

## ESBL-bildende Bakterien in Lebensmitteln und deren Übertragbarkeit auf den Menschen

Stellungnahme Nr. 002/2012 des BfR vom 5. Dezember 2011

ESBL-bildende Bakterien können Penicilline und Cephalosporine durch Enzyme zerstören und sind gegen diese Wirkstoffe unempfindlich. ESBL steht für **extended-spectrum beta-lactamases** (Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkungsbereich), d. h. diese Enzyme können nicht nur Penicilline, sondern auch moderne Cephalosporine der 3. und 4. Generation zerstören. Sie sind gegen zahlreiche Antibiotika resistent, die zur Therapie von Infektionen eingesetzt werden. Die Gene, die diese Eigenschaft vermitteln, sind auf mobilen genetischen Elementen angesiedelt, so dass sie leicht zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragen werden können.

ESBL-bildende Bakterien sind nicht nur in Krankenhäusern, sondern auch bei Tieren nachgewiesen worden. Dabei handelt es sich sowohl um meist harmlose Darmbakterien (sog. kommensale Keime) als auch um pathogene (krankmachende) Keime wie Salmonella oder verotoxinbildende *Escherichia coli* (VTEC). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat untersucht, ob ESBL-bildende Bakterien aus Nutztierbeständen auf Lebensmittel übergehen können und ob über diesen Weg auch Infektionen des Menschen denkbar sind. Zugleich wurde eine erste Abschätzung vorgenommen, ob sich Menschen auch unmittelbar über Nutz- oder Haustiere mit ESBL-tragenden Erregern infizieren können.

Das BfR stellt fest, dass ESBL-bildende Bakterien in Nutztierbeständen (Geflügel, Schwein, Rind) nachgewiesen wurden und ihr Vorkommen zunimmt. Dabei handelt es sich sowohl um Zoonoseerreger wie Salmonella als auch um kommensale *E.coli*. Auch aus Lebensmittelproben (Schweinefleisch, Geflügelfleisch und Rohmilch) konnten ESBL-bildende Salmonella- und *E.coli*-Stämme isoliert werden. Eine Infektion von Menschen mit ESBL-bildenden Erregern über Lebensmittel ist nach Ansicht des BfR somit grundsätzlich möglich. Wie hoch das Infektionsrisiko ist, lässt sich derzeit aber nicht abschätzen. Weiterhin geht das BfR davon aus, dass sowohl Nutztiere als auch Haustiere eine Infektionsquelle für solche Keime sein können.

Wie bedeutend der Beitrag der Infektionsquellen Lebensmittel, Nutz- und Haustiere sowie der Bereich Nutztierbestände in der Landwirtschaft für die ESBL-Problematik bei Erkrankungen des Menschen ist, lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten nicht abschätzen. Aus den vorliegenden molekularbiologischen Erkenntnissen ist aber bereits jetzt abzuleiten, dass ein Gesundheitsrisiko für den Menschen von ESBL-bildenden Bakterien aus der Tierhaltung ausgeht.

Obwohl ihr Anteil an den untersuchten Isolaten derzeit noch niedrig scheint, ist das BfR der Auffassung, dass angesichts der Zunahme ESBL-bildender Keime in den Nutztierbeständen Maßnahmen zur Eindämmung dieser Entwicklung ergriffen werden sollten.

### 1. Gegenstand der Bewertung

Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) beauftragte das Bundesinstitut für Risikobewertung mit einer ersten Bewertung zum Risiko einer Besiedelung und Kontamination von Lebensmitteln mit ESBL-bildenden Bakterien aus der Tierhaltung sowie deren Übertragung auf Menschen. Insbesondere soll die Frage beleuchtet werden, inwieweit ein Gesundheitsrisiko für den Menschen von ESBL-bildenden Bakterien aus der Tierhaltung ausgeht.

In dieser ersten Stellungnahme zur Thematik wurden auch vorläufige Ergebnisse aus laufenden Forschungsaktivitäten genutzt. Eine umfassendere Risikobewertung wird hierauf aufbauend erarbeitet. Das BfR weist darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Bewertung vorläufigen Charakter haben, weil viele jetzt noch fehlende Daten und daraus zu gewinnende Erkenntnisse erst nach Abschluss von noch laufenden Untersuchungen vorliegen werden.

## 2. Ergebnis

ESBL-tragende Bakterien sind bei Lebensmittel liefernden Tieren in verschiedenen Ländern nachgewiesen worden. Somit besteht generell die Möglichkeit, dass diese Keime auf Lebensmittel übertragen werden können. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass diese Übertragung auch tatsächlich stattfindet. ESBL-bildende Bakterien konnten aus Lebensmitteln, die in den Einzelhandel gelangten, isoliert werden. Von besonderer Bedeutung für die Übertragung auf Lebensmittel scheint der Schlachtprozess zu sein. Jedoch konnten auch in Rohmilch solche Keime bereits nachgewiesen werden.

Da die Bakterien bei Tieren und auf sowie in Lebensmitteln vorkommen, ist eine Exposition des Verbrauchers prinzipiell möglich. Das Risiko einer Besiedelung oder Kontamination von Lebensmitteln sowie der Übertragung auf den Menschen - auch auf anderen Wegen - kann derzeit aber noch nicht quantifiziert werden. Aus den vorliegenden molekularbiologischen Erkenntnissen ist aber bereits abzuleiten, dass ein Gesundheitsrisiko für den Menschen von ESBL-tragenden Bakterien aus der Tierhaltung ausgeht.

## 3. Begründung

### 3.1 Einleitung

In den letzten Jahren nahm der Anteil der Mikroorganismen mit Resistenzen gegen klinisch wichtige antimikrobiell wirksame Substanzen deutlich zu.<sup>1,2,14</sup> Dazu gehört insbesondere der Resistenzanstieg gegen Beta-Laktame mit erweitertem Wirkungsspektrum und gegen Fluorochinolone.<sup>6,9,21</sup> Die Resistenz gegen Beta-Laktame der 3. und 4. Generation entsteht normalerweise durch Einwirkung von Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBLs) oder AmpC-Enzymen.

Seit ihrer ersten Beschreibung in den frühen 1980er Jahren<sup>16</sup> nahm die Zahl der ESBL-tragenden Bakterien in vielen Genera der *Enterobacteriaceae*<sup>22</sup> weltweit zu. Bei den meisten dieser Enzyme handelt es sich um Derivate der Familien der TEM oder SHV Beta-Laktamasen. In den letzten Jahren konnte jedoch eine neue Familie von ESBLs, die CTX-M-Beta-Laktamasen, beschrieben werden. Sie können auf Grund ihrer Aminosäuresequenz in fünf Subgruppen unterteilt werden: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 und CTX-M-25. Gene, die für diese Enzyme kodieren, sind normalerweise auf Plasmiden lokalisiert und gehören heute in den meisten europäischen Staaten zu den am häufigsten beschriebenen ESBL-Typen.<sup>5,17</sup> In vielen Fällen treten sie in Verbindung mit anderen, weit verbreiteten Resistenzmechanismen auf. Von besonderer Bedeutung sind hierbei ebenfalls plasmid-lokalisierte Gene wie *qnr*, *qepA* oder *aac(6)-Ib-cr*, die eine geringe Fluorochinolon-Resistenz vermitteln, oder Methylase-kodierende Gene, die eine Aminoglykosid-Resistenz hervorrufen (z.B. *arm* Gene).<sup>8,20</sup> Diese Entwicklung ist besorgniserregend, da es bei Anwendung verschiedener antimikrobiell wirksamer Substanzen zu einer Co-Selektion von Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffklassen kommen kann.<sup>7,8</sup>

Die Europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) meldet in ihrem jährlichen Bericht das Auftreten Cephalosporin resistenter *E.coli* Isolate in Schweinen, Rindern und Geflügel sowie das Auftreten von ESBLs in Bakterien tierischen Ursprungs.<sup>3</sup> Obwohl durch ESBLs verursachte Cephalosporin-Resistenz in den nordeuropäischen Staaten bisher eher selten auftritt<sup>6,8</sup>, wird in den Anrainerstaaten wie Deutschland, den Niederlanden, Dänemark und Frankreich, insbesondere in Geflügel-Isolaten eine stetige Resistenzzunahme beobachtet<sup>6-8</sup>. Da Cephalosporine zur Anwendung beim Geflügel in Deutschland nicht zugelassen sind, lässt sich diese Zunahme beispielsweise durch Co-Selektion aufgrund des Einsatzes anderer antimikrobiell wirksamer Substanzen, durch Umwidmung von für andere Bereiche zugelassenen Cephalosporinen oder durch ihren illegalen Einsatz erklären.

