

**METISILLIINIRESISTENTTI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)  
KOTIELÄIMILLÄ JA SEN MERKITYS ELÄINTEN JA IHMISTEN VÄLISIIN  
TARTUNTOIHIN**

LOPPURAPORTTI

MMM 2802/312/2010

## SISÄLLYSLUETTELO

1.	Tutkimuksen tavoitteet .....	1
2.	Tutkimusosapuolet ja yhteistyö .....	2
3.	Tutkimuksen tulokset .....	3
3.1	Tutkimusmenetelmät ja -aineistot .....	3
3.2	Tutkimustulokset .....	4
3.3	Toteutusvaiheen arviointi.....	13
3.4	Julkaisut .....	14
4.	Tulosten arviointi.....	15
4.1	Tulosten käytännön sovelluskelpoisuus.....	15
4.2	Tulosten tieteellinen merkitys.....	16
5.	Loppuraportin tiivistelmä .....	17

## LIITTEET

Liite 1. Loppuraportin tiivistelmä

# 1. Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen alkuperäiset tavoitteet:

1. Selvittää sikaloissa työskentelevien ja sikatiloilla asuvien ihmisten MRSA-kantajuus
2. Tunnistaa sikaloita, joissa esiintyy MRSA:ta, jäljittää suomalaisten sikojen MRSA-kantojen alkuperä, sekä seurata sikojen MSSA- ja MRSA-kantajuutta
3. Verrata eläinten ja ihmisten MRSA-kantojen yhtäläisyyksiä

Yksityiskohtaiset tavoitteet:

1. Kyselytutkimus tiloilla, joiden eläimistä on todettu MRSA
2. Sikatiloilla työskentelevien tai siellä asuvien ihmisten seulonta
3. Eläin- ja ihmistapauksista saatavan MRSA-kantainformaation analysoiminen riskitekijöiden selvittämiseksi
4. MRSA-seulonta sikaloissa, joissa sioilla on todettu hengitystieinfektioita (tavoite 50 sikalaa)
5. Sikojen MRSA- ja MSSA-kantajuuden seuranta
6. Eläimistä eristettyjen MRSA- ja MSSA-kantojen tyyppitys ja vertailu sekä muualla Euroopassa että muista eläinlajeista kotimaassa eristettyihin tyypeihin
7. MLVA-menetelmän pystytys THL:een
8. MLST- ja SCC*mec*-menetelmien pystytys Eviraan
9. Eläin ja ihmis-MRSA-kantojen vertailu eri tyyppitysmenetelmiä hyödyntäen
10. MRSA-perimätietokannan perustaminen

Tutkimuksen aikana yksityiskohtaisista tavoitteista jätettiin pois ympäristöpölynäytteiden tutkiminen sikatiloista. Sikojen MRSA- ja MSSA-kantajuuden selvittämisessä luovuttiin teurastamonäytteenotoista.

## 2. Tutkimusosapuolet ja yhteistyö

Hanke aloitettiin vuonna 2011.

Yhteistyötahot ja yhteyshenkilöt:

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira

- Elintarvike- ja rehumikrobiologian tutkimusyksikkö: DI Suvi Nykäsenoja, ELT, Anna-Liisa Myllyniemi
- Zoonosikeskuksen johtaja ELT Saara Raulo

Terveyden- ja hyvinvoinninlaitos THL

- Infektiotaudit-osasto, Bakteeri-infektiot-yksikkö: FT Saara Salmenlinna, FM Laura Lindholm, Prof Jaana Vuopio
- Infektiotaudit-osasto, Infektiotautien torjuntayksikkö: Tutkimusprofessori Outi Lyytikäinen, TtM Dinah Arifulla, FM Tommi Kärki

Helsingin yliopisto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta

- Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto, Saaren yksikkö, Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine, sikojen sairauksien ja terveydenhuollon tutkimusryhmä: Prof. Mari Heinonen, ELL Tapio Laurila

Sairaanhoitopiirit

- Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, Sairaalahygienia- ja infektiorjuntayksikkö: hygieniahoitaja Anu-Harttio-Nohteri, hygieniahoitaja Marianne Routamaa
- Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, TYKSLAB: erikoislääkäri Kaisu Rantakokko-Jalava, ylilääkäri Olli Meurman
- Kanta-Hämeen sairaanhoitopiiri, Kanta-Hämeen keskussairaala, Sairaalahygieniayksikkö: hygieniahoitaja Merja Fellman

Istituto Zooprofilattico Sperimentale, Italia

- DVM Antonio Battisti

Statens Serum Institut, Department of Microbiology and Infection Control, Tanska

- PhD Marc Stegger

### 3. Tutkimuksen tulokset

#### 3.1 Tutkimusmenetelmät ja -aineistot

Tutkimusta varten tunnistettiin tiloja, joilla oli MRSA-positiivisia sikoja, yhteistyössä Helsingin yliopiston (HY) Saaren yksikössä toimivan sikojen sairauksien ja terveydenhuollon tutkimusryhmän sekä Eviran tutkimus- ja laboratorio-osaston, tuotanto- ja villieläinterveyden tutkimusyksikön tuotantoeläinjalostuksen kanssa. HY:n tutkimusryhmä keräsi näytteet pääasiassa sikojen hengitystietulehdukset Suomessa -hankkeen puitteissa (Makera 2574/312/2009). Näiden lisäksi näytteitä otettiin kolmesta yliopiston yhteistyösikalasta. Tutkimusryhmä otti sierainlimanäytteet saman kasvatuserän 18-20 siasta 44 sikatilalla. Evirassa sierainlimanäytteitä otettiin sairaudensyyn selvittämisen vuoksi patologistiin tutkimuksiin lähetetyistä sioista. Siat olivat peräisin 6 sikatilalta, joista sikalaa kohden näytteitä saatiin 1-3 siasta. Kaikkiaan vuosina 2012-13 aineistoa saatiin 50:stä eteläisessä Suomessa sijaitsevasta sikalasta.

Tilat, joiden sioista löytyi MRSA-bakteeria, kutsuttiin ihmisten seulonta- ja kyselytutkimukseen. THL:n sekä Varsinais-Suomen ja Kanta-Hämeen sairaanhoitopiirien hygieniahoidajat toteuttivat kyselyn ja ihmisten MRSA-näytteenoton tilakäynneillä. Kyselyyn saattoi myös vastata sähköisesti. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta antoi ihmisten seulonta- ja kyselytutkimukselle puoltavan lausunnon ja osallistujilta pyydettiin suostumus.

