

Forschungsvorhaben

Bayernweite Dokumentation von Antibiotikaresistenzen (BAVMAP)

FKZ: UGV04040802067

LGL-Projektnummer: 04-26

Abschlussbericht

*Zusammenfassung*

Ein Gemeinschaftsprojekt des  
Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
und des  
Lehrstuhls für Tierhygiene der Technischen Universität München

## Leitung des Forschungsprojektes

### Gesamtprojekt:

Dr. P. Preikschat, Sachgebiet Forschungscoordination, Zentralstelle Risikoanalyse,  
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

Dr. C. Hölzel, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Bauer, Lehrstuhl für Tierhygiene, Technische  
Universität München (TUM)

### Zentralmodul und Modul Humanmedizin

Dr. C. Hölzel, Lehrstuhl für Tierhygiene, TUM

### Modul Veterinärmedizin

Dr. S. Hörmansdorfer, Analyse- und Diagnostikzentrum Süd, LGL

Dr. G. Mölle, Analyse- und Diagnostikzentrum Nord, LGL

### Modul Lebensmittel

Dr. P. Kämpf, Analyse- und Diagnostikzentrum Süd, LGL

I. Bauer-Unkauf, Analyse- und Diagnostikzentrum Nord, LGL

### Beteiligte Institute und Personen

Prof. Dr. J. Bauer, Dr. C. Hölzel, Dr. E. Schmied, Lehrstuhl für Tierhygiene,  
Technische Universität München, Freising-Weihenstephan, Weihenstephaner Berg 3  
85354 Freising

Dr. J. Balsliemke, Dr. H. Bauer, I. Bauer-Unkauf, Dr. G. Mölle, Dr. P. Preikschat, Dr.  
U. Pudich, Dr. H. Schreiner,

LGL, Dienstsitz Erlangen, Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Dr. H. Beck, Prof. Dr. C. Höller, Dr. S. Hörmansdorfer, Dr. P. Kämpf, Dr. W. Kleih,  
LGL, Dienststelle Oberschleißheim, Veterinärstraße 2, 85764 Oberschleißheim

<b>A</b>	<b>Resistenzsituation: Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
1.	<i>Staphylococcus</i> spp.	4
2.	<i>Escherichia coli</i> und Coliforme Keime	8
3.	Zoonoseerreger: <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i>	11
4.	Umwelt- und Nosokomialkeime: <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacillus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
<b>B</b>	<b>Wirkstoffübergreifende Tendenzen</b>	<b>23</b>
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	24
2.	<i>Escherichia coli</i>	24
3.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25
4.	<i>Salmonella</i> Typhimurium	26
5.	<i>Campylobacter jejuni</i>	28
6.	<i>Enterococcus faecalis</i>	28
7.	<i>Enterococcus faecium</i>	29
8.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30
<b>C</b>	<b>Speziesübergreifende Tendenzen</b>	<b>32</b>
1.	Doxycyclin	32
2.	Amoxicillin + Clavulansäure	33
3.	Ciprofloxacin	34
4.	Gentamicin /Gentamicin High Level	34
5.	Zusammenfassung Spezies-übergreifender Tendenzen	35
<b>D</b>	<b>Synthese: Spezies- und wirkstoffübergreifende Darstellung</b>	<b>36</b>
<b>E</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>F</b>	<b>Anhang</b>	<b>38</b>

## A Resistenzsituation in Bayern: Zusammenfassung

### 1. *Staphylococcus* spp.

In die Untersuchungen zu *S. aureus* gingen 924 Isolate vom Menschen, 583 vom Tier und 80 Stämme aus Lebensmitteln ein. Die Isolate des Menschen verteilten sich auf die Bereiche „Kliniken der Maximalversorgung“ (n = 281), „Kliniken regionaler Versorgungsstufen (n = 371) und „niedergelassene Ärzte“ (n = 272). Den wesentlichen Teil der Veterinärisolate stellten Stämme aus Mastitis des Rindes (n = 393) sowie Stämme anderweitige erkrankter Rinder (n = 53) und Schweine (n = 100). Isolate aus Lebensmitteln waren im Wesentlichen den Bereichen Milch(-produkte; n = 32) und Fleisch(-produkte, n = 42) zuzuordnen, wobei die Fleischprodukte abgesehen von 4 Stämmen durchweg Geflügelfleisch repräsentierten.