Im BfR ist seit 2007 das Nationale Referenzlabor für Antibiotikaresistenz angesiedelt, in dem Untersuchungen zu den phäno- und genotypischen Eigenschaften resistenter Isolate durchgeführt werden. Es besteht eine bis in die 60er Jahre zurück reichende Erfahrung auf dem Gebiet der Durchführung phänotypischer und genotypischer Tests zur Charakterisierung antimikrobieller Resistenzen bei Salmonellen und *E. coli*. Im Durchschnitt werden hier jährlich um die 7.000 Isolate nach ISO/IEC 17025 unter Akkreditierungsbedingungen untersucht. Im BfR wird weiterhin seit mehreren Jahren das Nationale Zoonosen-Monitoring einschließlich des Nationalen Resistenzmonitoring nach der Entscheidung 2007/407/EG vorbereitet und systematisch begleitet. Es erfolgt dann die Aus- und Bewertung der Ergebnisse der phänotypischen Resistenzbestimmung und die Berichterstattung an die Europäische Union.

Im Jahr 2010 hat das Nationale Referenzlabor für Antibiotikaresistenz am BfR die Ergebnisse der phänotypischen Resistenzuntersuchungen von *Salmonella*-Isolaten der Jahre 2000-2008 systematisch und umfassend aufbereitet und mit dem Bericht ‚Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink‘ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Ebenso wurden die Ergebnisse des ersten Jahres des Nationalen Resistenzmonitorings bei Zoonoseerregern und Kommensalen veröffentlicht. Berichte zu den Ergebnissen der Folgejahre sind derzeit in Vorbereitung.

Bezogen auf aktuelle Fragestellungen und Ereignisse werden diese aufgegriffen und in Form von FAQ-Stellungnahmen auf der Homepage des BfR der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Zum Themenkomplex ESBLs erfolgte am 28. Juli 2011 die Veröffentlichung von: „Ausgewählte Fragen und Antworten zu ESBL-tragenden antibiotikaresistenten Keimen“ [http://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_esbl\\_tragenden\\_antibiotikaresistenten\\_keimen.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_esbl_tragenden_antibiotikaresistenten_keimen.pdf)

In den letzten Jahrzehnten wurden auch viele Studien über das Vorkommen resistenter Erreger und der ihnen zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, wie den Resistenzgenen und den am horizontalen Gentransfer beteiligten Strukturen durchgeführt. Dazu gehören vor allem die Charakterisierung von Integrons, Transposons und Plasmiden, sowie die klonale Analyse von resistenten Erregern.<sup>10-12,18</sup> Ergänzt werden diese Studien durch Projekte, die sich besonders auf neu auftretende resistente Bakterien und neue Mechanismen der Antibiotikaresistenz konzentrieren, insbesondere in Bezug auf Flourochinolone und Beta-Laktame mit erweitertem Wirkungsspektrum. Diese Projekte beinhalten Untersuchungen zum Vorkommen von ESBLs und AmpC-Enzymen in den Isolaten der NRL Stammsammlungen, die mehr als 35.000 *Salmonella*-Stämme<sup>23</sup> und rund 5.000 *E. coli*-Isolate umfassen. Außerdem erfolgen umfassende Charakterisierungen relevanter Resistenz-Plasmide, einschließlich ihrer Transfereigenschaften, Inkompatibilitätsgruppen bis hin zur Analyse ihrer Sequenzen.<sup>4,13</sup> Die Ergebnisse wurden in wissenschaftlichen Publikationen aufbereitet und fließen in die Bewertungsaufgaben des BfR ein.

### 3.2 Aktuelle Ereignisse in Zusammenhang von festgestellten Infektionen beim Menschen

Im Jahr 2011 sind in Deutschland zwei gravierende Infektionsgeschehen mit ESBL-tragenden Bakterien in Erscheinung getreten.

#### 3.2.1 Lebensmittelbedingter Ausbruch durch *Escherichia coli* O104:H4 im Frühsommer 2011

Enterohämorrhagische *Escherichia (E.) coli* (EHEC) sind seit langem als Krankheitserreger bekannt, die unter anderem auch durch den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln übertragen werden können. Im Mai und Juni 2011 kam es zu einem Ausbruch, der als einer der folgenschwersten lebensmittelbedingten Ausbrüche der Nachkriegszeit in Europa und der Ausbruch mit der größten Zahl an HUS Patienten weltweit anzusehen ist.

Als Ursache wurde u.a. mit Hilfe von Patientenbefragungen der Verzehr, von Bockshornkleesamen und daraus gezogenen Sprossen ermittelt. Als Ausbruchsstamm wurde *E. coli* Serovar O104:H4 identifiziert.

Dieser Stamm weist nicht nur die Eigenschaften der herkömmlichen EHEC auf, sondern hat wesentlich mehr Gemeinsamkeiten auch mit den enteroaggregativen *Escherichia coli* (EaggEC) Stämmen. Er wird deshalb auch als enteroaggregativer EHEC O104:H4 oder EaggEC O104:H4 bezeichnet. Als weiterer Unterschied zu den EHEC wurde festgestellt, dass der Stamm auch ein ESBL-Bildner und resistent gegen ein weites Spektrum an in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika ist.

Der Erreger des Serotyps O104:H4 zeigte ein ausgeprägtes pathogenes Potenzial und führte zu schwersten Erkrankungen beim Menschen mit über 50 Todesfällen. Die ESBL-Bildungsfähigkeit sowie weitere Resistenzeigenschaften waren für das Erkrankungsgeschehen allerdings vordergründig nicht von Bedeutung, da eine Antibiotikatherapie nicht angezeigt war.

#### 3.2.2 Ausbruch mit ESBL-bildenden *Klebsiella pneumonia* in einem Krankenhaus

ESBL-bildende *Klebsiella pneumonia* hatten zu einem nosokomialen Ausbruch in der neonatalen Abteilung eines Bremer Krankenhauses geführt. Es waren sieben Frühgeborene erkrankt, von denen drei starben.

Im epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts vom Jahr 2008 (RKI, Nr. 14, 4. April 2008) berichtete das RKI über multiresistente *Klebsiella*-Stämme mit ESBL, AmpC- und Metallo- $\beta$ -Laktamasen und stellte fest, dass die Resistenzentwicklung die Grenzen der therapeutischen Möglichkeiten erreicht hat. Der Bericht stellt fest: „Die Behandlung mit den „letzten Reserven“ Amikacin, Tigecyclin oder Colistin birgt das Risiko weiterer Resistenzentwicklungen sowie bei Anwendung von Colistin erheblicher Nebenwirkungen für den Patienten.“

Auch über das Vorkommen von Erregern mit der neu entdeckten Carbapenemase NDM-1 („Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase“) liegen, wenn auch bisher beschränkt, Informationen aus Deutschland vor. Bakterien, die NDM-1 bilden können, sind offensichtlich auf dem indischen Subkontinent endemisch. Durch die Internationalisierung mit ausgeprägtem Tourismus und Handel können sich Infektionserreger schnell ausbreiten. Auch in Deutschland hat das RKI aus den letzten Jahren über bisher einzelne Nachweise für NDM-1 bildende Bakterien bei Patienten berichtet, die einen Krankenhausaufenthalt in Indien hinter sich hatten.