Sikojen sierainlimanäytteet viljeltiin ja tutkittiin MRSA:n varalta Evirassa EU:n mikrobilääkeresistenssivertailulaboratorion menetelmää mukaillen ([http://www.crl-ar.eu/data/images/tc\\_april-2009/3-final%20mrsa%20protocol.pdf](http://www.crl-ar.eu/data/images/tc_april-2009/3-final%20mrsa%20protocol.pdf)). Lisäksi sioista eristettiin metisilliinille herkkiä *Staphylococcus aureus* (MSSA) -kantoja *S. aureus* -selektiivisen agarin avulla. Ihmisten sierainnäytteiden MRSA-viljelyt tehtiin tavanomaisin menetelmin kliinisen mikrobiologian laboratoriossa (TYKSLAB, Turku ja Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere).

Sekä eläimistä että ihmisistä eristetyt MRSA-kannat tyyppitettiin seuraavin menetelmin: mikrobilääkeherkkyys, *spa*-tyypitys, *SCCmec*, MLST (multiple locus sequence typing), PFGE (pulsikenttägeelelektroforeesi) ja kokogenomin sekvensointi. Kokogenomisekvensointiin osallistui Statens Serum Institute Tanskasta. Lisäksi sioista eristetyistä MRSA-kannoista tutkittiin sinkkiresistenssiä aiheuttavan *czrC*-geenin olemassaolo.

Kansainvälistä vertailua varten hankkeen yhteydessä sekä aiemmin Suomessa sioilta eristetyt non-CC398 (t127) -kannat analysoitiin mikrosirumenetelmällä virulenssi- ja resistenssitekijöiden osalta Italiassa (Istituto Zooprofilattico Sperimentale).

### 3.2 Tutkimustulokset

1. Tunnistaa sikaloita, joissa esiintyy MRSA:ta, jäljittää suomalaisten sikojen MRSA-kantojen alkuperä, sekä seurata sikojen MSSA- ja MRSA-kantajuutta (tavoite 2)

#### **MRSA-positiivisten sikatilojen tunnistaminen**

Sikojä tutkittiin seuraavista lähtökohdista: (i) tilan sioilla kroonisia hengitystietulehduksia (28 tilaa), (ii) tilan sioilla akuutteja hengitystietulehduksia (13 tilaa), (iii) tila lähettänyt sikojä Eviraan sairaudensyyselvitykseen (6 tilaa) sekä (iv) tilat, joiden sioilla ei terveysongelmia (3 tilaa). Tutkimukseen valikoituneista tiloista suurin osa oli lihasikaloita (29 kpl). Yhdistelmäsikaloita oli mukana 15 kpl ja porsaantuotantotiloja 3 kpl.

Tutkituista 50 tilan sioista yhteensä 11 tilan sioissa (22 %) todettiin MRSA-positiivisia yksilöitä (taulukko 1). MRSA-kantoja eristettiin eniten niiden tilojen sioista, joilla esiintyi kroonisia hengitystietulehduksia (8/28). Lisäksi MRSA-kantoja eristettiin kerran niiden tilojen sioista, joilla esiintyi akuutteja hengitystietulehduksia, jotka oli lähetetty Eviraan sairaudensyyselvitykseen ja joilla ei ollut terveysongelmia. Kaikki MRSA-kannat olivat CC398-kloonina (*spa*-tyypit t108 ja t034) ja resistenttejä tetrasykliinille. Tetrasykliiniresistenssin lisäksi t108- ja t034-kannoilla esiintyi resistenssiä myös erytromysiinille ja/tai klindamysiinille. Lisäksi t034-kannoilla sulfa-trimetopriimin MIC-arvot olivat korkeampia kuin t108-kannoilla, mutta jäivät kuitenkin kliinistä resistenssiä määrittävän MIC-rajan alle. MRSA-kannat olivat pääasiassa SCC*mec*-tyyppiä V ja niillä oli sinkkiresistenssiä aiheuttava *czrC*-geeni. Hankkeessa tunnistetut MRSA-tilat on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. MRSA-kantojen ominaisuudet tiloilla, joilla MRSA-positiivisia sikoja todettiin.

Tila	Tilan tuotantomuoto	Pos. eläimiä	spa	SCCmec	czrC	Herkkyysprofiili
A	KR Lihasikala (Lihasikoja 400)	5/20	t108	V	pos	Tc Tc, Em, Cl
B	KR Lihasikala + väliskasvattamo (Sikoja 250+350)	3/20	t108	V	pos	Tc, Em, Cl
C	KR Lihasikala (Lihasikoja 480)	2/20	t034	V	pos	Tc, Cl
D	KR Lihasikala (Lihasikoja 2000)	13/20	t108	V	pos	Tc
E	KR Lihasikala (Lihasikoja 1900)	18/19	t034	V	pos	Tc, Cl
F	- Yhdistelmäsikala (Emakoita 75, Lihasikoja 80)	1/20	t034	V	pos	Tc, Cl
G	KR Lihasikala (Lihasikoja 990)	20/20	t034	V	pos	Tc, Cl
H	AK Lihasikala (Lihasikoja 360)	2/20	t108	V	pos	Tc
I	KR Yhdistelmäsikala	9/20	t034	V	pos	Tc, Cl
J	KR Lihasikala (Lihasikoja 1000)	6/20	t034	NT	pos	Tc, Cl
K	ST Porsaantuotantotila (ei tietoa)	1/3	t108	V	pos	Tc

Tc, tetrasykliiniini; Em, erytromysiini; Cl, klindamysiini

KR, tilan sioilla kroonisia hengitystietulehduksia; AK, tilan sioilla akuutteja hengitystietulehduksia; ST, tilan sioilla suolistotulehduksia; -, tilan sioilla ei terveysongelmia

## Sikojen MRSA- ja MSSA-kantajuuden selvittäminen

Tiloilla testatut siat edustivat aina samassa karsinassa kasvatettavia eläimiä, joilla oli esteetön kärsäkosketus toisiinsa (kasvatuserä). Niissä kasvatuserissä joissa todettiin MRSA-bakteeria, kantajaeläimiä todettiin keskimäärin 40 (5 - 100) %.

