

Inhaltsverzeichnis
Symposium Leipzig 2004

Epidemiologie der Chinolonresistenz in Salmonellen und Campylobacter

R. Helmuth

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Monitoring of antimicrobial resistance and consumption in Denmark: Results of the DANMAP and VETSTAT programmes and effects of intervention

Ole E. Heuer, DVM, Ph.D.

*Danish Zoonosis Centre, Department of Epidemiology and Risk Assessment
Danish Institute for Food and Veterinary Research, DK-2860 Søborg, DENMARK*

Resistenzmonitoring in der Steiermark

J. Köfer

*Amt der Steiermärkischen Landesregierung, Fachabteilung 8 C – Veterinärwesen,
Graz*

Klinisch-pharmakologische Überlegungen zur Festlegung von Breakpoints in der Veterinärmedizin

M. Kietzmann

*Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche
Hochschule Hannover, Hannover*

Auf der Suche nach neuen Antibiotika. Humanmedizinischer Vorbehalt: Was bleibt für die Veterinärmedizin?

R.Kroker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Standardisierung der Empfindlichkeitsprüfung bei Bakterien von Tieren

S. Schwarz, A. Böttner, H. M. Hafez, M. Kaske, C. Kehrenberg, M. Kietzmann, D. Klarmann, G. Klein, P. Krabisch, T. Kühn, G. Luhofer, A. Richter, C. Sigge, W. Traeder, K.-H. Waldmann, J. Wallmann, C. Werckenthin

*Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ der Deutschen Veterinärmedizinischen
Gesellschaft (DVG) e.V.*

Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin und die Auswirkung von Antibiotika-Leitlinien

F.R. Ungemach

*Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische
Fakultät, Universität Leipzig*

Resistenzsituation pathogener bakterieller Erreger bei Nutztieren in Deutschland

J. Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin

Ausbreitung von resistenten Bakterien und von Resistenzgenen zwischen Mensch und Tier

W. Witte, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855
Wernigerode

Epidemiologie der Chinolonresistenz in Salmonellen und Campylobacter

R. Helmuth

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden in der Humanmedizin bei etwa 11 % der Verschreibungen von antimikrobiell wirksamen Substanzen Fluorchinolone eingesetzt. Oft stellen diese nur noch eins der wenigen wirksamen Mittel zur Behandlung humaner Infektionen dar. Im Fall einer lebensbedrohlichen Salmonellose z. B. werden sie als Mittel der Wahl angesehen.

In Europa werden Fluorchinolone seit den späten 80er und in den USA seit 1995 auch in der Veterinärmedizin eingesetzt. Jedoch kam es schon bald nach ihrer Einführung in der Veterinärmedizin bei vielen Erregern, u.a. *Salmonella ssp.*, *Escherichia coli* und *Campylobacter*, zu einer Zunahme der Chinolon- und Fluorchinolone-resistenz. Chinolone und Fluorchinolone inhibieren bei sensiblen Bakterien die für die Zellteilung wichtigen Enzyme DNA Gyrase und Topoisomerase IV. Die Resistenzentstehung läuft hauptsächlich über Mutationen in den Strukturgenen der o.g. Enzyme ab.

Die Resistenz gegenüber Nalidixinsäure zeigt sich als guter Indikator für die ersten Schritte der Entstehung einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen. Während bereits eine Mutation des *GyrA*-Gens eine hohe Resistenz gegenüber Nalidixinsäure hervorruft, bleibt die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen mit 0,125µg/ml unter dem derzeitigen Grenzwert nach NCCLS von 4µg/ml. Dieser Grenzwert soll jedoch reduziert werden, so dass die heute noch als reduziert empfindlich eingestuft Erreger mit MHK-Werten um 0,125µg/ml dann als resistent zu bewerten sind. Tatsache ist, dass es in der Literatur viele Publikationen gibt, die Therapieversager bei humanen Infektionen beschreiben, die durch Salmonellen mit reduzierter Fluorchinolone-Empfindlichkeit hervorgerufen wurden.

