

Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 127,
464–477 (2014)
DOI 10.2376/0005-9366-127-464

© 2014 Schlütersche
Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
ISSN 0005-9366

Korrespondenzadresse:
annemarie.kaesbohrer@bfr.bund.de

Eingegangen: 19.05.2014
Angenommen: 14.06.2014

Online first: 01.09.2014
[http://vetline.de/open-access/
158/3216/](http://vetline.de/open-access/158/3216/)

Zusammenfassung

Summary

U.S. Copyright Clearance Center
Code Statement:
0005-9366/2014/12711-464 \$ 15.00/0

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Abteilung Biologische Sicherheit,
Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz, Berlin

Abschätzung des Transfers von ESBL-bildenden *Escherichia coli* zum Menschen für Deutschland

Estimation of the transfer of ESBL-producing Escherichia coli to humans in Germany

Hannah Sharp, Lars Valentin, Jennie Fischer, Beatriz Guerra, Bernd Appel,
Annemarie Käsbohrer

Im Jahre 2011 hat die EFSA die Risiken für den Verbraucher durch ESBL-/AmpC-bildende Keime in Lebensmitteln und Lebensmittel liefernden Tieren bewertet. Die Mensch-zu-Mensch-Übertragung in Krankenhäusern und in der Allgemeinbevölkerung wurde zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich für die Verbreitung von ESBL-bildenden *E. coli* verantwortlich gemacht. ESBL-/AmpC-bildende *E. coli* sind in Deutschland, wie in vielen Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft, bei Lebensmittel liefernden Tieren und tierischen Lebensmitteln weitverbreitet. Eine Abschätzung der Bedeutung Lebensmittel liefernder Tiere als Reservoir für ESBL-/AmpC-bildende *E. coli* sowie für die ESBL-kodierenden Resistenzgene muss die beobachtete Heterogenität in den Resistenzgenen, Plasmiden und Keimen bei Tieren, Lebensmitteln und beim Menschen berücksichtigen. Hierbei müssen die klonale Ausbreitung von Keimen und Aspekte des horizontalen Gentransfers von Resistenzgenen, z. B. über Plasmide, betrachtet werden. Während niederländische Studien vorwiegend Geflügel als wichtiges Reservoir identifiziert hatten, zeigt eine Studie aus Dänemark einen Transfer von ESBL-Gene tragenden Resistenzplasmiden auf den Tierhalter ausgehend von Schweinen. Erste Quantifizierungsansätze zur Bedeutung von Nutztieren als Reservoir für ESBL-bildende *E. coli* in Deutschland zeigen, dass sich die Anteile der häufigsten ESBL-Gene bei *E. coli*-Isolaten von Tieren und Menschen deutlich unterscheiden. Werden auch Eigenschaften der Bakterienstämme berücksichtigt, wie z. B. die phänotypischen Resistenzen gegen verschiedene Antibiotikaklassen, zeigt nur ein kleiner Anteil der Isolate vom Menschen vergleichbare Muster mit Isolaten vom Tier. Die bisherigen Ergebnisse machen auch deutlich, dass bestimmte ESBL-Typen bei allen betrachteten Nutztiergruppen vorkommen. Derzeit kann die überwiegende Mehrzahl der Besiedelungen des Menschen mit ESBL-bildenden *E. coli* nicht über die Tierhaltung und Lebensmittel liefernde Tiere erklärt werden. Dies verdeutlicht, dass die Übertragungswege komplexer sind und weitere Reservoirs und Infektionsquellen, einschließlich der Interaktion zwischen Menschen, zukünftig Berücksichtigung finden müssen.

Schlüsselwörter: Infektionsquelle, Nutztiere, Lebensmittel, Antibiotikaresistenz

In 2011 EFSA has evaluated the risk for the consumer caused by ESBL-/AmpC-producing bacteria in food of animal origin and in livestock animals. Human-to-human transfer in hospitals and in the community was considered as the most relevant route of transmission for ESBL-producing *E. coli*. ESBL-/AmpC-producing *E. coli* are in Germany, as in many other Member States of the European Union, widely spread in food of animal origin and in livestock animals. In an assessment of the relevance of livestock animals as reservoir for ESBL-/AmpC-producing *E. coli* as well as for ESBL-coding resistance genes the heterogeneity of the resistance genes, plasmids and bacteria in animals, foods and humans needs to be considered. In this context, both, the clonal spread of bacteria as well as horizontal transfer of resistance genes, e. g. by plasmids, have to be analyzed. Whereas studies in the Netherlands identified poultry as the most relevant reservoir, the trans-

fer of ESBL-gene carrying plasmids from pigs to the farmers was demonstrated in Denmark. First attempts to quantify the relevance of livestock animals as reservoir for ESBL-producing *E. coli* in Germany showed, that the proportions of the most frequent ESBL-resistance genes are quite different between animal and human derived *E. coli* isolates. If in addition properties of the bacterial cells, e.g. resistance to several antibiotic classes are considered, only a small proportion of human isolates showed the same patterns as animal isolates. The results achieved so far demonstrate that certain ESBL-types are prevalent in all livestock populations investigated. Currently, the majority of cases of colonizations with ESBL-producing *E. coli* among humans cannot be directly linked to livestock and food-producing animals as reservoirs. This reflects that transmission routes are more complex and other reservoirs and sources including human-human interactions have to be taken into consideration.

Keywords: source attribution, livestock, food, antimicrobial resistance

Einleitung

Bakterien können gegen bestimmte Antibiotika unempfindlich sein. Wenn dies bei krank machenden Bakterien gegen therapeutisch wichtige Wirkstoffe der Fall ist, beispielsweise bei Harnwegsinfektionen durch *E. coli* oder Magen-Darm-Infektionen durch Salmonellen, bleiben die Antibiotika wirkungslos, wenn sie zur Behandlung der Erkrankung eingesetzt werden. Wichtige Antibiotika, gegen die eine zunehmende Resistenz beobachtet wird, gehören zur Gruppe der Aminopenicilline und Cephalosporine. Nachfolgend erfolgt eine Bewertung der Risiken, die insbesondere aus der weiten Verbreitung von „Extended-Spektrum Beta-Laktamasen“ (ESBL) für die Gesundheit des Verbrauchers resultieren können. ESBL bezeichnet Enzyme, die ein breites Spektrum von Beta-Laktam-Antibiotika verändern und damit unwirksam machen. Bakterien, die diese Enzyme produzieren, werden dadurch unempfindlich (resistent) gegenüber wichtigen Wirkstoffen wie Aminopenicillinen (z. B. Ampicillin), Cephalosporinen (auch der 3. und 4. Generation) und Monobactamen.

Die Risikobewertung im Bereich des gesundheitlichen Verbraucherschutzes folgt den Standards, die seitens des Codex Alimentarius mit seinen Mitgliedern vereinbart wurden. Die Leitlinie nach Codex Alimentarius (CAC/GL 77/2011; Codex Alimentarius, 2011) legt eine transparente und wissenschaftliche Vorgehensweise fest. Nach der Identifikation der zugrunde liegenden Ereigniskette sollen die Häufigkeit und das Ausmaß der Exposition von Verbrauchern über Lebensmittel abgeschätzt werden. Zudem sollen die Konsequenzen, also Ausmaß und Schwere der negativen Auswirkungen für die menschliche Gesundheit (adverse health effects), betrachtet werden. Das Verfahren umfasst somit vier wesentliche Schritte: die Gefahrenidentifikation, die Gefahrencharakterisierung, die Expositionsschätzung und abschließend die Risikocharakterisierung.

In der Scientific Opinion der EFSA zu den Risiken für den Verbraucher durch ESBL-/AmpC-bildende Keime in Lebensmitteln und Lebensmittel liefernden Tieren aus dem Jahre 2011 wurde darauf hingewiesen, dass ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bei invasiven *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* beobachtet wird (EFSA, 2011). Die Mensch-zu-Mensch-Übertragung in Krankenhäusern und in der Allgemeinbevölkerung wurde zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich für die Verbreitung der Keime

verantwortlich gemacht, allerdings bestand noch wenig Konsens über das Hauptreservoir dieser Keime. Gleichzeitig wurde festgehalten, dass ESBL-bildende *E. coli* in vielen Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft bei Lebensmittel liefernden Tieren und tierischen Lebensmitteln nachgewiesen wurden und hierbei seit 2000 eine ansteigende Nachweisrate, am deutlichsten beim Geflügel, beobachtet wurde. Im Hinblick auf die Bedeutung als Quelle für die Besiedelung von Menschen wurde weiterer Klärungsbedarf festgehalten. Gleichzeitig wurde dargelegt, dass Risikofaktoren bisher weitgehend unbekannt sind (EFSA, 2011).

Ziel dieser Arbeit ist es, den derzeitigen Stand der Risikobewertung zu ESBL-bildenden *E. coli* für Deutschland zu beschreiben. Hierbei sollen Ergebnisse erster Modellrechnungen berücksichtigt werden.

Gefahrenidentifikation

Bei der Gefahrenidentifikation sollen Informationen zum Erreger sowie zu seiner Resistenz und seinem Resistenzmechanismus beschrieben werden. Dies umfasst auch die Art des Erregers (Humanpathogen, Kommensale), seine Fähigkeit zur Aufnahme bzw. Weitergabe von Resistenzmechanismen, Informationen zur Lokalisation der Resistenzdeterminanten sowie zur Häufigkeit des Transfers. Auch soll die Häufigkeit des Vorkommens bei Menschen und in anderen Reservoirs angegeben werden. Relevant sind auch Ko- und Kreuzresistenzen und die Bedeutung der Wirkstoffe für die Therapie schwerer Infektionen, deren Wirksamkeit möglicherweise beeinträchtigt wird. Beschrieben werden sollen auch Aspekte der Pathogenität und Virulenz des Erregers und deren Verbindung zur Resistenz.

Beschreibung des Erregers und seiner Resistenzeigenschaften

Als mögliche Gefahrenquelle werden nachfolgend ESBL-/pAmpC-bildende Enterobacteriaceae betrachtet, die als Zoonoseerreger bzw. als kommensale Keime eine Rolle spielen. Im Fokus der Betrachtung stehen hierbei *E. coli*, die in der Tierhaltung als kommensale Keime vorkommen.