MRSA-kantajuutta seurattiin kolmen (C, E, G) ja MSSA-kantajuutta kahden tilan (E, G) kasvatuserässä. Näytteet otettiin sioista kahdesti ja näytteenottohetkien välillä oli 9 vkoa. MRSA-positiivisten eläinten määrä kasvatuserässä väheni kaikilla kolmella tilalla (taulukko 2). Tilan C kasvatuserässä, jossa MRSA:ta todettiin ensimmäisellä näytteenottohetkellä vähän (2/20), positiivisia eläimiä ei todettu enää 9 vkon jälkeen. Sen sijaan tiloilla, joilla MRSA todettiin kaikilta (G) tai lähes kaikilta (E) kasvatuserän sioilta, positiivisia eläimiä todettiin vielä 9 vkon jälkeen. Positiivisten eläinten määrä kuitenkin puolittui seurantajakson aikana. Sen sijaan MSSA-kantajuudessa tilojen E ja G kasvatuserissä ei tapahtunut suurta vaihtelua, vaikka kantajaeläinten määrä väheni hiukan. Tilalla E lääkityksiä oli ollut seurantajakson aikana, mutta tarkempaa tietoa lääkityistä eläimistä tai käytetystä lääkkeestä ei ollut. Tilojen C ja G eläimiä ei ollut lääkitty seurantajakson aikana.

Taulukko 2. MRSA/MSSA-kantajuus

Tila	MRSA-kantajuus		MSSA-kantajuus		Huom.
	1	2	1	2	
C	2/20	0/20	-	-	tutkittu samat eläimet
E	18/19	9/20	18/19	17/20	tutkittu samat eläimet (+ yksi uusi eläin)
G	20/20	10/19	20/20	14/19	tutkittu samat eläimet (yksi kuollut)



## Eläimistä eristettyjen MRSA- ja MSSA-kantojen tyypitys ja vertailu kansainvälisesti

Neljän tilan sioista eristetyt MRSA-kannat analysoitiin laajemmin sioissa esiintyvien *spa*-tyyppien osalta. Tavoitteena oli selvittää, esiintyykö tilalla useampaa MRSA-tyyppiä samaan aikaan. Kaikilla tiloilla todettiin vain yhtä MRSA-tyyppiä.

Sioista eristetyn *S. aureus* -bakteerin yleisyyttä tutkittiin 12 tilan aineistosta. *S. aureus* kuuluu sian normaalimikrobistoon ja sitä todettiin jokaiselta tilalta, jolta herkkiä kantoja tutkittiin (taulukko 3). Tutkituista kasvatuseristä *S. aureus* (MRSA ja/tai MSSA) todettiin keskimäärin 85 (35–100) % sioista. MSSA-kannat kuuluivat yhteensä 13 eri *spa*-tyyppiin. MRSA- ja MSSA-kannat erosivat *spa*-tyypeiltään toisistaan (taulukko 3). Yhtä *spa*-tyyppiä (t034) todettiin sekä MRSA:na että MSSA:na, mutta eri tiloilla. MSSA-kannat kuuluivat *spa*-tyyppien perusteella myös muihin kuin CC389-ryhmään, kuten CC1 (t127), CC9 (t1430) ja CC30 (t021, t1333). MSSA-kannat olivat pääsääntöisesti herkkiä; eniten resistenssiä todettiin tetrasykliinille ja jonkin verran myös erytromysiinille, klindamysiinille sekä siprofloksasiinille (taulukko 4).

Kantatyyppien kansainvälistä vertailua varten Suomessa vuosina 2009-2010 eristettyjä MRSA t127 -kantoja ja hankkeessa eristettyjä MSSA t127 -kantoja tyypitettiin mikrosirulla virulenssi- ja resistenssitekijöiden osalta ja niitä verrattiin Italiassa sioista eristettyihin kantoihin. Kotimaiset MRSA t127 -kannat olivat keskenään samankaltaisia virulenssiominaisuuksiltaan ja italialaisiin kantoihin verrattuna ne olivat selvästi mikrobilääkkeille herkempiä. Kotimaiset MRSA t127-kannat olivat resistenttejä tetrasykliinille, sen sijaan suurin osa MSSA t127 -kannoista oli tetrasykliinille herkkiä.

Huomionarvoista on, että hankkeessa Suomessa sioista todettiin myös metisilliinille herkkä *S. aureus* t1333.

Taulukko 3. Hankkeessa todettujen MRSA- ja MSSA-kantojen *spa*-tyypit tiloittain.

Tila	<i>spa</i> (MRSA)	<i>spa</i> (MSSA)
C	t034	t1333, t1419, t1430
E	t034	t127, t1333, t1430
F	t034	t021, t127, t156, t1430, t2000
G	t034	t127, t1333, t1430
H	t108	t127, t156, t1333
I	t034	t127, t156, t1333, t1430
J	t034	t1430
L	-	t034, t127, t948, t1430, t13493

M	-	t156, t899, t1430
N	-	t127, t177, t1419, t11278
O	-	t127, t156, t1333
P	-	t1333

Taulukko 4. MSSA-kantojen herkkyys *spa*-tyypeittäin

<i>spa</i>	Tutkittuja kantoja (kpl)	Resistenssi (%-osuus kaikista kannoista)
t021	17	-
t034	4	Tc, Em, Cl (100 %)
t127	43	Tc (7 %)
t156	7	Tc, Em, Cl (43 %)
t177	1	Ci (100 %)
t899	2	-
t948	6	Ci (100 %), Tc (17 %)
t1333	37	Tc (32 %)
t1419	3	-
t1430	24	Tc (4 %)
t2000	1	-
t11278	2	Em, Cl, Ci (50 %)
t13493	6	-

2. Selvittää sikaloissa työskentelevien ja sikatiloilla asuvien ihmisten MRSA-kantajuus (tavoite 1)

### **Kyselytutkimuksen tulokset**

Kymmeneltä tilalta, joiden sioissa oli hankkeen aikana todettu MRSA-bakteeria ja jotka sijaittivat Varsinais-Suomessa ja Kanta-Hämeessä tiedusteltiin halukkuutta osallistua seulonta- ja kyselytutkimukseen.