[http://www.rki.de/Cln\\_117/nn\\_206122/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/NDM-1/NDM-1.html](http://www.rki.de/Cln_117/nn_206122/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/NDM-1/NDM-1.html)

### 3.3 Erkenntnisse am BfR zum Vorkommen von Resistenzen gegenüber Cephalosporinen aus der phänotypischen Resistenzbestimmung

#### 3.3.1 Material und Methoden

Am BfR werden seit 2000 alle ausgewählten Isolate von *Salmonella* spp. und seit 2002 ausgewählte *E. coli* Isolate sowie ab 2009 alle im Rahmen des Zoonosen-Monitorings gewonnenen Isolate von *Salmonella* spp. und *E. coli* (Kommensale und VTEC) mittels international anerkannter quantitativer Verfahren für die Resistenzbestimmung (Mikrobouillon-Verdünnungsmethode nach ISO 20776-1:2006 bzw. CLSI M31-A3) im Nationalen Referenzlabor (NRL) für Antibiotikaresistenz bzw. im NRL für *Salmonella* untersucht.

Im Gesamtzeitraum wurde das Untersuchungsspektrum bzgl. der Cephalosporine verändert. In den Jahren 2000 bis 2007 wurde das fertig konfektionierte Plattenformat NLMV1A der Firma TREK Diagnostic Systems, Magellan Biosciences, Inc. mit 17 antimikrobiellen Substanzen eingesetzt. Seit Dezember 2007 wird das auf europäischer Ebene abgestimmte Plattenformat EUMVS/EUMVS2 (*Salmonella* spp. und *E. coli*) verwendet. Hierdurch erfolgte ein Wechsel von Ceftiofur (2000-2007) zu der Testung von zwei Cephalosporinen, Cefotaxim und Ceftazidim in 2007.

Die Bewertung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) erfolgte anhand der epidemiologischen Cut-Off-Werte nach EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). Diese Werte sind insbesondere dazu geeignet, frühzeitig Resistenzentwicklungen zu erkennen und wurden daher auch von der EFSA für die Bewertung empfohlen. Für *Salmonella* spp., kommensale *E. coli* und VTEC wurden jeweils die Cut-Off-Werte verwendet, wie sie im Rahmen der EU-Rechtssetzung (Entscheidungen 2007/407/EG bzw. 2007/516/EG) vorgegeben bzw. von EUCAST veröffentlicht wurden (Tabelle 1). Hierbei ist zu beachten, dass sich die Cut-Off-Werte für beide Bakteriengattungen unterscheiden. Isolate wurden als resistent gewertet, wenn die minimale Hemmkonzentration höher als der angegebene Cut-Off-Wert war. Ein Auszug der für *Salmonella* spp. und *E. coli* getesteten Cephalosporine (getestete Bereiche, Bewertungskriterien) findet sich in den Tabelle 1.

**Tab. 1: Resistenztestung von *Salmonella* spp. und *E. coli*. Übersicht über die eingesetzten Wirkstoffe, die getesteten Konzentrationsbereiche sowie die Bewertungskriterien**

Erreger	Antimikrobielle Substanz	Cut-Off ≤ µg/ml	Konzentrationsbereich		Bewertung nach
			Minimum µg/ml	Maximum µg/ml	
<i>Salmonella</i> spp.	Ceftiofur	2	0,5	8	EUCAST
	Cefotaxim	0,5	0,06	4	2007/407/EG
	Ceftazidim	2	0,25	16	EUCAST
<i>E. coli</i>	Cefotaxim	0,25 <sup>c</sup>	0,06	4	EUCAST
	Ceftazidim	0,5 <sup>c</sup>	0,25	16	EUCAST

#### 3.3.2 Erkenntnisse aus der Resistenzbestimmung von *Salmonella*-Einsendungen an das NRL-*Salmonella*

In Untersuchungen am BfR zum Vorkommen von Antibiotikaresistenzen bei Zoonoseerregern wurde im Zeitraum von 2000 bis 2008 bei 1,2 % aller *Salmonella*-Isolate aus Lebensmitteln eine Resistenz gegen Cephalosporine ermittelt. Bei den Lebensmittel-Isolaten domi-

nierten solche aus Fleisch, bei einigen wenigen *Salmonella*-Isolaten aus Gewürzen wurden ebenfalls Resistenzen gegen Cephalosporine ermittelt. Cephalosporin-Resistenzen wurden zu einem geringen Umfang (jeweils 0,2 %) auch bei Isolaten aus der Umwelt und aus Futtermitteln nachgewiesen. In den Jahren 2009 und 2010 wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt, die sich z. Z. in der Auswertungsphase befinden.

Die nachfolgenden Tabellen fassen die Ergebnisse der Testung von *Salmonella*-Einsendungen aus Lebensmitteln (Tabelle 2) und von Tieren (Tabelle 3) an das BfR hinsichtlich der Cephalosporin-Resistenzen zusammen (2000-2010).

**Tab. 2: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Salmonella-Isolate aus diagnostischen Einsendungen 2000-2010 – Fleisch. Gezeigt wird jeweils der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Putenfleisch</b>											
Untersuchte Isolate	50	36	276	42	52	86	117	126	66	78	93
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	2,6	0,0
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	2,6	0,0
Ceftiofur	0	0	14,9	2,4	1,9	0	0,9	0	-	-	-
<b>Hühnerfleisch</b>											
Untersuchte Isolate	358	145	178	170	219	158	239	246	202	171	103
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	12,5	4	3,5	2,9
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	12,5	4	3,5	2,9
Ceftiofur	6,7	0,7	0,6	0	0	1,3	1,3	0,8	-	-	-
<b>Hackfleisch</b>											
Untersuchte Isolate	149	198	214	202	188	237	151	128	156	102	76
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,6	0	0
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,6	0	0
Ceftiofur	0	0	0,5	0	0	0,8	0,7	0	-	-	-
<b>Schweinefleisch</b>											
Untersuchte Isolate	118	144	148	110	109	581	185	156	140	148	150
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,0	0,0
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,0	0,0
Ceftiofur	0,8	0	2,7	0,9	0	0	0,5	0,7	-	-	-
<b>Fleisch gesamt</b>											
Untersuchte Isolate	910	746	1037	678	793	1542	1025	926	785	727	
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	1,9	1,1	1,2	
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	1,9	1,1	1,2	
Ceftiofur	3,3	0,1	5,3	0,3	0,1	0,3	0,6	0,5	-	-	

Ceftiofur wurde bis Dezember 2007 untersucht. Cefotaxim und Ceftazidim wurden seit Dezember 2007 untersucht. Die in 2007 untersuchten Isolate wurden gegen Ceftiofur oder gegen Cefotaxim und Ceftazidim getestet. Grau hinterlegte Felder: Keine Untersuchung mit dem Wirkstoff.