Neuere epidemiologische Studien aus Dänemark und den USA zeigen, dass Patienten, die mit resistenten Erregern infiziert wurden, eine bis zu 13-fach höhere Morbidität und Mortalität aufweisen.

Auch ökologische Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz der Fluorchinolone und der Selektion resistenter Salmonellen und *Campylobacter*. So werden die Fluorchinolone in den USA seit 1986 beim Menschen eingesetzt. Aber erst seit ihrem Einsatz beim Tier (1995) werden Fluorchinolone resistente Lebensmittelerreger, wie *Campylobacter* nachgewiesen. Ähnliche Beobachtungen gibt es aus den Niederlanden, Spanien und Deutschland. Fluorchinolone sind in Australien für den Einsatz beim Tier nicht zugelassen. Dieser restriktive Umgang geht mit der Tatsache einher, dass vom Lebensmittel stammende Erreger, wie z. B. Salmonellen und *Campylobacter*, in Australien Fluorchinolone sensibel sind.

Aufgrund dieser Erkenntnisse sind die WHO und viele Experten der Meinung, dass der Einsatz von Fluorchinolonen nur am Einzeltier, wenn andere Therapieversuche gescheitert sind, erfolgen sollte. Nur so kann die weitere Ausbreitung der Fluorchinolone-resistenz verhindert werden.

Monitoring of antimicrobial resistance and consumption in Denmark: Results of the DANMAP and VETSTAT programmes and effects of intervention

Ole E. Heuer, DVM, Ph.D.

*Danish Zoonosis Centre, Department of Epidemiology and Risk Assessment
Danish Institute for Food and Veterinary Research, DK-2860 Søborg, DENMARK*

The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research programme (DANMAP) was established in 1995 to monitor the occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. DANMAP is based on susceptibility testing of representative samples of bacterial isolates (zoonotic bacteria, pathogens and indicator bacteria) from animals, foods and humans. The programme made it possible to monitor the effects of discontinued use of antimicrobial growth promoters (AGPs) in food animals in Denmark. Scientific studies were initiated to document the effect of the AGP withdrawal on morbidity, productivity and the use of antimicrobials for treatment in animal production.

The consumption of antimicrobials in animals in Denmark is currently monitored by the VETSTAT programme. Since 1996, statistics on the total sales of antimicrobials for veterinary use in Denmark had been recorded, based on reports from the pharmaceutical companies to the Danish Medicines Agency. These data did not include information on usage in individual target animal species.

The VETSTAT programme was implemented in 2000 and comprises detailed registration of all use of prescription medicines at herd level. In Denmark, all therapeutic antimicrobial drugs are prescription only. Antimicrobials for use in veterinary practice can be obtained only at pharmacies, and pharmacies, feed mills and veterinary practitioners report all usage of prescription medicines in animals to VETSTAT.

Antimicrobial use in food animals in Denmark was reduced substantially following the discontinued use of AGPs. Monitoring of antimicrobial usage in the VETSTAT programme showed that the total consumption of antimicrobials in production animals was reduced by more than 50% from 1994 to 2002. The withdrawal of AGPs resulted in a substantial decline in occurrence of resistance to these antimicrobials in bacteria from food animals and consequently a quantitative decrease in the exposure of humans. Studies based on productivity data showed that the effect of the AGP withdrawal on production parameters in broiler production was negligible, except for a marginal increase in feed conversion ratio. In pig production an increased incidence of post weaning diarrhea was observed after the AGP withdrawal, however productivity data show that the average daily weight gain and mortality in young pigs are now close to the levels observed before the AGP withdrawal. No increase in consumer prices of broiler meat and pork resulted from the AGP withdrawal.