Kyselytutkimukseen osallistui 6 tilaa. Tiloilla asuvista 41 henkilöstä, 24 (59 %) osallistui kyselytutkimukseen ja 27 (66 %) seulontatutkimukseen. Kaikilla tiloilla oli järjestetty mahdollisuus pestä kädet vedellä ja saippualla työtiloissa sekä saatavilla oli hengityksensuojaimia. Yhdelläkään tilalla ei ollut käytössä desinfiioivia käsihuuhteita.

Kyselytutkimukseen osallistuneista 24 henkilöstä, 13 (54 %) oli miehiä ja 6 (25 %) alle 18-vuotiaita. Kaikkiaan 22 henkilöä työskenteli sikojen parissa tai oli kosketuksissa kasvatustiloihin. Heistä 11 oli kosketuksissa sikoihin säännöllisesti vähintään 1 päivänä viikossa. Yhden päivän aikana työskenneltiin sikojen parissa valtaosin alle 3 tuntia päivässä (16/22 henkilöä). Yksikään ei ollut kosketuksissa sikoihin yli 6 tuntia päivässä. Valtaosa 20/22 käytti työskennellessään erillisiä työvaatteita ja kaikki pesivät kätensä vedellä ja saippualla jossain vaiheessa työpäivää, yleisimmin ainakin työtiloista poistuttaessa (16/22). Sikoja kosketteli käsin 16/22, työkäsiä käytti 13/22 ja muita henkilönsuojaimia, pääasiassa hengityksensuojaimia, 14/22. Suojakäsineiden käyttäjistä 6/13 ilmoitti pesevänsä kädet käsiaineilla riisuttuaan.

Altistavia tekijöitä ja työtapoja arvioitiin eläinkontaktin säännöllisyyden mukaan (taulukko 5). Säännöllisessä kosketuksessa sikoihin oli enemmän miehiä (8/11). Alle 18-vuotiaat olivat vain epäsäännöllisessä kosketuksessa sikoihin. Työpäivän pituudella ei ollut suurta eroa säännöllisesti tai epäsäännöllisesti työskentelevien välillä. Satunnaisesti sikojen parissa työskentelevät käyttivät harvemmin suojakäsineitä (5/11, 45 % vs. 8/11, 73 %) ja muita henkilönsuojaimia (6/11, 54 % vs. 8/11, 73 %), mutta he myös koskettelivat sikoja käsin harvemmin kuin säännöllisesti työskentelevät (7/11, 64 % vs. 9/11 82 %).

MRSA-tartunnalle altistavia ihorikkoja esiintyi 6/22 ja pitkäaikaissairauksia 6/22 henkilöllä. Neljä henkilöä ilmoitti perheenjäsenen olevan terveydenhuollontyöntekijä. Aiempia sairaalahoitojaksoja oli kolmella henkilöllä. Säännöllisesti ja epäsäännöllisesti sikojen kanssa kosketuksissa olevat eivät eronneet toisistaan altistavien tekijöiden suhteen lukuun ottamatta sairaalahoitojaksoja, joita esiintyi vain säännöllisesti sikojen kanssa työskentelevillä.

Taulukko 5. Työtavat ja altistavat tekijät eläinkontaktin säännöllisyyden mukaan

	Säännöllinen kontakti sikoihin, min 1pv/ vk, N=11	Epäsäännöllinen kontakti sikoihin, max 4 pv/kk, N=11
Alle 18 vuotias	0	6
Mies	8	5
Työskentely sikojen parissa/kasvatustiloissa yhden päivän aikana*		
-yli 6 h		
-3-6 h	0	0
-alle 3 h	4	2
	7	9
Kosketlee sikoja käsin	9	7
Käyttää suojakäsineitä	8	5
Käyttää työvaatteita	10	10
Käyttää muita henkilösuojaimia	8	6
Pesee kädet työpäivän aikana		
-Kun kädet ovat likaantuneet	7	8
-Riisuesssa suojakäsineet		
-Työtiloista poistuttaessa	3	3
-Muulloin	7	9
	6	2
Käyttää käsihuuhteita	0	0
Ihohaavoja tai -rikkoja	3	2
Pitkäaikaissairauksia	3	3

Hoitotyöntekijä itse	0	0
Hoitotyöntekijä perheessä	4	4
Sairaalahoitojaksoja 2 v aikana	3	0
Sairaalahoitajakso ulkomailla	0	0

\* Kaksi henkilöä ei ollenkaan kontaktissa sikoihin (eivät työskentele tilalla, eivätkä vastanneet altistusta koskeviin kysymyksiin)

### Ihmisten näytteenoton tulokset

Kysely- ja seulontatutkimukseen osallistuneista, kahdelta eri tiloilla työskentelevältä henkilöltä löydettiin MRSA (2/24, 8 %).

### Eläin- ja ihmistapauksista saatavan MRSA-kantainformaation analysoiminen

Ihmisten MRSA-kannat olivat samaa tyyppiä kuin tilan sioilta löydetyt ja myös keskenään samanlaiset (identtinen PFGE-tyyppi, *spa* t034, resistentti tetrasykliinille ja klindamysiinille, *SCCmec V* ja MLST CC398). Kokogenomin sekvensointi osoitti ihmisten ja samoilta tiloilta sioista eristettyjen MRSA-kantojen olevan perimältään hyvin samanlaisia ja eroavan kansainvälisistä ihmisten ja eläinten CC398-kannoista, mutta kotimaisten kantojen alkuperästä ei voida tämän analyysin perusteella tehdä johtopäätöksiä. Lisäksi todettiin, että ihmiskannoilta samoin kuin samalta tilalta peräisin olevilta sikakannoilta puuttuivat PVL- ja *scn*-geenit, mutta niillä oli *mecA*-, *tetM*- ja *tetK*-geenit. Molemmat MRSA-positiiviset henkilöt työskentelivät sikojen parissa säännöllisesti ja he käyttivät suojakäsineitä ja erillisiä työvaatteita sekä pesivät käsiään työpäivän aikana. Toinen kosketteli sikojä paljain käsin. Toinen käytti hengityksensuojainta säännöllisesti ja toinen työn luonteesta riippuen. Ainakin toisella oli ihorikkoja ja toisella pitkäaikaissairaus.