**Tab. 3: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Salmonella-Isolate aus diagnostischen Einsendungen 2000-2010 – Tiere. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Pute</b>											
Untersuchte Isolate	48	179	318	172	108	117	141	80	72	87	121
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0
Ceftiofur	2,1	0,6	18,6	6,4	0	5,1	2,1	2,6	-	-	-
<b>Huhn</b>											
Untersuchte Isolate	341	455	300	372	539	199	149	208	364	315	217
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,5	0,0	1,4
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,5	0,0	1,4
Ceftiofur	0,9	0	1	0,3	0,2	0	2	0	-	-	-
<b>Rind</b>											
Untersuchte Isolate	408	330	542	362	315	279	338	304	334	221	220
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,9	0,5
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,9	0,5
Ceftiofur	2,2	0,3	3,7	0,3	0	0,4	0,3	0	-	-	-
<b>Schwein</b>											
Untersuchte Isolate	548	285	259	425	411	414	462	498	518	343	489
Cefotaxim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,8	2	2
Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	0	0,4	1,7	1,6
Ceftiofur	0,4	0	3,5	0,2	0,5	0	0	0,2	-	-	-

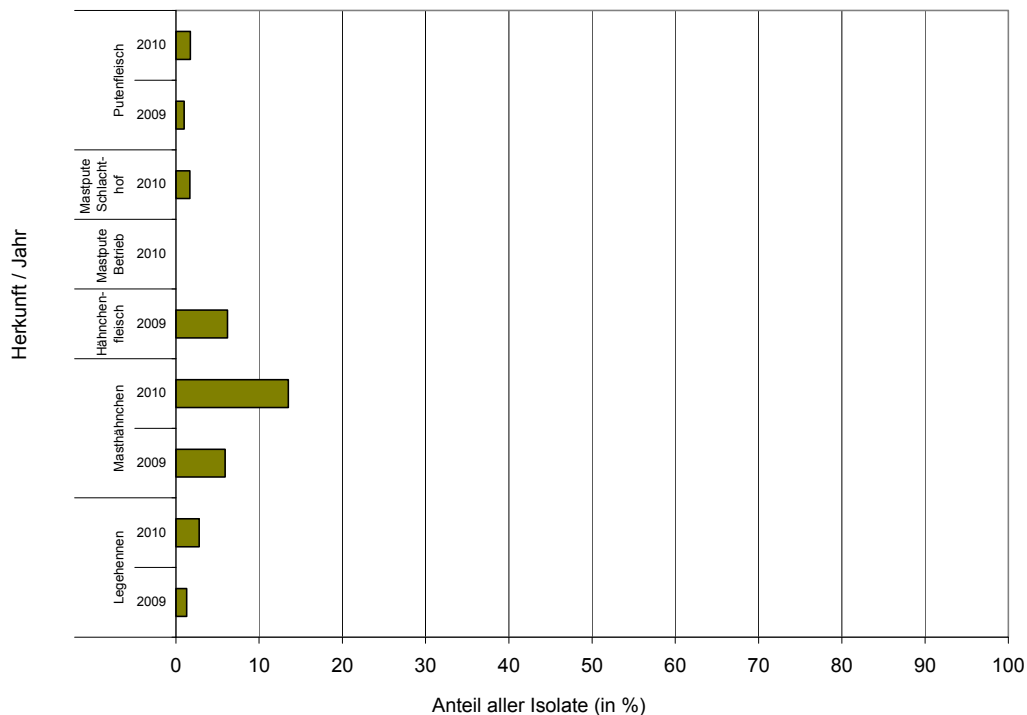
Ceftiofur wurde bis Dezember 2007 untersucht. Cefotaxim und Ceftazidim wurden seit Dezember 2007 untersucht. Die in 2007 untersuchten Isolate wurden gegen Ceftiofur oder gegen Cefotaxim und Ceftazidim getestet. Grau hinterlegte Felder: Keine Untersuchung mit dem Wirkstoff.

### 3.3.3 Erkenntnisse aus der Resistenzbestimmung von Isolaten, die im Rahmen des Zonen-Monitorings gewonnen wurden

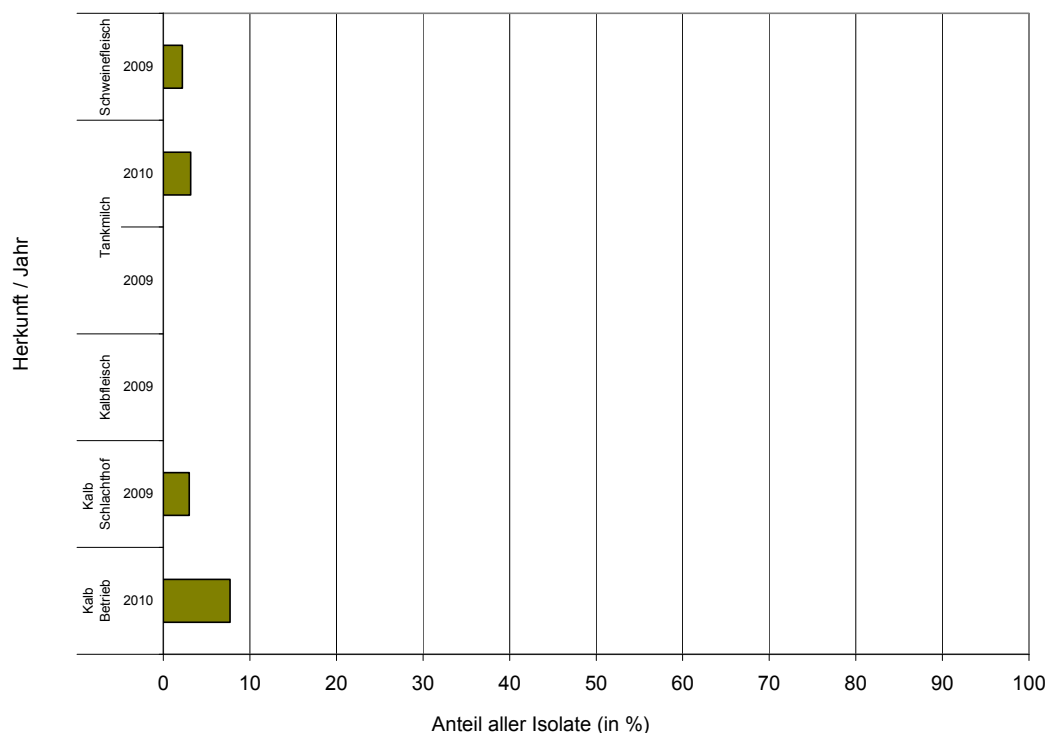
In repräsentativen Erhebungen in den Jahr 2009 und 2010 wurden bei Nutztieren und in Lebensmitteln zu einem geringen Anteil auch ESBL-tragende kommensale *E. coli* nachgewiesen. Dabei wurde bei *E. coli*-Isolaten von Masthähnchen ein Anstieg der Resistenz gegen Ceftazidim von 5,9 % in 2009 auf 13,5% in 2010 beobachtet. Auch bei Hähnchenfleisch wurden bei 6,2 % der *E. coli*-Isolate in 2009 Resistenzen gegen Ceftazidim, ein Cephalosporin der dritten Generation, nachgewiesen. Aber auch bei Legehennen, Puten und Putenfleisch, Schweinefleisch, Mastkälbern und Tankmilch wurden solche Keime nachgewiesen.

Abbildungen 1- 2 geben einen Überblick über die Ergebnisse des Resistenzmonitorings 2009 und 2010 bei *E. coli*.

**Abb. 1: Cephalosporin-Resistenz (R > 0,5 µg Cefprozid/ml) bei kommensalen *E. coli* (N=3802) aus der Lebensmittelkette ‚Geflügel‘**



**Abb. 1: Cephalosporin-Resistenz (R > 0,5 µg Cefprozid/ml) bei kommensalen *E. coli* (N=918) aus der Lebensmittelkette ‚Rind‘ u. ‚Schwein‘**





Die nachfolgenden Tabellen 4 und 5 fassen die Ergebnisse aus dem repräsentativen Resistenz-Monitoring bei *Salmonella* spp. und *E. coli* für das Jahr 2009 zusammen.

