buchten	Maststall, Kapazität 2000 Tiere in 20x8 Buchten	Maststall, Kapazität 1320 Tiere in 24 Buchten	Ferkelaufzuchtbetrieb, Intensivhaltung (CAFO; confined animal feeding operation) in Rein-Raus Verfahren
Zielkeim	MRSA (außerdem Pilze, Mesophile Bakterien und Aerotolerante Kokken als Indikatorkeime)	LA-MRSA (Kultur und Typisierung)		MRSA (kultureller Nachweis und Nachweis der Methicillin-Resistenz)
Studien- zeitraum	Probennahmen an 4 Tagen innerhalb von 3 Wochen	Pro System jeweils an 10 Tagen über einen Zeitraum von ca. 5 Monaten (2-3 Wochen Rhythmus)		Probennahme über 4 Tage hinweg
Probennahme- verfahren	<u>Luftproben:</u> mittels AGI-30 Impinger jeweils von der ungefilterten Stallluft (Rohgas) und von der aus dem Gerät ausströmenden Luft (Reingas)	<u>Luft-/Bioaerosolproben:</u> mittels Sonde/ AGI-30 Impinger, (Rohgas und Reingas) <u>Biofilter-Oberfläche:</u> mittels Probennahmehaube, <u>Waschwasserproben:</u> mittels sterilem Zentrifugenröhrchen, <u>Stanzproben aus den Filterwänden:</u> mittels Biopsiezange <u>Staubproben:</u> aus Stall mittels Tupfer		<u>Aerosolproben:</u> mittels CHROMagar in Aerosolprobensammler (N-6 ACI, Andersen Samplers, USA) zum MRSA Nachweis <u>Proben von Staub in der Luft:</u> optischer Partikelzähler (OPC, optical particle counter, Grimm Technologies, USA) (Jeweils Proben von Rohgas und Reingas)

Proben- aufbereitung	Nach Schulz und Hartung (2009) Artikel nicht verfügbar.	Sammelflüssigkeit aus Impinger: Pro Betrieb eine Sammelprobe aus Rohgas und eine aus dem Reingas von den einzelnen Messungen pro Tag Wasserproben aus Sammelbecken: Unbehandelt Stanzproben und Staubtupfer: In PBS (Pufferlösung) gevortext, 5 min Ultraschallbad	CHROMagar aus N-6 ACI wurden entnommen, gekühlt zum Labor transportiert und dort unmittelbar für 48 Std. inkubiert.
Nachweis- methoden	Nach Schulz und Hartung (2009) Artikel nicht verfügbar.	Jeweils geeignete Verdünnungsstufen im Dreifachansatz ausplattiert auf MRSA CHROMagar und inkubiert. Gesamtkeimzahl in CFU bestimmt. Katalase- Staphylase- und Koagulase-Test Nachweis mecA Gen durch PCR SCCmec-Typisierung	Verdächtige Kolonien auf Columbia CNA Agar subkultiviert, Nachweis von <i>S. aureus</i> durch Katalase- und Koagulasetest, sowie Latex Agglutination Außerdem Nachweis des PBP2' (penicillin binding protein) mittels Agglutinationstest zur Bestätigung der Methicillin Resistenz
Maßeinheit für die Effizienz der Anlage	Reduktion der MRSA in % (CFU m^{-3})	Reduktion der MRSA in % (aus der Differenz der Gesamtkeimzahlen in CFU zwischen Rohgas und Reingas)	„Removal Efficiency“ in % (aus der Differenz der Abluft von Negativkontrolle zu der Abluft aus Biofiltern)

Schulz et al. (2013), sowie Clauß et al. (2013) verwendeten, wie in der Tabelle 4 zu sehen ist, einen AGI-30 Impinger für die Probennahme. Ein Impinger ist ein Laborgerät, das eigentlich dazu dient Gase zu „reinigen“ und wird daher auch „Gaswaschflasche“ genannt. Im Falle der AGI-30 Impinger, die hier zum Einsatz kamen, wurde die Aerosolprobe auf diese Weise eingefangen und durch Verschließen gleichzeitig für die Analyse im Labor bzw. den Transport dorthin gesichert. Es wurden Proben von der Stallluft (Rohgas) und von der durch die jeweiligen Filteranlagen geströmten Luft (Reingas) gewonnen, um die Unterschiede in der Keimbelastung zwischen gefilterter und ungefilterter Luft zu ermitteln.

In der Studie von Clauß et al. (2013) wurden darüber hinaus auch die Filter selbst (Filteroberfläche und Stanzproben aus Filterwänden), sowie das Waschwasser aus den Filtern beprobt.

Ferguson et al. (2015) nutzten dagegen zwei verschiedene Geräte zur Probennahme. Um die Keimbelastung zu bestimmen, wurde ein zur Sammlung von Aerosolproben ausgelegtes Gerät (N-6 ACI der Firma Andersen Samplers, Atlanta, USA) eingesetzt. Dieses Gerät nimmt die Luft auf und filtert sie nach Größe der Partikel in sechs verschiedenen Stufen. Die an die Staubpartikel gebundenen MRSA lagern sich schließlich an ein Nährmedium. Pro Messung wurden sechs für MRSA selektive CHROMagar Platten als Probenmedium in dieses Gerät eingesetzt und unmittelbar danach herausgenommen, versiegelt und gekühlt in das Labor transportiert, um dort bebrütet zu werden. Zudem wollten Ferguson et al. auch die Staubpartikelmenge und deren Größe messen und nutzten hierfür einen optischen Partikelzähler (OPC; optical particle counter).

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Studien zu den verschiedenen Methoden der Abluftreinigung werden im folgenden Abschnitt miteinander verglichen. Zur Darstellung der Ergebnisse von Schulz et al. (2013) folgt eine Tabelle (Tabelle 5), in der die Messwerte und die sich daraus ergebende Reduktion der Keimbelastung in der Luft dargelegt sind.

Tabelle 5: Keimgehalt von Stallluft (Rohgas) und gereinigter Luft (Reingas) im Vergleich; Messergebnisse von Schulz et al. (2013). Tabelle adaptiert, es wurden nur MRSA-bezogene Daten aus der Studie übernommen.

Art der Luftreinigung	Tag der Proben-nahme	Keimgehalt (MRSA) Stallluft / Rohgas (CFU/m ³)	Keimgehalt (MRSA) Gereinigte Luft/ Reingas (CFU/m ³)	Reduktion der Keimbelastung in %
Luftwäscher + UV-C	1	781 ± 599	34 ± 30	96
	1	906 ± 1207	18 ± 21	98
	2	687 ± 15	<4	>99
	3	738 ± 453	4 ± 6	99
	4	75 ± 121	<4	>95
Nur Luftwäscher	2	506 ± 153	41 ± 13	92
	4	372 ± 135	26 ± 5	93
Nur UV-C	2	261 ± 165	29 ± 25	89
	4	280 ± 118	29 ± 11	90
Unbehandelte Luft	3	627 ± 596	324 ± 317	48
	3	375 ± 353	215 ± 160	53
	4	289±125	255±160	12

Der obenstehenden Tabelle (Tabelle 5) ist zu entnehmen, dass sowohl durch den Luftwäscher als auch durch die UV-Bestrahlung eine signifikante Keimreduktion der MRSA-kontaminierten Stallluft erreicht werden konnte. Der Luftwäscher weist eine geringfügig stärkere Effizienz im Sinne der Keimreduktion in % auf, noch wirkungsvoller war jedoch die Kombination der beiden Einheiten miteinander. Am zweiten Probennahmetag konnte in der Kombination mit Luftwäscher und der UV-Bestrahlung die deutlichste Keimreduktion von >99 % bewirkt werden. Die durch diese Kombination hervorgerufene Reduktion von MRSA aus der Stallluft ist hoch signifikant gegenüber der Negativkontrolle (Unbehandelte Abluft aus dem Stall). Daher liegt der Schluss nah, dass das hier erprobte Gerät zur Luftreinigung imstande ist, MRSA aus der keimbelasteten Stallluft effizient herauszufiltern und somit die Weiterverbreitung von MRSA aus dem Betrieb weitreichend zu verhindern.

Bezüglich der praktischen Anwendung des Geräts gibt es aber limitierende Faktoren wie beispielsweise die Größe des Stalls, da ein Gerät allein vermutlich nicht ausreichend große Luftmengen bewältigen kann. Zudem verbraucht dieser Prototyp eine beträchtliche Menge Wasser (Schulz *et al.*, 2013). Die Studienverfasser weisen darauf hin, dass es weiterer Anpassungen und Tests bedarf, um den Verbrauch von Wasser zu reduzieren und das Gerät dahingehend zu optimieren (z.B. durch Verwendung anderer Materialien und Bauteile). Außerdem fehle es an ökonomischen Überlegungen, ob dieses neue System tatsächlich auf den Markt gebracht werden kann, da bis dato keine Kosten-Nutzen-Rechnung vorlag (Schulz *et al.*, 2013)

Im Gegensatz zu Schulz *et al.* (2013), die mehrere Keime untersuchten, lag in der Studie von Clauß *et al.* (2013) der Fokus vollkommen auf der Effektivität der Geräte hinsichtlich der Reduktion von MRSA aus der Stallluft. Dabei wurden die meisten MRSA Isolate aus den Proben als LA-MRSA identifiziert und konnten dem LA-MRSA ST398 zugeordnet werden. Durchschnittlich betrug das Rückhaltevermögen der beiden Abluftreinigungsanlagen auch hier über 90%. Die Reduktion von MRSA aus der Abluft ist somit auch hier als signifikant zu bezeichnen. Allerdings unterlagen die Werte sehr großen Schwankungen, sodass an einigen Tagen im Rohgas (Stallluft) und Reingas (gereinigte Abluft) eine etwa gleichgroße Keimmenge nachzuweisen war. Clauß *et al.* präsentieren dafür verschiedene mögliche Gründe; es könnte sich einerseits um verfahrenstechnische oder klimatische Abweichungen gehandelt haben oder andererseits um eine Täuschung im statistischen Sinn, da bei den teils sehr geringen

Konzentrationen (an der unteren Nachweisgrenze) auch kleine Schwankungen schwer ins Gewicht fallen können. Insgesamt halten die Autoren die hier geprüften Abluftreinigungsanlagen für geeignet, die MRSA Belastung aus der Abluft von Schweinebetrieben zu reduzieren (Clauß *et al.*, 2013).

Ferguson *et al.* (2015) unterscheiden zwischen der Filterwirkung in Hinblick auf Staubpartikel und auf MRSA und vergleichen dabei zwischen den beiden verschiedenen Filtermaterialien, die eingesetzt wurden. Sie bezeichnen die Effizienz des Filters als „removal efficiency“ (Deutsch: Abscheidungseffizienz), die in Prozent angegeben werden soll und definieren sie mithilfe einer Formel (Formel 1).

$$\frac{((\text{Partikelmenge bzw. CFU m}^{-3} \text{ in NKO}) - (\text{Partikelmenge bzw. CFU m}^{-3} \text{ in BFL}))}{\text{Partikelmenge bzw. CFU m}^{-3} \text{ in NKO}} \times 100$$

Formel 1: Abscheidungseffizienz (für Staubpartikel bzw. MRSA) adaptiert nach Ferguson *et al.* (2015). In Klammern: Differenz zwischen Partikel- bzw. Keimbelastung in der Luft aus der Negativkontrolle (NKO) und der Partikel- bzw. Keimbelastung der durch den Biofilter gefilterten Luft (BFL). Partikelmenge wurde direkt gemessen mit OPC; Keimbelastung mit MRSA wird als Bakterienkonzentration angegeben in CFU m^{-3} .

Dabei wurde in der Berechnung der Keimkonzentration in CFU m^{-3} das Volumen der gesammelten Luftprobe und der Probennahme-Zeitraum berücksichtigt (Formel 2).

$$\text{Keimkonzentration} = \frac{(\text{CFU der CHROMagar Platte})}{((\text{Volumen der Luftprobe} \times \text{Probennahmezeitraum}))}$$

Formel 2: Berechnung der Keimkonzentration in CFU m^{-3} unter Berücksichtigung von Probennahme-Zeitraum und Volumen der Luftprobe.

Die Berechnungen von Ferguson *et al.* ergaben, dass beide Biofiltermaterialien geeignet sind, MRSA aus der Stallluft herauszufiltern. Mit einer Abscheidungseffizienz von 100 % haben die Rindenspäne der Riesen-Thuja (WRC) als Biofilter besser abgeschnitten als das Filtermaterial aus Hartholzchips (HWC) mit 92 %. Die Abscheidungseffizienz bezieht sich dabei auf eine mittlere Partikelgröße von 5.85 μm (bei kleinerer Partikelgröße war die Effizienz geringer). Sowohl bei den Messungen mit dem optischen Partikelzähler als auch bei der Auszählung der MRSA CHROMagar Platten war auffällig, dass die Effizienz der Biofilteranlage mit der Größe der Partikel in der Aerosole korrelierte; je größer die Partikel, desto größer war die Effizienz in Bezug auf die Reduktion von Staub und MRSA aus der Abluft der Schweinebetriebe. Dieses Phänomen war bei beiden Filtermedien zu beobachten.

3.1.7 Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika

In den Niederlanden entbrannte nach dem erstmaligen Nachweis von MRSA in den dortigen Schweinebeständen eine rege Diskussion über Antibiotikaresistenzen im Kontext der industriellen Tierhaltung. Schließlich wurde 2010 eine strenge Limitierung des Gebrauchs von Antibiotika für lebensmittelliefernde Tiere durch die niederländische Regierung veranlasst. Die Anwendung von Antibiotika in diesem Sektor hat sich in den Folgejahren um ca. 50 % reduziert.

Dierikx et al. (2016) beziehen sich auf die Ergebnisse aus dem breit angelegten MRSA-Screening im Jahr 2005 und legten im Jahr 2015 eine eigene Studie an. Durch den Vergleich der Ergebnisse der beiden Studien soll Bilanz gezogen werden, ob die Reduktion des Antibiotikagebrauchs die Prävalenz von MRSA in Schlachtschweinen senken konnte. Sieben Schlachtbetriebe waren inkludiert, in denen insgesamt 56 Chargen Schlachtschweine (558 Tiere) beprobt und die Proben (pro Tier zwei nasale Tupferproben) auf MRSA untersucht wurden. Die Schweine, die in diesen Betrieben geschlachtet wurden, stammten hauptsächlich aus den Niederlanden. Die beiden Tupferproben pro beprobtem Tier wurden jeweils den zwei unterschiedlichen Kultivierungsmethoden unterzogen. Zum einen wurde die Methode angewendet, die auch 2005 bereits zum Einsatz kam. Dabei handelte es sich um eine Subkultivierung des in gefärbtem Nährmedium angereicherten Probenmaterials auf einem Columbia Agar und einem für MRSA selektiven Oxoid Agar. Die zweite Methode zeichnete sich dadurch aus, dass der Anreicherung in einem Mueller-Hinton Medium erst später ein Farbstoff hinzugefügt wurde, der die Identifikation von verdächtigen Kolonien erleichtern sollte, indem er sie blau färbte. Blaue Kolonien wurden wiederum auf einem Oxoid Agar subkultiviert und als MRSA durch eine quantitative PCR bestätigt. Zudem wurde eine Typisierung durchgeführt (spa-Typisierung und die Analysemethode MLVA (multiple-locus variable number of tandem repeat analysis)) und schließlich die Minimale Hemm-Konzentration (MIC) gemäß einer Richtlinie des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für die Isolate bestimmt. Sobald eine der Proben als positiv bestätigt wurde, war die gesamte Schlachtcharge als MRSA-positiv einzustufen.

Im Ergebnis wurden alle verdächtigen Kolonien als MRSA bestätigt und konnten dem LA-MRSA ST398 zugeordnet werden. Die zwei Untersuchungsmethoden zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Methode 2 zeigte sich sensitiver und erzeugte mehr Kolonien als Methode 1 und

fürte so zu einer höheren Prävalenz (Auswertung für einzelne Proben). Die kumulative Prävalenz für beide Methoden lag bei 95,5 %. Die Prävalenz der Schlachtchargen war bei beiden Methoden gleich hoch, bei 100 %. Es wurde also in jeder der 56 Schlachtchargen mindestens ein Schwein positiv auf MRSA untersucht.