3. Verrata eläinten ja ihmisten MRSA-kantojen yhtäläisyyksiä (tavoite 3)

**Uusien menetelmien pystytys, ihmis- ja eläinkantojen vertailu sekä perimätietokannan perustaminen**

Eviraan pystytettiin hankkeen aikana tyyppitysmenetelmistä *SCCmec*, MLST ja *czrC*. THL:ssa testattiin MLVA-tyypitystä, mutta sitä ei otettu säännölliseen käyttöön. Sen sijaan pystytettiin kokogenomisekvensointi. Lisäksi *mecC*-geenin osoitusmenetelmä pystytettiin molempiin laboratorioihin. Menetelmiä käytettiin niin ihmisistä kuin sioista eristettyjen kantojen analysointiin. Hankkeella kootut MRSA-kannat täydentävät aiemmin Eviraan ja THL:een koottuja MRSA-kantatietovarantoja.

Vuosina 2005-2013 eläimistä eristettyjen MRSA-kantojen tyyppitystietoja täydennettiin hankkeen aikana. Lisäksi näiden kantojen *spa*-tyyppejä vertailtiin Suomessa ihmisistä eristettyjen MRSA-kantojen *spa*-tyyppeihin. Eläimistä eristetyillä kannoilla todettiin tällä ajanjaksolla 16 eri *spa*-tyyppiä, joista 12 on todettu myös ihmisistä eristetyillä kannoilla. Tällä hetkellä eläimistä eristettyjen MRSA-kantojen *spa*-tyyppi ja PVL-geenin olemassaolo määritetään ajantasaisesti Evirassa. Kannoista kerätään taustatietoa, joka tallennetaan Eviran kantakokoelmaan (mm. eläinlaji, eristysajankohta ja herkkyystiedot). Tiedot kantojen genotyyppisistä ominaisuuksista ja eläinlajista lähetetään THL:een.

Tarkempi kantavertailu kotimaisista MRSA-kannoista tehtiin suomalaisista sioista eristettyjen MRSA t127 (CC1) -kantojen ja ihmisistä eristettyjen MRSA t127- tai samaan FIN-19-klusteriin kuuluvien kantojen välillä. PFGE-profiilien perusteella todettiin, että kannat erosivat toisistaan.

### 3.3 Toteutusvaiheen arviointi

Tutkimushankkeelle asetetut tavoitteet saatiin toteutettua pääosin hyvin.

Ensimmäisenä tavoitteena oli selvittää sikaloissa työskentelevien ja sikatiloilla asuvien ihmisten MRSA-kantajuus.

Toteutusvaiheessa oli tapahtumia, joita emme osanneet ennakoida. Tutkimuksen toteuttamiseen ei riittänyt pelkästään THL:n eettisen toimikunnan lausunto, vaan se pyydettiin myös Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä. Näin ollen eettisten lupien hakuprosessi oli pidempi kuin aluksi oli arvioitu. Sopivien tilojen (tilat, joissa MRSA-positiivisia eläimiä) tunnistus viivästyi toisen hankkeen viivästymisen vuoksi. Kun tiloja oli tunnistettu muutama, 4 tilaa kieltäytyi osallistumasta ihmisten tutkimukseen. Puhelinkeskustelujen perusteella osalla syynä kieltäytymiseen oli pelko leimautumisesta, esim. tilanteessa, jossa perheenjäsen toimi terveydenhuollon tehtävissä. Toteutus hidastui myös organisaatiomuutosten aiheuttamista viivästyksistä johtuen.

Toisena tavoitteena oli tunnistaa sikaloita, joissa esiintyy MRSA:ta, jäljittää suomalaisten sikojen MRSA-kantojen alkuperä sekä seurata sikojen MSSA- ja MRSA-kantajuutta.

Hankkeessa tunnistettiin suunnitelman mukaisesti sikatiloja, joilla esiintyi MRSA-positiivisia yksilöitä ja joille tarjottiin mahdollisuutta osallistua henkilöaltistumiseen liittyvään osatutkimukseen, tyypitettiin eristetyt MRSA-kannat ja selvitettiin niiden resistenssi profiilit sekä sinkkiresistenssiä aiheuttava geeni. Hankkeessa eristettiin myös MSSA-kantoja, jotka tyypitettiin. Sikojen MRSA-alkuperää jäljitettiin kirjallisuuden perusteella vertaamalla eristettyjen tyyppien esiintymistä muualla Euroopassa yleisimpiin tyypeihin. Eurooppalaisittain harvinaisempia CC1-tyyppin kantoja vertailtiin Italiassa eristettyihin CC1-tyyppin kantoihin. Suomalaisten sikojen MRSA-kantojen alkuperästä saatiin viitteitä, mutta aiheesta tarvitaan lisää tutkimusta. Sikojen MRSA-kantajuutta selvitettiin sioilla, joita kasvatettiin olosuhteissa, joissa niillä oli esteetön kosketus toisiinsa. Lisäksi sikojen MRSA- ja MSSA-kantajuutta selvitettiin vastaavasti kolmella ja kahdella tilalla; työssä seurattiin yhden karsinan sikoja/tila.

Myös kolmas tavoite, verrata eläinten ja ihmisten MRSA-kantojen yhtäläisyyksiä, toteutui pääosin suunnitelman mukaisesti. Hankkeen puitteissa sekä Evirassa että THL:ssä otettiin käyttöön uusia tyyppitysmenetelmiä ja menetelmillä analysoitiin sekä eläin- että ihmiskannat. Tarkempi kantavertailu tehtiin Suomessa aiemmin eristettyjen CC1-tyyppin kantojen välillä sekä tässä hankkeessa eristettyjen CC398-kantojen välillä. Myös ennen hankkeen alkua eristettyjen eläinkantojen tyyppitystietoja täydennettiin hankkeen aikana. Hankkeessa luotiin myös pysyvä menettely eläin- ja ihmiskantojen vertailua varten.

### 3.4 Julkaisut

#### Suulliset esitykset ja posterit

Raulo, S., Nykäsenoja, S. Salmenlinna, S. MRSA in production animals –transmission of infection between animals and people. The Noordic Zoonoses Meeting 2014, Sweden, 1-11.9.2014.