Humane *S. aureus*-Isolate aus Kliniken waren durchgehend zu höheren Prozentsätzen resistent als Stämme ambulanter Herkunft. Dies war besonders deutlich für die Fluorquinolone mit Resistenzraten um 30 % in regionalen Kliniken vs. rund 10 % in der Ambulanz; derselbe Trend zeigte sich auch für die meisten weiteren Wirkstoffgruppen signifikant, mit Ausnahme der Penicillinresistenz – insgesamt mit Resistenzraten bis zu 77 % die häufigste Resistenz bei *S. aureus* – für die kaum Unterschiede zwischen Humanstämmen unterschiedlicher Herkunft zu beobachten waren, und der Resistenz gegen Reserveantibiotika: Gegen Reservewirkstoffe waren auch an Kliniken – wenn überhaupt – nur marginale Resistenzraten zu finden; auch Resistenz gegen Doxycyclin und gegen den veterinärmedizinischen Wirkstoff Florfenicol trat unabhängig von der Herkunft der Humanstämmen nicht oder nahezu nicht auf.

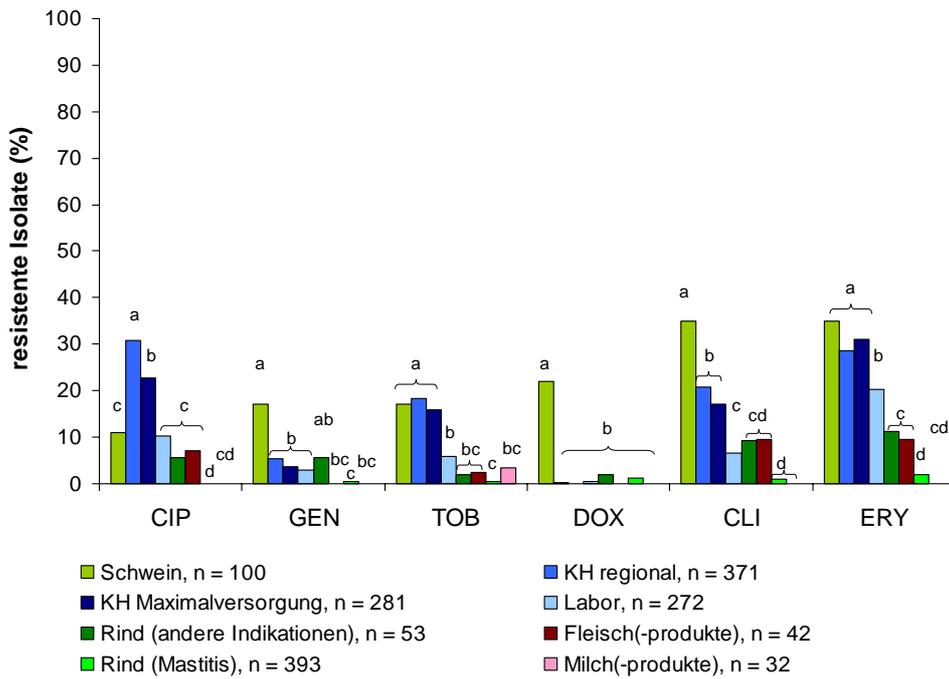
Bezüglich der Untersuchungsmaterialien zeigten sich für die Humanstämmen Krankenhaus-Isolate aus oberen Atemwegen signifikant häufiger resistent als Stämme aus unteren Atemwegen, aber auch als Stämme von Haut und Wunde. Tendenziell, jedoch unterhalb der Signifikanzgrenze, war ein gleich gerichteter Unterschied auch bei ambulanten Stämmen zu finden.