Auf den ersten Blick schien es demnach als hätte die Reduktion des Antibiotikagebrauchs keine Auswirkungen auf die Prävalenz von MRSA in Schlachtschweinen gehabt. Allerdings können Dierikx et al. (2016) nicht ausschließen, dass eine Kreuzkontamination beim Transport der Schweine oder in den Warteställen am Schlachtbetrieb stattgefunden hat. Da Dierikx et al. zufolge Schweine auch in kurzer Zeit der Exposition MRSA-positiv werden können, ist es also möglich, dass die MRSA Prävalenz auf Ebene der Schweinehaltungsbetriebe geringer ist als auf der Ebene der Schlachtbetriebe.

3.1.8 Schlachtung und Keulung betroffener Bestände

Die norwegische nationale Kontrollstrategie gegen MRSA sieht die Eradikation von MRSA aus Viehbeständen durch Keulung oder Schlachtung der betroffenen Tierherden vor. Zur Überwachung der Prävalenz von MRSA in der Schweinepopulation Norwegens wurde im Jahr 2011 ein Surveillance Programm durch die „Norwegian Food Safety Authority“ (NFSA) eingerichtet, in dem alle Zuchtbetriebe, sowie Mastbetriebe inkludiert und regelmäßig beprobt wurden. Die Besonderheit dieses Surveillance Programmes lag darin, dass nicht nur MRSA vom Typ CC398 als LA-MRSA definiert wurden. Stattdessen wurde jeder *spa*-Typ, der bereits als Nutztier-assoziiert beschrieben wurde, in diesem Programm einbezogen. Als MRSA identifizierte, aber bis dato nicht als LA-MRSA eingeordnete Stämme wurden in einer longitudinalen Studie in den betroffenen Betrieben genauer untersucht, bis ihre Persistenz und Übertragungsrate valide bestimmt werden konnten.

Im Jahr 2015 trat ein lokaler Ausbruch von MRSA in Schweinebetrieben auf, der von Elstrøm et al. umfassend dokumentiert und analysiert wurde. Im Jahr 2019 veröffentlichten Elstrøm et al. einen Artikel mit den Ergebnissen der Auswertung dieses Ausbruchs, die im folgenden Abschnitt mit Fokus auf die Maßnahmen in den Schweinebeständen präsentiert werden sollen. Der Ausbruch von MRSA wurde erstmals im April 2015 registriert, als zwei spezialisierte Mastschweineherden im Zuge des Surveillance-Programms positiv auf MRSA getestet wurden. Die betreffenden Landwirte wurden vom selben Zuchtbetrieb beliefert, welcher auch

an 10 weitere Betriebe Aufzuchtferkel verkaufte. 2014 war dieser Zuchtbetrieb noch negativ bei der routinemäßigen Beprobung. Nach intensivem Contact Tracing von Elstrøm et al. konnte dieser Zuchtbetrieb jedoch zweifelsfrei als Ausgangspunkt identifiziert werden. Der Ausbruch in Norwegen betraf schließlich 9 Schweineherden in 5 verschiedenen Gemeinden innerhalb zweier Regionen Norwegens und war somit relativ lokal begrenzt.

In diesem Fall handelte es sich nicht um einen MRSA vom Typ CC398, sondern um CC1. Damit kann der Artikel von Elstrøm et al. (2019) als Beispiel dafür betrachtet werden, dass auch andere MRSA Typen als der CC 398 das Potenzial haben, sich in den Tierbeständen zu etablieren und zu verbreiten. Der MRSA Typ CC1 ist eher ein Human-assoziiertes Typ und so ging auch in diesem Fall der Ausbruch von einem Menschen aus. Elstrøm et al. fanden durch Clusteranalysen heraus, dass die Mensch zu Tier Übertragung durch einen von MRSA CC1 besiedelten Arbeiter in dem besagten Zuchtbetrieb die Ursache für den Ausbruch war.

Die Probennahme und -analyse wurde im Zuge des Surveillance Programms von dem Norwegischen Veterinärinstitut (NVI) durchgeführt. Die bakteriologische Untersuchung erfolgte nach einem Protokoll der EFSA von 2012. Bei einem Verdachtsfall erfolgte die Bestätigung und Genotypisierung des Isolats durch das norwegische Referenzlabor für *S. aureus*. Dieses führte eine Multiplex PCR durch, um das *mecA* Gen und den *spa*-Typ zu identifizieren. Es wurde außerdem mittels einer Pathogenitätsfaktorenanalyse das PVL detektiert und eine Sanger-Sequenzierung zur Identifikation des *spa*-Amplikons durchgeführt. Anschließend wurde die MIC nach EUCAST-Methodik bestimmt.

Positive Befunde wurden über die Datenbank des MSIS (Norwegisches Surveillance Programm für übertragbare Krankheiten) gemeldet, welches von dem „Norwegian Institute for Public Health“ (NIPH) geführt wird.

Die Kontrollmaßnahmen gegen MRSA umfassten mehrere Schritte. Wurde dem NVI eine Detektion von MRSA über das MSIS gemeldet, so wurden zunächst Restriktionen für den Transport von Schweinen zu und von den betroffenen Herden verhängt. Transporte von den betroffenen Betrieben waren nur noch für den unmittelbaren Transport zur Schlachtung zulässig. Die Betriebe, in denen MRSA detektiert wurden, wurden entweder durch Schlachtung aller Tiere oder durch Keulung vollständig geräumt. Nach der Depopulation wurden alle Ställe durch die Landwirte gereinigt und desinfiziert. Eine Repopulation erfolgte erst, nachdem die Stallumgebung im Anschluss an eine mehrtägige Leerstehzeit beprobt und der Betrieb anschließend freigegeben wurde. Außerdem durften die Schweine zur Repopulation

ausschließlich aus nachgewiesenen MRSA-negativen Betrieben stammen. Jeder Betrieb unterlag einem „Follow-Up“, in Zuge dessen die Betriebe nach der Repopulation weiterhin regelmäßig getestet wurden. Dieses „Follow-Up“ konnte zeigen, dass die Kontrollmaßnahmen erfolgreich waren, da keiner der vormals positiven Betriebe nach der Repopulation erneut positiv getestet wurde.

Weitere Ziele der Studie von Elstrøm et al. waren einerseits die Überwachung von MRSA CC1 des Typs t177 und andererseits die Effekte der Kontrollmaßnahmen aus der „One Health“-Perspektive zu begutachten. Es wurden neben den Schweinebeständen daher vor allem die Menschen in den Regionen sehr umfangreich beprobt. Durch die NFSA wurden Daten aus verschiedenen Gesundheitsdatenbanken zusammengefügt, wobei für jede Person ein universeller Identifikationscode generiert wurde, damit die Daten anonymisiert weiterverarbeitet werden konnten. Die gesammelten Daten erlaubten ein umfangreiches Contact-Tracing. In der Studie wurden alle Personen einbezogen, bei denen die MRSA-Typen t177 und t127 aus dem klonalen Komplex CC1 festgestellt wurden. Eine Fallbestätigung erfolgte durch eine vollständige Sequenzierung des Bakteriengenoms (Whole Genome Sequencing; WGS). Es wurde neben dem Ausbruchstamm t177 auch nach dem Typ t127 gesucht, weil die Typen t177 und t127 nachweislich sehr eng verwandt sind. Es war ein untergeordnetes Ziel der Studie von Elstrøm et al. (2019) die Verbindungen und potenzielle Co-Existenz dieser beiden Typen zu untersuchen und ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von t127 und den Ausbrüchen mit dem t177 besteht.

Die Clusteranalyse ergab, dass alle positiven Herden und Personen durch den Typ t177 besiedelt waren. Der Typ t127 schien in keiner Verbindung zu den Ausbrüchen zu stehen. Drei kleinere Cluster wurden differenziert, die nicht mit den Ausbrüchen in den Schweinebetrieben in Zusammenhang gebracht werden konnten. Die Eradikation von MRSA CC1 t177 aus den betroffenen Schweinebeständen im Ausbruch-Cluster in Norwegen gelang durch die Einführung der beschriebenen Kontrollmaßnahmen und die engmaschige Überwachung betroffener Betriebe.

3.2 Simulationsmodelle

Unter den ausgewählten Artikeln befanden sich insgesamt drei Simulationsmodelle, die im folgenden Abschnitt miteinander verglichen werden sollen. Darunter ein Simulationsmodell

von Sørensen et al. (2018) und zwei Artikel von Jana Schulz et al., beide im Jahr 2019 veröffentlicht. Bei dem Artikel von Sørensen et al. handelt es sich um eine dänisch-schwedische Kooperation zwischen den jeweiligen Nationalen Veterinärinstituten. Die Simulationsmodelle von Schulz et al. sind das Ergebnis einer institutsübergreifenden Kooperation zwischen dem dänischen Nationalen Veterinärinstitut und der Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der „University of Copenhagen“ in Dänemark.

Der grundlegende Unterschied zwischen den Modellen von Schulz et al. im Gegensatz zu dem Modell von Sørensen et al. besteht darin, dass Schulz et al. in ihren Modellen die Verbreitung von MRSA auf nationaler Ebene unter Einbeziehung aller dänischer Schweinehaltungsbetriebe untersuchen, wohingegen das Modell von Sørensen et al. die Wirkungsweise von Maßnahmen innerhalb eines einzelnen Betriebes simulieren soll.

Sørensen et al. prüfen vier potenzielle Maßnahmen in unterschiedlichen Kombinationen miteinander, wobei die Übertragungsrate als Messgröße dient und die Prävalenz den zentralen zu beeinflussenden Faktor darstellt. Das Modell stützt sich auf zwei Grundsteine, das Herdenmodell einerseits und das epidemiologische Modell andererseits. Unter dem Herdenmodell verstehen Sørensen et al. die Ausgangssituation für das gesamte Szenario, also die Rahmenbedingungen. Als Modell-Betrieb für die Simulation wurde ein kombinierter Zucht- und Mastbetrieb (engl.: farrow-to-finish farm) mit Einsatz von Ammensauen konzipiert. Dieser sollte aus fünf abgeschlossenen Einheiten bestehen (einem Deckzentrum, einer Einheit für trächtige Sauen, einer Einheit mit Abferkelbuchten, einem Absatzferkelstall und dem Maststall). In jeder Stalleinheit wurden die Tiere in mehreren kleineren Gruppen separiert. Das epidemiologische Modell beinhaltet die Übertragungswege und -raten. Vier potenzielle Übertragungswege wurden festgelegt; die Übertragung innerhalb einer Gruppe, Übertragung zwischen den Gruppen, Übertragung zwischen Stalleinheiten und die Übertragung zwischen den Ställen (Sørensen *et al.*, 2018). Sørensen et al. beziehen sich zudem auf ein zuvor bereits publiziertes Simulationsmodell von Sørensen et al. aus dem Jahr 2017, worin man zwischen intermittierenden und persistenten Ausscheidern als getrennte Gruppen unterschieden hat. Diese Unterscheidung ist in Bezug auf die Auswertung des Einflusses von Interventionsmaßnahmen als Faktor zu berücksichtigen, da davon auszugehen ist, dass persistente Ausscheider die Effektivität von Maßnahmen stärker beeinflussen als intermittierende Ausscheider. Dies kommt besonders in der Sensitivitätsanalyse zum Tragen (Sørensen *et al.*, 2018).

Als Ausgangssituation wurde bestimmt, dass der Eintrag von MRSA in den Betrieb durch ein einziges positives Tier erfolgte und die Interventionsmaßnahmen ab Tag 180 nach Eintrag in den Betrieb gestartet wurden, sodass sich die MRSA im Betrieb zunächst noch entlang der einbezogenen Übertragungswege verbreiten konnten (Sørensen *et al.*, 2018).

Die Interventionsmaßnahmen beinhalten die folgenden vier Komponenten: a) Reduktion des Antibiotikagebrauchs b) Reduktion der Herdengröße c) reduzierte Durchmischung der Gruppen d) verbesserte Biosicherheitsmaßnahmen. In jedem simulierten Szenario wurden unterschiedlich hohe Übertragungsraten vorausgesetzt.

Bei der Simulation eines reduzierten Antibiotikagebrauchs diente eine hohe Übertragungsrate als „Baseline“ vor dem Einsetzen der Maßnahme und eine niedrige Übertragungsrate sollte ein Szenario ohne Einsatz von Antibiotika repräsentieren. Die Simulation verlief auf Basis der Hypothese, dass die Übertragungsrate von LA-MRSA zwischen den Schweinen durch eine Verminderung des Gebrauchs von Antibiotika verringert würde. Um dies zu prüfen wurde die Übertragungsrate als Widerspiegelung dieser Maßnahme jeweils in 10%-Schritten um bis zu 90% verringert (Sørensen *et al.*, 2018). Die Reduktion der Herdengröße sollte in Form von zwei verschiedenen Möglichkeiten simuliert werden; entweder der Nutzung von weniger Buchten oder durch eine verringerte Besatzdichte innerhalb der Buchten. Die Modellherde sollte zwar als Betrieb im Rein-Raus-Verfahren angelegt sein, es wurde aber angenommen, dass einzelne Gruppen hin und wieder durchmischt werden würden. In der Simulation wurde durch mehrere alternative Szenarien geprüft, ob eine niedrigere Übertragungsrate durch geringere Durchmischung der Gruppen auch zu einer geringeren Gesamtprävalenz führen könnte (Sørensen *et al.*, 2018). In Bezug auf Biosicherheitsmaßnahmen wurde von Sørensen *et al.* angenommen, dass sich bei einer Verbesserung der Biosicherheit die Übertragungsrate verringern würde.

Die Ergebnisse aus den simulierten Szenarien in dem Modell von Sørensen *et al.* (2018) lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

a) Reduktion des Antibiotikagebrauchs:

Wurde zur Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika simultan die Übertragungsrate herabgesetzt, so sank die Prävalenz und stabilisierte sich nach einer Weile auf einem niedrigeren Level. Unter der Annahme einer Übertragungsrate von unter 30 % kam es hin und wieder dazu, dass keine LA-MRSA in der Herde nachweisbar waren, jedoch nur in Einzelfällen (Sørensen *et al.*, 2018).

b) Reduktion der Herdengröße:

Grundsätzlich galt, dass bei einer hohen Übertragungsrate für MRSA die Reduktion der Herdengröße lediglich einen marginalen Effekt zeigte. Wurde nicht nur die Anzahl der genutzten Buchten innerhalb einer Stalleinheit gesenkt, sondern auch die Tierdichte pro Bucht, so konnte dieser Effekt leicht gesteigert werden. Ein signifikanter Effekt konnte zwar durch eine Reduktion der Besatzdichte um über 10 % erreicht werden, jedoch halten Sørensen et al. (2018) diese Reduktion für unrealistisch, da sie aus Sicht des Landwirtes unwirtschaftlich wäre.

c) reduzierte Durchmischung der Gruppen:

Diese Maßnahme konnte laut dem hier angewandten Simulationsmodell keinen Effekt erzielen (Sørensen *et al.*, 2018).

d) verbesserte Biosicherheitsmaßnahmen:

Unter der Annahme, dass die Weiterverbreitung von MRSA zwischen den Stalleinheiten und zwischen den Ställen durch die Implementierung von Biosicherheitsmaßnahmen auf einen Wert von 25 % reduziert werden konnte, ließ sich ein kleiner, temporärer Abfall der MRSA-Prävalenz im Betrieb erkennen. Allerdings trat dieser Effekt nur bei niedrigen Übertragungsraten ein und war nicht von Dauer. Abgesehen davon zeigte diese Maßnahme keine signifikanten Effekte in anderen Kombinationen der Variablen dieses Modells (Sørensen *et al.*, 2018).

In den 2019 veröffentlichten Modellen von Schulz et al. (2019a und 2019b, im Folgenden Simulationsmodell/Modell A und Simulationsmodell/Modell B) wurde die agentenbasierte Modellierung nach der Monte-Carlo-Methode angewendet. Es handelt sich dabei um eine stochastische Planungssimulation, mit der viele verschiedene Szenarien mit unterschiedlichen Parametern gleichzeitig simuliert und berechnet werden können. Schulz et al. prüfen in ihren Simulationsmodellen vier verschiedene Strategien: a) Restriktion des Gebrauchs von Antibiotika b) Reduzierte Rate der indirekten Übertragung durch den Menschen (Implementierung besserer Biosicherheitsmaßnahmen) c) Restriktion der Tierbewegungen d) Eradikation von MRSA-positiven Mastbetrieben.