Resistenzmonitoring in der Steiermark

J. Köfer

Amt der Steiermärkischen Landesregierung, Fachabteilung 8 C – Veterinärwesen,
Graz

Im Jahr 1999 etablierte die Fachabteilung für das Veterinärwesen beim Amt der Steiermärkischen Landesregierung ein „REMOST“ genanntes Resistenzmonitoring-Programm, (KÖFER et al. 2002), das sich eng an die richtungsweisenden Vorgaben aus Dänemark anlehnte (AARESTRUP et al., 1998). Im Zuge dieses Programms wird sowohl das Resistenzverhalten von Zoonoseerregern (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) als auch jenes von Indikatorbakterien (*Enterococcus* spp., *E.coli*), die von geschlachteten Rindern, Schweinen und Geflügel stammen, kontinuierlich untersucht. Zusätzlich werden aus Tankmilchproben isolierte Indikatorbakterien getestet. Die Testergebnisse werden jährlich veröffentlicht und in einer zentralen Datenbank gespeichert, welche mit einem geographischen Informationssystem, genannt „VETGIS[©] Styria (FUCHS et al., 2001), verknüpft ist. Das REMOST-Programm besteht aus einem Stichprobenmodul, das festlegt, wo, wann und welche Proben zu entnehmen sind, einem Analysemodul zur kontinuierlichen Auswertung der Daten sowie aus einem darauf aufbauenden Maßnahmenkatalog. Im Zeitraum 2001 – 2003 wurden auf diese Weise aus Kotproben insgesamt 537 *Salmonella* spp.-, 1.290 *Campylobacter* spp.-, 1.294 *E. coli*- und 1.340 *Enterococcus* spp.-Stämme sowie aus Milchproben 761 *Enterococcus faecalis*- und 184 *E.coli*-Stämme isoliert und auf ihr Resistenzverhalten hinsichtlich 12-16 Antibiotika untersucht. Kotprobenisolate von *Salmonella* spp. wiesen hohe Resistenzraten bezüglich Streptomycin (62-73%) und Tetracyclin (19-50%) auf. Während 27-56% der isolierten Salmonellen resistent gegen Nalidixinsäure waren, zeigte kein einziges Isolat eine Resistenz gegen Ciprofloxacin. Hinsichtlich Ciprofloxacin wurde vor allem bei aus Schlachtgeflügel isolierten *Campylobacter jejuni*-Stämmen ein ausgeprägtes Resistenzverhalten (44-52%) beobachtet, während die von Rindern stammenden Isolate niedrigere Resistenzraten aufwiesen (20-26%). Bei Schweine- und Geflügelisolaten von *E. coli* konnten im Unterschied zu Rinderisolaten hohe Resistenzraten bezüglich Streptomycin, Tetracyclin und Spectinomycin festgestellt werden. Hohe Resistenzen gegen Flavomycin waren bei aus Rinderkotproben isolierten *Enterococcus* spp.-Stämmen festzustellen, während bei Isolaten aus Milchproben die Resistenzlage nur bezüglich Tetracyclin mit über 50% als schlecht einzustufen war. Die Ergebnisse der Antibiotikaresistenz-Untersuchungen von Indikatorbakterien und von Zoonose-erregern weisen insgesamt ein ähnliches Ergebnis wie in Dänemark (DANMAP, 2002) oder Schweden (SVARM, 2003) auf, bedürfen aber noch einer weitergehenden Analyse. Dafür ist es erforderlich, auch derzeit nicht vorliegende valide Daten über den Verbrauch von Antibiotika und Chemotherapeutika in der Nutztierhaltung zu berücksichtigen.

Klinisch-pharmakologische Überlegungen zur Festlegung von Breakpoints in der Veterinärmedizin

M. Kietzmann

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Die *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung bakterieller Infektionserreger muss Informationen liefern, die die Auswahl des am besten geeigneten Antibiotikums unterstützen. Im Einzelfall ermittelte MHK-Werte sollen eine Einstufung des jeweiligen Krankheitserregers als "empfindlich" oder "resistent" erlauben. Für diese Einstufung sind therapeutisch relevante Grenzwerte (*breakpoints*) notwendig.