**Tab. 4: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Isolaten von *Salmonella* spp. und *E. coli* die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in 2009 in der Geflügelkette gewonnen wurden. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

2009	Programm Tierart/Matrix	EB1 Legehennen		EB2 Masthähnchen		EH6 Hähnchenfleisch		EH7 Putenfleisch	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Salmonella</i> spp.	Anzahl untersucht	216		50		43		30	
	Cefotaxim	0		1	2	2	4,7	1	3,3
	Ceftazidim	0		1	2	2	4,7	1	3,3
<i>E. coli</i>	Anzahl untersucht	312		202		194		203	
	Cefotaxim	4	1,3	11	5,4	12	6,2	2	1
	Ceftazidim	4	1,3	12	5,9	12	6,2	2	1

**Tab. 5: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Isolaten von *Salmonella* spp. und *E. coli* die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in 2009 in der Rinder- und Schweinefleischkette gewonnen wurden. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

2009	Programm Tierart/Matrix	EH8 Kalbfleisch		EH9 Schweinefleisch		EB3 Milchrind		SH5 Mastkalb	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Salmonella</i> spp.	Anzahl untersucht	1		18					
	Cefotaxim	0		0					
	Ceftazidim	0		0					
<i>E. coli</i>	Anzahl untersucht	51		46		93		361	
	Cefotaxim	0		1	2,2	0		5	1,4
	Ceftazidim	0		1	2,2	0		11	3

Die nachfolgenden Tabellen 6 bis 8 fassen die Ergebnisse aus dem repräsentativen Resistenz-Monitoring bei *Salmonella* spp. und *E. coli* für das Jahr 2010 zusammen.

**Tab. 6: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Isolaten von *Salmonella* spp. und *E. coli* die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in 2010 in der Geflügelkette gewonnen wurden. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

2010	Programm Tierart/Matrix	EB1 Legehennen		EH8 Konsumeier		EB2 Masthähnchen	
		N	%	N	%	N	%
<i>Salmonella</i> spp.	Anzahl untersucht	143		11		26	
	Cefotaxim	6	4,2	0	0	0	0
	Ceftazidim	6	4,2	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	Anzahl untersucht	1001				200	
	Cefotaxim	27	2,7			27	13,5
	Ceftazidim	28	2,8			27	13,5

**Tab. 7: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Isolaten von *Salmonella* spp. und *E. coli* die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in 2010 in der Putenkette gewonnen wurden. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

2010	Programm Tierart/Matrix	EB3 Mastputen		SH7 Mastputen Zaekum		SH7 Mastputen Halshaut		EH9 Putenfleisch	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Salmonella</i> spp.	Anzahl untersucht	11		11		11		11	
	Cefotaxim	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ceftazidim	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	Anzahl untersucht	127		356		127		356	
	Cefotaxim	0	0	8	2,2	0	0	8	2,2
	Ceftazidim	0	0	6	1,7	0	0	6	1,7

**Tab. 8: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei Isolaten von *E. coli* die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in 2010 in der Rinderkette gewonnen wurden. Gezeigt werden jeweils die Anzahl der getesteten Isolate sowie der Anteil resistenter Isolate in % für die einzelnen getesteten Wirkstoffe**

2010	Programm Tierart/Matrix	EB4 Mastkalb		EB6 Tankmilch	
		N	%	N	%
<i>E. coli</i>	Anzahl untersucht	272		95	
	Cefotaxim	28	10,3	3	3,2
	Ceftazidim	21	7,7	3	3,2

### 3.3.4 Erkenntnisse aus RESET

Im Rahmen des Verbundprojektes RESET ([www.reset-verbund.de](http://www.reset-verbund.de)) werden von verschiedenen Kooperationspartnern (Freie Universität (FU) Berlin, Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) Bayern, Tierärztliche Hochschule (TiHo) Hannover) Longitudinalstudien sowie Querschnittsstudien in Nutztierhaltungen durchgeführt. Hierbei werden im Unterschied zum Zoonosen-Monitoring selektive Verfahren eingesetzt, um ESBL-bildende Erreger nachzuweisen. Die gewonnenen Isolate werden anschließend einer molekularbiologischen Bestätigung sowie weiterführenden Untersuchungen unterzogen.

Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass in den untersuchten Betrieben (Schwein, Milchrind, Mastrind, Broiler) häufig phänotypisch ESBL – bildende Mikroorganismen isoliert werden können (Persönliche Mitteilung, Prof. Rösler, FU Berlin; Dr. Merle, TiHo Hannover). In Longitudinalstudien durch die FU Berlin wurden einige Schweinebetriebe und Masthähnchenbestände mehrfach beprobt. Im Ergebnis wird deutlich, dass in einer Vielzahl von Proben ESBLs bereits beim ersten Probenahmetermin nachgewiesen werden konnten. Zusammenfassend kann derzeit festgehalten werden, dass phänotypisch ESBL-bildende Enterobakterien im Stall sowie auf dem Boden der Stallumgebung und der Gülle nachgewiesen werden konnten.<sup>26</sup>

### 3.4 Molekularbiologische Erkenntnisse zur Herkunft und Genese von ESBL-tragenden Bakterien

Bei den Routinestudien des NRL-AR und des NRL-Salm wurden seit dem Jahr 2003 insgesamt 257 Proben mit erhöhter Cefotaxim-, Ceftazidim- oder Ceftiofur-Resistenz als ESBL/AmpC-tragende Isolate identifiziert. Hierbei handelte es sich um 166 *E. coli* (Kommensale, Pathogene und VTEC) und 91 *Salmonella* spp. unterschiedlicher Serotypen. Die Anzahl der bearbeiteten Isolate pro Jahr hat in den letzten Jahren zugenommen (siehe Tabelle 11). Weitere 25 *E. coli*-Isolate (Stand September 2011) und 11 *Salmonella*-Isolate (Stand November 2011) mit erhöhter Cefotaxim- bzw. Ceftazidim-Resistenz stehen zur weiteren Untersuchung noch aus und sind in den folgenden Zählungen nicht eingeschlossen.

Tab. 11: Anzahl der Isolate, die molekularbiologisch bearbeitet wurden

Jahr	Anzahl <i>Salmonella</i> spp.-Isolate	Anzahl <i>E.coli</i> -Isolate
2003	3	
2004	keine Daten	keine Daten
2005	13	1
2006	6	1
2007	7	10
2008	14	9
2009	24	55
2010	31	72
2011 (Stand. Nov. 2011)	22	28

#### 3.4.1 *Salmonella*

56 *Salmonella*-Isolate haben eine **Geflügel**-assoziierte Herkunft (22 vom Tier, 34 aus Lebensmitteln). Die häufigsten ESBL-kodierenden Gene waren *bla*<sub>CTX-M-1/M-1-like</sub> (14 Isolate) und

*bla*<sub>CTX-M-2/M-2-like</sub> (8 Isolate). *bla*<sub>CTX-M-22</sub> wurde in einem Isolat nachgewiesen. Aus der Familie der TEM-Beta-Laktamasen konnte *bla*<sub>TEM-52</sub> (13 Isolate) und *bla*<sub>TEM-20</sub> (2 Isolate) nachgewiesen werden. Drei *Salmonella*-Isolate zeigten das Gen *bla*<sub>SHV-12</sub>. Bei den *Salmonella*-Isolaten konnte ein Großteil - die phänotypisch eine erhöhte Cephalosporin-Resistenz aufwiesen - auf Plasmid-codierte AmpC-Beta-Laktamasen zurückgeführt werden (12 Isolate mit *bla*<sub>CMY-2</sub>). Zwei Isolate sind noch in Bearbeitung. Auffällig war hierbei das häufige Auftreten des Serotyps *Salmonella* Paratyphi B dT+ (siehe unten).

28 *Salmonella*-Isolate stammten vom **Schwein** oder daraus hergestellten Lebensmitteln (25 vom Tier, 3 aus Lebensmitteln). Davon wurden bei 19 *Salmonella*-Serovaren *bla*<sub>CTX-M-1</sub> nachgewiesen, bei je einem Salmonell-Isolat ein *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, ein *bla*<sub>CTX-M-9</sub>, ein *bla*<sub>TEM-52</sub>-Gen und ein AmpC-*bla*<sub>CMY-2</sub>-Gen. Die häufigsten nachgewiesenen ESBL-positiven Serovare waren hierbei *S. Derby* und *S. Typhimurium*. Fünf Isolate sind noch in Bearbeitung.