Einer der häufigsten Resistenzmechanismen gegen Beta-Laktam-Antibiotika bei Enterobacteriaceae ist die Bildung von Enzymen (Beta-Laktamasen), die in der Lage sind, den Beta-Laktam-Ring aufzuspalten und

damit Antibiotika dieser Wirkstoffklasse zu inaktivieren. Derzeit erfordern insbesondere folgende drei Enzymgruppen eine besondere Beachtung: „Extended-Spektrum Beta-Laktamasen“ (ESBL), auf Plasmiden lokalisierte „AmpC Beta-Laktamasen“ (pAmpC) und Carbapenemasen. ESBLs verändern ein breites Spektrum von Beta-Laktam-Antibiotika, insbesondere Aminopenicilline (z. B. Ampicillin), Cephalosporine (auch der 3. und 4. Generation) und Monobactame, und machen sie damit unwirksam. AmpC Beta-Laktamasen sind immanent auf dem Chromosom zahlreicher gramnegativer Bakteriengattungen vorhanden, in den letzten Jahren sind aber eine zunehmende Anzahl von AmpC-Enzymen auf Plasmiden lokalisiert und deshalb übertragbar zwischen Bakterienarten. AmpC Beta-Laktamasen vermitteln eine Resistenz gegen Penicilline, Cephalosporine der 2. und 3. Generation (einschließlich der Beta-Laktam-Inhibitoren) sowie Cephamicine (z. B. Cefoxitin), aber üblicherweise nicht gegen Cephalosporine der 4. Generation und Carbapeneme. Carbapenemasen sind bakterielle Enzyme, die neben den Carbapenemen auch fast alle anderen Beta-Laktam-Antibiotika inaktivieren können (EFSA, 2011). Da die Erreger mit derartigen Resistenzeigenschaften gegen eine Vielzahl von Vertretern der Klasse der Beta-Laktam-Antibiotika resistent sind, kann auch der Einsatz von Penicillinen und Cephalosporinen aufgrund der Kreuzresistenzen das Vorkommen sowie die Selektion von z. B. Cephalosporin-resistenten Keimen begünstigen.

Die für die Beta-Laktamase-Bildung kodierenden Gene sind häufig auf mobilen, genetischen Elementen (z. B. Plasmiden) lokalisiert (Tab. 1). Diese mobilen genetischen Elemente können sowohl auf die nächste Bakteriengeneration weitergegeben als auch zwischen den Bakterien ausgetauscht werden und ermöglichen sogar die Weitergabe der Resistenzgene bis über die Gattungsgrenzen von Bakterien hinaus. Das Vorkommen einer Vielzahl von übertragbaren Elementen, die die Verbreitung von ESBL-Genen unterstützen, geht einher mit einem regen Austausch dieser Elemente. In der Konsequenz finden sich insbesondere bei Isolaten von Tieren identische Resistenzplasmide und Resistenzgene nur selten auf einheitlichen Bakterienklonen (Madec et al., 2008). Im Gegensatz hierzu konnte z. B. bei Harnwegsinfektionen und nosokomialen Infektionen beim Menschen die weite Verbreitung von CTX-M-15 Enzymen mit der Verbreitung des Klon *E. coli* O25:H4-B2-ST131 in Verbindung gebracht werden (Miko et al., 2013; Pfeifer et al., 2013; Valenza et al., 2014).

Die Übertragung von Resistenzgenen, die auf übertragbaren Plasmiden lokalisiert sind, kann z. T. sehr effizient bzw. schnell erfolgen (Carattoli, 2013; Pfeifer et al., 2013). Zusätzlich zu Austausch und Weitergabe der Resistenzgene zwischen den Bakterien innerhalb eines Reservoirs kann in unterschiedlicher Häufigkeit für die

einzelnen Plasmidtypen auch ein Austausch zwischen Keimen aus unterschiedlichen Reservoiren, wie z. B. vom Menschen und aus Abwässern, erfolgen (Carattoli, 2013; Zarfel et al., 2013).

Häufig kann ein Hinweis auf das Vorhandensein eines derartigen Resistenzgens bzw. Resistenzmechanismus anhand einer phänotypischen Resistenztestung erhalten werden. Solche Keime zeigen gegenüber dem Wildtyp zumindest eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, d. h. in der phänotypischen Resistenztestung liegen die Messwerte über dem epidemiologischen Cut-off-Wert. Solche Keime gehören der Nicht-Wildtyp-Population an und werden als mikrobiologisch resistent bezeichnet, in Abgrenzung zu klinisch resistenten Keimen, die eine Empfindlichkeit oberhalb der klinischen Grenzwerte zeigen. In der Europäischen Gemeinschaft werden für den Nachweis solcher Resistenzen derzeit routinemäßig zwei Vertreter der 3. Generation der Cephalosporine, Cefotaxim und Ceftazidim, eingesetzt (EFSA, 2012). Mit dem Durchführungsbeschluss 2013/652/EU wurde das Testspektrum erweitert und u. a. ein Screening aller Keime mit Messwerten für Cefotaxim, Ceftazidim oder Meropenem oberhalb des epidemiologischen Cut-off-Werts gegen Cefoxitin zur verbesserten Identifikation von AmpC-bildenden Keimen eingeführt.

Verbreitung von ESBL-bildenden *E. coli*

Inzwischen wurden neben Berichten aus dem Ausland auch verschiedene Studien in Deutschland veröffentlicht, die Hinweise auf die Verbreitung von ESBL-/pAmpC-bildenden Enterobacteriaceae geben. Bei der Bewertung dieser Daten muss beachtet werden, dass die Sensitivität für den Nachweis ESBL-/pAmpC-bildender Keime stark von der verwendeten Methodik abhängt. Bei dem in der Veterinärmedizin gängigen Verfahren werden in Monitoringprogrammen repräsentativ Proben entnommen und kommensale *E. coli* hieraus kultiviert. Bei einem zufällig je Probe ausgewählten Isolat wird dann eine phänotypische Resistenztestung durchgeführt und anhand einer mikrobiologischen Resistenz gegen Cephalosporine der 3. oder 4. Generation ein Hinweis auf einen möglicherweise ESBL-/pAmpC-bildenden Keim erzielt. Bei den aufwendigeren und sensitiveren Verfahren werden selektive Nährmedien mit einem Zusatz eines Cephalosporins der 3. Generation (z. B. 1 µg/ml Cefotaxim) für die Untersuchung der Proben und Gewinnung der Isolate eingesetzt, die das Wachstum der empfindlichen Begleitflora zurückdrängen und so den Nachweis resistenter Keime begünstigen. Anhand phänotypischer und genotypischer Verfahren muss dann jeweils bestätigt werden, dass es sich um einen ESBL-/pAmpC-bildenden Keim handelt.

Verbreitung von Cephalosporin-resistenten und ESBL-bildenden *E. coli* beim Menschen

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Zunahme der Häufigkeit von Resistenzen gegen Cephalosporine bei *E. coli*-Isolaten vom Menschen in der Europäischen Gemeinschaft beobachtet werden (ECDC, 2013). Auch in Deutschland kann beim Menschen ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation bei *E. coli* beobachtet werden. Mit einer Resistenzrate von 5–10 % bei invasiven Isolaten

TABELLE 1: Übersicht über Enzymklassen und damit verbundene häufige Resistenzgene

| Enzymtyp | Beispiele für Resistenzgene | Übertragbarkeit |
|-----------------------------------|---|--|
| Extended-Spektrum Beta-Laktamasen | <i>bla</i> _{CTX-M-1} , <i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{CTX-M-14} , <i>bla</i> _{SHV-12} , <i>bla</i> _{TEM-52} | ja, z. B. auf Plasmiden lokalisiert |
| AmpC-Beta-Laktamasen | <i>bla</i> _{CMY-2} , <i>bla</i> _{ACC1} | ja, z. T. auf Plasmiden lokalisiert |
| Carbapenemasen | <i>bla</i> _{VIM-1} , <i>bla</i> _{OXA-48} , <i>bla</i> _{NDM-1} | ja, z. B. auf Plasmiden lokalisiert |

in 2012 liegt Deutschland zusammen mit z. B. den Niederlanden und Belgien im europäischen Mittelfeld, während in Skandinavien niedrigere Resistenzraten von 1–5 % und in einigen südeuropäischen Ländern wie z. B. Italien, Zypern oder Bulgarien zum Teil Resistenzraten gegen Cephalosporine der 3. Generation von 25–50 % beschrieben werden (ECDC, 2013). *E. coli* ist eine wichtige Ursache für Harnwegsinfektionen, aber auch Bakteriämien und andere Infektionen (Pfeifer und Eller, 2012). Abbildung 1 verdeutlicht die Entwicklungstendenz anhand der Testergebnisse von Blutkulturen im nationalen Netzwerk zur Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) in Deutschland unter Koordination des Robert Koch-Instituts. Der Anstieg Cefotaxim-resistenter Keime (hier am Beispiel *E. coli*) betrifft gleichermaßen die Nachweise bei Isolat

en aus der Allgemeinbevölkerung, aus Normalstationen von Krankenhäusern und aus Intensivstationen. Dies ist insbesondere problematisch, wenn diese Resistenzeigenschaft mit weiteren Resistenzeigenschaften vergesellschaftet ist. Bei Infektionen mit mehrfach resistenten Keimen wird vermehrt ein schwerer bzw. verlängerter Krankheitsverlauf oder auch ein Therapieversagen beobachtet (Gastmeier et al., 2012; Gruber et al., 2013).

Die aktuellen Ergebnisse aus dem Bericht von EFSA und ECDC (2014) verdeutlichen, dass die kombinierte Resistenz bzw. Ko-Resistenz zu verschiedenen Antibiotika mit besonderer Bedeutung für die Therapie (sog. Critically Important Antimicrobials; z. B. gleichzeitig gegen Cephalosporine der 3. Generation und Fluorchinolone) bisher bei *Salmonella*-Isolaten in der Europäischen Gemeinschaft relativ selten auftritt. Dies bedeutet, dass in der Regel noch Therapieoptionen bei schweren Infektionen mit besagten Zoonoseerregern verfügbar bleiben, aber auch, dass die Entwicklung hin zu hohen Resistenzraten sehr besorgniserregend ist (EFSA und ECDC, 2014). Bei invasiven *E. coli*-Isolaten vom Menschen betrug der durchschnittliche Anteil der in 2012 an EARS-Net berichteten Isolate mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation 11,8 % (ECDC, 2013). Die überwiegende Mehrzahl dieser Isolate waren als ESBL-bildende Keime bestätigt worden. Bei 4,4 % der Isolate wurde eine kombinierte Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglykoside berichtet, bei weiteren 3,7 % eine Resistenz gegen Aminopenicilline, Cephalosporine der 3. Generation und Fluorchinolone (ECDC, 2013). Diese Entwicklung wird von der ECDC als besorgniserregend eingestuft, da *E. coli* häufig Bakteriämien verursachen und solche Mehrfachresistenzen die Behandlungsmöglichkeiten bei lebensgefährlichen Infektionen deutlich begrenzen.