Veterinärstämmen vom Rind waren deutlich seltener resistent als Stämme vom Schwein: Maximal wurden hier Resistenzraten bis 19 % (Penicillin) erreicht, im Gegensatz zu Resistenzraten bis 70 % (ebenfalls Penicillin) beim Schwein. Deutlich waren die Unterschiede unter anderem auch beim Doxycyclin (2 vs. 22 %). Resistenz bei Mastitisisolaten vom Rind war bei einigen Wirkstoffen – z. B. Fluorquinolone,

Aminoglykoside – signifikant schwächer ausgeprägt als die entsprechende Resistenz von Rinderstämmen aus anderen Indikationen.

Unter den Nahrungsmittelisolaten erwiesen sich Stämme aus Fleisch häufiger resistent als Isolate aus Milch(-produkten); so waren Stämme aus Milch(-produkten) lediglich in 34 % der Fälle Penicillin-resistent, Stämme aus Fleisch(-produkten) hingegen in 50 %. Diese Unterschiede waren jedoch – auch aufgrund der verhältnismäßig geringen Probenzahl im Lebensmittelbereich – nicht signifikant.

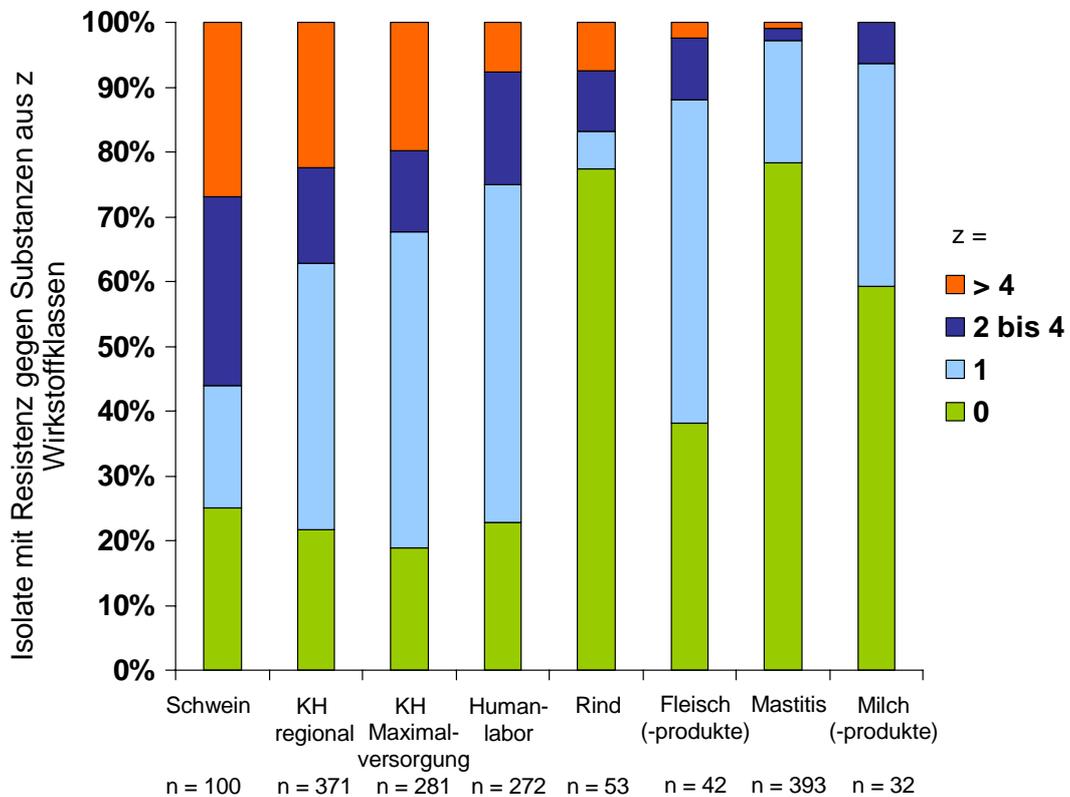
Im Vergleich der Isolate unterschiedlicher Module zeigten Isolate des Schweines in einigen Fällen zu menschlichen Klinikisolaten vergleichbare Resistenzraten, z. B. für Tobramycin mit 17 vs. 18 % und Erythromycin mit 35 vs. 30 %. Teils lagen die Resistenzraten der Schweineisolate auch signifikant höher als die der humanklinischen Stämme, so bei Clindamycin mit 35 vs. 19 % oder Doxycyclin mit 22 vs. 0,1 %. In anderen Fällen wiederum waren Schweinestämme signifikant empfindlicher als humanklinische Stämme; dies galt für die Fluorquinolone, z. B. Ciprofloxacin mit Resistenzraten von 11 vs. 27 %. Rinderisolate bewegten sich häufig im Bereich der ambulanten Humanisolate. Mastitisisolate und Milchprodukte zeigten einheitlich die niedrigsten Resistenzraten. Dies schlug sich auch im Mehrfachresistenzverhalten der Stämme nieder: Stämme vom Schwein waren mit 27 % häufiger resistent gegen Substanzen aus mehr als vier unterschiedlichen Wirkstoffklassen als Klinikisolate (etwa 20 %), diese häufiger als ambulante Humanisolate sowie Stämme vom Rind (jeweils etwa 8 %) und letztere häufiger als Stämme aus Fleisch (2 %) und Mastitis (1 %); im Milchprodukt waren keine mehrfachresistenten Stämme dieser Kategorie zu finden. Mehrfachresistenz war eng gekoppelt mit dem Auftreten von Oxacillinresistenz (MRSA-verdächtige Stämme). Solche Stämme traten auf beim stationär wie ambulant behandelten Menschen (Krankenhaus der Maximalversorgung: 20 %; regionales Krankenhaus: 25 %; Ambulanz: 8 %) sowie bei Schwein (20 %) und Rind: MRSA-Stämme vom Rind stellten 2 % der Isolate aus Mastitiden, und 4 % der Stämme aus anderen Indikationen. Die MRSA-Stämme vom Tier wurden in genotypischen Untersuchungen als *mecA*-positiv bestätigt. Im Lebensmittel traten keine MRSA-verdächtigen Stämme auf.