Beide Modelle stützen sich auf frühere Simulationsstudien von Schulz et al. aus den Jahren 2017 und 2018. Die darin analysierten Muster von Tierbewegungen und Faktoren der Ausbreitung von MRSA dienten den beiden Modellen aus 2019 als Basis. Die im Jahr 2017

von Schulz et al. veröffentlichte Simulationsstudie stellt eine Auswertung von Tierbewegungen innerhalb und zwischen Schweinehaltungsbetrieben in Dänemark auf Basis eines zentralen Registers für (Nutztier-) Haltung (Central Husbandry Register) dar. Dabei wurden Daten aus einem Zeitraum von zehn Jahren (Januar 2006 – Dezember 2015) für verschiedene Haltungssysteme analysiert (Schulz *et al.*, 2017). Ein darauf aufbauender Datensatz gibt Aufschluss über die Ausbreitung von LA-MRSA in der dänischen Schweinepopulation (Schulz *et al.*, no date) und dient als Basis für die epidemiologische Komponente in den nachfolgend vorgestellten Simulationsmodellen von 2019.

Da der Fokus in der vorliegenden Arbeit auf potenziellen Maßnahmen gegen MRSA liegt, wird der nachfolgende Vergleich beider Modelle sich auf die in den jeweiligen Simulationen errechneten Effekte von bestimmten bzw. kombinierten Maßnahmen konzentrieren. Es werden aus diesem Grund auch nur die wichtigsten Parameter der Ausgangssituation beschrieben.

Beim ersten Modell (Modell A, Schulz et al., 2019a) liegt der Fokus auf der Evaluierung von Kontrollmaßnahmen in Hinblick auf die Weiterentwicklung der Prävalenz und der Ausbreitung von LA-MRSA in der Schweinepopulation Dänemarks. Im zweiten Modell (Modell B, Schulz et al., 2019b) wurde außerdem die Wirkungsweise dieser Kontrollmaßnahmen im Zusammenhang mit komplexeren Szenarien geprüft.

Schulz et al. definieren in beiden Modellen einen Schweinehaltungsbetrieb als die Gesamtheit aller Schweineherden desselben Inhabers, betrachten die Herden aber aus epidemiologischer Sicht als einzelne Einheiten. Es wurde sowohl der direkte als auch der indirekte Kontakt zwischen den Schweineherden als Übertragungsweg in den Modellen einbezogen.

Die vier Kontrollstrategien wurden in Modell A wie folgt rechnerisch umgesetzt:

- a) Der Gebrauch von gewissen Antibiotika (β -Lactame und Tetrazykline) wurde entweder bei 50 % oder bei 100 % der Schweinebetriebe reduziert.
- b) Eine Reduktion der Möglichkeit zur indirekten Übertragung durch den Menschen (Personal am Betrieb) sollte durch eine Verminderung der Wahrscheinlichkeitswerte („Minimum“, „Maximum“ und „Mode“) um jeweils 50 % oder 75 % in allen Betrieben simuliert werden.
- c) Es wurden in der Simulation periodische Screenings mit Tests auf LA-MRSA mittels nasalen Tupferproben (Sensitivität 78 %, Spezifität 99,9 %) konzipiert. Durch das Screening werden die Herden entweder als LA-MRSA positive oder als LA-MRSA

negative Schweineherden eingeordnet. Um die Tierbewegungen der Betriebe bzw. Herden untereinander verständlich zu machen, unterscheiden Schulz et al. zwischen „sendenden“ Herden (engl.: sending herds) und „empfangenden“ Herden (engl.: retrieving Herds). Die Restriktionen der Tierbewegungen verliefen nach den folgenden Regeln:

- 1) LA-MRSA negative Herden senden ihre Tiere ohne Einschränkungen, orientiert an den zuvor ausgewerteten Daten des CHR.
 - 2) Zwischen zwei LA-MRSA positiven Herden finden Tierbewegungen ebenfalls ohne Einschränkungen statt.
 - 3) Es werden keine LA-MRSA negativen Tiere zu LA-MRSA positiven Herden verbracht. Stehen für LA-MRSA positive Tiere keine positiven Empfängerherden zur Verfügung, so wurde für die Berechnungen im Modell angenommen, dass die positiven Tiere exportiert würden.
- d) Eine Eradikationsstrategie sollte auf freiwilliger Basis etabliert werden, wobei die Betriebe, die ein Eradikationsprogramm (Depopulation und anschließende Reinigung und Desinfektion) durchlaufen sollten unter den LA-MRSA positiven Herden rein zufällig gewählt wurden. Schulz et al. legten fest, dass bei einem jährlichen Screening 7,5 % der Zuchtherden und 5 % der anderen Herden-Typen auf diese Weise saniert werden sollten, sobald sie positiv getestet werden.

Alle Berechnungen wurden jeweils für zwei Startzeitpunkte umgesetzt. Das Ergebnis bildete die mittlere Herdenprävalenz in Prozent und die Angabe der Reduktion der Herdenprävalenz in Prozent im Vergleich zur Ausgangsprävalenz. Die Herdenprävalenz wurde einerseits für das Jahr 2012 berechnet, unter der Annahme einer Initiation der Kontrollmaßnahmen im Jahr 2007 und andererseits für das Jahr 2015 unter der Annahme einer Initiation der Kontrollmaßnahmen im Jahr 2010. Der Zeitabstand zwischen Einleitung der Kontrollstrategie und dem Zeitpunkt, zu dem die Bilanz gezogen wird, beträgt also jeweils 5 Jahre.

In Modell B liegt der signifikante Unterschied bei der Umsetzung des Eradikationsprogramms, welches in dieser Simulation im Gegensatz zu Modell A nicht auf einer zufälligen Wahl der Betriebe basierend, sondern risikobasiert simuliert werden sollte.

Die Simulation für die Kontrollstrategien a) bis c) wurden in Modell B unter gleichen Annahmen wie in Modell A durchgeführt. Die Modellierung der Kontrollstrategie d) jedoch basierte auf einer Art integrierter Kontaktverfolgung. Das bedeutet: Es wurden jene positive Herden

ausgewählt, die mit einem hohen Maß zur Verbreitung von MRSA beitragen. Von diesen Herden sollten 7,5 % (Zucht-/Ferkelproduktionsherden) bzw. 5 % (andere Herdentypen) als Startpunkt für die Eradikationsmaßnahmen (Depopulation durch Schlachtung, Reinigung und Desinfektion und anschließende Repopulation mit negativen Tieren) festgelegt werden. Dies ist der signifikante Unterschied zu der Eradikationsstrategie (Kontrollstrategie d)) in Modell A, in der die Eradikationsmaßnahmen so simuliert wurden, dass die LA-MRSA positiven Betriebe rein zufällig und freiwillig mit der Durchführung der Eradikation beginnen sollten.

Die Startzeitpunkte für die Kontrollmaßnahmen wurden in Modell B gleich gewählt und unter „frühe Initiation“ und „späte Initiation“ zusammengefasst. Im Unterschied zu Modell A wurde allerdings für beide Startzeitpunkte jeweils ein Szenario mit einer niedrigen und einer hohen Ausgangsprävalenz von MRSA in den Schweineherden simuliert.

Die Berechnungen wurden zunächst für die einzelnen Maßnahmen durchgeführt und anschließend wurden jegliche Kombinationsmöglichkeiten simuliert. Im Folgenden soll ein Auszug aus den wichtigsten Erkenntnissen, die aus den beiden Simulationsmodellen herauszufiltern waren, präsentiert werden.

Modell A:

Eine Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika (Kontrollstrategie a) als alleinige Maßnahme spiegelte sich nur dann in einer Reduktion der Prävalenz von MRSA in den Schweineherden wider, wenn alle Betriebe diese Maßnahme einführten. Was die Variable der direkten bzw. indirekten Übertragungsrate von Mensch auf Tier (Kontrollstrategie b) angeht, konnten Schulz et al. (2019a) aus ihrer Simulation ablesen, dass eine Verringerung dieser Rate auch ohne Kombination mit anderen Maßnahmen in einer Reduktion der Prävalenz von MRSA um 21 % (bei 50 % reduzierter Übertragungsrate) bzw. 33 % (bei 75 % reduzierter Übertragungsrate) resultierte, was die Bedeutung von Biosicherheitsmaßnahmen deutlich unterstreicht (Schulz et al., 2019a). Die Kontrollstrategie c) (Restriktion von Tierbewegungen) zeigte als einzelne Maßnahme nur dann eine Wirkung, wenn die Screenings nicht nur jährlich, sondern in regelmäßigen Abständen vier Mal pro Jahr stattfanden. Die freiwillige Eradikation (Kontrollstrategie d)) isoliert betrachtet führte laut Simulation zu einer Reduktion der Prävalenz von MRSA in den Schweinebeständen um maximal 8 % (auf eine Prävalenz von 43 %) unter der Annahme, dass das Programm 2007 gestartet wurde. Würde die Maßnahme 2010 starten, so wäre die Prävalenz nur um 6 % auf durchschnittlich 59 % gesunken. Im nächsten Schritt wurden zwei verschiedene Kontroll-Maßnahmen miteinander kombiniert. Dabei stellte sich

heraus, dass der kombinierte Effekt einer Maßnahmen-Kombination größer war, wenn die Reduktion des Antibiotikagebrauchs in allen Herden in der Kombination enthalten war. Bei einer Kombination von drei verschiedenen Maßnahmen zeigte sich eine besonders hohe Effektivität in der Kombination aus einer Restriktion des Antibiotikagebrauchs in allen Herden, einer Restriktion der Tierbewegungen basierend auf 4 Screenings pro Jahr und einer Implementierung der freiwilligen Eradikation in MRSA-positiven Betrieben. Wurden alle vier Kontrollstrategien optimal kombiniert (unter Annahme folgender Parameter: Antibiotika-Restriktion in allen Herden, Reduktion der Übertragungsrate von Mensch auf Tier um 75 %, Restriktion der Tierbewegung basierend auf 4 Screenings pro Jahr und der Implementierung einer Eradikationsstrategie), so konnte eine Reduktion der Herdenprävalenz für MRSA in den Schweinebeständen um 86 % (Implementierung 2007) bzw. 79 % (Implementierung 2010) erreicht werden. In allen simulierten Szenarien konnte mit einer früheren Implementierung der Kontrollmaßnahmen im Jahr 2007 eine größere Reduktion der MRSA-Prävalenz erreicht werden als bei einer Implementierung im Jahr 2010.

Modell B:

Aufgrund der Parallelen zwischen Modell A und B sind die Erkenntnisse sehr ähnlich. Die in Modell A abgelesenen Ergebnisse decken sich in ihren Grundzügen mit denen aus Modell B. Im Unterschied zu Modell A, wurden in Modell B aber auch verschiedene Ausgangsprävalenzen (Szenario mit niedriger bzw. hoher Ausgangsprävalenz) einbezogen und jeweils mit der frühen und der späten Initiation der Maßnahmen in Beziehung gesetzt.

Aus den betreffenden Berechnungen ergab sich, dass bei einer niedrigen Ausgangsprävalenz und einer frühen Initiation der Maßnahmen (abhängig von der Kombination der Maßnahmen) in der Regel eine stärkere Reduktion der Prävalenz herbeiführen ließe, verglichen mit einer späten Initiation der Maßnahmen (Schulz *et al.*, 2019b). Bei der Simulation mit einer höheren Ausgangsprävalenz gab es zwischen den Zeitpunkten der Initiation der Maßnahmen keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit der kombinierten Kontrollstrategien im Sinne einer Reduktion der MRSA-Prävalenz. Das bedeutet, dass laut den Ergebnissen dieses Simulationsmodells ein Maßnahmenpaket aus verschiedenen Kontrollstrategien bei einer niedrigen MRSA-Prävalenz einen stärkeren Effekt erzielen würde, als bei einer Ausgangssituation mit einer hohen Prävalenz.

Der nächste große Unterschied zwischen beiden Modellen bestand in der Kontrollmaßnahme d), insbesondere der Vorgehensweise bei der Einleitung des Eradikationsprogramms. In Modell B wurde neben der Implementierung der Eradikationsmaßnahmen in zufällig gewählten MRSA-positiven Herden auch ein Szenario simuliert, in dem die Eradikationsmaßnahmen risikobasiert eingeleitet wurden. Damit ist gemeint, dass die Eradikationsmaßnahmen zunächst in den Herden mit einer hohen Rate an Tierkontakten durchgeführt wurden, da diese ein größeres Risiko zu einer Weiterverbreitung von MRSA tragen. Es wurde mithilfe des Simulationsmodells festgestellt, dass der Effekt einer Eradikationsstrategie auf Basis zufällig gewählter MRSA-positiver Schweinebetriebe signifikant schwächer war als der Effekt bei einer risikobasierten Eradikationsstrategie (Schulz *et al.*, 2019b). Besonders stark zeigte sich dieser Effekt auch hier bei dem Szenario mit einer niedrigen Ausgangsprävalenz und einer frühen Initiation der Kontrollstrategien mit einer Differenz von 23 % zwischen einer auf zufälliger Wahl der Herden basierenden Eradikationsstrategie (8 % Reduktion der Prävalenz) und einer risikobasierten Eradikationsstrategie (31 % Reduktion der Prävalenz).

3.3 Kostenrechnungsmodelle

Im folgenden Abschnitt sollen die zwei Kostenrechnungsmodelle miteinander verglichen werden. Sie haben gemeinsam, dass sie jeweils für Szenarien in Dänemark aufbereitet wurden. Das Modell von Jensen *et al.* (2020) orientiert sich dabei an dem zuvor von Olsen *et al.* (2018) veröffentlichten Modell, unterscheidet sich aber dahingehend, dass nicht nur die Kosten für eine Eradikations-Strategie, sondern auch für eine Eindämmungsstrategie als Alternative dazu kalkuliert wurden.

Die Berechnungen wurden in beiden Fällen in der Währung DKK (Dänische Kronen) durchgeführt und anschließend zu einem - zum Zeitpunkt der Studie - aktuellen Wechselkurs in Euro umgerechnet.

Die Ausgangssituation für das Programm wurde von Olsen *et al.* (2018) wie folgt beschrieben: Zum einen wurde eine Prävalenz für MRSA in den Schweinebeständen von 86 % in den Zuchtbetrieben und insgesamt 88 % für Schlachtschweine veranschlagt. Zum anderen wurde von einer Populationsgröße von 18 Millionen schlachtreifen Schweinen ausgegangen und von 13 Millionen Absatzferkeln für den Export, die von ca. 1 Millionen Sauen stammen sollten. Der Ansatz von Jensen *et al.* (2020) basiert auf ähnlichen Annahmen. Die Zeitspanne, die für das

jeweilige Programm veranschlagt wurde, beträgt in beiden Modellen 15 Jahre. Laut Olsen et al. (2018) soll diese neben der Phase der Eradikation auch eine vorangehende Planungsphase und eine sich anschließende Monitoring- und Kontrollphase beinhalten. Es ist anzunehmen, dass bei der Kostenrechnung von Jensen et al. (2020) ähnliche Annahmen gemacht, jedoch nicht im vorliegenden Artikel erwähnt wurden.

Den Annahmen von Olsen et al. (2018) zufolge sollte nach einem Screening mit Beprobung aller Betriebe schließlich das Eradikationsprogramm aufgestellt werden. Auch Jensen et al. (2020) haben Kosten für ein Screening eingeplant, um MRSA-positive Betriebe zu identifizieren.

Die Kosten für Planung und Testungen der Betriebe würden sich für eine Eradikationsstrategie laut Jensen et al. (2020) auf insgesamt etwa 171 Millionen Euro belaufen (Planungskosten von 62 Millionen und Testkosten 64 Millionen Euro). Für die Testkosten wurde in diesem Modell veranschlagt, dass jeder Schweinebetrieb für 93 Euro getestet wird, was fünf Tests pro Betrieb beinhalten würde. Olsen et al. planen die Testungen gestaffelt und angepasst an die Phase des Programms, sie kommen auf 934 Euro Testkosten pro Betrieb über den gesamten Zeitraum des Programms.

Ziel der Eradikationsstrategie ist es, die betroffenen Betriebe sukzessiv zu leeren und nach einer ausführlichen Reinigung und Desinfektion mit anschließender Leerstehzeit schließlich mit MRSA-negativen Tieren erneut zu belegen. Es wurde in beiden Modellen davon ausgegangen, dass man die Ferkel nach dem Absetzen zu einem üblichen Preis verkaufen und mästen würde. Die Mastschweine sollten erst mit einem erreichten kommerziellen Schlachtgewicht geschlachtet und uneingeschränkt weiterverarbeitet werden. Auf MRSA positiv getestete Sauen sollten nach dem Absetzen ihrer Ferkel nicht mehr erneut besamt, sondern ebenfalls geschlachtet werden.