Auch für Deutschland stieg in ARS der Anteil der gemäß KRINKO-Definition multiresistenten *E. coli* (3MRGN [Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen], resistent oder intermediär empfindlich gegen Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation und Acylureidopenicilline) in 2012 auf 4,8 % bei ambulanten und 7,9 % bei

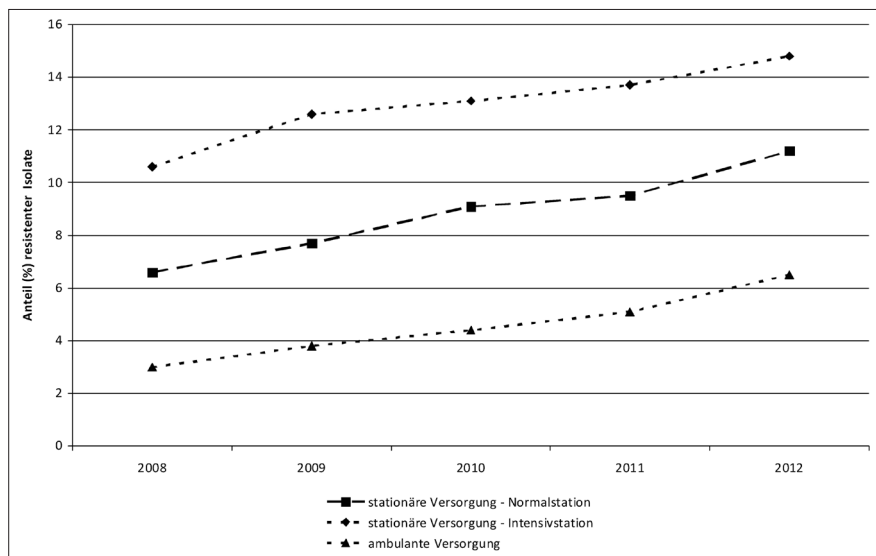


ABBILDUNG 1: Entwicklung der Cefotaxim-Resistenzen bei *E. coli* vom Menschen unter Berücksichtigung des Versorgungsbereichs und Stationstyps. Datenquelle: Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 15.05.2014.

stationären Isolaten an (KRINKO, 2012; Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 21.11.2013).

Gezielte Studien zur Prävalenz von ESBL-bildenden Keimen mittels sensitiver Nachweisverfahren in verschiedenen Ländern verdeutlichen die weite Verbreitung der Keime und Kolonisation des Menschen weiter. Studien in den Niederlanden zeigten beim Personal von Hähnchenbetrieben deutlich höhere Nachweisraten für *E. coli* (33 %) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (5 %), die im Rahmen eines Aufnahmescreenings in Krankenhäusern getestet wurde (Tab. 2; Overdevest et al., 2011; Dierikx et al., 2013a). Studien zu einer mög-

TABELLE 2: Übersicht über das Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* beim Menschen

| Population | Rate (Anzahl positive/untersuchte Personen) | Region, Jahr | Quelle |
|---|---|-------------------------|----------------------------|
| Landwirte (Halter von Hähnchen) | 33 % (6/18) | NL, 2009 | Dierikx et al., 2013a |
| Allgemeinbevölkerung (bei Krankenhausaufnahme) | 4,9 % (45/927) | NL, 2009 | Overdevest et al., 2011 |
| Personen, die in Regionen mit unterschiedlich hoher Geflügeldichte wohnen | 5,1 % (52/1025) insgesamt 6,7 % (33/492) niedrige Geflügeldichte 3,6 % (19/533) hohe Geflügeldichte | NL, n. a. | Huijbers et al., 2013 |
| Allgemeinbevölkerung in Bayern | 6,3 % (211/3344) | D, Bayern, 2009–2012 | Valenza et al., 2013 |
| Patienten mit gastro-intestinalen Beschwerden in der Notaufnahme eines Krankenhauses | 4,1 % (29/707) | D, Hamburg, 2011 | Belmar Campos et al., 2014 |
| Gesunde Teilnehmer einer Fachtagung | 3,5 % (8/231) | D, 2011 | Meyer et al., 2012 |
| Patienten von 2 geriatrischen Kliniken, 8 Altenheimen und 2 Tagespflegeeinrichtungen sowie Personal | 8,7 % (25/288) ¹ bei Patienten 3,1 % (2/64) ¹ beim Personal | D, Frankfurt, 2006–2007 | Gruber et al., 2013 |
| Bewohner von Altenheimen | 9,6 % (23/240) ² | D, Hessen, 2010–2011 | Arvand et al., 2013 |

n. a. = keine Angabe verfügbar

¹ Daten beziehen sich auf Enterobacteriaceae, nicht spezifisch auf *E. coli*

² Daten beziehen sich auf Enterobacteriaceae (*E. coli* oder *Klebsiella pneumoniae*)

lichen Abhängigkeit der Besiedelungsrate von Menschen von der Geflügeldichte in den Niederlanden ergaben dagegen keine klaren Ergebnisse (Overdevest et al., 2011; Huijbers et al., 2013), bestätigten aber eine durchschnittliche Kolonisierungsrate von ca. 5 % in der Allgemeinbevölkerung.

In einer Studie im Rahmen des Forschungsverbundes RESET konnte bei 6,3 % der untersuchten 3344 Personen aus der Allgemeinbevölkerung in Bayern eine intestinale Kolonisierung mit ESBL-bildenden *E. coli* ermittelt werden (Valenza et al., 2013, 2014). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Andere Studien in Deutschland mit selektiven Verfahren beschrieben Prävalenzen für ESBL-bildende *E. coli* zwischen 4,1 und 9,6 % (Tab. 2; Meyer et al., 2012; Arvand et al., 2013; Gruber et al., 2013; Belmar Campos et al., 2014).

Die steigenden Resistenzraten und zunehmenden Therapieprobleme führen beim Menschen derzeit auch zu einem vermehrten Einsatz von Carbapenemen (Meyer et al., 2013), einem Reserveantibiotikum. Dies fördert wiederum die Ausbreitung von Carbapenemase-bildenden Keimen in der Humanmedizin. Dies ist besonders besorgniserregend, da dann häufig keine anderen Wirkstoffe mehr für die Therapie zur Verfügung stehen. Der Nachweis Carbapenemase-bildender Keime in der Humanmedizin nimmt zu. Während ursprünglich in einigen wenigen anderen Ländern Carbapenemase-bildende Keime beim Menschen entdeckt wurden, nimmt von der Tendenz her die Anzahl der Nachweise bei Enterobacteriaceae und Non-Fermentern in Deutschland und anderen Ländern der EU zu (Meyer et al., 2012; Göttig et al., 2013; Ehrhard et al., 2014; Woodford et al., 2014). Die ARS-Daten zeigen z. B. im Vergleich zur Situation in 2008 (11,9 %) bei *Acinetobacter baumannii* aus Proben von Intensivstationen einen Anstieg von Carbapenemase-bildenden *Acinetobacter baumannii* auf 21,1 % in 2011 bzw. 15,8 % in 2012 (Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 2.06.2014).

Als wichtiger Risikofaktor für eine Infektion mit einem ESBL-bildenden Keim gilt die vorherige Besiedlung mit diesem Keim. Die Keime können dann z. B. über den

fäkal-oralen Weg übertragen werden. Auch Personen mit Kathetern oder anderen Fremdkörpern sind einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Während bei Infektionen in der Allgemeinbevölkerung Harnwegsinfektionen dominieren, verursachen diese Keime in Krankenhäusern auch Pneumonien und Blutvergiftungen (DANMAP, 2011).

Verbreitung von Cephalosporin-resistenten und ESBL-bildenden kommensalen *E. coli* bei Nutztieren

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der phänotypischen Resistenzbestimmung von *E. coli*-Isolaten gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation aus nationalen Monitoringprogrammen für die Jahre 2011 und 2012 zusammen. Insgesamt werden meist niedrige Raten, aber auch Schwankungen zwischen den Ländern und Tierarten beobachtet (EFSA u. ECDC, 2013, 2014). Die Daten aus 2012 belegen erneut, dass im Vergleich zu den Vorjahren ein Trend hin zu mehr Ländern mit positiven Nachweisen und ein Anstieg der Nachweisraten beobachtet werden kann. Beispielsweise war in den Niederlanden ein deutlicher Anstieg der Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation bei *E. coli*-Isolaten ab 2003 beobachtet worden, der nur Masthähnchen, aber nicht Schlachtschweine, Mastkälber und Milchrinder betraf (MARAN, 2007, 2009).

Die Ergebnisse des Resistenzmonitorings bei kommensalen *E. coli* in Deutschland bestätigen die auch in anderen Mitgliedsstaaten beobachteten Unterschiede in der Verbreitung der Resistenzen in den verschiedenen Populationen. Es wird zudem deutlich, dass beim Rind eine deutliche Altersabhängigkeit in den Resistenzraten beobachtet werden kann (Käsbohrer et al., 2013).

Aktiv durchgeführte Studien mit selektiven Nachweismethoden für Keime mit Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation konnten zeigen, dass ESBL-/AmpC-bildende *E. coli* u. a. bei landwirtschaftlichen Nutztieren, auf rohem Fleisch, bei Heimtieren und in der Umwelt nachgewiesen werden können. Insbesondere bei Geflügel und Geflügelfleisch (Leverstein-van Hall et al., 2011; Overdevest et al., 2011; Kluytmans et al., 2012; Kola et al., 2012), aber auch bei anderen Nutztierarten, Heimtieren und Wildtieren (EFSA, 2011; Guenther et al., 2011; Ewers et al., 2012), konnte eine Besiedlung mit ESBL-bildenden *E. coli* nachgewiesen werden (Übersicht hierzu siehe Hille et al., 2014). Hierbei wird eine sehr heterogene Zusammensetzung der Keimpopulationen beschrieben, d. h. es findet kaum eine klonale Ausbreitung von Keimen statt (Moreno et al., 2007; Madec et al., 2008; Geser et al., 2012; Olsen et al., 2014). Zudem haben diese Studien auch zum sporadischen Nachweis von Carbapenemase-bildenden *Salmonella* spp. und *E. coli* bei Nutztieren geführt (Fischer et al., 2012, 2013a, b).