Nykäsenoja, S., Lindholm. L., Salmenlinna S. ja Rantala, M., Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals in Finland, Poster konferenssissa 3rd ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant Staphylococci in Animals: Veterinary and Public Health Implications, Kööpenhamina, Tanska 4.-7.11.2013.

Salmenlinna, S. MRSA Carriage in humans working or living on pig farms: an ongoing survey. The Noordic Zoonoses Meeting 2012, Finland, 17-18.9.2012.

Nykäsenoja, S. ja Salmenlinna, S., Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) spa type t127 in pigs and humans in Finland, Poster konferenssissa 2nd ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant Staphylococci in Animals: Veterinary and Public Health Implications, Washington, Yhdysvallat 8.-11.9.2011.

#### Käsikirjoitus:

Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) sikatiloilla työskentelevillä ja asuvilla henkilöillä; esiintyminen ja suojauskäytännöt. (Tarjotaan julkaistavaksi Eläinlääkärilehdessä).

#### Suunnitteilla:

Tieteellinen artikkeli sikojen MRSA/MSSA löydöksistä julkaistavaksi kansainväliseen vertaisarvioituun alan lehteen.

Käytännönläheinen artikkeli altistumisesta MRSA:lle työskenneltäessä sikaloissa joka suunnataan karjatiloihin työskenteleville henkilöille.



## 4. Tulosten arviointi

### 4.1 Tulosten käytännön sovelluskelpoisuus

Tuloksia voidaan hyödyntää maataloilla työsuojelun ohjauksessa. Ohjeistuksen tulisi kiinnittää huomiota seuraaviin seikkoihin.

**Käsihygienia:** Työssä tulee käyttää suojakäsineitä. Kun käsineet riisutaan, kädet pestään vedellä ja saippualla ja kuivataan kertakäyttökäsipyyhkeillä. Käsien ihon kunnosta on hyvä pitää huolta ja ihorikot hoitaa kuntoon, sillä ihorikot altistavat MRSA:n pitkäaikaiskantajuudelle ja infektioille. Käsihuuhteiden käyttöä voisi harkita lisäksi, etenkin jos työtiloissa ei ole mahdollisuutta käsien pesuun. Käsihuuhteet sisältävät usein ihoa hoitavia aineita ja niitä käytetään yleisesti terveydenhuollossa hyvin kokemuksiin. Käsihuuhteiden oikea käyttö edellyttää ohjeistusta ja ohjeistuksen noudattamista.

**Puhdistuskäytännöt:** Sekä eläintilojen riittävään päivittäissiivoukseen että eläinryhmien välillä tapahtuvaan perusteelliseen puhdistukseen ja desinfiointiin on kiinnitettävä huomiota.

**Suojainten käyttö:** Pölyä ja aerosoleja ilmaan levittäviin tehtäviin sikaloissa suositellaan käyttämään hengityksensuojaimia orgaanisen pölyn, allergeenien, endotoksiinien ja mikrobien vuoksi. Suojaimet valitaan työtehtävien mukaan. Suu-nenäsuojus suojaa roiskeilta, mutta ei ilmassa leijuvalta pölyltä. Suu-nenäsuojus estää suun ja nenän koskettelua, mikä saattaa vähentää tartuntoja. Tämä kuitenkin edellyttäisi suojuksen jatkuvaa käyttöä eläintiloissa. Suodattavat hengityksensuojaimet (suojaluokka vähintään FFP2) puolestaan antavat suojan sekä hienojakoista pölyä että mikrobeja vastaan.

**Eläintilojen rakenteelliset ominaisuudet:** Siivous- ja ilmastointimenetelmillä sekä lattiarakenteella on merkitystä sikalan ilmassa leijuvan pölyn määrään ja siten mikrobien määrään ilmassa. Tämä tulisi huomioida etenkin uudis- ja korjausrakentamisessa. Mahdollisuuksien mukaan työvaatteille ja suojaimille olisi hyvä järjestää erikseen puhdas säilytystila ja likainen huoltotila. Vähintäänkin työvaatteet ja suojaimet tulisi vaihtaa, säilyttää ja huoltaa niille varatussa tilassa ja työvaatteet pestä erillään muusta pyykistä. Myös sikalassa käytettävä ruokintajärjestelmä vaikuttaa oleellisesti leijuvan pölyn määrään; kuivaruokintajärjestelmä pölyää paljon enemmän kuin nestemäistä rehua sioilla tarjoava liemiruokintajärjestelmä.

**Jatkokartoitus:** MRSA-bakteeria esiintyy maataloilla ja maataloudessa työskentelevillä myös Suomessa. Tässä työssä MRSA-bakteeri oli malliorganismina, mutta maataloilla esiintyy laaja kirjo muita mikrobeja, joista osa on mikrobilääkkeille resistenttejä ja ihmisille tautia aiheuttavia. Työsuojelun kehittämiseksi ja maatalojen työolosuhteiden kartoittamiseksi koko maan tasolla, ehdotamme valtakunnallisen verkkokyselyn toteuttamista. Kyselyn pohjana voidaan käyttää tässä tutkimuksessa käytettyä kyselyä. Suojaimista ja niiden käytöstä sekä työhygieniaan liittyvistä toimintatavoista on kyselyyn tehtävä tarkennuksia, esim. kerta-/monikäyttöiset suojakäsineet, työvaatteiden huolto.

**Sikojen lääkkityksen kriittinen tarkastelu:** Tämä tutkimus vahvisti, että Suomen sikataloilla esiintyy MRSA-bakteeria. Kuten oletimme, MRSA näyttäisi olevan todettavissa tiloilla, joiden

eläimillä esiintyy terveysongelmia. Kaikki sioilla todetut MRSA-kannat olivat resistenttejä tetrasykliinille ja sinkille, joiden käytön sikojen lääkinnässä tiedetään valikoivan MRSA-kantoja ja voivan ylläpitää tartunnan lähdeä sikalassa. Vaikka tällä tutkimuksella ei saatu uutta tietoa sikojen lääkityksen vaikutuksesta MRSA:n esiintymiseen sikatilalla, niin antibioottien ja sinkkioksidin käyttöä on syytä tarkastella kriittisesti myös Suomessa.