Zusätzlich haben Olsen et al. (2018) in ihr Modell einbezogen, bereits trächtige MRSA-positive Sauen einer *Sectio caesarea* (chirurgische Beendigung der Trächtigkeit) zu unterziehen. Das Ziel dieser Maßnahme ist, MRSA-negative Ferkel von MRSA-positiven Muttersauen aufziehen zu können, um einen Verlust an genetischem Fortschritt und des damit verbundenen Zuchterfolges zu verringern. Grund ist, dass von einem finanziellen Wert des genetischen Fortschritts innerhalb der dänischen Schweinepopulation ausgegangen wird. Dieser wurde laut Olsen et al. (2018) mit einem Wert von 1,70 € pro Schwein und pro Jahr kalkuliert. Der Wert richtet sich nach Berechnungen des Danavl, eines dänischen Zuchtunternehmens, die

ihre Schätzungen unter Einbezug von verschiedenen Parametern wie beispielsweise der Wachstums- und der Überlebensrate der Ferkel abgeben. In Zahlen bedeutet dies letztlich, dass trotz der logistischen Herausforderung und den Kosten des Mehraufwandes durch die Durchführung der *Sectio caesarea* bei tragenden Sauen, der Verlust durch verminderten genetischen beziehungsweise züchterischen Fortschritt, um eine Summe von 142 Millionen Euro reduziert würden.

In Anlehnung an dieses Konzept haben auch Jensen et al. (2020) die besagten Kosten der Durchführung einer *Sectio caesarea* bei MRSA-positiven trächtigen Sauen verglichen mit einem Szenario, in dem man diese Maßnahme nicht durchführen würde. Man würde nach Jensen et al. (2020) 172 Millionen Euro sparen (also 30 Millionen Euro mehr als nach den Berechnungen von Olsen et al. (2018)), würde man den Aufwand in Kauf nehmen und bei den trächtigen Sauen eine *Sectio caesarea* durchführen. Diese Summe ergibt sich nicht nur aus dem geringeren Verlust genetischer Ressourcen, sondern auch aus dem geringeren wirtschaftlichen Verlust in der Schweinehaltungs-assoziierten Industrie (Schlachtbetriebe, Verarbeitung, Handel) (Jensen et al., 2020).

Als weiterer Kostenfaktor sind die Folgen von Handelsrestriktionen zu erwähnen. Der Verlust aufgrund fehlenden Exports von Zuchtebern und Zuchtsauen, sowie Samen wurde von Olsen et al. (2018) wie auch von Jensen et al. (2020) einbezogen. Bei einer Eradikationsstrategie würde der Verlust zum einen durch Schlachtung der positiv getesteten Tiere und außerdem auch aus Mangel an Verfügbarkeit der Zuchttiere für den Export entstehen. Von den Verlusten durch mangelnden Export würde sich der Markt jedoch Olsen et al. (2018) zufolge innerhalb von sieben Jahren erholen können.

Einer Eradikationsstrategie stellen Jensen et al. (2020) die Möglichkeit der Durchsetzung einer Eindämmungsstrategie gegenüber. Diese soll ein Hygienekonzept beinhalten, welches vor allem mit Biosicherheitsmaßnahmen einhergeht, die nach den Kategorien der EFSA (siehe Kapitel 2.4) unter die „Primäre Prävention“ fallen würden. Jensen et al. (2020) legen als Hygienemaßnahmen für das Personal der Schweinehaltungsbetriebe das Duschen und Wechseln der Kleidung nach einem Arbeitstag fest. Temporäre Besucher von Betrieben wie zum Beispiel Tierärzte sollen die Kleidung wechseln und zusätzlich Schutzanzüge und Masken tragen. Zwei Optionen wurden dabei einbezogen. Die erste Option ist, die Eindämmungsstrategie in allen Schweinehaltungsbetrieben zu etablieren, was sich mit Gesamtkosten von 93 Millionen Euro auswirken würde. Dem gegenüber steht die zweite

Option, die sich dahingehend unterscheidet, dass man diese Strategie nur in sogenannten HHC-Betrieben anwendet (HHC steht für das Herd Health Contract Konzept, was vergleichbar ist mit dem österreichischen Tiergesundheitsdienst). Würde man die Maßnahmen nur in HHC-Betrieben durchführen, wären die Gesamtkosten um 38 Millionen Euro geringer, weil vorgesehen wäre, dass diese Betriebe bereits verschiedene Hygienemaßnahmen, wie auch die Einrichtung von Sanitäranlagen mit Duschen für Mitarbeiter, etabliert haben.

Während eine erfolgreiche Eradikationsstrategie möglicherweise zu einer Eliminierung der LA-MRSA-bezogenen Kosten in dem öffentlichen Gesundheitssystem führen könnte, würde eine Eindämmungsstrategie diese Kosten lediglich verringern und die Kosten für Prävention und Überwachung würden zudem erhalten bleiben (Jensen et al., 2020).

In beiden Modellen wurden die Kosten auf Basis von den oben beschriebenen Parametern (das Szenario betreffenden Annahmen) geschätzt und dem potenziellen Gewinn (Kostenersparnis im Gesundheitssektor als Folge des Programms) gegenübergestellt. Die Autoren beider Artikel kommen zu dem Schluss, dass es für den gegebenen Kontext bei einer hohen Prävalenz von MRSA in den dänischen Schweinebeständen nicht kosteneffektiv wäre, ein Eradikationsprogramm durchzuführen. Auch eine Eindämmungsstrategie wäre den Berechnungen von Jensen et al. (2020) zufolge nicht kosteneffektiv, stünde aber in einer Kosten-Nutzen Abwägung etwas besser da als ein Eradikationsprogramm. Die von Olsen et al. (2018) wie auch von Jensen et al. (2020) durchgeführten Berechnungen führen insgesamt zu dem Ergebnis, dass die Kosten der verschiedenen Programme den Nutzen im Sinne einer Entlastung des Gesundheitssektors und eines positiven Effekts auf die Produktivität der Schweinebestände deutlich übersteigen würden.

4 Diskussion

Die Studien, die durch die (wie unter Material und Methoden (Kapitel 2) beschriebene) Literaturrecherche methodik gefunden wurden, zeichnen insgesamt ein heterogenes Bild. Einerseits hat die Literaturrecherche zeigen können, dass die Forschungsfelder in Bezug auf Maßnahmen zur Reduktion von MRSA in Schweinebeständen sehr vielfältig sind und thematisch ein weites Spektrum abbilden. Dies weist auf die Bedeutsamkeit dieses Forschungsgebiets hin und erweckt zunächst die Hoffnung, dass die gefundenen Studien

Lösungsansätze zur Fragestellung dieser Arbeit bieten können. Andererseits werfen die Ergebnisse vieler Studien auch kritische Fragen auf, liefern zum Teil widersprüchliche oder nicht zufriedenstellende Ergebnisse und lassen keine gewinnbringenden Schlussfolgerungen zu. Im folgenden Abschnitt sollen die im Kapitel 3 beschriebenen Studien kritisch hinterfragt werden.

4.1 Diskussion der Maßnahmen aus Feldversuchen und Studien

Wenn LA-MRSA sich im Schweinebestand etabliert haben, scheint es schwer diese aus dem Betrieb zu eliminieren. Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit führte zu keiner Studie, die zeigen konnte, dass die Prävalenz von MRSA durch Reinigung und Desinfektion der Umgebung als alleinige Maßnahme zu einer nachhaltigen Senkung der Prävalenz von MRSA in einem Schweinebetrieb führen kann.

Drei Studien (Merialdi *et al.*, 2013; Schmithausen *et al.*, 2015; Kobusch *et al.*, 2020) beschäftigten sich mit der Reinigung und Desinfektion der Umgebung mit dem Ziel, den Effekt dieser Maßnahmen beurteilen zu können.

Merialdi *et al.* gingen wahrscheinlich von Anfang an nicht davon aus, dass Reinigung und Desinfektion der Umgebung eine effektive Eradikation von MRSA aus Schweinebeständen herbeiführen kann. Das Ziel ihrer Studie war eher, ein besseres Verständnis über den Einfluss von Reinigung und Desinfektion auf die Prävalenz in verschiedenen Funktionseinheiten des Betriebs zu erlangen (Merialdi *et al.*, 2013). Merialdi *et al.* (2013) bestreiten nicht die Wichtigkeit dieser Maßnahmen aus epidemiologischer Sicht, erreichten in ihrer Studie aber nicht die Effektivität der Maßnahmen, die sich die Autoren vermutlich gewünscht hätten. Man muss jedoch relativieren, dass Merialdi *et al.* verglichen mit den Studien von Schmithausen *et al.* (2015) und Kobusch *et al.* (2020), ein weniger aufwändiges und eher in die Betriebsroutine integriertes Konzept in ihrer Studie erprobt haben. Auch die Art der Proben konzentrierte sich hauptsächlich auf die Umgebung. Es wurden lediglich Staubproben gesammelt, die Prävalenz von MRSA im Sinne der nasalen Besiedelung der Schweine mit MRSA wurde nicht untersucht.

Merialdi *et al.* (2013) kommen also zu der Erkenntnis, dass die von ihnen angewandte Reinigung und Desinfektion nicht zu einer Eliminierung von MRSA aus der Umgebung der beprobten Schweinebetriebe führen konnte.

Kobusch et al. (2020) legten Ihren Fokus nicht nur auf die Umweltproben und somit nicht nur auf die Prävalenz von MRSA in der Umgebung der Schweine, sondern beprobten auch die Schweine mittels nasaler Tupferproben. Sie schließen aus ihren Ergebnissen, dass die meisten Areale der in ihrer Studie beprobten Umgebung durchaus durch die routinemäßige Reinigung und Desinfektion von MRSA befreit werden können (Kobusch *et al.*, 2020). Effekte der Reinigung und Desinfektion der Umgebung auf die nasale Besiedlung der Schweine mit MRSA, war zwar nicht Gegenstand der Studie von Kobusch et al. (2020), dennoch konnten sie eine eindeutige Aussage dazu treffen, was den Einfluss von MRSA-positiven Tieren auf den MRSA Status der Umgebung angeht. Durch den Zusammenhang zwischen den Luftproben und den nasalen Tupferproben der Schweine ließ sich zweifelsfrei erkennen, dass die MRSA-positiven Schweine als wichtigstes Reservoir und als Multiplikator von LA-MRSA in Schweinebetrieben anzusehen sind. Um einen LA-MRSA freien Schweinebetrieb zu erzeugen, müssen demnach LA-MRSA negative Tiere in einen Betrieb mit LA-MRSA freier Umgebung eingestallt werden.

Die wohl aufwendigste der drei Studien war die von Schmithausen et al., die in einem Modellbetrieb in Deutschland durchgeführt und im Jahr 2015 veröffentlicht wurde.

Sie zeichnete sich durch die intensiveren Maßnahmen aus und das besonders aufwendige Dekontaminierungsprogramm erzielte deutlichere Erfolge. Zunächst ist hervorzuheben, dass der Ansatz von Schmithausen et al. (2015) von den beiden zuvor diskutierten Studien bereits in den Grundzügen deutlich abweicht. Das Ziel der Maßnahmen in dem Modellbetrieb war eine vollständige Eradikation von MRSA aus dem Betrieb zu erreichen.

Schmithausen et al. (2015) kommen einer Eradikation durch das von ihnen durchgeführte Sanierungsprogramm zwar schon sehr nahe, doch der Erfolg wurde durch das Auftreten und die Verbreitung eines neuen MRSA Stamms im weiteren Verlauf der Studie getrübt. Es bleibt offen, ob bessere Quarantäne- oder Screening Maßnahmen beim Zukauf neuer Tiere in dem Modellbetrieb der Studie von Schmithausen et al. das erneute Auftreten von MRSA hätten verhindern können, denn ebenso kann eine Mutation der ursprünglich vorherrschenden MRSA Stämme nicht ausgeschlossen werden (Schmithausen *et al.*, 2015). Auch die persistent besiedelten Mitarbeiter können eine Quelle für den Wiedereintrag oder den Neueintrag eines MRSA Stamms gewesen sein. Die Studienergebnisse von Schmithausen et al. (2015) lassen den objektiven Betrachter also zweifeln, ob ein MRSA-freier Betrieb erzeugt werden kann, da

es selbst mit der intensiven Dekontamination nach vorangegangener Depopulation scheinbar kaum möglich ist, einen Betrieb nachhaltig von MRSA zu befreien.

Abschließend kann festgehalten werden, dass Schmithausen et al. (2015) und Kobusch et al. (2020) zeigen konnten, wie bedeutsam Reinigung und Desinfektion der Umgebung als Maßnahmen in der Bekämpfung von MRSA sind. Die Ergebnisse von Schmithausen et al. zeigen darüber hinaus, dass sich die Effektivität dieser Maßnahmen auch in einer reduzierten Prävalenz von MRSA im Sinne der nasalen Besiedelung der Schweine widerspiegeln kann, obwohl die Reduktion der Prävalenz von MRSA in dem Modellbetrieb nicht von Dauer war.

Während Schmithausen et al. (2015) ihre Eradikationsstrategie in einem eher begrenzten Rahmen durchgesetzt haben, wurde in Norwegen nach dem ersten Ausbruch von MRSA bei Schweinen im Jahr 2011, ein nationales Surveillance Programm zur Überwachung von MRSA in den Nutztierbeständen eingeleitet. Über einen MRSA Ausbruch in mehreren Schweineherden im Jahr 2015 und die Ergebnisse des daraufhin durchgeführten Eradikations-Programmes berichten Elstrøm et al. im Jahr 2019.

Die Maßnahmen am MRSA-positiven Betrieb bestehen in dem norwegischen Programm aus der Depopulation des Betriebs durch Schlachtung oder Keulung des Tierbestands und anschließender Dekontaminierung der gesamten Stallungen. Schmithausen et al. (2015) verfolgten einen ähnlichen Ansatz, denn auch in dem deutschen Modellbetrieb wurde zunächst der Betrieb geräumt und die Stallungen gereinigt und desinfiziert. In beiden Fällen wurden die Betriebe nach der Dekontaminierung ausschließlich mit MRSA-negativen Schweinen belegt.

Der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Strategien ist der in den Untersuchungen nachgewiesene MRSA Stamm. Schmithausen et al. hatten es in Ihrem Modellbetrieb ursprünglich mit dem LA-MRSA CC398 zu tun, wohingegen Elstrøm et al. von MRSA-Ausbrüchen mit dem klonalen Komplex CC1 berichten, einem Stamm, der klassischer Weise für Infektionen, wie auch die subklinische Besiedelung des Menschen bekannt ist. Diese Differenz zwischen den beiden Studien wirft die Frage auf, inwieweit sich der LA-MRSA CC398 hinsichtlich seiner Virulenz, Tenazität oder Pathogenität für den Menschen bzw. der Übertragbarkeit von Tier auf Mensch und umgekehrt von MRSA Isolaten des CC1 unterscheidet. Falls schwerwiegende Unterschiede bestehen, ist anzuzweifeln in welchem Ausmaß der Bericht von Elstrøm et al. (2019) mit der Studie von Schmithausen et al. (2015) zu vergleichen ist.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Programmen liegt in der Dauerhaftigkeit des Effektes der Eliminierung. Schmithausen et al. konnten bereits nach einigen Wochen einen neuen MRSA Stamm in dem Modellbetrieb nachweisen. In Norwegen zeigte sich die Strategie auf den ersten Blick erfolgreicher, hier kam es scheinbar zu einer vollständigen Eliminierung des MRSA CC1. Jedoch zählt diese klonale Linie nicht zu den „typischen“ LA-MRSA (wie der von Schmithausen et al. (2015) thematisierte LA-MRSA ST398). Die Studie von Elstrøm et al. (2019) fokussierte sich dagegen hauptsächlich auf den konkreten und lokal begrenzten Ausbruch des MRSA CC1 in wenigen Schweinebetrieben in Norwegen.