Verbreitung von ESBL-bildenden *E. coli* in Lebensmitteln

Die bisher verfügbaren Untersuchungen zeigen, dass auch in Lebensmitteln ESBL-bildende *E. coli* nachgewiesen werden können, aber auch, dass es deutliche Unterschiede in der Kontaminationshäufigkeit zwischen den verschiedenen Fleischarten gibt. So konnten insbesondere bei Hähnchenfleisch besonders häufig ESBL-bildende *E. coli* (3,3–100 %) mittels selektiver Verfahren nachgewiesen werden (Tab. 4). Bei Schweine- und Rindfleisch lagen die Nachweisraten mit Werten zwischen 0,7–25 % deutlich niedriger. Auf Unterschiede zwischen

TABELLE 3: Übersicht über das Vorkommen von Cefotaxim-Resistenzen (mikrobiologische Resistenz auf der Grundlage der Cut-off-Werte) bei kommensalen *E. coli* in der EU in 2011 und 2012 (Quelle: EFSA u. ECDC, 2013, 2014)

| Herkunft | Jahr (Anzahl EU Länder) | Anteil (%) mikrobiologisch resistenter/untersuchter Isolate (N) | | Schwan- kungsbreite der EU- Länder (%) EU |
|------------------------|-------------------------------|---|---------|---|
| | | EU | DE | |
| <i>Gallus gallus</i> | 2011 (10) | 6,4/2814 | 3,3/888 | 0–20,8 |
| | 2012 (8) | 10,2/1751 | – | 0,4–28,0 |
| Hiervon: Broiler | 2011 (9) | 8,2/2018 | 7,7/246 | 0–20,8 |
| | 2012 (7) | 6,2/1208 | – | 0–13,5 |
| Hiervon: Legehennen | 2011 (2) | 1,9/796 | 1,6/642 | 1,6–3,2 |
| | 2012 (2) | 6,0/218 | – | 1,6–7,6 |
| Schwein | 2011 (10) | 1,7/2337 | 1,9/859 | 0,6–4,5 |
| | 2012 (7) | 1,4/1239 | – | 0–2,9 |
| Rind | 2011 (7) | 0,9/2075 | 0,4/909 | 0–3,7 |
| | 2012 (7) | 2,4/2294 | 2,5/515 | 0–8,8 |

EU = Europäische Union; DE = Deutschland

den verschiedenen regionalen Herkünften weist insbesondere eine Studie aus Dänemark hin. Hier war im Jahre 2009 vergleichend einheimisches und importiertes Fleisch untersucht worden (Agero et al., 2012). Besonders auffallend waren die hohen Nachweisraten bei Hähnchenfleisch aus Deutschland und Frankreich (34 bzw. 43 %), den beiden Hauptimportländern. Aus Rindfleisch gelang der Nachweis nur bei je einer Probe aus den Niederlanden und aus Dänemark, aus Schweinefleisch wurden vereinzelt positive Befunde für Proben aus Dänemark, Deutschland und den Niederlanden berichtet (Agero et al., 2012).

Zudem ist anhand der Daten aus Dänemark auch eine zeitliche Entwicklungstendenz erkennbar. Während in den Jahren 2009 und 2010 kaum Nachweise beim einheimischen Hähnchenfleisch berichtet wurden, ist dies seit 2011 deutlich vermehrt der Fall (DANMAP, 2012; Carmo et al., 2014).

Tabelle 4 fasst die bisher publizierten Ergebnisse zu Studien mittels selektiver Verfahren in Lebensmitteln zusammen. Diese Studien bestätigen die generellen Unterschiede in der Kontaminationshäufigkeit zwischen Geflügelfleisch und Rotfleisch sowie die Verbreitung in verschiedenen Ländern der EU, insbesondere in den Niederlanden, aber auch in Spanien, Großbritannien und Dänemark.

Carmo et al. (2014) wiesen darauf hin, dass sich die Genotypenverteilung für die ESBL-/pAmpC-bildenden Keime zwischen den Herkünften unterscheiden. Bei Geflügelfleisch dominierten pAmpC-bildende *E. coli*-Isolate mit dem Resistenzgen *bla*_{CMY-2} (Carmo et al., 2014).

Bisherige Untersuchungen von pflanzlichen Lebensmitteln zeigen, dass auch diese mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae kontaminiert sein können (Tab. 4). Soweit eine Speziesdifferenzierung vorgenommen wurde, handelte es sich meist nicht um *E. coli*. In einer niederländischen Studie wurden bei 21 von 50 Proben von frischen Kräutern mikrobiologisch Cefotaxim-resistente Enterobacteriaceae gewonnen. Bei den ESBL-bildenden Isolaten handelte es sich um *E. coli* (n = 6), *Klebsiella pneumoniae* (n = 9), *Enterobacter cloacae* complex (n = 5) und *Enterobacter* spp. (n = 1) (Veldman et al., 2014).

Expositionsabschätzung

Die Abschätzung der Expositionswege für ESBL-/AmpC-bildende *E. coli* für den Verbraucher und die Bedeutung der einzelnen Wege ist besonders problematisch, da hierbei beachtet werden muss, dass (i) Keime oder (ii) Plasmide mit ihren Genen, die Resistenzeigenschaften kodieren zwischen Populationen, ausgetauscht werden können, aber auch dass (iii) Resistenzgene zwi-

schen genetischen Strukturen (Genome, Plasmide) des gleichen Stamms und zwischen Keimen verschiedener Arten und Gattungen ausgetauscht werden können. Gleichzeitig können Einflussfaktoren an den verschiedenen Stellen der möglichen Übertragungswege hin zum Menschen wirken, die auch Hinweise auf mögliche Interventionspunkte geben können.

Einfluss von Antibiotikaaanwendung auf die Prävalenz des Erregers

In der EFSA Opinion war darauf hingewiesen worden, dass weitgehend Wissen zu Risikofaktoren für die Besiedelung von Tieren mit ESBL-bildenden Keimen und deren Ausbreitung fehlt. Allerdings wurde die Antibiotikaaanwendung als Risikofaktor für Auftreten und Verbreitung angesehen, da ESBL- und AmpC-bildende Stämme meist noch andere Resistenzeigenschaften tragen und daher insgesamt Antibiotikaeinsatz, also nicht begrenzt auf den Einsatz von Cephalosporinen, als Risikofaktor gesehen werden sollte. Daten zum Antibiotikaeinsatz fehlen bisher weitgehend (EFSA, 2011).

TABELLE 4: Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* in Lebensmitteln (Studien mit selektiven Verfahren)

| Art des Lebensmittels | Prävalenz (Range) | Land ¹ , Jahr der Probenahme | Referenz |
|--|--|---|---------------------------|
| Hähnchenfleisch | 79,8 % (n = 89) | NL, 2009 | Overdevest et al., 2011 |
| Hähnchenfleisch | 100 % (n = 60) konventionell 68 % (n = 38) organisch | NL, 2010 | Cohen Stuart et al., 2012 |
| Hähnchenfleisch | 3,3 % (n = 121), DK 36 % (n = 193), importiert 34 % (n = 149), davon aus D | DK, 2009 | Agero et al., 2012 |
| Hähnchenfleisch | 8,6 % (2010), DK 50 % (2010), importiert | DK, 2010 | Agero et al., 2012 |
| Hähnchenfleisch | 85 % (n = 20) | US, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Hähnchenfleisch | 67 % (n = 12) | E, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Putenfleisch | 58 % (n = 20) | US, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Putenfleisch | 70 % (n = 12) | E, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Schweinefleisch | 25 % (n = 20) | US, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Schweinefleisch | 10 % (n = 12) | E, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Schweinefleisch | 1,8 % (n = 57) | NL, 2009 | Overdevest et al., 2011 |
| Schweinefleisch | 2,0 % (n = 153), DK 1,2 % (n = 173), importiert 0,7 % (n = 142), davon aus D | DK, 2009 | Agero et al., 2012 |
| Rindfleisch | 0,7 % (n = 142), DK 1,2 % (n = 84), importiert 0 % (n = 27), davon aus D | DK, 2009 | Agero et al., 2012 |
| Rindfleisch | 4,7 % (n = 85) | NL, 2009 | Overdevest et al., 2011 |
| Rindfleisch (Hackfleisch) | 9 % (n = 20) | US, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Rindfleisch (Hackfleisch) | 5 % (n = 12) | E, 2006–2007 | Doi et al., 2010 |
| Hackfleisch, gemischt | 0 % (n = 104) | CH, 2011 | Geser et al., 2012 |
| Hackfleisch, gemischt | 9,1 % (n = 22) | NL, 2009 | Overdevest et al., 2011 |
| Salat, gekochte Speisen | 0,3 % (n = 738) | E, 2003 | Mesa et al., 2006 |
| Hähnchenbrust | 1,6 % (n = 62), UK 37,0 % (n = 27), Übersee 15,0 % (n = 40), unbekannt | UK, 2006 ² | Warren et al., 2008 |
| Gemüse aus Einzelhandel | 4/15 Gemüsearten, 6,0 % (n = 119) | NL, 2010–2011 ³ | Reuland et al., 2014 |
| Gemüse (7 Sorten), Eisbergsalat und Boden von 3 Farmen | 2,7 % (Gemüse), 1,3 % (Eisbergsalat) 1,1 % (Boden für Aufzucht Eisbergsalat) | NL, 2011 ⁴ | Blaak et al., 2014 |
| Kräuter, frisch | 4,2 % (n = 50 aus 10 Chargen), Asien (Thailand, Vietnam, Malaysia) | NL, 2011 ⁵ | Veldman et al., 2014 |

¹ NL, Niederlande; DK, Dänemark; US, Vereinigte Staaten; E, Spanien; CH, Schweiz; UK, Vereinigtes Königreich

² Studie mit selektivem Verfahren für Fluorchinolon-resistente Keime

³ Ergebnisse beziehen sich auf den Nachweis von Enterobacteriaceae

⁴ Ergebnisse beziehen sich auf den Nachweis von Cephalosporin-resistenten Enterobacteriaceae (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.)

⁵ Ergebnisse beziehen sich auf den Nachweis von ESBL/AmpC-bildenden Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella pneumoniae*).

Jeder Einsatz von Antibiotika erzeugt Selektionsdruck. Dies kann für Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation anhand verschiedener Beispiele verdeutlicht werden. Betrachtet man die Möglichkeiten für eine Selektion von ESBL-bildenden Keimen, so muss berücksichtigt werden, dass auch die Mechanismen der Kreuzresistenz sowie der Ko-Selektion hier ergänzend zum Tragen kommen können. Eine Ko-Selektion kann durch viele verschiedene Antibiotika erfolgen, aber auch andere Faktoren (z. B. Metalle) können hierzu beitragen.

In der EU waren im Jahre 2011 durchschnittlich 92 % der verkauften Antibiotika für die orale Anwendung geeignet (EMA, 2013). Im Erhebungsjahr 2011 wurden in Deutschland insgesamt rund 1706 Tonnen Antibiotika an Tierärzte abgegeben (BVL, 2012). Die verkaufte Antibiotikamenge bestand zu 31 % aus Penicillinen (528 t), dagegen machten Cephalosporine in 2011 nur 0,3 % (5,5 t) der Gesamtmenge aus (BVL, 2012). Cephalosporine sind zur Anwendung bei Rind und Schwein, aber nicht beim Geflügel zugelassen. Diese Angaben verdeutlichen, dass vielfältige Selektionen von ESBL-/AmpC-bildenden Keimen stattfinden können und beim Geflügel insbesondere eine Ko-Selektion beachtet werden muss.