**Abbildung 1: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *S. aureus* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Wirkstoffen**

a, b: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant voneinander verschieden; ab: weder von a noch von b zu unterscheiden

Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement B



**Abbildung 2: Mehrfachresistenz von *S. aureus* bei Mensch, Tier und Lebensmittel**

Die Ergebnisse zu den koagulasen negativen Staphylokokken bestätigen weitgehend die beobachteten Trends in den Modulen: So sind z. B. *S. epidermidis*-, *S. haemolyticus*- und *S. hominis*-Stämme aus Kliniken signifikant häufiger resistent als die entsprechenden Stämme ambulanter Herkunft. Abweichend von *S. aureus*, der im Trend höhere Resistenzraten in regionalen Kliniken verglichen zu Kliniken der Maximalversorgung zeigt, sind bei den eben erwähnten Spezies durchweg – z. T. signifikant – höhere Resistenzraten in maximalversorgenden Kliniken, verglichen zu regionalen Häusern, zu finden.

Das Vorkommen Oxacillin-resistenter Stämme unter den koagulasen negativen Staphylokokken ist häufig höher als bei *S. aureus*: einem MRS-Vorkommen von 18 % unter humanklinischen *S. aureus*-Stämmen steht ein solches von über 50 % bei *S. epidermidis* und *S. haemolyticus* gegenüber; auch unter *S. hominis* findet sich mit 37 % ein beträchtliches MRS-Vorkommen, während Oxacillin-resistente *S. capitis* mit 20 % in einem zu *S. aureus* gut vergleichbaren Bereich liegen. Gekoppelt daran sind auch die einzelnen Resistenzraten koagulasen negativer Stämme gegenüber anderen Wirkstoffen zum Teil beträchtlich: So sind 61 % der humanklinischen *S. epidermidis*-Stämme resistent gegen Ciprofloxacin, jedoch nur 27 % der entsprechenden *S. aureus*-Stämme.