Bei der Festlegung der *breakpoints* müssen neben den mikrobiologischen Kriterien die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Antibiotikums, dessen pharmakokinetisches und toxikologisches Profil sowie klinische Kenntnisse berücksichtigt und in Einklang gebracht werden. Erst auf der Grundlage dieser pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Überlegungen können valide Angaben zur Erregerempfindlichkeit im Sinne der in den Antibiotika-Leitlinien geforderten objektivierbaren diagnostischen Maßnahmen (mikrobiologische Diagnostik mit Erregeridentifizierung und Antibiogramm) zur Absicherung des Therapieerfolges und zur Minderung der Resistenzentwicklung gemacht werden.

Am Beispiel einiger in der Veterinärmedizin gebräuchlicher konzentrations- und zeitabhängig wirkender Antibiotika wird aufgezeigt, dass die genannten Kriterien bei derzeit verwendeten *breakpoints* nicht immer ausreichend berücksichtigt sind.

Auf der Suche nach neuen Antibiotika. Humanmedizinischer Vorbehalt: Was bleibt für die Veterinärmedizin?

R.Kroker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Nachdem in den 60ziger und 70ziger Jahren der Arzneimittelmarkt für in der Humanmedizin verwendete Antibiotika stark boomte (allein Anfang 1970 wurden ca. 270 verschiedene Antibiotika-Präparate produziert), sank ab 1980 der "return of investment" Index für viele forschende Unternehmen aufgrund des starken Wettbewerbs ab. Demzufolge wurden entsprechende Forschungsprogramme reduziert. Erst das vermehrte Auftreten von multiresistenten Bakterien gab erneut Anstöße zur Entwicklung von Substanzen, die diese Resistenzen durchbrechen sollten. Dabei konzentrierten sich die Aktivitäten auf die Weiterentwicklung bestehender Antibiotikaklassen, wie die Ketolide (aus Makroliden), die Glycylcycline (aus Tetracyclinen) und modifizierte Fluorchinolone und β -Laktame. Neue Stoffklassen repräsentieren die zyklischen Lipopeptide und Oxazolidinone.

Die Frage, inwieweit die letztgenannten neuen Wirkstoffe, auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden sollen, stellt sich per se nicht, da kein pharmazeutischer Unternehmer an Zulassungen dieser Produkte für veterinärmedizinische Indikationen interessiert ist. Obwohl der quantitative Beitrag der Veterinärmedizin bei der Resistenzentwicklung humanpathogener Erreger unklar ist, sollten auch Ketolide und Glycylcycline für die spezifischen Indikationen in der Humanmedizin reserviert bleiben, um jegliches Risiko eines Resistenztransfers zu minimieren. Von den o.g. Gruppen sind Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation in der Tiermedizin zugelassen, wobei die Anwendungsbedingungen in der EU den Einsatz im Sinne eines "prudent use" einschränken. Unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der Anwendung dieser Substanzen bei einigen Indikationen und der Tatsache, dass das Resistenzmonitoring des BVL keine nennenswerten Resistenzentwicklungen tierpathogener Bakterien gegenüber diesen Substanzen aufzeigt, sollte der Status quo für die Tiermedizin erhalten bleiben und auch Neuzulassungen aus diesen Substanzklassen sind nicht in Frage zu stellen. Es darf aber nicht ausgeschlossen werden, dass zukünftig neue Substanzklassen in der Veterinärmedizin aufgrund einer nicht vorhersehbaren Resistenzentwicklung angewendet werden müssen.

Standardisierung der Empfindlichkeitsprüfung bei Bakterien von Tieren

S. Schwarz, A. Böttner, H. M. Hafez, M. Kaske, C. Kehrenberg, M. Kietzmann, D. Klarmann, G. Klein, P. Krabisch, T. Kühn, G. Luhofer, A. Richter, C. Sigge, W. Traeder, K.-H. Waldmann, J. Wallmann, C. Werckenthin
Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) e.V.