#### 4.2 Tulosten tieteellinen merkitys

Ihmisten seulonta- ja kyselytutkimukseen osallistuneista, MRSA-positiivisille sioille altistuneista henkilöistä 8 %:lla (2/24) todettiin MRSA. Esiintyvyys on huomattavasti pienempi kuin suurissa sikatalousmaissa Euroopassa. Sekä ihmisistä että sioista eristetyt kannat olivat eläimillä tyypillisesti esiintyvää MRSA-kloonia (MRSA CC398). Tämä klooni on nykyisin myös yksi yleisimmistä ihmisten MRSA-löydöksistä Tanskassa ja Alankomaissa. Suomessa se ei ole ihmisten yleisimpien MRSA-kloonien joukossa, mutta esiintyvyys on lisääntynyt. Meillä on myös tunnistettu CC398 MRSA-tapauksia, joilla ei ole ollut suoraa kosketusta eläimiin. Näin ollen on hyvin todennäköistä, että Suomessa on tunnistamattomia ko. bakteerin kantajia ja henkilöiden välisiä tartuntaketjuja.

Tuloksiin on suhtauduttava vain suuntaa antavina, sillä osallistuvia tiloja oli vähän ja niin kyselyyn kuin MRSA-seulontaankin osallistui vain 24 henkilöä. Tutkimukseen ei myöskään osallistunut suuria tiloja, joissa olisi ollut useita ulkopuolisia työntekijöitä. Voidaan kuitenkin olettaa, että myös Suomessa MRSA-positiivisilla sikatiloilla työskentelevät, asuvat ja vierailevat henkilöt saattavat altistua MRSA-tartunnalle.

Tämä tutkimus osoitti, että sellaisessa eläinryhmässä, jossa siat ovat esteittä kärsäkosketuksessa keskenään, MRSA kantajaeläinten osuus voi olla suuri, mutta ajan kanssa kantajaeläinten määrä voi vähentyä. Tulokset sikojen MRSA:n osalta vahvistivat käsitystä, että sioilla esiintyvät MRSA-kannat kuuluvat Suomessakin pääasiassa hyötyeläimin liitettyyn CC398-kloonin. Sen sijaan sioilla esiintyvät herkkät *S. aureus* -kannat voivat kuulua muihinkin CC-ryhmiin, kuten CC1, CC9 ja CC30. Hankkeessa sioista todettiin MRSA CC398 -kloonin t108 ja t034 *spa*-tyypit. Aiempien tutkimusten mukaan t108 on suomalaisissa sioissa yleisimmin todettu MRSA-tyyppi, joten sen löytyminen ei ollut yllättävää. MRSA t108 -tyyppiä esiintyy Euroopassa sioilla erityisesti Alankomaissa, mutta myös esimerkiksi Saksassa, Espanjassa, Portugalissa ja Italiassa. Sen sijaan MRSA t034 on aiemmin Suomessa todettu vain yhdeltä porsaantuotantotalta vuonna 2008 EU-laajuisen MRSA-kartoituksen yhteydessä. MRSA t034 -tyyppiä esiintyi Euroopassa tuolloin eniten Tanskassa, Saksassa ja Italiassa. Euroopassa sikojen MRSA-kannoilla yleisimmin todettu *spa*-tyyppi on t011, jota ei Suomessa ole löydetty lainkaan. Seuraavaksi yleisimmät tyypit Euroopassa vuonna 2008 olivat t108, t034, t127 ja t899.

Hankkeessa sioista todettiin metisilliinille herkkä *S. aureus spa*-tyyppiä t127, jota meillä kotimaissa on aiemmin todettu sioista MRSA:na. MRSA t127 ei kuulu CC398-ryhmään ja Italiaa lukuun ottamatta sitä on todettu kansainvälisesti sioilta vähän. Italian MRSA t127-kantoihin verrattuna kotimaiset MRSA-kannat olivat selvästi mikrobilääkkeille herkempiä. Vastaavasti mielenkiintoista on, että tässä hankkeessa sioilla todettiin myös metisilliinille herkkä *S. aureus*

t1333, joka on ollut toiseksi yleisin MSSA-kanta tanskalaisissa sioissa ja jota löydettiin Tanskasta vuonna 2011 ensimmäisen kerran myös MRSA:na.

## **5. Loppuraportin tiivistelmä**

Liite 1.

METISILLIINIRESISTENTTI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) KOTIELÄIMILLÄ JA SEN  
MERKITYS ELÄINTEN JA IHMISTEN VÄLISIIN TARTUNTOIHIN

---

<b>Vastuuorganisaatio</b>	Elintarviketurvallisuusvirasto Evira Elintarvike- ja rehumikrobiologian tutkimusyksikkö Mustialankatu 3 00790 Helsinki puh. 029 530 0400 (vaihde)		
<b>Muut osapuolet</b>	Terveiden ja hyvinvoinnin laitos Kanta-Hämeen ja Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirit Helsingin yliopisto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta Istituto Zooprofilattico Sperimentale, Italia Statens Serum Institut, Tanska		
<b>Kesto</b>	2011 – 2015 (Loppuraportti 24.2.2015)		
<b>Rahoitus</b>	Kokonaiskustannukset	545346	euroa
	MMM:ltä saatu kokonaisrahoitus	290000	euroa
	Tutkimuslaitosten oma rahoitus	255346	euroa
<b>Avainsanat</b>	MRSA, sika, tartunta		

## Tiivistelmä

### TAVOITTEET

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa suomalaisia sikatiloja, joilla esiintyi MRSA-positiivisia eläimiä, selvittää sikatiloilla työskentelevien ja asuvien ihmisten MRSA-kantajuuden yleisyyttä sekä verrata eläimillä ja ihmisillä esiintyviä MRSA-kantoja. Lisäksi pyrittiin jäljittämään kotimaisten MRSA-kantojen alkuperää sekä tutkittiin MRSA- ja MSSA (metisilliinille herkkien *S. aureus*) -kantojen esiintymistä sioissa.