Sieben *Salmonella*-Isolate wurden vom **Rind** oder daraus hergestellten Lebensmitteln isoliert (5 Tier, 2 Lebensmittel). Die 5 vom Tier stammenden Isolate trugen das *bla*<sub>CTX-M-1</sub> Gen. Die Isolate aus den Lebensmitteln befinden sich noch in Bearbeitung.

Von den 31.839 *Salmonella enterica* Isolaten, die in den Jahren 2003-2010 an das NRL-Salm eingesandt wurden, erwiesen sich 160 als mögliche ESBL tragende Isolate. Sie gehörten hauptsächlich zu folgenden 4 Serovaren: *S. Paratyphi B dT+* (33 Isolate), *S. Typhimurium* (28), *S. Saintpaul* (23) und der monophasischen *S. Typhimurium* Variante 4,[5],12:i:- (16 Isolate, 10% aller ESBL verdächtigen Isolate).<sup>23</sup> Aufgrund der momentan hohen epidemiologischen Bedeutung der monophasischen *S. Typhimurium* Variante wurden alle 16 Isolate eingehend charakterisiert. Es zeigte sich, dass 15 davon (13 vom Schwein, 1 vom Rind und 1 vom Schaf) ESBL CTX-M-1 trugen und dieses Gen in 14 Fällen auf IncI1 Plasmiden im Größenbereich von 85 bis 100 kb lokalisiert war. In einem Fall lag ein IncN Plasmid von 35 kb vor. Alle diese Isolate wurden dem monophasischen *S. Typhimurium* „European Klon“ zugeordnet. Ein Isolat, das nicht zu diesem Klon gehörte, kam vom Geflügel und trug das CTX-M-2 Gen auf einem ca. 275 kb IncH2 Plasmid.<sup>25</sup>

Die *Salmonella* Paratyphi B dT+ Isolate (meistens Isolate vom Geflügel und aus Geflügelprodukten) wiesen unterschiedliche Resistenz-Phänotypen auf, wiesen aber alle eine Ampicillin- und Trimethoprim-Resistenz auf. 12 Isolate zeigten ein gemeinsames XbaI-PFGE-Muster (Unterschiede nur in einer Bande) und alle bis auf zwei Isolate, die sich in zwei Banden unterschieden, das gleiche BlnI-Muster, wobei bei letzterem einige Varianten im Bandenbereich <80 kb auftraten. Insgesamt konnten fünf unterschiedliche Plasmidprofile nachgewiesen werden. Alle Isolate besaßen ein 2300bp/*dfra1-sat1-aadA1* Klasse 2 Integron, das Resistenzen gegen Trimethoprim, Streptotrycin und Streptomycin (bei einigen Isolaten nur intermediär) vermittelt. Sechs Isolate enthielten zusätzlich auch Klasse 1 Integrons mit einer variablen Region von 1.000 bp, 1.600 bp und 1.900 bp. ESBLs wurden in allen Isolaten nachgewiesen, während AmpC nur in einem von ihnen (07-04825) gefunden wurde. Vier Isolate waren sensibel für Imipinem und Cefoxitin, aber resistent gegenüber Ampicillin, Piperacillin, Ticarcillin, Cefalotin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefpodoxim. Sie waren außerdem intermediär oder resistent gegen Aztreonam, und intermediär oder sensibel gegen Cefepime und Amoxicillin/Clavulansäure. Alle Isolate exprimierten das Gen *bla*<sub>CTX-M1</sub>, das auf selbst-transferierbaren Plasmiden ähnlicher Größe (~ 100-85 kb) der Inkompatibilitätsgruppe IncI1 lokalisiert war. Drei Isolate trugen *bla*<sub>CTX-M2</sub> Gene, die auf selbsttransferierbaren IncHI2 Plasmiden mit einer Größe von >300 kb (1 Isolat) und 240 kb (die anderen 2 Isolate) detektiert wurden. Das erste Isolat war ebenfalls positiv für die Gene *AmpC* und *bla*<sub>ACC1</sub>. Tem-1-Varianten wurden in fünf Isolaten gefunden. Drei von ihnen zeigten ähnliche Resistenzen wie die *bla*<sub>CTX-M</sub> Gruppe, aber mit intermediärer oder voll ausgeprägter

Resistenz gegen Ceftriaxon, Cefotaxim und Ceftazidim und trugen das Gen *bla*<sub>TEM-52</sub>. Die anderen beiden Isolate waren sensibel gegen Ceftazidim und exprimierten das Gen *bla*<sub>TEM-20</sub>. Alle diese *bla*<sub>TEM</sub> Gene waren auf Inc11 Plasmiden lokalisiert und waren bis auf das Plasmid des Stammes 03-03096 selbst-transferierbar. Die Gene *qnrA*, *qnrB* or *qnrS*, *aac(6)-Ib-cr* und *armA* konnten in diesen Isolaten nicht nachgewiesen werden.<sup>24</sup>

Diese Resultate zeigen, dass der in Deutschland von Miko et al. (Miko et al. 3184-91) beschriebene und weit verbreitete *Salmonella* Paratyphi dT+ Klon, der ein chromosomal lokalisiertes Klasse 2 Integron enthält (Huehn et al. 431-43; Miko et al. 3640-43), nun durch die Aufnahme von unterschiedlichen ESBL kodierenden Plasmiden auch eine Cephalosporin-Resistenz erworben hat. Wie in anderen mitteleuropäischen Staaten, so ist auch in Deutschland eine Zunahme der Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation und Fluorochinolone in *Salmonella* Paratyphi dT+ Isolaten festzustellen. Dies gilt besonders für die vom Geflügel stammenden Lebensmittel-Isolate. Innerhalb der deutschen Geflügelbestände scheint ein und derselbe Klon mit identischen Plasmiden und Resistenzen weit verbreitet zu sein. (Huehn et al. 431-43; Miko et al. 3184-91; Miko et al. 3640-43)

#### 3.4.2 *E. coli* (Kommensale, Pathogene, VTEC):

Der Großteil der kommensalen *E. coli*-Isolate wurde aus **Geflügel**proben gewonnen (64 vom Tier, 22 aus Lebensmitteln). Hier konnte in 25 Isolaten *bla*<sub>CTX-M-1/M-1-like</sub>, in drei Proben *bla*<sub>CTX-M-2/M-2-like</sub> und in einer Probe *bla*<sub>CTX-M-14</sub> nachgewiesen werden. In 13 Isolaten wurde *bla*<sub>TEM-52</sub> und in 11 Isolaten *bla*<sub>SHV-12</sub> festgestellt werden. Bei einem Großteil der Geflügel-Isolate wurden Plasmid-codierte AmpC-Beta-Laktamasen als Ursache der erhöhten Cephalosporinresistenz ermittelt (25 Isolate *bla*<sub>CMY-2</sub> und 1 Isolat *bla*<sub>DHA-1</sub>). Für 7 Isolate wird eine Mutation im chromosomalen AmpC-Promotor als Grund für die erhöhte Cephalosporinresistenz vermutet (noch nicht bestätigt).

62 Isolate stammen aus **Rinder**proben (59 vom Tier, 3 aus Lebensmitteln), bei denen überwiegend *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (47 Isolate) und geringfügiger *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (3 Isolate, davon 2 allein aus dem Jahr 2011) und *bla*<sub>CTX-M-2/M-2-like</sub> (2 Isolate) nachgewiesen wurden. Zwei Isolate zeigten *bla*<sub>TEM</sub>-Varianten (ein Isolat *bla*<sub>TEM-52-like</sub>, ein Isolat *bla*<sub>TEM-30</sub>). Für 8 Isolate wird eine Mutation im chromosomalen AmpC-Promotor als Grund für die erhöhte Cephalosporinresistenz vermutet (noch nicht bestätigt).