Die *in-vitro* Empfindlichkeitsprüfung („Resistenztest“) liefert wichtige Informationen in Hinblick auf die Auswahl der am besten geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffe zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten bei Tieren. In der bakteriologischen Routinediagnostik kommen jedoch unterschiedliche Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung und zur Bewertung der Ergebnisse zum Einsatz. Eine Standardisierung der Methodik mit dem Ziel einer einheitlichen, auf wissenschaftlichen Grundlagen basierenden *in-vitro* Empfindlichkeitsprüfung ist dringend erforderlich. Die DVG-Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ hat es sich daher unter anderem zur Aufgabe gemacht, durch die Bereitstellung valider Testmethoden die Grundlagen für eine aussagekräftige Empfindlichkeitsprüfung veterinärmedizinisch, zoonotisch und lebensmittelhygienisch relevanter bakterieller Infektionserreger zu schaffen.

Hinsichtlich des Testsystems hat sich die Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ für die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mittels Bouillon-Mikrodilutionsmethode entschieden und hierzu eine Arbeitsanweisung gemäß den Vorschriften des NCCLS Dokuments M31-A2 erarbeitet. Die bei dieser Methode zur Anwendung kommenden Mikrotiterplatten enthalten die zu testenden Wirkstoffe in 2-fachen Verdünnungsstufen und erlauben eine quantitative Aussage zur Empfindlichkeit der Bakterien. Da pro Mikrotiterplatte nur eine begrenzte Anzahl von Wirkstoffen in einer begrenzten Anzahl von Konzentrationsstufen getestet werden kann, stellt sich die Frage, welche Wirkstoffe in welchen Konzentrationsstufen für welche Tierart bzw. welches Krankheitsgeschehen getestet werden sollen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse in Hinblick auf eine therapeutische Anwendung der antimikrobiellen Wirkstoffe zu erlangen. Hierzu hat die Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ bislang zwei Layouts für die Indikationen „Mastitis des Rindes“ und „Infektionen bei Großtieren“ erarbeitet. Die Auswahl der zu testenden antimikrobiellen Wirkstoffe orientierte sich hierbei strikt an der Zulassung der Wirkstoffe zur Anwendung in der Veterinärmedizin und der Verfügbarkeit valider Grenzwerte (Breakpoints) für die Einstufung der getesteten Erreger als „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“. Durch die Aufnahme von Stellvertretersubstanzen wurde die Anzahl der zu testenden antimikrobiellen Wirkstoffe auf ein Minimum reduziert. Diese Layouts haben das Ziel, einen Großteil der praxisrelevanten Indikationen und Wirkstoffe zu erfassen, können aber nicht lückenlos alle zugelassenen Indikationen und Wirkstoffe abdecken. Vorschläge für ein Kleintierlayout befinden sich innerhalb der Arbeitsgruppe zur Zeit in der Endabstimmung.

In Abhängigkeit von der Zulassung neuer Wirkstoffe oder dem Erlöschen der Zulassung von Wirkstoffen werden die Layouts kontinuierlich aktualisiert. Mikrotiterplatten, die die von der Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ entwickelten Layouts enthalten, sind bereits in Kontingenten ab 100 Stück kommerziell verfügbar.

Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin und die Auswirkung von Antibiotika-Leitlinien

F.R. Ungemach

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Antibiotika sind derzeit noch unverzichtbar zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionserkrankungen bei Lebensmittel liefernden Tieren und zum Schutz des Verbrauchers durch Verhinderung Ernährungs-bedingter Krankheiten. Alle in der Veterinärmedizin eingesetzten antibakteriellen Wirkstoffe sind entweder die gleichen oder chemisch verwandte Wirkstoffe wie die in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika oder können Kreuzresistenzen verursachen. Erhebungen von Verbrauchszahlen für Antibiotika in der EU weisen auf eine etwa zehnfach höhere Anzahl von Behandlungstagen in der Humanmedizin im Vergleich zur Tiermedizin hin. Tetracycline waren die am häufigsten bei Tieren eingesetzten Antibiotika. Die Anwendungsbedingungen von Antibiotika bei landwirtschaftlichen Nutztieren, insbesondere in der Schweine- und Geflügelhaltung, begünstigen allerdings die Selektion bakterieller Resistenzen durch die orale Langzeitbehandlung größerer Tierzahlen bei gleichzeitiger Gefahr von Unterdosierungen.

Um den Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin und damit die Resistenzentwicklung zu minimieren wurden im Dezember 2000 für Tierärzte verbindliche Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln veröffentlicht. Diese Leitlinien beschreiben die nach dem Stand der veterinärmedizinischen Wissenschaft zu beachtenden Mindestanforderungen für jede Antibiotika-Anwendung bei Tieren. Die wichtigsten Elemente der Leitlinien sind der Einsatz von Antibiotika nur auf der Basis einer präzisen, in der Regel mikrobiologischen Diagnose, die Auswahl des am besten geeigneten Wirkstoffs (möglichst schmales Wirkungsspektrum, höchstmögliche Sicherheitsbreite, gute Gewebegängigkeit falls erforderlich), restriktiver Einsatz von so genannten Reservemitteln und Beachtung der Zulassungsbedingungen (keine Unterdosierung oder Verlängerung des Dosierungsintervalls). Jede Abweichung von den Empfehlungen der Leitlinien ist zu begründen und zu dokumentieren.

Erste Ergebnisse einer flächendeckenden Erfassung in Sachsen-Anhalt über den Antibiotikaverbrauch in Fütterungsarzneimitteln für Schweine nach Einführung der Antibiotika-Leitlinien zeigen, dass sich das Ordnungsverhalten der Tierärzte zwischen Oktober 2000 und März 2002 deutlich veränderte. Die als Fütterungsarzneimittel verordnete Menge an Antibiotika nahm kontinuierlich von 4255 kg im dritten Quartal 2000 (vor Einführung der Leitlinien) auf 1145 kg im ersten Quartal 2002 ab, wodurch sich die Anzahl der Behandlungstage pro Tier in den jeweiligen Quartalen von 31,6 auf 13,6 Tage verringerte. Gleichzeitig nahm der Anteil von Chlortetracyclin von anfänglich 76% aller eingesetzten Antibiotika auf 14,7% im letzten untersuchten Quartal ab. Obwohl keine Daten zum Antibiotikaeinsatz über andere orale Verabreichungsformen oder als Injektionspräparate vorliegen, zeigen diese Ergebnisse, dass die Leitlinien zum sorgfältigen Umgang mit Antibiotika von Tierärzten als ein wichtiges Instrument zur Verringerung des Antibiotikaeinsatzes und damit zur Reduktion der Resistenzentwicklung angenommen zu werden scheinen.

Resistenzsituation pathogener bakterieller Erreger bei Nutztieren in Deutschland

J. Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin

Dem Problem der Resistenzentwicklung und -ausbreitung in Bakterienpopulationen kann nachhaltig vor allem durch präventive Maßnahmen entgegengewirkt werden. Hierzu bedarf es objektiver Daten, deren Erarbeitung auf der Basis wissenschaftlicher Grundsätze erfolgt. Entsprechende Daten zur Resistenzprävalenz bei Bakterien sind nur durch repräsentative, wissenschaftlich fundierte Querschnittsuntersuchungen zu erheben, wie sie das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) seit 2001 bei erkrankten Lebensmittel liefernden Tieren durchführt. Durch diese Daten lässt sich das Ausmaß der Resistenz bei Bakterienspezies vom Tier verlässlich definieren und eine Bewertung des tiermedizinischen antibiotischen Risikos in bezug auf den Humanbereich vornehmen. Zudem stehen dem Tierarzt für die "empirische Therapie" wertvolle Entscheidungshilfen zur Verfügung.