In einer Studie an belgischen Masthähnchenbetrieben in den Jahren 2007 und 2008 zeigten Persoons et al. (2011) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Resistenzen gegen Ceftiofur, Amoxicillin und Trimethoprim-Sulfonamid. Der Einsatz von Amoxicillin hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ceftiofur-Resistenzrate, was durch die vorhandenen Kreuzresistenzen erklärt werden kann. Die Studie verdeutlichte aber auch, dass weitere wichtige Risikofaktoren eine Rolle spielen, insbesondere auch der vertikale Eintrag von ESBL-bildenden Keimen aus der Brüterei in die Mastbestände. Insgesamt konnten sieben Managementfaktoren ermittelt werden, die mit dem Vorkommen von Ceftiofur-Resistenzen in *E. coli* von Masthähnchen assoziiert waren: schlechte hygienische Bedingungen der Medizin-Vorratsbehälter, keine Trinkwasser-Säuerung, mehr als dreimaliger Futterwechsel während des Mastdurchgangs, Herkunft der Küken (Brüterei), Einstreuart und Amoxicillin-Anwendung (Persoons et al., 2011).

Dass die Selektion von Resistenzen durch den Einsatz von Antibiotika von Bedeutung ist, zeigen auch verschiedene Interventionsstudien. Der freiwillige Verzicht auf den Einsatz von Ceftiofur, einem Cephalosporin der 3. Generation, in Brütereien führte in Quebec, Kanada, zu einem Absinken der Ceftiofur-Resistenzen bei *Salmonella* Heidelberg (von 62 auf 7 %) und *E. coli* (von 34 auf 6 %) vom Geflügel und beim Menschen. Nach Beendigung des Verzichts stiegen auch die Resistenzraten auf 20 bzw. 19 % für *Salmonella* Heidelberg und *E. coli* wieder an (Dutil et al., 2010).

In Dänemark konnte eine deutliche Reduktion von ESBL-bildenden *E. coli* in der Schweinefleischkette nach komplettem, freiwilligem Verzicht auf den Einsatz von Cephalosporinen im Jahre 2010 beobachtet werden (Agersø und Aarestrup, 2013). Während in 2010 die Nachweisraten bei 8,1 bzw. 11,8 % (im Betrieb bzw. am Schlachthof) lagen, sanken diese in 2011 auf 0 bzw. 3,6 %. Allerdings stieg in 2012 die Resistenzrate am Schlachthof wieder auf 8,0 % an (DANMAP, 2012). Hierfür kann möglicherweise eine häufigere Verwendung von Aminopenicillinen (z. B. Amoxicillin) und die damit

verbundene Resistenzselektion durch Kreuzresistenz verantwortlich gemacht werden.

Verschiedene Studien in den Niederlanden zeigten, dass im Vergleich zu einigen anderen Ländern eine sehr hohe Prävalenz und Intraherdenprävalenz für ESBL-bildende *E. coli* bei den Masthähnchen vorhanden war. Dies wurde mit dem für die Niederlande berichteten – im Vergleich zu anderen Ländern – höheren Einsatz von Antibiotika in Zusammenhang gebracht (Dierikx et al., 2013a). Allerdings wurden ESBL-bildende *E. coli* auch in einer Geflügelfarm nachgewiesen, in der keine Antibiotika eingesetzt wurden. Diese Ergebnisse für die Elterntierherden wurden als Hinweis gewertet, dass auch andere Faktoren wie z. B. Infektionskontrollmaßnahmen und der Antibiotikaeinsatz in Brütereien eine Rolle spielen könnten (Dierikx et al., 2013a).

Der Einfluss der Antibiotikaaanwendung wurde auch in einer Longitudinalstudie bei Großelterntieren in der Aufzuchtphase (18 Wochen alt) in den Niederlanden beobachtet. Nach zweimaliger Anwendung von Beta-Laktam-Antibiotika stiegen die Nachweisraten innerhalb der Tiergruppe auf 100 % positive Proben, während in anderen Herden der gleichen Altersstufe ohne Antibiotikaaanwendung deutlich geringere Intraherdenprävalenzen ermittelt wurden. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Antibiotikaaanwendung selektiv die Ausbreitung von AmpC-bildenden *E. coli* begünstigt hat, da fast ausschließlich Keime mit solchen Genen nachgewiesen wurden. In den Vergleichsgruppen waren hingegen nur ESBL-bildende *E. coli* nachgewiesen worden (Dierikx et al., 2013b).

Vertikale Erregerausbreitung

In der EFSA Opinion wurden als weitere wichtige Risikofaktoren der ausgiebige Handel mit Tieren und der hohe Integrationsgrad in den vertikalen Produktionslinien angeführt. Nach vertikalem Eintrag über Eintagsküken (Großeltern, Brütereien) kann eine horizontale Übertragung erfolgen, lokale Zirkulation und Selektion tragen zum Vorkommen bei (EFSA, 2011).

In verschiedenen Studien, die sich mit der Ausbreitung von ESBLs bei Hähnchen befassen, wird auf die Bedeutung des vertikalen Eintrags und der Zirkulation der Keime innerhalb der Hähnchenmast-Produktionspyramide hingewiesen. So zeigten Dierikx et al. (2013a), dass zwar bei den meisten ESBL-positiven Betrieben auch ein hoher Antibiotikaeinsatz berichtet wurde, aber auch in einem Betrieb ohne Antibiotikaeinsatz eine hohe Nachweisrate ermittelt worden war.

Auch in Schweden wurde ein deutlicher Anstieg des Vorkommens von ESBL-/pAmpC-bildenden *E. coli* beobachtet. Dieser wird mit dem Import von Tieren zu Zuchtzwecken in Verbindung gebracht, d. h. mit dem Eintrag aus Brütereien und der vorgelagerten Kette (SVARM, 2010; SWEDRES-SVARM, 2012). Für Schweden wird aufgrund des geringen Antibiotikaeinsatzes kein Hinweis auf Selektionsdruck durch Antibiotikaeinsatz gesehen.

Der vertikale Eintrag von ESBL/AmpC-bildenden *E. coli* wurde in einer Studie aus den Niederlanden belegt. Bereits an der Spitze der Pyramide wurden relativ hohe Nachweisraten beobachtet (Dierikx et al., 2013b). Während in der Spitze der Produktionspyramide, bei den Eintagsküken für Großeltern-tierherden, eher geringe Intraherdenprävalenzen beobachtet wurden, waren eine Woche nach Einstellung der Masthähnchen diese zu

100 % positiv für ESBL/AmpC-bildende *E. coli*. Auffallend in dieser Studie war auch die Veränderung in der Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Resistenzgene. Während bei den Großeltern-tierherden zu Beginn nur AmpC-Laktamasen nachgewiesen wurden, wurde bereits während der Aufzucht dieser Tiere das Muster deutlich heterogener und es wurden auch ESBL-Gene nachgewiesen. Entsprechend wurde die höchste Diversität bei den Masthähnchen kurz vor der Schlachtung ermittelt. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass eine Vielzahl von Umwelteinträgen (z. B. über Staub, kontaminierte Gerätschaften, Schädner) in den Brütereien und in den Tierhaltungen hierzu beigetragen haben.

Auffällig in diesen Untersuchungen war auch, dass innerhalb weniger Tage alle Masthähnchenküken mit ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* kolonisiert waren. Studien hatten belegt, dass sich *E. coli* innerhalb weniger Stunden in der Tierumgebung vermehrt und in der Lage ist, den Darm-Trakt der Eintagsküken zu kolonisieren. Hierbei können die Keime aus der vertikalen Übertragung, aus der Umgebung der Brüterei, vom Futter sowie der Stallumgebung stammen (da Costa et al., 2008; Dierikx et al., 2013b). Studien in den Niederlanden hatten gezeigt, dass auch nach Reinigung und Desinfektion positive Nachweise von ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* in Hähnchenställen möglich sind, was auf eine Re-Zirkulation von Keimen im Betrieb hindeutet.

Bei den Masthähnchenküken konnte nur dann ein schneller Anstieg der Intraherdenprävalenz in dieser Form während der Aufzuchtphase von Großeltern-tierküken beobachtet werden, wenn diese mit Beta-Laktam-Antibiotika behandelt worden waren. Dies könnte auf den hemmenden Einfluss des wesentlich höheren Hygienestandards und den geringen Einsatz von Antibiotika bei den Großeltern-tierherden hinsichtlich der Prävalenz von ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* hinweisen (Dierikx et al., 2013b). In der belgischen Studie von Persoons et al. (2011) war als Risikofaktor die Brüterei und hierbei insbesondere die Anwendung von Ceftiofur in einigen Brütereien als Einflussfaktor ermittelt worden. Auch in den Niederlanden wurde bis Frühjahr 2010 Ceftiofur in Brütereien eingesetzt (MARAN, 2012). Ähnliche Zusammenhänge waren bereits vorher aus Kanada berichtet worden (Dutil et al., 2010).

Weitere Einflussfaktoren

In den vorherigen Abschnitten ist bereits auf die Bedeutung der Hygiene hingewiesen worden, um einen Umwelteintrag sowie eine Re-Zirkulation von resistenten Keimen zu vermeiden.

Persoons et al. (2011) identifizierten in ihrem multivariaten Modell ergänzend zum Antibiotikaeinsatz und zur Herkunft der Eintagsküken weitere Managementfaktoren, die mit dem Vorkommen von Ceftiofur-Resistenz in *E. coli* von Masthähnchen assoziiert waren: schlechte hygienische Bedingungen der Medizin-Vorratsbehälter, keine Trinkwasser-Säuerung, mehr als dreimaliger Futterwechsel während des Mastdurchgangs und Einstreuart.

Übertragungswege für ESBL-/AmpC-bildende *E. coli* zum Menschen und ihre Bedeutung

Generell müssen verschiedene Übertragungswege geprüft und ihre Bedeutung abgeschätzt werden. Gleichzeitig muss hier beachtet werden, dass neben der Übertragung von Keimen mit ihren Resistenzeigenschaften auch die Weitergabe von Plasmiden oder Resistenzgenen von besonderer Bedeutung ist.

Andere wesentliche Infektionswege werden hier nicht weiter betrachtet, nämlich die Übertragung von Mensch zu Mensch sowie nosokomiale Infektionswege in Krankenhäusern (Hilty et al., 2012).

Exposition durch Tierkontakt

Bisher liegen nur wenige Studien vor, die sich mit der direkten Übertragung der Keime vom Tier auf den Menschen befassen. So konnte in einer niederländischen Studie gezeigt werden, dass – ausgehend von einer weiten Verbreitung der ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* in den Masthähnchenbeständen (bei 22/26 positiven Betrieben mehr als 80 % der Kloakentupfer positiv) – bei sechs von 18 Betrieben mit Proben vom Betriebspersonal bzw. den Tierhaltern positive Befunde ermittelt werden konnten (Dierikx et al., 2013a).