Außerdem ist die unterschiedliche Ausgangslage der beiden Studien zu berücksichtigen. Norwegen kann sich eine strenge nationale Kontrollstrategie aufgrund der insgesamt niedrigen Prävalenz von MRSA in der Bevölkerung und in den Nutztierbeständen leisten. In Ländern wie den Niederlanden, Deutschland, Dänemark und weiteren europäischen Ländern mit einer hohen MRSA-Prävalenz würde ein Eradikationsprogramm in einem aliquoten Ausmaß zu jenem in Norwegen nicht den gleichen Effekt erzielen. Zum einen können sich Länder mit einer hohen Prävalenz den ökonomischen Verlust durch die massenhafte Schlachtung oder Keulung MRSA-positiver Tiere nicht leisten (Vgl. Kostenrechnungsmodelle). Zum anderen ist anzunehmen, dass die Maßnahmen nicht nachhaltig wirken können, da nur eine begrenzte Zahl MRSA-negativer Schweine zur Repopulation der geräumten Betriebe verfügbar wäre, die den Bedarf der Schweineproduktion in diesen Ländern nicht decken kann. Auch der enorme Aufwand, der betrieben werden müsste, steht aktuellen Simulations- und Kostenrechnungsmodellen (Olsen *et al.*, 2018; Sørensen *et al.*, 2018; Schulz *et al.*, 2019a; Schulz *et al.*, 2019b; Jensen *et al.*, 2020) zufolge in keinem Verhältnis zum Nutzen.

Abgesehen von der Reinigung und Desinfektion der Ställe, sind Leerstehzeiten ein weit verbreitetes Mittel, um Infektionsketten zu unterbrechen. Ob der Effekt von Leerstehzeiten tatsächlich eine Wirkung auf den Infektionsdruck zeigt, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Dennoch wirft die Studie von Luyckx et al. (2016) die Frage auf, ob eine festgesetzte Leerstehzeit überhaupt einen nützlichen Effekt erzielen kann. Die Studie von Luyckx et al. scheint aber nicht geeignet, um diese Frage zweifelsfrei zu beantworten. Es ging Luyckx et al. um die Untersuchung der Hypothese, dass eine längere Leerstehzeit von dekontaminierten Ställen den Infektionsdruck in der Umgebung senken könne. Das Ergebnis der Studie widerlegt diese Hypothese, sie lässt aber einige weitere Fragen unbeantwortet. Es wird beispielsweise nicht angegeben, mit welchem Verfahren der Reinigung und Desinfektion die Ferkelbuchten dekontaminiert wurden, welches zudem nicht wirksam erschien, da MRSA

weiterhin im Betrieb nachweisbar waren. Auch die Anreicherungs- und Nachweisverfahren zur Detektion von MRSA in den entnommenen Proben werden nicht erläutert. Insgesamt ist die Fragestellung der Studie und der dahinterstehende potenzielle Lösungsansatz in Bezug auf Maßnahmen gegen MRSA durchaus von öffentlichem Interesse, aus den Ergebnissen jedoch lässt sich keine gewinnbringende Schlussfolgerung herauslesen.

Verhegghe et al. (2013) und Pletinckx et al. (2013) haben sich mit einer ganz anderen Hygiene-Strategie auseinandergesetzt; dem Waschen von Sauen. Beide Artikel laufen auf das Fazit hinaus, dass der MRSA Status der Sauen in einem Betrieb durch das Waschen (und Desinfizieren) der Sauen nicht zu einer Eliminierung von MRSA aus einem Betrieb führen kann. Pletinckx et al. (2013) kommen aber im Gegensatz zu Verhegghe et al. (2013) zu der Schlussfolgerung, dass ihre Methode zumindest zu einer vorübergehenden Reduzierung der MRSA-Prävalenz im Betrieb führen kann. Verhegghe et al. (2013) konnten durch die Anwendung der verschiedenen Produkte insgesamt keinen signifikanten Effekt erzielen.

Es ist hervorzuheben, dass Pletinckx et al. ihre Studie dem Artikel zufolge nach fundierten Hypothesen gestaltet und auf ihre konkrete Fragestellung eine Antwort gefunden haben. Außerdem diskutieren sie die möglichen Gründe für das Ergebnis, liefern Ideen zur Verbesserung der Methodik und schlagen als potenzielles Anwendungsgebiet für Ihre Maßnahme die Quarantänestation vor. Verhegghe et al. haben keine Reduktion der MRSA Prävalenz herbeiführen können. Dafür kann es mehrere Gründe geben, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden sollen.

Einerseits ist die Methode von Verhegghe et al. eine andere, nämlich die Art und Weise wie die Sauen gewaschen wurden, aber auch die verwendeten Produkte. Zudem wurden von Verhegghe et al. nur verschiedene Shampoos und keine Desinfektionslösungen auf der Haut verwendet. Man kann also zu der Überlegung gelangen, ob die verwendeten Produkte richtig angewendet wurden oder ob sie weniger wirksam waren als jene Produkte, die Pletinckx et al. verwendet haben. Während die Studie von Pletinckx et al. die Hoffnung weckt, die Methoden und deren Anwendungsgebiet optimieren und erneut unter Prüfung stellen zu können, z.B. als Biosicherheitsmaßnahme in Quarantäneställen, hat die Methodik von Verhegghe et al. keinen Grund zum Optimismus geliefert. Im aktiven Vergleich beider Studien bleibt man zwiesgespalten zurück, ob das Waschen von Sauen eine praktikable Methode ist, um die Prävalenz von MRSA in Schweinebetrieben zu senken.

In Bezug auf die Anwendung von Bakteriophagencocktails bei Schweinen waren die Schlussfolgerungen aus den hier dargelegten Studien von Verstappen et al. und Honegger et al. dagegen eindeutiger. Bei keiner der Anwendungsformen, die hier erprobt wurden, ließ sich die Prävalenz von MRSA in den Versuchsbetrieben signifikant senken. Man kann daher zu dem Schluss kommen, dass der Einsatz von Bakteriophagen keine gewinnbringende Methode gegen MRSA darstellt. Möglicherweise sind Bakteriophagen in der Humanmedizin unter gewissen hygienischen Bedingungen effektiver in der Anwendung und erleben daher ihren gegenwärtigen Aufschwung. In der Veterinärmedizin liegen zwar auch Berichte von erfolgreicher Behandlung bakterieller Krankheiten durch Bakteriophagen vor (Williams Smith, Huggins and Shaw, 1987; Huff *et al.*, 2005; Wall *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2014), jedoch setzten sich diese mit anderen Keimen und anderen Fragestellungen auseinander. Eine Anwendung dieser Methode in der Praxis erscheint den Ergebnissen nach ineffektiv zu sein. Möglicherweise ist es notwendig den Bakteriophagen-Cocktail erneut zu optimieren oder eine stärkere Konzentration herzustellen.

Der Ansatz von Tenzin et al. (2019), eine ECAS (electrochemically activated solution) in Schweineställen zu vernebeln, um die Keimbelastung in der Stallluft zu verringern, schien den Ergebnissen zu Folge erfolgsversprechend. Die Effektivität der ECAS4 gegen MRSA wurden zwar nur in vitro getestet, doch das Ergebnis lässt hoffen, dass die Methode auch in einem Feldversuch ein vielversprechender Ansatz sein könnte, da die Feldversuche in Bezug auf die anderen Erreger, die in der Studie thematisiert wurden, jeweils eine signifikante Keimreduktion bewirken konnte. Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit ergab keine weiteren Studien, die sich mit dem Thema ECAS in dieser Form auseinandergesetzt haben. Man kann also zu der Vermutung gelangen, dass Tenzin et al. eine Forschungslücke aufgedeckt haben. Ein konkreter Feldversuch, in dem die Effektivität dieser Methodik gegen MRSA (insbesondere LA-MRSA in Schweineställen) geprüft wird, wäre ein potenzielles neues Forschungsfeld für die Bekämpfung von MRSA.

Abgesehen von der Dekontaminierung der Stallluft selbst, beschäftigen sich einige Autoren mit der Filterung der Abluft aus Schweineställen, um die Keimbelastung der Umgebung zu reduzieren. Im Folgenden geht es um die drei Studien, die sich mit der Effektivität von Abluftreinigungssystemen für die Reduktion von MRSA aus der Stallluft auseinandersetzten. Besonders effizient erscheint auf den ersten Blick das System von Schulz et al. (2013), in dem der Prototyp eines neuartigen Geräts zur Luftreinigung zum Einsatz kam. Jedoch können mit der Methode von Schulz et al. (2013) nicht ausreichend große Luftmengen (wie sie in

kommerziellen Tierhaltungsbetrieben vorkommen) verarbeitet werden. Während Schulz et al. (2013) auf mehrere Keime untersucht haben, konzentrierten sich Clauß et al. (2013) ausschließlich auf MRSA als Zielkeim ihrer Untersuchungen. Da die Geräte in dieser Studie bereits kommerziell erhältlich und in den Betrieben schon im Vorhinein installiert waren, hat diese Studie außerdem im Vergleich zu der Studie von Schulz et al. (2013) einen eher praxisnahen Ansatz.

Clauß et al. (2013) kommen zu der Schlussfolgerung, dass die signifikante Minderung des MRSA-Austrags aus den Mastbetrieben durch die Abluftreinigungsanlagen zu einer erheblichen Entlastung für die Umgebung und Umgebungsluft führen kann. Zur Verdeutlichung ihrer Vermutung führen sie eine Studie von Schulz et al. (2012) an, in welcher in der Umgebung von Schweinemastbetrieben ohne Abluftreinigung noch in einem Umkreis von 150 m (Luft) bzw. 300 m (Boden) LA-MRSA nachweisbar waren.

Ferguson et al. (2015) haben mit ihrer Studie erstmalig die Effektivität von Biofiltern hinsichtlich ihrer Reduktion von MRSA aus der Stallluft von Schweinebeständen geprüft und dabei außerdem zwei verschiedene Filtermedien erprobt. Das Ergebnis der Studie scheint erfolgsversprechend, nachdem durch die Rindenspäne der Riesen-Thuja eine Reduktion von MRSA aus der Abluft des Stalls um 100 % erreicht werden konnte. Jedoch war die Studie nicht so breit angelegt, dass eine zuverlässige Einschätzung über die Praktikabilität dieses Systems in anderen Betrieben und unter anderen Bedingungen (geographisch und klimatisch) abgegeben werden kann. Es lässt sich dennoch festhalten, dass Ferguson et al. einen entscheidenden Beweis liefern konnten, dass Biofilteranlagen auch im Sinne der öffentlichen Gesundheit einen wichtigen Beitrag leisten können. Durch die Rückhaltung von MRSA aus der der Abluft von Schweinebetrieben, können demnach Biofilteranlagen Menschen und Tiere in der näheren Umgebung vor einer potenziellen Übertragung durch diese kontaminierte Stallluft bewahren.

Es gäbe noch einen vierten Ansatz, denn auch Alonso et al. (2016) haben eine Studie zu der Methodik einer Luftreinigung durchgeführt. Die Anwendung von den in dieser Studie erprobten EPI-Systemen (electrostatic particle ionisation system) stellt eine Alternative zu den bereits beschriebenen Methoden dar. Ein Vorteil der EPI-Systeme könnte sein, dass sie zur Anwendung in der Haltung lebensmittelliefernder Tiere bereits kommerziell erhältlich sind (Alonso *et al.*, 2016). Sie basieren auf dem Prinzip der Ionisierung an Partikel gebundener pathogener Keime in der Luft (Aerosole), wodurch sich diese an Oberflächen anlagern sollen.

Allerdings konzentrierten sich Alonso *et al.* in ihrer Studie in erster Linie auf verschiedene virale Erreger, sodass sich hinsichtlich der Anwendung von EPI-Systemen gegen MRSA keine belastbare Aussage treffen lässt.

Einerseits sind die Ergebnisse der drei Studien (Schulz *et al.*, 2013; Clauß *et al.*, 2013; Ferguson *et al.*, 2015) im Durchschnitt positiv und erwecken den Eindruck, dass man die Keimbelastung aus der Abluft von Schweineställen signifikant reduzieren kann. Es bleibt aber zu hinterfragen, welche Rolle die Abluft aus Schweinebetrieben wirklich für die Verbreitung von MRSA spielt. Wie bereits festgehalten, gibt es Studien, die tatsächlich zeigen, dass die ungefilterte Abluft aus Schweinebetrieben einen potenziellen Übertragungsweg für MRSA darstellt (Alonso *et al.*, 2016). Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit bezog sich jedoch hauptsächlich auf Maßnahmen gegen MRSA. Aus dieser Perspektive wäre für eine Einschätzung der Bedeutsamkeit der Abluftreinigungsanlagen, wie sie in den drei beschriebenen Studien zum Einsatz kamen, weitere Informationen notwendig. Beispielsweise wäre es wichtig herauszufinden, wie groß tatsächlich eine Ansteckungsgefahr für Mensch und Tier in der Umgebung ist und welche Folgen eine keimbelastete Luft eventuell für die Umwelt haben kann.

Von dem aktuellen Standpunkt gesehen, mit der Literaturrecherche für diese Arbeit als Grundlagenwissen, wäre Abluftreinigung als Einzelmaßnahme vermutlich kein ausreichender Beitrag, um die Weiterverbreitung von MRSA nachhaltig zu verhindern. Denn gleichzeitig würden schließlich weiterhin Tiertransporte zwischen Betrieben stattfinden. Es würden weiterhin Menschen, die in Kontakt mit den Tieren stehen, von MRSA besiedelt werden. Auch die Wirtschaftlichkeit dieser Systeme ist nicht errechnet worden. So stellt sich die Frage, ob diese Abluftreinigungssysteme sich tatsächlich in einer Kosten-Nutzen-Abwägung behaupten können.

Ein weiteres viel diskutiertes Thema, die Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika, wird in der vorliegenden Arbeit nur durch eine Studie repräsentiert. Diese Studie (Dierikx *et al.*, 2016) kommt zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz in Schlachtschweinen sich durch die Reduktion des Antibiotikagebrauchs im Nutztiersektor in den Niederlanden nicht reduziert hat. Doch Dierikx *et al.* (2016) merken auch an, dass sie in Ihrer Studie die Prävalenz von MRSA rein qualitativ bestimmt haben. Eine Quantifizierung der Keimlast hätte genauere Ergebnisse geliefert. Zudem könnte wie bereits erwähnt die Prävalenz von MRSA auf Ebene der Schweinehaltung signifikant niedriger sein als auf der Ebene von Schweinen an den

Schlachtbetrieben, da eine Kreuzkontamination zwischen den Chargen (während Transport oder Aufenthalt in den Warteställen) nicht auszuschließen ist. Dem ist hinzuzufügen, dass einer Reduktion des Gebrauchs antimikrobieller Substanzen die Schaffung einiger Grundvoraussetzungen wie eine optimierte Haltung und Hygienekonzepte, stabiles Stallklima und Qualität von Futter und Wasser vorangestellt werden sollte (Speksnijder *et al.*, 2015).

Darüber hinaus spielt die bereits erwähnte Nähe des *mecA*-Gens als Vermittler der Methicillin Resistenz zu dem Gen der Zinkresistenz (*czrC*) auf dem SCCmec Element eine wichtige Rolle. Da beide Virulenzmechanismen auf die in Kapitel 1.3 beschriebene Weise verknüpft sind, könnte ein Verbot des Einsatzes von Zinkoxiden in der Schweineproduktion die Prävalenz von MRSA maßgeblich beeinflussen. Eine solche Regulierung ist in Österreich ab Juni 2022 vorgesehen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse aus Simulations- und Kostenrechnungsmodellen

Im Sinne der öffentlichen Gesundheit stellen MRSA einen großen Risikofaktor dar. Die Forschungsarbeiten zu Maßnahmen gegen MRSA leisten einen wichtigen Beitrag und sind aus dem Sektor der öffentlichen Gesundheit nicht wegzudenken. Trotz der zahlreichen Studien, die sich mit MRSA in Schweinebeständen auseinandersetzen, ist es bislang scheinbar nicht gelungen, die Schlüsselmethodik zur nachhaltigen und flächendeckenden Senkung der Prävalenz von MRSA in Schweinebeständen praktisch umsetzbar zu machen.

Simulationsmodelle haben immerhin das Potenzial, einen Blick in Zukunft oder Vergangenheit zu werfen und bieten die Möglichkeit, in wenigen Arbeitsschritten verschiedene Szenarien zu konzipieren, Maßnahmen zu kombinieren und deren Wirksamkeit in Kombination zu prüfen.

Die Schwäche der Simulationsmodelle besteht darin, dass sie nicht immer auf evidenzbasierten Annahmen beruhen. Einige Parameter sind nicht so intensiv erforscht, dass sie als valider Faktor angesehen werden können, sondern werden eher als Schätzwert in die Simulationsmodelle eingebracht. Auch das Modell von Sørensen *et al.* (2018) weist diese Schwäche an mehreren Punkten auf.