In der Studie 2002/2003 des deutschlandweiten Resistenzmonitorings, an dem 29 Labore teilnahmen, wurden 1849 Bakterienstämme vom Rind [Mastitis: *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; Respiratorische Erkrankungen: *Pasteurella (P.) multocida*, *Mannheimia (M.) haemolytica*] und Schwein [Respiratorische Erkrankungen: *P. multocida*, *Bordetella (B.) bronchiseptica*] auf ihr Empfindlichkeitsverhalten (MHK, minimale Hemmkonzentration) mit der Methode der Bouillon-Mikrodilution gegenüber zumindest 17 Antibiotika geprüft.

Die Ergebnisse dokumentieren ein etwa gleich hohes Resistenzniveau, wie es auch die Untersuchungen aus 2001 des BVL zeigten und weisen damit z. T. erheblich niedrigere Resistenzraten auf als sie bisher für Deutschland veröffentlicht wurden. Der Hauptanteil der festgestellten Resistenzquoten wurde mit weniger als 10 % ermittelt. Resistenzprozentsätze von mehr als 20 % beschränken sich auf Ausnahmen und betreffen primär den Wirkstoff Tetracyclin und "ältere" β -Laktam-Antibiotika (Ampicillin, Benzylpenicillin). Bei *P. multocida*-Stämmen vom Schwein ist gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol in ca. 30 % und bei *B. bronchiseptica* gegenüber Tilmicosin in etwa 25 % der Fälle mit Resistenzen zu rechnen. Für Enrofloxacin (Fluorchinolon) wurden Resistenzen in seltenen Einzelfällen registriert. Die nachgewiesenen MHK zeigten Werte, die fast ausnahmslos im Bereich von weniger als 2 mg/L detektiert wurden.

Entsprechend der ermittelten Ergebnisse lässt sich ein höheres Resistenzniveau für Regionen mit überwiegend großen Tierhaltungen im Vergleich zu Regionen mit primär kleineren Betriebsstrukturen nicht ableiten. Die epidemiologischen Auswertungen zeigten, dass in Großbetrieben häufiger Cephalosporine eingesetzt werden als dieses in kleineren Tierhaltungen der Fall zu sein scheint, in denen stattdessen "ältere" β -Laktam-Antibiotika angewandt werden.

Ausbreitung von resistenten Bakterien und von Resistenzgenen zwischen Mensch und Tier

W. Witte, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode

Antibiotikaresistenz entwickelt sich vornehmlich in Bereichen eines hohen Selektionsdrucks (z. B. Krankenhäuser, große Bestände an Masttieren), von dort aus erfolgt die weitere Ausbreitung klonal (durch Verbreitung der resistenten Erreger) sowie durch Übertragung von Resistenzgenen zwischen Bakterien der Mikroflora von Tieren, einschließlich des Menschen, sowie der Umwelt. Klonale Ausbreitung ist wahrscheinlich für Erreger von Zoonosen, die ihre Resistenz durch Antibiotikabehandlung von Tieren erwarben. Dies ist seit längerem belegt für die Fluorchinolonresistenz bei *Salmonella enterica* (Serovar *typhimurium* und *enteritidis*). In Deutschland ist bei den weit verbreiteten Stämmen *S. typhimurium* DT104 und *S. enteritidis* PT4 ein Anstieg der MHK für Ciprofloxacin bis zu 0,5 mg/l bei etwa 6 % dieser Isolate (insgesamt %) zu verzeichnen. Hochresistente Isolate (MHK \geq 4 mg/l) wurden bisher nicht beobachtet. Für Fluorchinolon-resistente Mutanten von *S. typhimurium* DT104 wurde nachgewiesen, dass diese Resistenzentwicklung unabhängig voneinander und mehrfach stattfindet (unterschiedliche Basenpaaraustausche in *gyrA*). Bei *Campylobacter* spp. reicht eine Mutation in *gyrA* aus, um eine MHK im resistenten Bereich zu entwickeln. Durch den Einsatz Sequenz basierter Typisierungsmethoden (*fla*-gen, MLST) konnte jetzt gezeigt werden, dass gleiche Fluorchinolon-resistente Stämme sowohl bei Mastgeflügel als auch bei Infektionen des Menschen auftreten. Die Ergebnisse dieser Typisierung weisen darüber hinaus auch auf weitere andere Quellen hin. In Australien, wo Fluorchinolone nicht für die Behandlung von Masttieren zugelassen sind, wurden bisher keine Infektionen mit Ciprofloxacin-resistenten *C. jejuni* beim Menschen nachgewiesen. In den USA wurde der Verzehr von Schlachtgeflügel als einer unter mehreren Risikofaktoren für Infektionen mit Ciprofloxacin-resistenten *C. jejuni* ermittelt.