18 der kommensalen *E. coli*- Isolate wurden aus **Schweinen** isoliert. Es wurden vor allem *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (15 Isolate) und ein *bla*<sub>TEM-52</sub>-Gen nachgewiesen. Für ein Isolat wird eine Mutation im chromosomalen AmpC-Promotor als Grund für erhöhte Cephalosporinresistenz vermutet (noch nicht bestätigt) und ein weiteres befindet sich noch in der Bearbeitung.

#### 3.4.3 RESET-Projekt

Im Rahmen des RESET-Forschungsprojekts über Fluorochinolon-Resistenzen und ESBLs wurden bislang 176 Isolate analysiert (3 *Salmonella* spp., 173 *E. coli*). Davon stammen 4 Isolate von der Uni Leipzig-Pharma (Isolate aus Gülle zur Kontrolle), 44 Isolate von der FU Berlin (Langzeitstudie, Isolate aus Schwein und Geflügel) und 128 Isolate von der TiHo-Hannover (Querschnittsstudie, Isolate aus Schwein, Geflügel und Rind). 106 Isolate wurden über ein Selektivmedium gewonnen (McConkey mit 1 µg/ ml Cefotaxim) und 70 Isolate wurden ohne Antibiotika-Selektion isoliert (über Gassner-Agar). Neun dieser 70 Isolate erwiesen sich zusätzlich als Cefotaxim-resistent. Die Gesamtanzahl Cefotaxim-resistenter Stämme

liegt somit zum derzeitigen Zeitpunkt bei 115 Isolaten (Stand Oktober 2011). Von diesen befinden sich derzeit noch 47 in Bearbeitung.

#### Isolate aus Geflügel

Bei den Geflügelisolaten (33 Isolate, davon 14 noch in Bearbeitung) wurde bislang nur ein *Salmonella*-Isolat mit einer Plasmid-kodierten AmpC-Beta-Laktamase des Typs *bla*<sub>ACC-1</sub> gefunden. In 18 *E. coli*-Isolaten wurde als häufigste Ursache der Cefotaxim-Resistenz das ebenfalls auf einem Plasmid-lokalisierte *bla*<sub>CMY-2</sub>-Gen nachgewiesen (11 Isolate). Vier der untersuchten *E. coli*-Isolate wiesen das Gen *bla*<sub>TEM-52</sub> auf, zwei Isolate das Gen *bla*<sub>CTX-M-1</sub> und ein Isolat das Gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> auf.

#### Isolate aus Schweinen

Aus Schweinen konnten bislang zwei *Salmonella*-Isolate mit einer Plasmid-kodierten AmpC-Beta-Laktamase (*bla*<sub>ACC-1</sub>) isoliert werden. Bei 29 *E. coli*-Isolaten wurde in 20 Isolaten *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, in je zwei Isolaten *bla*<sub>CTX-M-15</sub> und *bla*<sub>CTX-M-24</sub> und ein *bla*<sub>CTX-M-14</sub> gefunden. Zwei *E. coli*-Isolate wiesen eine *bla*<sub>TEM-52</sub> auf und zwei *E. coli*-Isolate zeigten je eine AmpC-Beta-Laktamase (*bla*<sub>CMY-2</sub> und *bla*<sub>ACC-1</sub>). 25 Isolate befinden sich noch in Bearbeitung.

#### Isolate aus Rindern

Bislang wurden 11 *E. coli*-Isolate aus Rindern (7 Milchrinder, 5 Mastrinder) untersucht. 8 Proben befinden sich noch in Bearbeitung. Bei je vier Isolaten konnte eine *bla*<sub>CTX-M-1</sub> und eine *bla*<sub>CTX-M-15</sub> und bei drei Isolaten eine *bla*<sub>CTX-M-14</sub> nachgewiesen werden.

Die bislang bearbeiteten Proben sind nur ein sehr geringer Teil der zu erwartenden Gesamtpromengen. Insgesamt ist das Projekt stark dadurch geprägt, dass eine unerwartet hohe Anzahl von Isolaten bei den bisher durchgeführten und geplanten Untersuchungen anfällt. Daher ist es erforderlich, eine Selektion durchzuführen und diese Isolate für spätere Untersuchungen zu lagern. Erst anschließend können tiefer gehende Untersuchungen durchgeführt werden.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse, dass:

- ESBLs und AmpC-kodierende Gene in *Salmonella*- und *E. coli*-Isolaten vom Tier/Lebensmittel nachweisbar sind;
- mehrere Beta-Laktamase Varianten in Deutschland verbreitet sind;
- ESBLs und AmpC-kodierende Gene gekoppelt mit anderen Resistenzen vorliegen;
- sowohl die Häufigkeit wie auch die Vielfalt der ESBL-Gene weiter zunimmt;
- die ESBL-Gene und deren Verteilungsmuster, die bei den von Tieren und Menschen stammenden Isolaten gefunden werden, sich angleichen;
- mehrere (auch übertragbare) Resistenz-Plasmide in deutschen Tierbeständen und Lebensmitteln vorhanden sind (Incl1 am häufigsten);
- genetisch identische Plasmide bei Isolaten vom Tier und Mensch vorkommen
- einige bei Tier und Mensch vorkommende *Salmonella*-Serovaren sich klonal verbreiten.

#### **4. Schlußfolgerungen**

ESBL-tragende Bakterien haben in Einrichtungen des Gesundheitswesens eine bedeutende Rolle als Erreger sogenannter nosokomialer, also im Krankenhaus erworbener, Infektionen. Zunehmend wird auch im ambulanten Bereich über Resistenzen und damit verbundenen Therapieproblemen berichtet.

Bisher ist nicht abschätzbar, wie oft der Kontakt oder die Besiedlung mit ESBL-tragenden Bakterien beim Menschen zu einer Erkrankung führt. Es ist auch nicht klar, in welchem Um-

fang die Resistenz an sich den Krankheitsverlauf beeinflusst. Es ist aber klar, dass im Fall einer Erkrankung diese dann schlechter behandelbar ist. Cephalosporine der dritten und vierten Generation gehören zu den wichtigsten Wirkstoffen bei der Behandlung solcher Infektionen.

In Untersuchungen am BfR zum Vorkommen von Antibiotikaresistenzen bei Zoonoseerregern wurde im Zeitraum von 2000 bis 2008 bei 1,2 % aller *Salmonella*-Isolate aus Lebensmitteln eine Resistenz gegen Cephalosporine ermittelt. Bei den Lebensmittelisolaten dominierten solche aus Fleisch, bei einigen wenigen *Salmonella*-Isolaten aus Gewürzen wurden ebenfalls Resistenzen gegen Cephalosporine ermittelt. Cephalosporin-Resistenzen wurden zu einem geringen Umfang (jeweils 0,2 %) auch bei Isolaten aus der Umwelt und aus Futtermitteln nachgewiesen. In den Jahren 2009 und 2010 wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt.

In repräsentativen Erhebungen in den Jahr 2009 und 2010 wurden bei Nutztieren und in Lebensmitteln zu einem geringen Anteil auch ESBL-tragende kommensale *E. coli* nachgewiesen. Allerdings wurde bei *E. coli*-Isolaten von Masthähnchen ein Anstieg der Resistenz gegen Ceftazidim von 5,9 % in 2009 auf 13,5 % in 2010 beobachtet. Auch bei Hähnchenfleisch wurden mit 6,2 % der *E. coli*-Isolate in 2009 Resistenzen gegen Ceftazidim, ein Cephalosporin der dritten Generation, nachgewiesen. Bei Legehennen, Puten und Putenfleisch, Schweinefleisch, Mastkälbern und Tankmilch wurden solche Keime ebenfalls nachgewiesen.