Aus Dänemark zeigen Untersuchungen, dass beim Personal, den Tieren und den Umgebungsproben zwar ganz unterschiedliche *E. coli*-Stämme nachgewiesen werden können, diese aber nicht unterscheidbare oder genetisch eng verwandte IncN-Plasmide mit dem *bla*_{CTX-M-1}-Gen trugen. Dies wurde als Hinweis gewertet, dass die Übertragung von Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation mittels solcher Plasmide über eine Vielzahl von *E. coli*-Linien hinweg zwischen Landwirten bzw. dem Betreuungspersonal und den betreuten Schweinen stattfindet (Moodley und Guardabassi, 2009). Dass bei diesen Personen keine antibiotische Behandlung mit Cephalosporinen stattgefunden hat, in den Schweinbetrieben aber bereits vorher ein Zusammenhang mit der prophylaktischen Anwendung von Ceftiofur, einem Cephalosporin der 3. Generation, nachgewiesen werden konnte, deuten Moodley und Ko-Autoren als Hinweis auf eine Übertragung von den Tieren auf das Personal (Moodley und Guardabassi, 2009).

In einer Studie in den Niederlanden wurde ein erhöhtes Risiko für Besitzer von Pferden oder mit Pferdekontakt ermittelt. Während bei Personen ohne Heimtiere die Nachweisrate bei 4 % lag, stieg diese auf 12 % bei Personen mit mehr als vier verschiedenen Heimtierarten (Huijbers et al., 2013). Auch Meyer et al. (2012) wiesen auf Heimtiere als mögliche Infektionsquelle hin.

Exposition über die Umwelt

Es liegen verschiedene Studien vor, die sich mit der Verbreitung von ESBL-Genen insbesondere in Abwässern befassen. Bezogen auf die landwirtschaftliche Nutztierhaltung von Geflügel und Schweinen konnten verschiedene Studien in der Stallluft, auf dem Boden der Stallumgebung, in der Gülle sowie auf begüllten Feldern einen möglichen Beitrag für die Verbreitung ESBL-bildender *E. coli* aufzeigen (Friese et al., 2013; Laube et al., 2013, 2014; von Salviati et al., 2014).

Eine niederländische Studie befasste sich mit der Besiedelungsrate des Menschen in Abhängigkeit von

der Geflügeldichte der Region, in der diese Menschen leben (Huijbers et al., 2013). Bei der Untersuchung von 1025 erwachsenen Personen waren insgesamt 5,1 % Träger von ESBL-*E. coli*. Die Nachweisrate war bei Personen aus Regionen mit geringer Geflügeldichte mit 6,7 % höher im Vergleich zu 3,6 % bei Personen in Regionen mit hoher Geflügeldichte.

Exposition über verzehrsfähige Lebensmittel

In einer Studie von Depoorter et al. (2012) wurde mit einem mathematischen Modell abgeschätzt, wie häufig Cephalosporin-resistente Keime beim Menschen über die Masthähnchen-Lebensmittelkette ankommen. Ausgehend von einer sehr hohen Belastung der Schlachttiere wurde ermittelt, dass die Wahrscheinlichkeit 1,5 % beträgt, mindestens 1000 Kolonie-bildende Einheiten (KBE) von Cephalosporin-resistenten *E. coli* bei einer Mahlzeit mit Geflügelfleisch aufzunehmen. Kreuzkontamination bei der Zubereitung der Speisen trägt wesentlich hierzu bei. Als weitere bestimmende Faktoren wurden die Keimzahl Cephalosporin-resistenter *E. coli* in der Primärproduktion sowie das Ausmaß der Verschleppung während der Schlachtung aufgeführt. Eine ähnliche Bedeutung der Verschleppung von Keimen im Haushalt wird auch für *Campylobacter* beschrieben (Luber et al., 2006).

Vorläufige Modellrechnungen am BfR bestätigen diese Schätzung vom Grundsatz her auch für ESBL-bildende *E. coli*. Das Modell sagt eine Exposition des Verbrauchers über den Verzehr kreuzkontaminierter Salats voraus, wenn auch mit geringen Keimzahlen (Sharp und Käsbohrer, 2013).

Quantifizierung der Expositionsabschätzung über den Vergleich der Ähnlichkeit zwischen den Isolaten

Die weite Verbreitung von ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* sowie die beobachtete Heterogenität in den Resistenzgenen, Plasmiden und Keimen bei Tieren, Lebensmitteln und beim Menschen machen es schwierig, mögliche Zusammenhänge zu erkennen oder auszuschließen. Hierbei können verschiedene Perspektiven gewählt werden, die auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Es muss also bei der Interpretation berücksichtigt werden, ob man die klonale Ausbreitung von Keimen oder die Ausbreitung einzelner Eigenschaften (z. B. Resistenzgene) betrachtet.

In einer niederländischen Studie von Dierix et al. (2013a) wurden Isolate von Geflügelhaltern und Isolate aus ihren Tierbeständen miteinander verglichen. Insgesamt standen hierbei Isolate von sechs Tierhaltern und ihren Tieren für vergleichende Analysen zur Verfügung. In allen Fällen konnten identische Gene (*bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CMY-2}, *bla*_{SHV-12}) bei Mensch und Tier nachgewiesen werden, in fünf der sechs Fälle waren die ESBL-Gene auf der gleichen Plasmidfamilie (*bla*_{CTX-M-1} auf IncI1; *bla*_{CMY-2} auf IncI1 oder IncK; *bla*_{SHV-12} auf IncN) lokalisiert. In zwei Fällen lagen die Gene auf dem gleichen Plasmid-Subtyp (IncI1, pMLST12; IncN, pMLST1). Zudem wurden in zwei Betrieben anhand der MLST der gesamten Bakterienzellen identische *E. coli*-Typen (ST93) bei den Broilern und beim Landwirt gefunden (Dierix et al., 2013a). Diese Ergebnisse

deuten darauf hin, dass sowohl die Keime wie auch Resistenzgene und Resistenzplasmide zwischen den Populationen ausgetauscht werden.

In einer anderen niederländischen Studie waren die ESBL-bildenden *E. coli*-Isolate von Harnwegsinfektionen des Menschen mit Isolaten aus Geflügelfleisch, das im Einzelhandel entnommen worden war, verglichen worden (Leverstein-van Hall et al., 2011). Je nachdem, welche Eigenschaften (nur Resistenzgene, auch Plasmide, gesamter Keim) dem Vergleich zugrunde gelegt wurden, nahm der Anteil der gemeinsamen Typen ab. Bei 35 % der Humanisolate wurden ESBL-Resistenzgene gefunden, die auch bei Geflügel typischerweise vorkommen. Hierfür war eine Gruppe von für Geflügel typischen ESBL-Genen (*bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{TEM-52}, *bla*_{SHV-12}, *bla*_{SHV-2} und *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-1}) gebildet worden. 20 % der *E. coli*-Isolate von Harnwegsinfektionen des Menschen trugen ESBL-Gene und Plasmide (*bla*_{CTX-M-1} oder *bla*_{TEM-52} auf IncI1-Plasmiden), die mit denen von Hähnchen genetisch eng verwandt waren. Diese Plasmide gehörten auch in den überwiegenden Fällen identischen klonalen Komplexen an. Wurde zusätzlich der das Plasmid tragende *E. coli*-Stamm anhand seines MLST-Musters berücksichtigt, so wurde für 11 % der Humanisolate eine Übereinstimmung mit Geflügelisolaten gefunden (Leverstein-van Hall et al., 2011).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere, im gleichen Zeitraum durchgeführte unabhängige Studie (Overdeest et al., 2011). Die ESBL-Gene aus dem Geflügelfleisch und den Rektalabstrichen von Patienten waren zu einem hohen Anteil identisch. Diese Gene waren auch häufig in Blutkulturen nachweisbar. In Geflügelfleisch und in Rektalabstrichen von Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme entnommen wurden, handelte es sich am häufigsten um die ESBL-Gene *bla*_{CTX-M-1} und *bla*_{TEM-52}. Bei Patienten mit längerem Krankenhausaufenthalt war *bla*_{CTX-M-15} häufiger, bei den Blutkulturen war *bla*_{CTX-M-14} am häufigsten (Overdeest et al., 2011).

In einer dänischen Studie wurden Isolate vom Schwein und aus Schweinefleisch mit den ESBL-Genen *bla*_{CTX-M-14} und *bla*_{CTX-M-15} untersucht und verdeutlicht, dass auch Schweine als Reservoir fungieren können (Hammerum et al., 2012). Die Isolate gehörten *E. coli*-Typen an, die auch bei Infektionen des Menschen beobachtet worden waren.

In einer Studie in Dänemark wurde die Verteilung der Phylogruppen bei den *E. coli*-Isolaten von Tieren, Fleisch und Menschen mit Harnwegsinfektionen herangezogen, um mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Die Ergebnisse machen deutlich, dass in allen Populationen die vier verschiedenen Phylogruppen (A, B1, B2, D) nachgewiesen werden können, die Anteile sich aber deutlich unterscheiden. Während bei den Isolaten von Tieren und aus Lebensmitteln die weniger pathogenen Phylogruppen A und B1 dominieren, machten diese bei Isolaten vom Menschen nur einen geringen Anteil aus (DANMAP, 2010).

Im Hinblick auf die Bedeutung von Lebensmitteln als Reservoir für durch Lebensmittel übertragbare Infektionserreger gibt es weitere Berichte. So zeigten Vincent et al. (2010), dass *E. coli*-Isolate vom Geflügel und von Honigmelonen identisch oder sehr nahe verwandt waren zu Erregern von Harnwegsinfektionen.

fektionen des Menschen. Johnson et al. (2007) zeigten, dass insbesondere Antibiotika-resistente Keime vom Menschen den Isolaten vom Geflügel im Hinblick auf phylogenetische und Virulenzmarker sehr ähnlich waren.

Smet et al. (2011) wiesen darauf hin, dass Plasmidtransfer zwischen Keimen von Tier und Mensch stattfindet. Es wurde in situ nachgewiesen, dass ein aus Geflügel stammender *E. coli* sein ESBL-Gen-tragendes Plasmid auf kommensale *E. coli* aus der humanen Darmflora übertrug und sich auch ohne Selektionsdruck durch die Gabe von Antibiotika in der Flora etablierte, die durch ein Durchflusszellkultursystem simuliert wurde.