Der Transfer von Resistenzgenen aus der Mikroflora von Masttieren auf die Mikroflora des Menschen wurde durch eingehende Untersuchungen im

Zusammenhang mit dem Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern in der Tiermast nachgewiesen und führte zumindest in Staaten der EU zu den bekannten Konsequenzen. Aber auch der umgekehrte Weg ist möglich. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Enterobacteriaceae* mit extended spectrum β -Laktamasen (ESBL) haben sich zuerst in Krankenhäusern entwickelt und werden dort infolge von Hygienemängeln und antibiotischem Selektionsdruck verbreitet. Darüber hinaus gab es in den letzten Jahren Auftreten und Verbreitung von community MRSA (cMRSA) mit besonderer Invasivität (*lukS-lukF*, Panton-Valentin-Leukozidin). Seit Ende der 1990er Jahre gibt es Berichte über MRSA bei Haustieren vor allem bei Pferden. Die in Deutschland bisher bei Infektionen bei Reitpferden aufgetretenen MRSA zeigen den MLST-Typ 254, der seit langem schon beim Menschen bekannt ist, besitzen aber ein offenbar anderes SCC*mec*-Element, das aber bei *S. epidermidis* aus Krankenhäusern vorkommt. Bisher wurden glücklicherweise noch keine cMRSA von Haustieren bekannt.

Die „mobilisierte“ *ampC* β -Laktamase CMY-2 (auf Integron der Klasse I) wurde zunächst (1989) bei *K. pneumoniae* aus Infektionen beim Mensch in Korea beschrieben, erst mehrere Jahre später erfolgten Nachweise bei *Enterobacteriaceae* und *S. typhimurium* von Masttieren vor allem in Nordamerika. Inzwischen wurde die Ausbreitung des gleichen *bla* CMY-2 tragenden Plasmids zwischen *Enterobacteriaceae* (einschließlich *S. enterica*) im Krankenhausmilieu in Asien bekannt. Es ist wahrscheinlich (Nachweis in Einzelfällen), dass diese Resistenz auch aus der Tiermast auf den Menschen „zurückkommen“ kann. In Deutschland wurden bisher noch keine *S. enterica* –Isolate vom Menschen mit Resistenz gegen Cephalosporinen der Gr. III und IV nachgewiesen.

Auch die neueren Daten zu Auftreten und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen belegen, dass mikroökologische Systeme bei unterschiedlichen Säugetieren miteinander kommunizieren. Hier ist auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Überwachung der Resistenzentwicklung, der Analyse der ihr zugrunde liegenden Mechanismen und Abstimmung von Strategien für den rationalen Antibiotikaeinsatz hinzuweisen, die sich auf nationaler Ebene und im Zusammengehen der Staaten der EU bereits als wirksam erwiesen hat.