Zum einen wurde angenommen, dass durch die Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika, die Übertragungsrate von LA-MRSA signifikant gesenkt werden kann und somit die Prävalenz effektiv beeinflusst. Dazu steht auf den ersten Blick die in Kapitel 3.1.7 beschriebene Studie

von Dierikx et al. (2016) im Widerspruch. Die Ergebnisse von Dierikx et al. (2016) weisen nicht darauf hin, dass eine Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika in einer Senkung der MRSA-Prävalenz resultiert. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass es in dieser Studie um die Prävalenz von MRSA bei Schweinen am Schlachthof ging und dass Dierikx et al. in Betracht ziehen, dass ihre Ergebnisse vermutlich nicht die Situation auf Ebene der Herkunftsbetriebe widerspiegeln können. Der Grund liegt in der Annahme, dass es bei dem Transport der Schweine zu einer Übertragung gekommen sein kann, wodurch Schweine aus Betrieben mit einer niedrigen Prävalenz von MRSA positiv wurden, obwohl sie zuvor negativ waren. Außerdem führte die Studie von Dorado-García (2015) zu dem Ergebnis, dass eine Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika durchaus ein effektives Mittel zur Reduktion der MRSA-Prävalenz in Schweinebetrieben sein kann. Ein Zweifel an der Effektivität dieser Maßnahme ist dennoch nicht unberechtigt, da auch Sørensen et al. (2018) sich unsicher zeigen, ob eine ausreichende Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika, die zu einer Senkung der MRSA Prävalenz führen könnte, realistisch wäre.

Die anderen Maßnahmen zeigten entweder keinen Effekt (reduzierte Durchmischung der Herde) oder nur einen eher geringen Effekt (Biosicherheitsmaßnahmen, verringerte Besatzdichte), der darüber hinaus unter Berücksichtigung von realen Bedingungen laut Sørensen et al. (2018) kaum erzielt werden könnte.

In Bezug auf Biosicherheitsmaßnahmen ist die Schlussfolgerung von Sørensen et al. (2018) jedoch zu hinterfragen. Die Autorengruppe vermutet, dass eine Verbesserung der Biosicherheitsmaßnahmen nur einen geringen Beitrag zur Senkung der Prävalenz leisten kann. Dabei simulierten sie diese Steigerung der Biosicherheit als geringere Übertragungsrate der Stalleinheiten untereinander. Das lässt darauf schließen, dass sich Sørensen et al. (2018) bei ihren Annahmen auf Maßnahmen der internen Biosicherheit beziehen, was die Autoren jedoch nicht abgrenzen. So könnte ein Trugschluss entstehen, denn Biosicherheitsmaßnahmen im Allgemeinen umfassen auch externe Biosicherheitsmaßnahmen, die den Eintrag von Krankheitserregern in einen Tierhaltungsbetrieb verhindern sollen und die nachweislich einen Beitrag leisten können, um die Tiergesundheit in einem Betrieb zu erhalten.

Ein weiterer Kritikpunkt an dem Modell von Sørensen et al. (2018) ist darin zu sehen, dass die Auswirkung der Kombination mehrerer Maßnahmen nicht so deutlich zum Tragen kommt oder

veranschaulicht wird, wie dies in den Modellen von Schulz et al. (2019a und 2019b) der Fall war.

Schulz et al. (2019a und 2019b) konnten deutlich zeigen, dass eine Kombination aus mehreren Maßnahmen die größte Effektivität in Bezug auf eine Reduktion der Prävalenz von MRSA in den Schweineherden bewirken kann im Vergleich zu einzelnen oder wenigen miteinander kombinierten Maßnahmen (vgl. Kapitel 3.2). Auf Basis der Berechnungen von Schulz et al. (2019a und 2019b) ist davon auszugehen, dass die Implementierung einer Kombination aus verschiedenen Kontrollmaßnahmen im Jahr 2007 zu einer signifikant niedrigeren Zunahme der MRSA-Prävalenz in Dänemark geführt hätte. Es ist hervorzuheben, dass das Modell B komplexere Szenarien beinhaltet und dadurch auf verschiedene reale Situationen präziser anzuwenden ist als Modell A. Außerdem zeigt Modell B, dass eine risikobasierte Eradikationsstrategie einen großen Beitrag zur Reduktion der MRSA-Prävalenz in Schweinebeständen leisten kann, auch unabhängig vom Ausgangsszenario, während Modell A weder eine risikobasierte Eradikationsstrategie einberechnet noch verschiedene Ausgangsprävalenzen für die jeweiligen Startpunkte der Kontrollmaßnahmen berücksichtigt.

Insgesamt stellen die drei beschriebenen Simulationsmodelle (Sørensen *et al.*, 2018; Schulz *et al.*, 2019a; Schulz *et al.*, 2019b) ein eher auf theoretischen Annahmen basierendes System dar. Zwar geben Simulationen die Möglichkeit mehrere komplexe Szenarien zu beleuchten und können helfen, die Wirksamkeit von Maßnahmen unter verschiedenen Bedingungen einzuschätzen, doch die Realität können sie nicht zweifelsfrei widerspiegeln. Viele Ereignisse, die im Realen stattfinden können, können nicht mathematisch vorausgesehen werden oder sind selbst im Nachhinein nicht erklärbar. Insofern ist Simulationsmodellen ihre Aussagekraft mit Sicherheit nicht ganz abzusprechen, aber sie unterliegt einer gewissen Limitierung.

Eine weitere Art von Simulationen wird in Form von Kostenrechnungsmodellen auf den Forschungsbereich von MRSA im Kontext der Schweinehaltung angewendet. Diese sollen prüfen, in welchem Verhältnis der Kostenaufwand für die Durchführung von bestimmten Maßnahmen gegen MRSA zu dem Nutzen steht und ob sich aus diesem Verhältnis eine Kosteneffektivität bestätigen lässt.

Die Kosten für das Gesundheitssystem zur Therapie von MRSA-bedingten Erkrankungen wiegen schwer. So haben Berechnungen einer deutschen Forschergruppe ergeben, dass für MRSA Patienten, die ca. 0,46 % aller Patienten in Krankenhäusern ausmachen, unverhältnismäßig höhere Behandlungskosten von 2,32 % der Gesamtkosten für die

Behandlung stationärer Patienten in Krankenhäusern anfallen (Resch *et al.*, 2009). Laut den Berechnungen von Resch *et al.* (2009) kostet der Aufenthalt eines MRSA-Patienten mit durchschnittlich 16,024 Euro mehr als das Doppelte im Vergleich zu einem Patienten, der nicht mit MRSA infiziert ist. Im Jahr 2015 machten LA-MRSA noch einen Anteil von 3 % aller nosokomialen MRSA Infektionen aus (Cuny *et al.*, 2015), doch aufgrund des Reservoirs in Nutztieren besteht das Potenzial zur Vergrößerung dieses Anteils. In Regionen mit einer hohen Dichte von konventionellen Schweinehaltungsbetrieben wurden LA-MRSA bereits als Ursache für 10 % der MRSA-bedingten Septikämien und für 15 % der MRSA-bedingten Wundinfektionen identifiziert (Cuny *et al.*, 2015). Gegenüber den Kosten im Gesundheitswesen stehen die Kosten zur Einrichtung und Aufrechterhaltung der Maßnahmenpakete, die zur Senkung der MRSA-Prävalenz nötig wären. Wirtschaftlich gesehen stellen sich, ausgehend von einer hohen Prävalenz, weder Eradikationsprogramme noch Eindämmungsstrategien gegen LA-MRSA in Schweinebeständen als kosteneffektiv dar (Olsen *et al.*, 2018; Jensen *et al.*, 2020). Eine Ersparnis in den Kosten des öffentlichen Gesundheitswesens kann zwar eindeutig erzielt werden, aber die hohen Kosten der Programme sind nicht außer Acht zu lassen (vgl. Kapitel 3.3). Nicht bestreitbar ist, dass aus epidemiologischer Sicht Maßnahmen gegen MRSA einen wichtigen Beitrag leisten können. Die unter Kapitel 3.2 und 3.3 vorgestellten Simulationen bzw. Kostenrechnungsmodelle zeigen durchaus, dass unter gewissen Rahmenbedingungen effektive Programme konzipiert werden könnten.

4.3 Conclusio

Aus den zuvor beschriebenen Studien ist deutlich hervorgegangen, dass einzelne Maßnahmen isoliert betrachtet vermutlich nie zu der entscheidenden Lösung gegen die Problematik von MRSA in Schweinebeständen führen können. Es wird immer eine Kombination aus mehreren Maßnahmen erfordern, um die MRSA-Prävalenz in den Schweinebeständen tatsächlich senken zu können. Die erste Herausforderung besteht in der Schwierigkeit, aus den zahlreichen Maßnahmen eine effiziente Eindämmungsstrategie zu entwickeln, die imstande wäre, die Problematik von MRSA aus Schweinehaltungsbetrieben nachhaltig zu eliminieren. Die zweite Herausforderung besteht in dem Kostenaufwand. Trotz

der epidemiologisch gesehenen Notwendigkeit, muss auch aus politischer Sicht der Kostenaufwand für ein entsprechendes Maßnahmenpaket gerechtfertigt werden.

5 Zusammenfassungen auf Deutsch und Englisch

5.1 Zusammenfassung

Die erste Entdeckung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in niederländischen Schweinebeständen im Jahr 2005 stellte das Gesundheitssystem vor eine neue Herausforderung. Nutztierassoziierte-MRSA (LA-MRSA) haben sich zwar für Schweine nicht als gesundheitliche Gefährdung erwiesen, jedoch hat sich gerade deshalb in Schweinepopulationen weltweit ein besorgniserregendes Reservoir für verschiedene LA-MRSA Stämme gebildet. Da LA-MRSA nicht nur auf den Menschen übertragbar sind, sondern möglicherweise sogar ursprünglich vom Menschen stammen, kann dieses Reservoir für die öffentliche Gesundheit zur ernstzunehmenden Bedrohung werden. Der direkte Kontakt zu MRSA-positiven Schweinen stellt hierbei einen besonderen Risikofaktor für die Besiedelung des Menschen mit diesem Erreger dar. Um die Ausbreitung von MRSA in den Schweinebeständen zu bekämpfen, werden verschiedene Strategien diskutiert. Die Bedeutung von Reinigung und Desinfektion der Umgebung ist unumstritten. Doch diese Maßnahme allein kann die Prävalenz in Schweinebeständen offenbar nicht senken. Ein weiterer Ansatz, das Waschen von Sauen, wird ebenfalls untersucht, kann jedoch nur als unterstützende Maßnahme dienen. Auch die Anwendung von Bakteriophagen scheint bisher keine erfolgsversprechende Lösung zu sein. Retrospektiv gesehen zeigt eine strenge Limitierung des Antibiotikagebrauchs ebenfalls keinen zufriedenstellenden Effekt. Zumindest was die Kontamination der Umgebung von Schweinebetrieben über luftgetragene MRSA angeht, konnten verschiedene Formen von Abluftreinigungssystemen eine erfolgsversprechende Leistung zeigen. Zur effektiven Senkung der Prävalenz sind jedoch weitreichende Maßnahmenpakete und strenge Biosicherheitsmaßnahmen erforderlich. Es hat sich in Norwegen gezeigt, dass bei einer geringen Prävalenz von MRSA eine Eliminierung aus den Schweinebeständen durch Schlachtung bzw. Keulung in Kombination mit Hygienemaßnahmen möglich ist. Da diese Strategie in Regionen mit einer hohen Prävalenz und einem großen Schweinebestand aber nur schwer umsetzbar ist und zumeist auch nicht nachhaltig

wirkt, ist eine flächendeckende Anwendung dieser Strategie nicht praktikabel. Außerdem zeigen Kostenrechnungsmodelle, dass diese Strategie (bei hoher Prävalenz) aufgrund des hohen Aufwands und finanzieller Verluste durch die Schwächung der Schweineproduktion nicht kosteneffektiv wäre. Es ist aufgrund der Tragweite der geschilderten Problematik um MRSA in Schweinebeständen unerlässlich, dass sich in Zukunft weiterhin Studien mit Lösungsansätzen zur Reduktion von MRSA in Schweinebeständen auseinandersetzen.

5.2 Abstract

Since the first discovery of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Dutch swine herds in 2005, the healthcare system faced a new challenge. Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) did not turn out to be a health threat to pigs, but for this very reason, a reservoir of concern for various LA-MRSA strains has emerged in pig populations worldwide. Because LA-MRSA are not only transmissible to humans, but may even have originated in humans, this reservoir could become a serious public health threat. Direct contact with MRSA-positive pigs represents a major risk factor for human colonization with this pathogen. Various strategies are being discussed to combat the spread of MRSA in swine herds. The importance of cleaning and disinfecting the environment is not in question. But this measure does not seem to reduce prevalence in swine herds when it is performed as a single action. Another approach, sow washing, is also being investigated but can only serve as a supportive measure. The application of bacteriophages also does not seem to be a promising solution so far. Retrospectively, a strict limitation of antibiotic use shows no sufficient effect. At least various forms of exhaust air purification systems have shown a promising performance in reducing the contamination of the environment of pig farms via airborne MRSA. However, to effectively reduce the prevalence of MRSA in pig farms, a wide-ranging combination of measures and stringent biosecurity concepts are required. It has been shown in Norway that elimination of MRSA from pig herds by slaughter or culling in combination with hygiene measures is possible in low prevalence scenarios. But since this strategy is difficult to implement and mostly not sustainable in regions with a high prevalence and a large pig population for, a nationwide application of this strategy is not practical in this context. In addition, cost accounting models show that this strategy (at high prevalence) would not be cost-effective due to the high level of effort and financial losses from a weakening pig production. It is necessary that future studies

continue to investigate solutions to reduce MRSA in swine herds due to the magnitude of the concern regarding MRSA in swine herds.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung (Originalsprache)	Anmerkung / deutsche Übersetzung
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	
AST	antimicrobial susceptibility testing	Methode zur Prüfung auf Sensibilität für Antibiotika
CAFO	confined animal feeding operation	Intensivhaltung (Stallhaltung) von Nutztieren zur Mast
CA-MRSA	community-acquired MRSA	
CC	Clonal Complex	klonaler Komplex
CFU	Colony Forming Units	Koloniebildende Einheiten
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	
czrC-Gen		Genregion, kodierend für Zinkresistenz
DANMAP	The Danish integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme	Dänisches Surveillance Programm zur Überwachung von Antibiotikaverbrauch und -resistenzen
ECAS	Electrochemically activated solution	Elektrochemisch aktivierte Lösung
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
EFSA	European Food Safety Authority	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (Agentur der Europäischen Union)

EMA	European Medicines Agency	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPI-System	electrostatic particle ionization system	
ESBL-E	Extended spectrum β -lactamase (producing) Enterobacteriaceae	
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	
HA-MRSA	hospital-associated MRSA	
HHC	Herd Health Contract	Dänisches Konzept für Schweinegesundheit, ähnlich dem Tiergesundheitsdienst
HWC	hard wood chips	Hartholzchips
LA-MRSA	Livestock-associated MRSA	
MALDI-TOF MS	„Matrix-assisted laser desorption time-of-flight“-Massenspektrometrie	
mecA-Gen		Genregion, kodierend für Antibiotikaresistenz
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Minimale Hemm-Konzentration
MLST	Multi locus sequenz typing	Form der Sequenztypisierung
MLVA	multiple-locus variable number of tandem repeat analysis	
MRSA	methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	
MSIS	Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases	Norwegisches Surveillance Programm für übertragbare Krankheiten
MSSA	Methicillin-sensible <i>Staphylococcus aureus</i>	
NFSA	Norwegian Food Safety Authority	
NIPH	Norwegian Institute for Public Health	
NORM-VET	The monitoring programme for antimicrobial resistance in bacteria from feed, food and animals	Norwegisches Monitoring-Programm für Antibiotikaresistenz

nuc-Gen		Genregion, kodierend für die Thermonuklease
NVI	Norwegian Veterinary Institute	Norwegisches Veterinärinstitut
OPC	optical particle counter	optischer Partikelzähler
PBP2A	Penicillin-Binding-Protein 2A	
PCR	Polymerase Chain Reaction	Polymerase-Kettenreaktion
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese	
PVL	Panton-Valentine-Leukocidin	
qPCR	quantitative PCR	
RT-PCR	Real Time PCR	
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
SCCmec	staphylococcal chromosomal cassette mec	Staphylokokken- Kassettenchromosom mec (mobiles Genelement)
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks	Komitee der Europäischen Kommission zu aktuellen/neuen Gesundheitsrisiken
SLST	single locus sequenz typing	Form der Sequenztypisierung
spa-Gen		Genregion, kodierend für staphylococcal protein A
ST	Sequenztyp	
TSA	Tryptic Soy Agar	Trypton Soja Agar (Synonym: Casein-Soja-Pepton Agar)
WGS	Whole Genome Sequenzing	Gesamtgenomsequenzierung
WRC	western red cedar	Riesenthuja