Kürzlich wurden vorläufige Ergebnisse eines Source-Attribution-Ansatzes vorgestellt (Valentin et al., 2013). Das Prinzip hierbei ist, dass die Verteilung der Subtypen auf der Basis der nachgewiesenen ESBL-Gene und Phylogruppen bei Isolaten von verschiedenen Tierarten mit denen vom Menschen verglichen und der quantitative Beitrag der verschiedenen Tierarten zur Besiedelung des Menschen abgeschätzt wird. Die Ergebnisse zeigen, dass etwa die Hälfte der Isolate von Kolonisationen des Menschen Subtypen zugeordnet werden können, die auch bei den betrachteten Tierarten Rind, Schwein und Haushuhn gefunden wurden. Zudem zeigt die Studie, dass es bezüglich dieser Subtypen zwischen den Isolaten von nosokomialen Infektionen und aus der Allgemeinbevölkerung eine erhebliche Übereinstimmung gibt. In einer weiteren Studie, in der phänotypische und genotypische Eigenschaften zur Gruppierung der Isolate von verschiedenen Tierarten und vom Menschen herangezogen wurden, konnten Subtypen identifiziert werden, die weitverbreitet vorkommen. Aber es gab auch Typen, die in diesem Datenpool nur in einer Tierpopulation und beim Menschen oder nur beim Menschen vorkamen (Valentin et al., 2014). Betrachtet man nur die Verteilung der ESBL-Gene, so konnten bei mehr als 70 % der Isolate vom Tier und 50 % der Isolate vom Menschen die ESBL-Gene *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{SHV-12} oder die Kombination *bla*_{CTX-M-1} mit *bla*_{TEM} gefunden werden. Der Anteil der Isolate von Tieren und Menschen war hierbei jeweils unterschiedlich. Wurden bei dem Mustervergleich zusätzliche Eigenschaften, wie z. B. die phänotypischen Resistenzen gegen verschiedene Antibiotikaklassen, berücksichtigt, so sank die Anzahl der Isolate, die Mensch und Tier gemeinsamen Mustern zugeordnet werden konnten, deutlich. Ca. 40 % der Isolate von Nutztieren und 10 % der Isolate vom Menschen wiesen vergleichbare Muster bzgl. der ESBL-Gene, der Phylogruppe sowie der Resistenzmuster auf. Diese Ergebnisse bestätigen für Deutschland, dass derzeit bei Mensch und Tier z. T. gleiche Resistenzgene sowie auch *E. coli* mit vergleichbaren Eigenschaften vorkommen. Dies untermauert bisherige Erkenntnisse, dass Tiere als Quelle für solche Keime eine Rolle spielen. Insbesondere machen diese Studien deutlich, dass gemeinsame Keimtypen bei allen betrachteten Nutztiergruppen vorkommen und nicht nur Geflügel als Reservoir eine Rolle spielt. Die nationalen Studien belegen aber auch, dass eine Vielzahl der Besiedelungen oder Infektionen des Menschen über diese Reservoir nicht erklärt werden können, d. h., dass hier möglicherweise andere Reservoir und Übertragungswege im Vordergrund stehen.

Risikocharakterisierung und Ausblick

Zusammenfassend deuten alle Erkenntnisse darauf hin, dass eine Exposition mit ESBL-Genen, ESBL-Gen tragenden Plasmiden und/oder auch Keimen, die derartige Plasmide tragen, über die Lebensmittelkette, durch direkten Tierkontakt mit Nutztieren und Heimtieren sowie über Mensch-zu-Mensch-Übertragung bzw. als nosokomiale Infektion im Krankenhaus erfolgen kann. Daher erscheint es besonders wichtig, aber auch problematisch, die Bedeutung der verschiedenen Infektionsquellen und Übertragungswege ebenfalls im Hinblick auf ihre mengenmäßige Bedeutung abzuschätzen.

Für die Bewertung der Bedeutung der verschiedenen AmpC-Typen sollten künftig verstärkt Daten zu deren Verbreitung beim Menschen gewonnen werden. Für Carbapenemase-bildende Keime sollte intensiv untersucht werden, in welchen Reservoiren diese Resistenzgene vorkommen sowie über welche Wege ein Eintrag in diese und ein Austausch erfolgen können. Zudem sollte beobachtet werden, ob sich derartige Typen dauerhaft in Tierreservoiren etablieren können.

Der derzeitige Kenntnisstand macht deutlich, dass ESBL-bildende *E. coli* inzwischen auch in Deutschland weitverbreitet sind und ESBL-bildende Keime gleichfalls in Deutschland über verschiedene Wege zum Menschen gelangen können. Bei der Abschätzung der Gefährdung für den Menschen/Verbraucher müssen nach derzeitigem Kenntnisstand verschiedene Übertragungsmechanismen berücksichtigt werden: (i) die Exposition mit Cephalosporin-resistenten Keimen, die eine Infektion auslösen können, (ii) die Exposition mit Keimen, deren Resistenzgene oder deren Plasmide mit Resistenzgenen auf andere, ggf. pathogenere Keime übertragen werden, die dann eine Infektion auslösen können. Je nach Sichtweise werden daher in der Literatur verschiedene Einschätzungen der Bedeutung der unterschiedlichen Expositionsszenarien getroffen, die z. T. zu einer Unterschätzung der Problematik verleiten.

Die derzeitige Resistenzsituation führt zu einem verstärkten Einsatz von Carbapenemen in der Humanmedizin, was wiederum eine Resistenzselektion und Ausbreitung dieser Erreger bewirken kann. Somit steigt zunehmend die Gefahr der Entwicklung von nicht behandelbaren Infektionserregern und -krankheiten.

Für die Abschätzung des Gefährdungspotenzials für den Verbraucher bleiben offene Fragen, die weiter intensiv erforscht werden sollten. So ist derzeit unklar, welche weiteren Faktoren – außer dem Antibiotikaeinsatz – den Transfer von ESBL-/pAmpC-Resistenzgenen auf die Darmflora des Menschen beeinflussen. Auch kann derzeit nicht abgeschätzt werden, welche Konsequenzen das Vorhandensein von Resistenzgenen in der Darmflora für die Gesundheit des Menschen hat. Es bleibt Gegenstand der Forschung, mit welcher Wahrscheinlichkeit aus einer Besiedelung mit einem resistenten, kommensalen Keim ein Transfer von Resistenzgenen oder Plasmiden mit Resistenzgenen auf einen krank machenden Keim erfolgt und dieser tatsächlich zu einer klinischen Erkrankung führt.

Daher bedarf es der kontinuierlichen Beobachtung und Bewertung der aktuellen Situation. Zudem müssen gezielte Studien durchgeführt werden, um ein besseres Verständnis des Geschehens, auch beim Menschen, zu erzielen. Hierauf aufbauend können die Erarbeitung und Erprobung von Maßnahmen zur Begrenzung der Selektion

tion und Ausbreitung ESBL/pAmpC/Carbapenemase-bildender Keime und Resistenzdeterminanten in den verschiedenen (Tier-)Reservoirs und beim Menschen erfolgen.

Danksagung

Die Arbeiten im Verbundprojekt RESET (www.reset-verbund.de) haben wichtige Ergebnisse zur derzeitigen Bewertung beigetragen. Wir bedanken uns daher ausdrücklich beim BMBF für die Förderung des Projektes (AZ01K11013B), das von Herrn Prof. Kreienbrock und Frau Katja Hille (TiHo Hannover) koordiniert wird. Wir bedanken uns auch bei Frau Dr. Merle (TiHo Hannover), Herrn Dr. Helmuth (BfR), Herrn Prof. Dr. Rösler (FU Berlin), Herrn Prof. Dr. Schwarz (FLI), Frau Dr. Pfeifer (RKI), Herrn Prof. Dr. Kietzmann (TiHo Hannover), Herrn Prof. Dr. Grote (Uni Paderborn), Herrn Prof. Dr. Chakraborty (JLU), Frau Prof. Dr. Gastmeier (Charité) und ihren Teams sowie den assoziierten Partnern für die wichtigen wissenschaftlichen Arbeiten und Ergebnisse, die für die Risikobewertung berücksichtigt werden können.

Conflict of interest: Es bestehen keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder anderen persönlichen Interessen an einem Produkt, Service und/oder einer Firma, welche die im oben genannten Manuskript dargestellten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten.

Literatur

- Agersø Y, Aarestrup FM (2013):** Voluntary ban on cephalosporin use in Danish pig production has effectively reduced extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* in slaughter pigs. *J Antimicrob Chemother* 68: 569–572.
- Agersø Y, Aarestrup FM, Pedersen K, Seyfarth AM, Struve T, Hasman H (2012):** Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *J Antimicrob Chemother* 67: 582–588.
- Arvand M, Moser V, Pfeifer Y (2013):** Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and spread of the epidemic clonal lineage ST131 in nursing homes in Hesse, Germany. *J Antimicrob Chemother* 68: 2686–2688.
- Belmar Campos C, Fenner I, Wiese N, Lensing C, Christner M, Rohde H, Aepfelbacher M, Fenner T, Hentschke M (2014):** Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany. *Int J Med Microbiol* 304(5–6): 678–684.
- Blaak H, van Hoek AH, Veenman C, Docters van Leeuwen AE, Lynch G, van Overbeek WM, de Roda Husman AM (2014):** Extended spectrum β -lactamase- and constitutively AmpC-producing Enterobacteriaceae on fresh produce and in the agricultural environment. *Int J Food Microbiol* 168–169: 8–16.
- BVL (2012):** Erstmals Zahlen über die Antibiotika-Abgabe in der Tiermedizin erfasst. http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2012/2012_abgabemengenregister/2012_09_11_pi_abgabemengenregister.html; zitiert: 19.02.2014.
- Carattoli A (2013):** Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol* 303: 298–304.
- Carmo LP, Nielsen LR, da Costa PM, Alban L (2014):** Exposure assessment of extended-spectrum beta-lactamases/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in meat in Denmark. *Infect Ecol Epidemiol* 4. doi: 10.3402/iee.v4.22924. eCollection 2014.
- Codex Alimentarius (2011):** Guidelines for risk analysis of food-borne antimicrobial resistance (CAC/GL 77-2011). www.codexalimentarius.net/input/download/standards/11776/CXG_077e.pdf (letzter Zugriff: 15.05.2014).
- Cohen Stuart J, van den Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Hall ML (2012):** Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Int J Food Microbiol* 154: 212–214.
- DANMAP (2010):** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 2011; 160. Available from: www.danmap.org. [cited 15 May 2014].
- DANMAP (2011):** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 2012; 140. Available from: www.danmap.org. [cited 15 May 2014].
- DANMAP (2012):** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. www.danmap.org.
- Da Costa PM, Bica A, Vaz-Pires P, Bernardo F (2008):** Effects of antimicrobial treatment on selection of resistant *Escherichia coli* in broiler fecal flora. *Microb Drug Resist* 14: 299–306.
- Depoorter P, Persoons D, Uyttendaele M, Butaye P, De Zutter L, Dierick K, Herman L, Imberechts H, Van Huffel X, Dewulf J (2012):** Assessment of human exposure to 3rd generation cephalosporin resistant *E. coli* (CREC) through consumption of broiler meat in Belgium. *Int J Food Microbiol* 159: 30–38.
- Dierick C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D (2013a):** Extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother* 68: 60–67.
- Dierick CM, van der Goot JA, Smith HE, Kant A, Mevius DJ (2013b):** Presence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: a descriptive study. *PLoS One* 8(11): e79005.
- Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, Adams-Haduch JM, Qureshi ZA, Sidjabat HE, Rodríguez-Baño J (2010):** Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 16: 33–38.
- Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12. November 2013 zur Überwachung und Meldung von Antibiotikaresistenzen bei zoonotischen und kommensalen Bakterien (2013/652/EU):** Amtsblatt der Europäischen Union, 14.11.2013, L 303/26.
- Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, Bourgault AM, Cole L, Daignault D, Desruisseau A, Demczuk W, Hoang L, Horsman GB, Ismail J, Jamieson F, Maki A, Pacagnella A, Pillai DR (2010):** Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis* 16: 48–54.

- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2013):** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2011):** Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals. EFSA J 9(8): 2322.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012):** Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Campylobacter* and indicator *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. bacteria transmitted through food. EFSA J 10: 2742.
- EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2013):** The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. EFSA J 11(5): 3196.
- EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2014):** The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA J 12(3): 3590.
- Ehrhard I, Karaalp AK, Hackel T, Höll G, Rodewald N, Reif U, Kaase M, Eckmanns T, Sydow W (2014):** [Prevalence of carbapenemase-producing bacteria in hospitals in Saxony, Germany]. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch 57(4): 406–413.
- EMA (European Medicines Agency) (2013):** European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. EMA/236501/2013.
- Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH (2012):** Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. Clin Microbiol Infect 18: 646–655.
- Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2012):** *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 67: 1793–1795.
- Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2013a):** *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 68: 478–480.
- Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B (2013b):** NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. J Antimicrob Chemother 68: 2954–2956.
- Friese A, Schulz J, Laube H, von Salviati C, Hartung J, Roesler U (2013):** Faecal occurrence and emissions of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (laMRSA) and ESbl/AmpC-producing *E. coli* from animal farms in Germany. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 126: 175–180.
- Gastmeier P, Schwab F, Meyer E, Geffers C (2012):** [Excess mortality and prolongation of stay due to bloodstream infections caused by multiresistant pathogens in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 137: 1689–1692.
- Geser N, Stephan R, Hächler H (2012):** Occurrence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. BMC Vet Res 8: 21.
- Göttig S, Hamprecht AG, Christ S, Kempf VA, Wichelhaus TA (2013):** Detection of NDM-7 in Germany, a new variant of the New Delhi metallo- β -lactamase with increased carbapenemase activity. J Antimicrob Chemother 68: 1737–1740.
- Gruber I, Heudorf U, Werner G, Pfeifer Y, Imirzalioglu C, Ackermann H, Brandt C, Besier S, Wichelhaus TA (2013):** Multidrug-resistant bacteria in geriatric clinics, nursing homes, and ambulant care – prevalence and risk factors. Int J Med Microbiol 303: 405–409.
- Guenther S, Ewers C, Wieler LH (2011):** Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? Front Microbiol 2: 246.
- Hammerum AM, Jakobsen L, Olsen SS, Agersø Y (2012):** Characterization of CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* of porcine origin. J Antimicrob Chemother 67: 2047–2049.
- Hille K, Fischer J, Falgenhauer L, Sharp H, Michael Brenner G, Kadlec K, Friese A, Schwarz S, Imirzalioglu C, Kietzman M, Münchhausen C v, Kreienbrock L (2014):** Zum Vorkommen von Extended-Spektrum- und AmpC-Beta-Laktamase-produzierenden *Escherichia coli* in Nutztierbeständen: Ergebnisse ausgewählter europäischer Studien. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 127: 403–411.
- Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K (2012):** Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis 55: 967–975.
- Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA, van Hoek AH, van Santen MG, de Jong MC, van Duijkeren E, de Greeff SC (2013):** Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. Clin Microbiol Infect 19: E256–259.
- Johnson JR, Sannes MR, Croy C, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Bender J, Smith KE, Winokur PL, Belongia EA (2007):** Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002–2004. Emerg Infect Dis 13: 838–846.
- Käsbohrer A, Guerra B, Tenhagen BA, Weiser A, Helmuth R, Appel B, Schroeter A (2013):** Antibiotikaresistenz bei kommensalen *E. coli* in der Tiermast – eine Übersicht. UMID Umwelt und Mensch – Informationsdienst 4: 25–30.
- Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, van der Zwaluw K, Heck M, Rijnsburger M, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, Johnston BD, Gordon D, Johnson JR (2012):** Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: Comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. Clin Infect Dis 56: 478–487.
- Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I (2012):** High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. J Antimicrob Chemother 67: 2631–2634.
- KRINKO (Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention) (2012):** Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). [Hygiene requirements for the reprocessing of medical devices. Recommendation of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI) and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)]. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch 55: 1244–1310.

- Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U (2013):** Longitudinal monitoring of extended-spectrum-beta-lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* at German broiler chicken fattening farms. *Appl Environ Microbiol* 79: 4815–4820.
- Laube H, Friese A, Salviati C v, Guerra B, Rösler U (2014):** Transmission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* between broiler chicken farms and their vicinity. *Vet Microbiol* 172: 519–527.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius DJ; National ESBL surveillance group (2011):** Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 17: 873–880.
- Luber P, Brynestad S, Topsch D, Scherer K, Bartelt E (2006):** Quantification of campylobacter species cross-contamination during handling of contaminated fresh chicken parts in kitchens. *Appl Environ Microbiol* 72: 66–70.
- Madec JY, Lazizzera C, Châtre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Ménard MF, Lebreton P, Rambaud T (2008):** Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol* 46(4): 1566–1567.
- MARAN (2007):** Monitoring of Antimicrobial resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2006/2007. Central Veterinary Institute (CVI) of Wageningen UR, Lelystadt. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage/default.html> (11.05.2014 date last accessed).
- MARAN (2009):** Monitoring of Antimicrobial resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2009. Central Veterinary Institute (CVI) of Wageningen UR, Lelystadt. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage/default.html> (11.05.2014 date last accessed).
- MARAN (2012):** Monitoring of Antimicrobial resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2012. Central Veterinary Institute (CVI) of Wageningen UR, Lelystadt. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage/default.html> (11.05.2014 date last accessed).
- Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, Miró E, Muniesa M, Saco M, Tórtola MT, Mirelis B, Coll P, Llagostera M, Prats G, Navarro F (2006):** Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 58: 211–215.
- Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F (2012):** Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* 40: 685–687.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F (2013):** Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 303: 388–395.
- Miko A, Delannoy S, Fach P, Strockbine NA, Lindstedt BA, Mariani-Kurkdjian P, Reetz J, Beutin L (2013):** Genotypes and virulence characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104 strains from different origins and sources. *Int J Med Microbiol* 303: 410–421.
- Moodley A, Guardabassi L (2009):** Transmission of IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 1709–1711.
- Moreno MA, Teshager T, Porrero MA, García M, Escudero E, Torres C, Domínguez L (2007):** Abundance and phenotypic diversity of *Escherichia coli* isolates with diminished susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins in faeces from healthy food animals after slaughter. *Vet Microbiol* 120: 363–369.
- Olsen RH, Bisgaard M, Löhren U, Robineau B, Christensen H (2014):** Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from poultry: a review of current problems, illustrated with some laboratory findings. *Avian Pathol* 43(3): 199–208.
- Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, van der Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J (2011):** Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17: 1216–1222.
- Persoons D, Haesebrouck F, Smet A, Herman L, Heyndrickx M, Martel A, Catry B, Berge AC, Butaye P, Dewulf J (2011):** Risk factors for ceftiofur resistance in *Escherichia coli* from Belgian broilers. *Epidemiol Infect* 139: 765–771.
- Pfeifer Y, Eller C (2012):** [Current data and trends about the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactams]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 55: 1405–1409.
- Pfeifer Y, Eller C, Leistner R, Valenza G, Nickel S, Guerra B, Fischer J, Werner G (2013):** ESBL producer as human pathogens and the zoonotic reservoir [ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir]. *Hyg Med* 38: 294–299.
- Reuland EA, Al Naiemi N, Raadsen SA, Savelkoul PH, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM (2014):** Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [Epub ahead of print].
- Robert Koch-Institut: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland.** <https://ars.rki.de>, Datenstand: 15.05.2014.
- Robert Koch-Institut: Multiresistenz.** <https://ars.rki.de/Multiresistenz.aspx>, Datenstand: 12.09.2013.
- Salviati C v, Friese A, Roschanski N, Laube H, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Rösler U (2014):** Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in German fattening pig farms: a longitudinal study. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 127: 412–419.
- Sharp H, Käsbohrer A (2013):** Eating ESBLs – Modeling the Exposure to ESBL-producing *E. coli* via the Broiler Meat Chain. In: 5th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment, Ghent, Belgium 2013, 63.
- Smet A, Rasschaert G, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Butaye P, Catry B, Haesebrouck F, Herman L, Heyndrickx M (2011):** In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *J Appl Microbiol* 110: 541–549.
- SVARM (2010):** Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden 2011. www.sva.se.
- SWEDRES-SVARM (2012):** Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden. Solna/Uppsala. www.sva.se.
- Valentin L, Sharp H, Appel B, Käsbohrer A (2013):** Source attribution of foodborne ESBL-*E. coli* in Germany. In: MedVetNet Association International Scientific Conference 2013 – One health, one medicine: sharing challenges for combating zoonoses, Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark.

- Valentin L, Sharp H, Hille K, Seibt U, Fischer J, Pfeifer Y, Brenner Michael G, Nickel S, Schmiedel J, Falgenhauer L, Friese A, Bauerfeind R, Rösler R, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Helmuth R, Valenza G, Werner G, Schwarz S, Guerra B, Appel B, Kreienbrock L, Käsböhrer A (2014):** Subgrouping of ESBL-producing *E. coli* from animal and human sources: an approach to quantify dissemination of ESBL types between different reservoirs. *IJMM*. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.07.015.
- Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Krupa E, Lehner-Reindl V, Höller C (2013):** Trägertum von Extended-Spektrum- β -Laktamase (ESBL)-bildenden *Escherichia coli* in der Allgemeinbevölkerung. *Gesundheitswesen* 75: V19.
- Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, Höller C (2014):** Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 1228–1230.
- Veldman K, Kant A, Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Wit B, Mevius D (2014):** Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins and quinolones in fresh culinary herbs imported from Southeast Asia. *Int J Food Microbiol* 177: 72–77.
- Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C, Reid-Smith RJ, Tellier PP, Tellis PA, Ziebell K, Manges AR (2010):** Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 16: 88–95.
- Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, Harvey M, Livermore DM, Woodford N, Hawkey PM (2008):** Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 61: 504–508.
- Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C (2014):** Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother* 69: 287–291.
- Zarfel G, Galler H, Feierl G, Haas D, Kittinger C, Leitner E, Grisold AJ, Mascher F, Posch J, Pertschy B, Marth E, Reinthaler FF (2013):** Comparison of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) carrying *Escherichia coli* from sewage sludge and human urinary tract infection. *Environ Pollut* 173: 192–199.

Korrespondenzadresse:

Dr. Annemarie Käsböhrer
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Abteilung Biologische Sicherheit, Nationales Referenzlabor
für Antibiotikaresistenz
Diedersdorfer Weg 1
12277 Berlin
annemarie.kaesbohrer@bfr.bund.de