Die bisherigen Ergebnisse der Untersuchung von diagnostischen *Salmonella*-Isolaten sowie von Isolaten aus dem repräsentativen Resistenzmonitoring zeigen eine weite und zunehmende Verbreitung von ESBL-tragenden Mikroorganismen bei Nutztieren und Lebensmitteln. Es ist zu vermuten, dass auch alle Haustierarten ESBL-tragende Keime beherbergen können. Somit findet eine Exposition des Verbrauchers nicht nur über Lebensmittel statt. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion über Lebensmittel hängt, wie auch für andere Erreger, von der Erregermenge im zubereiteten Lebensmittel ab. Ein weiterer Faktor sind die Hygienebedingungen, unter denen Lebensmittel zubereitet werden.

Neben Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, können auch Haustiere Keime mit ESBL tragen. Somit kann sich der Mensch auch über Tierkontakt infizieren. Auch über den Kontakt mit infizierten oder besiedelten Menschen (Schmierinfektion) oder mit verunreinigten Gegenständen können ESBL-tragende Bakterien übertragen werden. Derzeit wird davon ausgegangen, dass sich ESBL-tragende Mikroorganismen wie andere Erreger von Magen-Darm-Infektionen verhalten, so dass insbesondere der oralen Aufnahme der entscheidende Infektionsweg ist.

Bislang ist aber für keinen der Infektionswege bekannt, wie oft und auf welchem Weg es zu Infektionen des Menschen kommt. Es ist auch nicht klar, welchen Anteil die verschiedenen Infektionsquellen sowie der Bereich der landwirtschaftlichen Nutztiere insgesamt an der ESBL-Problematik im Humanbereich haben. Im Rahmen des Verbundprojektes RESET sowie weiterer geplanter Forschungsprojekte soll dies weiter beleuchtet und quantifiziert werden.

Es erscheint aufgrund der Zunahme ESBL-tragender Bakterien im Bereich der Nutztiere und der daraus gewonnenen Lebensmittel sinnvoll, entsprechende Maßnahmen zur Eindämmung der Entwicklung zu treffen, um so dem von der WHO empfohlenen Prinzip des vorsorgenden Verbraucherschutzes Rechnung zu tragen. Einer Entwicklung, wie sie bei den Fluorochinolonen feststellbar ist, kann so wirksam entgegengewirkt werden.

## 5. Referenzen

1. Anonym. 2007. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26-30 November 2007. FAO, Rome, Italy, and WHO, Geneva, Switzerland.
2. Anonym. 2007. The Community Summary Report on Trends and sources of Zoonoses, Zoonotic agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2005. . EFSA J. 2007.
3. Anonym. 2008. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in Salmonella and Campylobacter isolates from food animals in the European Union. European Food Safety Authority (EFSA). Clin Microbiol Infect 14:522-533.
4. Avsaroglu, M. D., R. Helmuth, E. Junker, S. Hertwig, A. Schroeter, M. Akcelik, F. Bozoglu, and B. Guerra. 2007. Plasmid-mediated quinolone resistance conferred by qnrS1 in Salmonella enterica serovar Virchow isolated from Turkish food of avian origin 4. J Antimicrob. Chemother. 60:1146-1150.
5. Canton, R. and T. M. Coque. 2006. The CTX-M beta-lactamase pandemic 3. Curr Opin. Microbiol 9:466-475.
6. Canton, R., A. Novais, A. Valverde, E. Machado, L. Peixe, F. Baquero, and T. M. Coque. 2008. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 14 Suppl 1:144-153.
7. Carattoli, A. 2008. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers 12. Clin Microbiol Infect 14 Suppl 1:117-123.
8. Coque, T. M., F. Baquero, and R. Canton. 2008. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe 4. Euro. Surveill 13.
9. GERMAP. 2008. Antibiotika-Resistenz und Verbrauch. Bericht über die Antibiotika verbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human und Veterinärmedizin in Deutschland. Ed: Antiinfektives Intelligence Gessellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Reinbach, Germany.
10. Guerra, B., E. Junker, A. Miko, R. Helmuth, and M. C. Mendoza. 2004. Characterization and localization of drug resistance determinants in multidrug-resistant, integron-carrying Salmonella enterica serotype Typhimurium strains. Microb. Drug Resist. 10:83-91.
11. Guerra, B., E. Junker, A. Schroeter, B. Malorny, S. Lehmann, and R. Helmuth. 2003. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German Escherichia coli isolates from cattle, swine and poultry. J Antimicrob. Chemother. 52:489-492.
12. Guerra, B., S. Soto, R. Helmuth, and M. C. Mendoza. 2002. Characterization of a self-transferable plasmid from Salmonella enterica serotype typhimurium clinical isolates carrying two integron-borne gene cassettes together with virulence and drug resistance genes 2. Antimicrob. Agents Chemother. 46:2977-2981.
13. Hammerl, J. A., J. Beutlich, S. Hertwig, D. Mevius, E. J. Threlfall, R. Helmuth, and B. Guerra. 2009. pSGI15, a small ColE qnrB19 plasmid of Salmonella enterica serovar Typhimurium strain carrying the Salmonella Genomic Island 1 (SGI-1). J Antimicrob. Chemother.



14. Helmuth, R. and A. Hensel. 2004. Towards the rational use of antibiotics: results of the first International Symposium on the Risk Analysis of Antibiotic Resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 51:357-360.
15. Huehn, S., R. Helmuth, C. Bunge, B. Guerra, E. Junker, R. H. Davies, P. Wattiau, W. van Pelt, and B. Malorny. 2009. Characterization of pathogenic and resistant genome repertoire reveals two clonal lines in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B (+)-tartrate positive  
3. *Foodborne. Pathog. Dis* 6:431-443.
16. Knothe, H., P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, and S. Mitsuhashi. 1983. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*  
1. *Infection* 11:315-317.
17. Livermore, D. M., R. Canton, M. Gniadkowski, P. Nordmann, G. M. Rossolini, G. Arlet, J. Ayala, T. M. Coque, I. Kern-Zdanowicz, F. Luzzaro, L. Poirel, and N. Woodford. 2007. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe.  
17. *J Antimicrob. Chemother.* 59:165-174.
18. Miko, A., B. Guerra, A. Schroeter, C. Dorn, and R. Helmuth. 2002. Molecular characterization of multiresistant d-tartrate-positive *Salmonella enterica* serovar paratyphi B isolates  
13. *J Clin Microbiol* 40:3184-3191.
19. Miko, A., K. Pries, A. Schroeter, and R. Helmuth. 2003. Multiple-drug resistance in D-tartrate-positive *Salmonella enterica* serovar paratyphi B isolates from poultry is mediated by class 2 integrons inserted into the bacterial chromosome  
12. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:3640-3643.
20. Nordmann, P. and L. Poirel. 2005. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in *Enterobacteriaceae*  
17. *J Antimicrob. Chemother.* 56:463-469.
21. Pfeifer, Y. 2007. ESBL und AmpC:  $\beta$ -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiol Bull RKI* 2007; 28: 247-50.
22. Pitout, J. D. and K. B. Laupland. 2008. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8:159-166.
23. Rodriguez, I., W. Barownick, R. Helmuth, M. C. Mendoza, M. R. Rodicio, A. Schroeter, and B. Guerra. 2009. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC  $\beta$ -lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07  
1. *J Antimicrob. Chemother.* 64:301-309.
24. Ruiz del Castillo, B., I. Rodríguez, and S. e. al. Jahn. 2009. Variability of determinants conferring extended-spectrum beta-lactamase resistance in German *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B d-tartrate + (S. ser. Java) isolates. Abstracts book. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID, Helsinki, Finland.
- ..25. Rodríguez I, Jahn S, Schroeter A, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in German isolates belonging to the emerging monophasic *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium 4, [5],12:i:- European clone. *J Antimicrob Chemother* 11 A.D.

- 26 van Salviati, C., H. Laube, A. Käsbohrer, L. Kreienbrock, A. Friese, U. Rösler, 2011. Long term monitoring of ESBL-producing and Fluoroquinolone resistant *Enterobacteriaceae* in animal farms and farm environment. National Symposium on Zoonoses Research. 6 - 7 October 2011 Berlin