7 Literaturverzeichnis

1. Algammal AM., Hetta HF., Elkelish A., Hussien D., Alkhalifah H., Hozzein WN., El-Saber BG., Nahhas NE., Mabrok MA. 2020. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infection and Drug Resistance* 13 (1): 3255-3265. DOI: 10.2147/IDR.S272733.
2. Alt K., Fetsch A., Schroeter A., Guerra, B., Hammerl JA., Hertwig S., Senkov N., Geinets A., Mueller-Graf C., Braeunig J., Kaesbohrer A., Appel B. Hensel A., Tenhagen BA. 2011. Factors associated with the occurrence of MRSA CC398 in herds of fattening pigs in Germany. *BMC Veterinary Research* 7 (69). DOI: 10.1186/1746-6148-7-69. URL: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-7-69> (Abgerufen April 2021).
3. Barkema H. W., Schukken Y. H., Zadoks R. N. 2006. Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science* 89 (6): 1877-1895. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72256-1.
4. Bastos RL., Martins MCF., Albano RM., Marques EA., Leão RS. 2019. Whole genome sequencing of a ST2594 MRSA strain causing non-mucosal preoperative colonization and low-grade postoperative infection. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology* 112 (6): 961-964. DOI: 10.1007/S10482-019-01229-Z.
5. Battisti A., Franco A., Merialdi G., Hasman H., Iurescia M., Lorenzetti R., Feltrin F., Zini M., Aerestrup FM. 2010. Heterogeneity among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Italian pig finishing holdings. *Veterinary Microbiology* 142 (3-4): 361-366. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.10.008.
6. Brown DF., Edwards DI., Hawkey PM., Morrison D., Ridgway GL., Towner KJ., Wren MW. 2005. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56 (6): 1000–1018. DOI: 10.1093/jac/dki372.
7. Buchanan C., Strominger J. 1976. Altered penicillin binding components in penicillin resistant mutants of *Bacillus subtilis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 73(6): 1816-1820. DOI: 10.1073/pnas.73.6.1816.
8. Clauß M., Schulz J., Stratmann-Selke J., Decius M., Hartung J. 2013. Reduction of livestock-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) in the exhaust air of two piggeries by a bio-trickling filter and a biological three-step air cleaning system. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 126 (3): 137-142. DOI: 10.2376/0005-9366-126-137.

9. CLSI-Guideline M26-A. 1999. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Approved Guideline This document provides procedures for determining the lethal activity of antimicrobial agents. Clinical and Laboratory Standards Institute. Approved Guideline M26-A V.19, Nr.18. URL: https://clsi.org/media/1462/m26a_sample.pdf. (Abgerufen November 2021).
10. Couto I., Shang WW., Tomasz A., De Lencastre H. 2003. Development of methicillin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus sciuri* by transcriptional activation of the *mecA* homologue native to the species. *Journal of Bacteriology* 185 (2): 645-653. DOI: 10.1128/JB.185.2.645-653.2003.
11. Cuny C., Köck R., Witte W. 2013. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *International Journal of Medical Microbiology* 303 (6-7): 331-337. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.010.
12. Cuny C., Wieler L., Witte W. 2015. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics* 4 (4): 521-543. DOI: 10.3390/antibiotics4040521.
13. David M., Daum R. 2010. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clinical Microbiology Reviews* 23 (3): 616-687. DOI: 10.1128/CMR.00081-09.
14. De Boer E., Zwartkruis-Nahuis JTM., Wit B., Huijsdens XW., de Neeling AJ., Bosch T., van Oosterom RAA., Vila A., Heuvelink, AE. 2009. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *International Journal of Food Microbiology* 134 (1-2): 52-56. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.12.007.
15. Dierikx CM., Hengeveld PD., Veldman KT., de Haan A., van der Voorde S., Dop PY., Bosch T., van Duijkeren E. 2016. Ten years later: Still a high prevalence of MRSA in slaughter pigs despite a significant reduction in antimicrobial usage in pigs the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71 (9):2414-2418. DOI: 10.1093/jac/dkw190.
16. Dorado-García A., Dohmen MEH., Verstappen KM., Houben M., Wagenaar JA., Heederik DJJ. 2015. Dose-response relationship between antimicrobial drugs and livestock-associated MRSA in pig farming. *Emerging Infectious Diseases* 21 (6): 950-959. DOI: 10.3201/eid2106.140706.
17. EFSA (Bericht der European Food Safety Authority). 2008. 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; on request from the European Commission. *EFSA Journal* 7(11):1376. [82 pp.]. DOI:

- 10.2903/j.efsa.2009.1376. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2009.1376> (Abgerufen April 2021).
18. EFSA und ECDC (Bericht der European Food Safety Authority und dem European Centre for Disease Prevention and Control). 2021. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. EFSA Journal 19 (4): 6490. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6490. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6490> (Abgerufen Januar 2022).
 19. Elstrøm P., Grøntvedt CA., Gabrielsen C., Stegger M., Angen Ø., Åmdal S., Enger H., Urdahl AM., Jore S., Steinbakk M., Sunde M. 2019. Livestock-Associated MRSA CC1 in Norway; Introduction to Pig Farms, Zoonotic Transmission, and Eradication. Frontiers in Microbiology 10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00139. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376739/>. (Abgerufen März 2021).
 20. EMA und EFSA. 2017. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). EFSA Journal 2017 15 (1):4666. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4666/epdf>. (Abgerufen Mai 2021).
 21. Enright MC., Robinson DA., Randle G., Feil EJ., Grundmann H., Spratt BG. 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. DOI: 10.1073/pnas.122108599.
 22. Feld L., Bay H., Øystein A., Larsen AR., Madsen AM. 2018. Survival of LA-MRSA in dust from swine farms. Annals of Work Exposures and Health 62 (2): 147-156. DOI: 10.1093/annweh/wxx108.
 23. Ferguson DD., Smith TC., Donham KJ., Hoff SJ. 2015. The Efficiency of Biofilters at Mitigating Airborne MRSA from a Swine Nursery. Journal of Agricultural Safety and Health 21 (4): 217-227. DOI: 10.13031/jash.21.10716.
 24. Fluit A. 2012. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology and Infection 18 (8): 735-744. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03846.x.
 25. Frieze A., Schulz J., Hoehle L., Fetsch A., Tenhagen BA., Hartung J., Roesler U. 2012. Occurrence of MRSA in air and housing environment of pig barns. Veterinary Microbiology 158:129–135. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.01.019.

26. 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 (3): 38-389. DOI: 10.1017/S0950268811002263.
27. Goron RJ., Lowy FD. 2008. Pathogenesis of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 46 (5): 350-359. DOI: 10.1086/533591.
28. Graveland H., Wagenaar JA., Bergs K., Heesterbeek H., Heederik D. 2011. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS ONE* 6 (2): e16830. DOI: 10.1371/journal.pone.0016830. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016830> (Abgerufen Mai 2021).
29. Grøntvedt CA., Elstrøm P., Segger M., Skov RL., Andersen PS., Larssen KW., Udahl AM., Angen Ø., Larsen J., Åmdal S., Løtvedt SM., Sunde M., Bjørnholt JV. 2016. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in humans and pigs in Norway: A "One Health" perspective on introduction and transmission. *Clinical Infectious Diseases* 63 (11): 1431-1438. DOI: 10.1093/cid/ciw552.
30. Hao J., Liu RU., Dalai W., Zhao R., Chen T. Li L. 2011. Efficacy Of Slightly Acidic Electrolyzed Water (Saew) For Reducing Microbial Contamination On Fresh-Cut Cilantro. *Journal of Food Safety* 31 (1): 28-34. DOI: 10.1111/j.1745-4565.2010.00261.x.
31. Harkins CP., Pichon B., Doumith M., Parkhill J., Westh H., Tomasz A., de Lencastre H., Bentley SD., Kearns AM., Holden MTG. 2017. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biology* 18 (1): 130. DOI: 10.1186/s13059-017-1252-9. URL: <https://www.nature.com/articles/nrdp201833> (Abgerufen Juni 2021).
32. Holden MTG., Feil EJ., Lindsay JA., Peacock SJ., Day NPJ., Enright MC., Foster TJ., Moore CE., Hurst L., Atkin R., Barron A., Bason N., Bentley SD., Chillingworth C., Chillingworth T., Churcher C., Clark L., Corton C., Cronin A., Doggett J., Dowd L., Feltwell T., Hance Z., Harris B., Hauser H., Holroyd S., Jagels K., James KD., Lennard N., Line A., Mayes R., Moule S., Mungall K., Ormond D., Quail MA., Rabinowitsch E., Rutherford K., Sanders M., Sharp S., Simmonds M., Stevens K., Whitehead S., Barrel BG., Spratt BG., Parkhill J. 2004. Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: Evidence for the evolution of virulence and drug resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (26): 9786-9791. DOI: 10.1073/pnas.0402521101.
33. Huff WE., Huff GR., Rath NC., Balog JM., Donoghue AM. 2005. Alternatives to antibiotics: utilization of bacteriophage to treat colibacillosis and prevent foodborne pathogens. *Poultry Science* 84 (4): 655-659. DOI: 10.1093/PS/84.4.655.

34. Ichihara T, Fujii G, Eda T, Sasaki M, Ueda Y. 2004. The efficacy of function water (electrolyzed strong acid solution) on open heart surgery; postoperative mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Kyobu Geka (The Japanese journal of thoracic surgery)* 57 (12): 1110-1112. URL: <http://www.pieronline.jp/content/article/0021-5252/57120/1110> (Abgerufen November 2021).
35. Jayaratne P., Rutherford C. 1999. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from growth on mannitol salt oxacillin agar using PCR for nosocomial surveillance. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 35 (1): 13-18. DOI: 10.1016/S0732-8893(99)00060-7.
36. Jensen JD., Christensen T., Olsen JV., Sandøe P. 2020. Costs and Benefits of Alternative Strategies to Control the Spread of Livestock-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* from Pig Production. *Value in Health* 23(1): 89-95. DOI: 10.1016/j.jval.2019.07.006.
37. Jensen SO., Lyon BR. 2009. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiology* 4 (5): 565–582. DOI: 10.2217/FMB.09.30.
38. Jeong J., Sekiguchi K., Saito M., Lee Y., Kim Y., Sakamoto K. 2006. Removal of gaseous pollutants with a UV-C254+185 nm/TiO₂ irradiation system coupled with an air washer. *Chemical Engineering Journal* 118 (1): 127-130. DOI: 10.1016/J.CEJ.2005.11.020.
39. Jones TF., Kellum ME., Porter SS., Bell M., Schaffner W. 2008. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 8(1): 82-84. DOI: 10.3201/eid0801.010174.
40. Kim KH., Ingale SL., Kim JS., Lee SH., Lee JH., Kwon IK., Chae BJ. 2014. Bacteriophage and probiotics both enhance the performance of growing pigs but bacteriophage are more effective. *Animal Feed Science and Technology* 196 (1): 88-95. DOI: 10.1016/J.ANIFEEDSCI.2014.06.012.
41. Kinross P., Petersen A., Skov R., Van Hauwermeiren E., Pantosti A., Laurent F., Voss A., Kluytmans J., Struelens MJ., Heuer O., Monnet DL., the European human LA-MRSA study group. 2017. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013. *Eurosurveillance* 22 (44): pii=16-00696. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.16-00696. URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.16-00696?crawler=true> (Abgerufen Januar 2022)
42. Kittl S., Brodard I., Heim D., Andina-Pfister P., Overesch G. 2020. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains in Swiss Pigs and Their Relation to Isolates from Farmers and Veterinarians. *Applied and Environmental Microbiology* 86 (5): e01865-19. DOI:

- 10.1128/AEM.01865-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836575/> (Abgerufen April 2021).
43. Kluytmans J., van Leeuwen W., Goessens W., Hollis R., Messer S., Herwaldt L., Bruining H., Heck M., Rost J., van Leeuwen N. 1995. Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. *Journal of Clinical Microbiology* 33 (5): 1121-1128.
 44. Köck R., Becker K., Cookson B., van Gemert-Pijnen JE., Harbarth S., Kluytmans J., Mielke M., Peters G., Skov RL., Struelens MJ., Tacconelli E., Navarro Torné A., Witte W., Friedrich AW. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Eurosurveillance* 15 (41): 19688. DOI: 10.2807/ese.15.41.19688-en. URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.41.19688-en> (Abgerufen Mai 2021).
 45. Köck R., Becker K., Cookson B., van Gemert-Pijnen JE., Harbarth S., Kluytmans J., Mielke M., Peters G., Skov RL., Struelens MJ., Tacconelli E., Navarro Torné A., Witte W., Friedrich AW. 2014. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Eurosurveillance* 19 (29): 20860. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.29.20860. URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.29.20860> (abgerufen April 2021).
 46. Kobusch I., Müller H., Mellmann A., Köck R., Boelhave M. 2020. Single blinded study on the feasibility of decontaminating LA-MRSA in pig compartments under routine conditions. *Antibiotics* 9 (4). DOI: 10.3390/antibiotics9040141. URL: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/4/141> (abgerufen April 2021).
 47. Koide S, Takeda JI, Shi J, Shono H, Atungulu GG. 2009. Disinfection efficacy of slightly acidic electrolyzed water on fresh cut cabbage. *Food Control* 20(3): 294–7. DOI: 10.1111/j.1745-4565.2010.00261.x.
 48. KRINKO. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). 2014. Peters G., Becker K., Briesch H., Hergenroder H, Heudorf U., Just HM., Köck R., Martius J., Wendt C., Wilke F., Mielke M., Hübner NO. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 57(6): 695-732. [Amtliche Mitteilung]. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x.
 49. Lahuerta-Marin A., Guelbenzu-Gonzalo M., Pichon B., Allen A., Doumith M., Lavery JF., Watson C., Teale CJ., Kearns AM. 2016. First report of lukM-positive livestock-associated

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC30 from fattening pigs in Northern Ireland. *Veterinary Microbiology* 182: 131-134. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.019.
50. Landers TF., Cohen B., Wittum TE., Larson EL. 2012. A review of antibiotic use in food animals: Perspective, policy, and potential. *Public Health Reports* 127 (1): 4-22. DOI: 10.1177/003335491212700103.
 51. Lehman SM., Mearns G., Rankin D., Cole RA., Smrekar F., Branston SD., Morales S. 2019. Design and preclinical development of a phage product for the treatment of antibiotic-resistant *staphylococcus aureus* infections. *Viruses* 11 (88). DOI: 10.3390/v11010088. URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/88/htm> (abgerufen November 2021).
 52. Li V., Chui L., Louie L., Simor A., Golding GR., Louie M. 2013. Cost-effectiveness and efficacy of spa, SCCmec, and PVL genotyping of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* as compared to pulsed-field gel electrophoresis. *PLoS ONE* 8 (11): e79149 DOI: 10.1371/journal.pone.0079149. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079149> (abgerufen Juni 2021).
 53. Liu J., Chen D., Peters BM., Li L., Li B., Xu Z., Shirliff ME. 2016. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Pathogenesis* 101 (1): 56-67. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.10.028.
 54. Luyckx K., Millet S., Van Weyenberg S., Herman L., Heyndrickx M., Dewulf J., De Reu L. 2016. A 10-day vacancy period after cleaning and disinfection has no effect on the bacterial load in pig nursery units. *BMC Veterinary Research* 12 (1): 236. DOI: 10.1186/s12917-016-0850-1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069936/> (abgerufen April 2021).
 55. Madhaiyan M., Wirth JS., Saravanan VS. 2020. Phylogenomic analyses of the *staphylococcaceae* family suggest the reclassification of five species within the genus *staphylococcus* as heterotypic synonyms, the promotion of five subspecies to novel species, the taxonomic reassignment of five staphylococcus species to *mammaliicoccus* gen. Nov., and the formal assignment of *nosocomiicoccus* to the family *staphylococcaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 70 (11): 5926-5936. DOI: 10.1099/ijsem.0.004498.
 56. Maes N., Magdalena J., Rottiers S., De Gheldre Y., Struelens MJ. 2002. Evaluation of a Triplex PCR Assay To Discriminate *Staphylococcus aureus* from Coagulase-Negative Staphylococci and Determine Methicillin Resistance from Blood Cultures. *Journal of Clinical Microbiology* 40 (4): 1514-1517. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1514-1517.2002.