### TULOKSET

Tutkimus toteutettiin eteläsuomalaisilla sikatiloilla, jotka osallistuivat sikojen hengitystietutkimukseen. Osalla tiloista oli todettu hengitystietulehduksia ja suurin osa tutkimukseen valikoiduista tiloista oli lihasikaloita. MRSA:ta todettiin 22 prosentilla sikatiloista. Sioista eristetyt MRSA-kannat kuuluivat CC398-ryhmään (*spa*-tyypit t034 ja t108), olivat resistenttejä tetrasyklinille ja niiltä todettiin sinkkiresistenssigeeni. Resistenssiä esiintyi vaihtelevasti myös erytromysiinille (makrolidi) ja klindmyysiinille (linkosamidi).

Niissä kasvatuserissä, joissa todettiin MRSA-bakteeria, MRSA-positiivisia sikoja todettiin keskimäärin 40 % (vaihteluväli, 5–100 %). Sen sijaan *S. aureus* (MRSA ja/tai MSSA) -positiivisia sikoja todettiin keskimäärin 85 % (vaihteluväli, 35–100 %). MRSA:n esiintymistä seurattiin kolmen ja MSSA:n esiintymistä kahden tilan kasvatuserässä. Yhdeksän viikon aikana MRSA-positiivisten eläinten määrä kasvatuserässä väheni kaikilla kolmella tilalla, karkeasti ottaen puolittui seurantajakson aikana. *S. aureus* -kantajuudessa ei tapahtunut suurta vaihtelua.

Sioista eristetyt MRSA- ja MSSA-kannat erosivat *spa*-tyypeiltään toisistaan; MSSA-kannat kuuluivat yhteensä 13 eri *spa*-tyyppiin ja MRSA-kannat kahteen. Ainoastaan yhtä tyyppiä (t034) todettiin sekä MRSA:na että MSSA:na. Lisäksi MSSA-kannat kuuluivat *spa*-tyyppien perusteella myös muihin kuin CC389-ryhmään, kuten CC1, CC9 ja CC30.

Tiloilta, joiden sioissa oli hankkeen aikana todettu MRSA-bakteeria, tiedusteltiin halukkuutta osallistua ihmisten seulonta- ja kyselytutkimukseen. Tutkimukseen osallistui 24 henkilöä kuudelta eri tilalta.

Kaikkiaan 22 henkilöä työskenteli sikojen parissa tai oli kosketuksissa kasvatustiloihin. Heistä 11 oli kosketuksissa sikoihin säännöllisesti vähintään yhtenä päivänä viikossa. Yhden päivän aikana työskenneltiin sikojen parissa valtaosin alle 3 tuntia (16/22 henkilöä). Valtaosa (20/22) käytti työskennellessä erillisiä työvaatteita ja kaikki pesivät kätensä vedellä ja saippualla jossain vaiheessa työpäivää, yleisimmin ainakin työtiloista poistuttaessa (16/22). Sikoja kosketteli käsin 16/22, käsineitä käytti 13/22 ja muita henkilönsuojaimia, pääasiassa hengityksensuojaimia, 14/22. Suojakäsineiden käyttäjistä 6/13 ilmoitti pesevänsä kädet käsineet riisuttuaan. Satunnaisesti sikojen parissa työskentelevät käyttivät harvemmin suojakäsineitä (5/11, 45 % vrt. 8/11, 73 %) ja muita henkilönsuojaimia (6/11, 54 % vrt. 8/11, 73 %).

Kysely- ja seulontatutkimukseen osallistuneista, kahdelta eri tiloilla työskentelevältä henkilöltä löydettiin MRSA (2/24, 8 %). Ihmisten MRSA-kannat olivat samaa tyyppiä kuin tilan sioilta löydetyt ja myös keskenään samanlaiset (identtinen PFGE-tyyppi, *spa* t034, resistentti tetrasykliinille ja klindamysiinille, *SCCmec V* ja *MLST CC398*). Kokoperimän tutkimus osoitti ihmisten ja samoilta tiloilta sioista eristettyjen MRSA-kantojen olevan hyvin samanlaisia ja eroavan kansainvälisistä ihmisten ja eläinten CC398-kannoista, mutta kotimaisten MRSA-kantojen alkuperästä ei voitu tehdä johtopäätöksiä

#### TULOSTEN ARVIOINTI

Tutkimustulos vahvisti, että MRSA-kannat kuuluvat Suomessakin pääasiassa hyötyeläimillä esiintyvään CC398-klooniiin. Lisäksi tutkimus osoitti, että sellaisessa eläinryhmässä, jossa siat ovat esteittä kärsäkosketuksessa keskenään, MRSA-positiivisten eläinten osuus voi olla suuri, mutta ajan myötä siinä voi tapahtua vähenemistä. Suomalaisen sikojen MRSA-kantojen alkuperästä saatiin viitteitä, mutta aiheesta tarvitaan lisää tutkimusta.

Mikrobilääkkeiden ja sinkkioksidin käyttöä on syytä tarkastella kriittisesti myös Suomessa. Kaikki sioilla todetut MRSA-kannat olivat resistenttejä tetrasykliinille ja sinkille, joten niiden käyttö sikojen lääkinnässä voi edistää MRSA:n yleistymistä ja ylläpitää tartunnan lähdettä sikalassa. MRSA voi siirtyä myös eläinten mukana sikatilalta toiselle, joten lääkitystarpeen arvioiminen on tärkeää koko sianlihan tuotantoketjussa. Mikrobilääkkeiden valinnassa on syytä noudattaa käyttösuosituksia. Lisäksi taudinaiheuttajien vastustuskykyä mikrobilääkkeille tulisi seurata säännöllisesti ja kiinnittää huomiota eläinten oman hyvän vastustuskyvyn ylläpitämiseen.

Koska MRSA-bakteeria esiintyy suomalaisilla sikatiloilla, tiloilla asuvat, työskentelevät ja vierailevat henkilöt voivat altistua MRSA-tartunnalle. Asianmukaiseen tilojen puhdistukseen, käsihygieniaan työpäivän aikana ja sen

## LIITE 1 – Loppuraportin tiivistelmä

jälkeen sekä suojakäsineiden käyttöön tulisi kiinnittää huomiota. Työntekijöiden ja tiloissa vierailevien toimintatavoissa ja työsuojelun ohjauksessa tulisi huomioida eläinten ja ihmisten välillä tarttuvat taudit, mukaan lukien mikrobilääkkeille resistentit bakteerit.