57. Meriardi G., Galletti E., Guazzetti S., Rosignoli C., Alborali G., Battisti A., Franco A., Bonilauri P., Rugna G., Martelli P. 2013. Environmental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination in pig herds in relation to the productive phase and application of cleaning and disinfection. *Research in Veterinary Science* 94 (3): 425-427. DOI: 10.1016/j.rvsc.2012.10.020.
58. Moodley A., Nightingale EC., Stegger M., Nielsen SS., Skoy RL., Guardabassi L. 2008. High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 34 (2): 151-157. DOI: 10.5271/sjweh.1219.
59. Neoh H., Tan XE., Sapri HF., Tan TL. 2019. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the "gold standard" for bacteria typing and current alternatives. *Infection, genetics and evolution* 74: 103935. DOI: 10.1016/J.MEEGID.2019.103935. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713481930156X?via=ihub> (Abgerufen Januar 2022).
60. Ohno H., Higashidate M., Yokosuka T. 2000. Mediastinal Irrigation with Superoxidized Water After Open-Heart Surgery: The Safety and Pitfalls of Cardiovascular Surgical Application. *Surgery Today* 30 (11): 1055–1056. DOI: 10.1007/s005950070035.
61. Oliveira DC., Tomasz A., De Lencastre H. 2001. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. *Microbial Drug Resistance* 7 (4): 349-361. DOI: 10.1089/10766290152773365.
62. Olsen JV., Calvo-Artavia FF., Sandøe P., Toft N. 2018. Modeling the cost of eradicating livestock-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in countries with a high proportion of positive herds. *Preventive Veterinary Medicine* 158(1):97-105. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2018.07.010.
63. Petrovic Fabijan A., Lin RCY., Ho J., Maddocks S., Zakour NLB., Iredell JR. Khalid A., Venturini C., Chard R., Morales S., Sandaradura I., Gilbey T. 2020. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nature Microbiology* 5 (3): 465-472. DOI: 10.1038/s41564-019-0634-z.
64. Pletinckx LJ., Dewulf J., De Bleecker Y., Rasschaert G., Goddeeris BM., De Man I. 2013. Effect of a disinfection strategy on the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 prevalence of sows, their piglets and the barn environment. *Journal of Applied Microbiology* 114 (6): 1634-1641. DOI: 10.1111/jam.12201.
65. Price LB., Stegger M., Hasman H., Aziz M., Larsen J., Andersen PS., Pearson T., Waters AE., Foster JT., Schupp J., Gillece J., Driebe E., Liu CM., Springer B., Zdovc I., Battisti A., Franco A., Zmudzki J., Schwarz S., Butaye P., Jouy E., Pomba C., Porrero MC.,

- Ruimy R., Smith TC., Robinson DA., Weese JS., Arriola CS., Yu F., Laurent F., Keim P., Skov R., Aerestrup FM. 2012. *Staphylococcus aureus* CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio* 3(1): e00305-11.]. DOI: 10.1128/mBio.00305-11. URL: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.00305-11> (Abgerufen April 2021).
66. Quainoo S., Coolen JPM., van Hijum S., Huyen MA., Melchers WJG., van Schaik W., Wertheim HFL. 2017. Whole-Genome Sequencing of Bacterial Pathogens: the Future of Nosocomial Outbreak Analysis. *Clinical Microbiology Reviews* 30 (4): 1015-1063. DOI: 10.1128/JCM.03385-14.
67. Rahman SME., Ding T., Oh DH. 2010. Inactivation effect of newly developed low concentration electrolyzed water and other sanitizers against microorganisms on spinach. *Food Control* 21(10): 1383–1387. DOI: 10.1016/J.FOODCONT.2010.03.011.
68. Resch A., Wilke M., Fink C. 2009. The cost of resistance: Incremental cost of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German hospitals. *European Journal of Health Economics* 10 (3): 287-297. DOI: 10.1007/s10198-008-0132-3.
69. Rodríguez-López P., Filipello V., Di Ciccio PA., Pitozzi A., Ghidini S., Scali F., Ianieri A., Zanardi E., Losio MN., Simon AC., Alborali GL. 2020. Assessment of the antibiotic resistance profile, genetic heterogeneity and biofilm production of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from the italian swine production chain. *Foods* 9 (9): 1141. DOI: 10.3390/foods9091141. URL: <https://www.mdpi.com/2304-8158/9/9/1141> (Abgerufen Mai 2021).
70. Ruppitsch W., Monschein S., Lepuschitz S., Allerberger F., Springer B. 2017. Letter to the editor: Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA), Austria, 2013. *Eurosurveillance* 22 (46):pii=17-00758. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00758. URL: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00758#html_fulltext (Abgerufen Januar 2022).
71. Salipante SJ., SenGupta DJ., Cummings LA., Land TA., Hoogestraat DR., Cookson BT. 2015. Application of Whole-Genome Sequencing for Bacterial Strain Typing in Molecular Epidemiology. *Journal of Clinical Microbiology* 53 (4): 1072-1079. DOI: 10.1128/JCM.03385-14.
72. Schmithausen RM., Schulze-Geisthoevel SV., Stemmer F., El-Jade M., Reif M., Hack S., Meilaender A., Montabaur G., Fimmers R., Parcina M., Hoerauf A., Exner M., Petersen B., Bierbaum G., Bekeredjian-Ding I., Smith TC. 2015. Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and of Enterobacteriaceae Expressing Extended-Spectrum Beta-Lactamases on a Model Pig Farm. *American Society for Microbiology (AEM)* 81 (21): 7633-7643. DOI: 10.1128/AEM.01713-15.

73. Schrödel A. 2009. Darstellung von Bakterien mittels Gramfärbung. *Biologie in unserer Zeit*, 39: 156-156. DOI: 10.1002/biuz.200990042.
74. Schulz J., Boklund A., Toft N., Halasa T., Lentz HHK. 2017. Network analysis of pig movements: Loyalty patterns and contact chains of different holding types in Denmark. *PLoS ONE* 12 (6): e0179915. DOI: 10.1371/journal.pone.0179915. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179915> (Abgerufen April 2021).
75. Schulz J., Boklund A., Toft N., Halasa T. 2018. Drivers for Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Spread Among Danish Pig Herds-A Simulation Study. *Nature (Scientific Reports)* 8: 16962. DOI: 10.1038/s41598-018-34951-1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34951-1> (Abgerufen Juli 2021).
76. Schulz J., Boklund A., Toft N., Halasa T. 2019a. Effects of control measures on the spread of LA-MRSA among Danish pig herds between 2006 and 2015 – a simulation study. *Nature (Scientific Reports)* 9 (1): 691. DOI: 10.1038/s41598-018-37075-8. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37075-8> (Abgerufen April 2021).
77. Schulz J., Boklund A., Toft N., Halasa T. 2019b. Risk-based eradication as a control measure to limit the spread of LA-MRSA among Danish pig herds – a simulation study. *Nature (Scientific Reports)* 9 (1): 13192. DOI: 10.1038/s41598-019-49752-3. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49752-3> (Abgerufen April 2021).
78. Schulz J., Friese A., Klees S., Tenhagen BA., Fetsch A., Rösler U., Hartung J. 2012. Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied and Environmental Microbiology* 78 (16): 5666-5671. DOI: 10.1128/AEM.00550-12.
79. Schulz J., Bao E., Clauß M., Hartung J. 2013. The potential of a new air cleaner to reduce airborne microorganisms in pig house air: preliminary results. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 126 (3): 143-148. DOI: 10.2376/0005-9366-126-143.
80. Schulze-Geisthövel SV., Tappe EV., Schmithausen RM, Lepkojic J., Röttgen K., Petersen B. 2016. Survey on the risk awareness of german pig and cattle farmers in relation to dealing with MRSA and antibiotics. *Infection Ecology & Epidemiology* 6 (1): 29817. DOI: 10.3402/iee.v6.29817. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/iee.v6.29817> (Abgerufen April 2021).
81. Schwarz L., Loncaric I., Brunthaler R., Knecht C., Hennig-Pauka I., Ladinig A. 2021. Exudative epidermitis in combination with staphylococcal pyoderma in suckling piglets. *Antibiotics* 10 (7): 840. DOI: 10.3390/antibiotics10070840. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300706/> (Abgerufen Oktober 2021).

82. Schwarz S., Kadlec K., Strommenger B. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* detected in the BfT-GermVet monitoring programme 2004-2006 in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61 (2): 282-285. DOI: 10.1093/jac/dkm487.
83. Shang WW., de Lancestre H., Tomasz A. 2001. Recruitment of the *mecA* gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology* 183 (8): 2417-2424. DOI: 10.1128/JB.183.8.2417-2424.2001.
84. Slifierz MJ., Friendship R., Weese JS. 2015. Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in pigs: A randomized controlled trial. *Zoonoses and Public Health* 62 (4): 301-308. DOI: 10.1111/zph.12150.
85. Smith TC., Pearson N. 2011. The emerge of *Staphylococcus aureus* ST 398. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 11 (4):327-339. DOI: 10.1089/vbz.2010.0072.
86. Sørensen AIV., Toft N., Boklund A., Espinosa-Gongora C., Græsbøll K., Larsen J., Halasa T. 2017. A mechanistic model for spread of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) within a pig herd. *PLoS ONE* 12 (11). DOI: 10.1371/journal.pone.0188429. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090972> (Abgerufen April 2021).
87. Speksnijder DC., Mevius DJ., Bruschke CJM., Wagenaar JA. 2015. Reduction of veterinary antimicrobial use in the Netherlands. The dutch success model. *Zoonoses and Public Health* 62 (1): 79-87. DOI: 10.1111/zph.12167.
88. Springer B., Orendi U., Much P., Höger G., Ruppitsch W., Krziwanek K., Metz-Gercek S., Mittermayer H. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new zoonotic agent? *Wiener Klinische Wochenschrift* 121 (3): 86-90. DOI: 10.1007/s00508-008-1126-y.
89. Stegger M., Lindsay JA., Moodley A., Skov R., Broens EM., Guardabassi L. 2011. Notes: Rapid PCR Detection of *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 by Targeting the Restriction-Modification System Carrying *sau1-hsdS1*. *Journal of Clinical Microbiology* 49 (2): 732-734. DOI: 10.1128/JCM.01970-10.
90. Stelder JJ., Kjær LJ., Jensen LB., Boklund AE., Denwood M., Carlsen M., Bødker R. 2021. Livestock-associated MRSA survival on house flies (*Musca domestica*) and stable flies (*Stomoxys calcitrans*) after removal from a Danish pig farm. *Scientific Reports* 11 (1): 1-10. DOI: 10.1038/s41598-021-83228-7.

91. Struelens MJ., Hawkey PM., French GL., Witte W., Tacconelli E. 2009. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: State of the art and unmet needs. *Clinical Microbiology and Infection* 15 (2): 112-119. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02698.x.
92. Stürmlin R., Gross JJ., Wellnitz O., Wagner LA., Monney C., Oevermann A., Bruckmaier RM. 2021. Influence of nutrient availability on in vitro growth of major bovine mastitis pathogens. *Journal of Dairy Research* 88 (1): 80–88. DOI:10.1017/S0022029921000133.
93. Van Cleef BAGL., Broens EM., Voss, A., Huijsdens XW., Züchner L., Van Benthem BHB., Kluytmans JAJW., Mulders MN., Van De Giessen AW. 2010. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in the Netherlands. *Epidemiology and Infection* 138 (5): 756-763. DOI: 10.1017/S0950268810000245.
94. Van Duijkeren E., Jansen MD., Flemming SC. De Neeling H., Wagenaar JA., Schoormans AHW., van Nes A., Ad C. 2007. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs with Exudative Epidermitis. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 13, No. 9, September 2007, S. 1408-1410. DOI: 10.3201/eid1309.061268.
95. Van Duijkeren E., Ikawaty R., Broekhuizen-Stins MJ., Jansen MD., Spalburg EC., de Neeling AJ., Allaart JG., van Nes A., Wagenaar JA., Fluit AC. 2008. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Veterinary Microbiology*. 126 (4) :383–389. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.07.021.
96. Van Loo I., Huijsdens X., Tiemersma E., de Neeling A., van de Sande-Bruinsma N., Beaujean D., Voss A., Kluytans J. 2007. Emerge of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* of Animal Origin in Humans. *Emerging Infectious Diseases* 13 (12): 1834-1839. DOI: 10.3201/eid1312.070384.
97. Verhegghe M., Crombé F., De Man I., Haesebrouk F., Butaye P., Heyndrickx M., Rasschaert G. 2013. Preliminary study of the effect of sow washing, as performed on the farm, on livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin status and strain diversity. *Journal of Swine Health and Production* 21 (6): 313-318. URL: <https://www.aasv.org/shap/issues/v21n6/v21n6p313.html> (Abgerufen April 2021).
98. Vivas R., Barbosa AAT., Dolabela SS., Jain S. 2019. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microbial Drug Resistance* 25 (6): 890-908. DOI: 10.1089/mdr.2018.0319.
99. Vogel U., Kurzai O., Claus H., Knaust A., Pitten FA. 2005. Spa -Typisierung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen am Universitätsklinikum Würzburg. *Der Mikrobiologe* 15 (1): 131-134. URL: <https://www.rki.de/>

DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/MRSA/MRSA_LIT_pdf_03.pdf?__blob=publicationFile (Abgerufen Mai 2021).

100. Voss A., Loeffen F., Bakker J., Klaassen C., Wulf M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging Infectious Diseases* 11(12): 1965–1966. DOI: 10.3201/eid1112.050428.
101. Wall SK., Zhang J., Rostagno MH., Ebner PD. 2010. Phage therapy to reduce preprocessing *Salmonella* infections in market-weight swine. *Applied and Environmental Microbiology* 76 (1): 48-53. DOI: 10.1128/AEM.00785-09.
102. Weese JS. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging Pathogen in Small Animals. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41: 150-157. DOI: 10.5326/0410150.
103. Weese JS., van Duijkeren E. 2012. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology* 140 (3-4):418-429. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.01.039.
104. Weese JS., Zwambag A., Rosendal T., Reid-Smith R., Friendship R. 2011. Longitudinal investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in piglets. *Zoonoses and Public Health* 58 (4): 238–243. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2010.01340.x.
105. Wegener HC. 2003. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology* 6 (5): 439-445. DOI: 10.1016/j.mib.2003.09.009.
106. Wendlandt S., Schwarz S., Silley P. 2013. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Food-Borne Pathogen?. *Annual Review of Food Science and Technology* 4: 117-139. DOI: 10.1146/annurev-food-030212-182653.
107. White JK., Nielsen JL., Larsen CM., Madsen AM. 2020. Impact of dust on airborne *Staphylococcus aureus*’ viability, culturability, inflammogenicity, and biofilm forming capacity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 230: 113608. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113608. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S143846392030554X> (Abgerufen April 2021).
108. Williams Smith H., Huggins MB., Shaw KM. 1987. The control of experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves by means of bacteriophages. *Journal of General Microbiology* 133 (5): 1111-1126. DOI: 10.1099/00221287-133-5-1111.
109. Zhou W., Li X., Osmundson T., Shi L., Ren J., Yan H. 2018. WGS analysis of ST9-MRSA-XII isolates from live pigs in China provides insights into transmission among porcine, human and bovine hosts. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73 (10): 2652-2661. DOI: 10.1093/JAC/DKY245.

110. Zhou Y., Antignac A., Shang WW., Tomasz A. 2008. Penicillin-binding proteins and cell wall composition in β -lactam-sensitive and -resistant strains of *Staphylococcus sciuri*. Journal of Bacteriology 190 (2): 508-514. DOI: 10.1128/JB.01549-07.

8 Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Gegenüberstellung der Studiendesigns von Verhegghe et al. und Pletinckx et al.	27
Tab. 2 Methodik der Waschung der Sauen im Feldversuch nach Verhegghe et al.	28
Tab. 3 Funktionsweise des dreistufigen Filtersystems.	40
Tab. 4 Gegenüberstellung des Studiendesigns der Studien zum Thema Abluftreinigung	42
Tab. 5 Keimgehalt von Stallluft (Rohgas) und gereinigter Luft (Reingas) im Vergleich	44
 Formel 1 Abscheidungseffizienz adaptiert nach Ferguson et al. (2015)	 46
Formel 2 Berechnung der Keimkonzentration in CFU	46