Unter den vom Tier isolierten Staphylokokken ungleich *S. aureus* ist das höchste Vorkommen Oxacillin-resistenter Stämme mit 27 % unter *S. haemolyticus*-Stämmen zu beobachten, das geringste mit 0 % unter *S. hyicus*-Isolaten.

Epidemiologische Anzeichen weisen daraufhin, dass es sich bei den antibiotikaresistenten Stämmen von Mensch und Tier eher um parallele Reaktionen auf Selektionsereignisse (Antibiotikaeinsatz) in den einzelnen Bereichen handelt als um ein Resultat direkten Erregeraustausches: So unterscheiden sich die Resistenzprofile der Stämme von Mensch und Tier grundlegend, auch gehen die MRS-Phänotypen jeweils mit unterschiedlichen Coresistenzen einher. Abschließend kann dies jedoch nur mit Hilfe molekularbiologischer Untersuchungen geklärt werden.

Insgesamt betrachtet stellt sich die Resistenzsituation im Krankenhaus und beim Nutztier – insbesondere dem Schwein –, aber auch bei ambulant behandelten menschlichen Patienten nicht unbedenklich dar; dies gilt gerade auch unter Berücksichtigung der vergleichsweise hohen MRS-Raten in einzelnen Bereichen. Hingegen scheint ein Übergang resistenter Stämme ins Lebensmittel für die Lebensmittelgruppen Milch(-produkte) und Geflügelfleisch nur in geringem Ausmaß gegeben; MRS-Stämme treten hier nicht auf.

## 2. *Escherichia coli* und Coliforme Keime

Für die Spezies *E. coli* liegen Ergebnisse zu 841 Humanstämmen, 182 Lebensmittelisolaten und 2051 Veterinärstämmen vor. Stämme aus maximalversorgenden Krankenhäusern (n = 268) und niedergelassenen Laboren (n = 231) wurden in etwas geringerer Zahl eingesandt als Stämme aus regionalen Krankenhäusern (n = 335). Lebensmittelstämme waren zum größten Teil aus Milch(-produkten) (n = 74) und Fleisch(-produkten) (n = 87) isoliert worden. Den größten Anteil der Tierstämme stellen Isolate vom Rind (Mastitis: n = 402; andere Indikationen: n = 796); gefolgt vom Schwein (n = 467). Kleiner Wiederkäuer (n = 121), Pferd (n = 92), Geflügel (n = 92) und Hund/Katze (n = 60) ergänzten das Untersuchungsgut.

Die Anteile resistenter Keime sind teils beträchtlich, insbesondere bei Rind und Schwein, sowie bei Fleisch(-produkten) und in Krankenhäusern. Für *E. coli*-Isolate vom Tier werden Spitzenwerte von mehr als 60 % resistenten Keimen (Rind: Ampicillin; Schwein: Doxycyclin) dokumentiert; bis zu 40 % der *E. coli* von stationär behandelten Menschen, aber auch aus Fleischprodukten, waren resistent gegen Ampicillin. Lediglich 20 % der *E. coli*-Stämme von Schwein und Rind zeigten keine Resistenz gegen die hier untersuchten Substanzen; auch *E. coli* aus Fleisch(-produkten) und Krankenhäusern waren zu weniger als 50 % durchgehend sensibel. Rinderstämme fallen durch einen hohen Anteil (23 %) hoch-mehrfach-resistenter Isolate auf, während in allen anderen Modulen weniger als 10 % der Isolate hoch-mehrfach-resistent waren. Eine Assoziation der Resistenzeigenschaften von bovinen *E. coli*-Stämmen mit Virulenzfaktoren wird vermutet. Ausschließlich in Milchprodukten und beim Geflügel traten keinerlei hoch-mehrfach-resistente *E. coli*-Stämme auf. Generell erreichten Stämme von Milch(-produkten), Mastitiden, und kleinen Wiederkäuern nur selten Resistenzwerte bis 20 %; 80 % dieser Stämme waren pan-sensibel. (Zucht/Lege-)Geflügel, Pferd, Kleintiere und ambulant behandelte Menschen lagen im Mittelfeld.

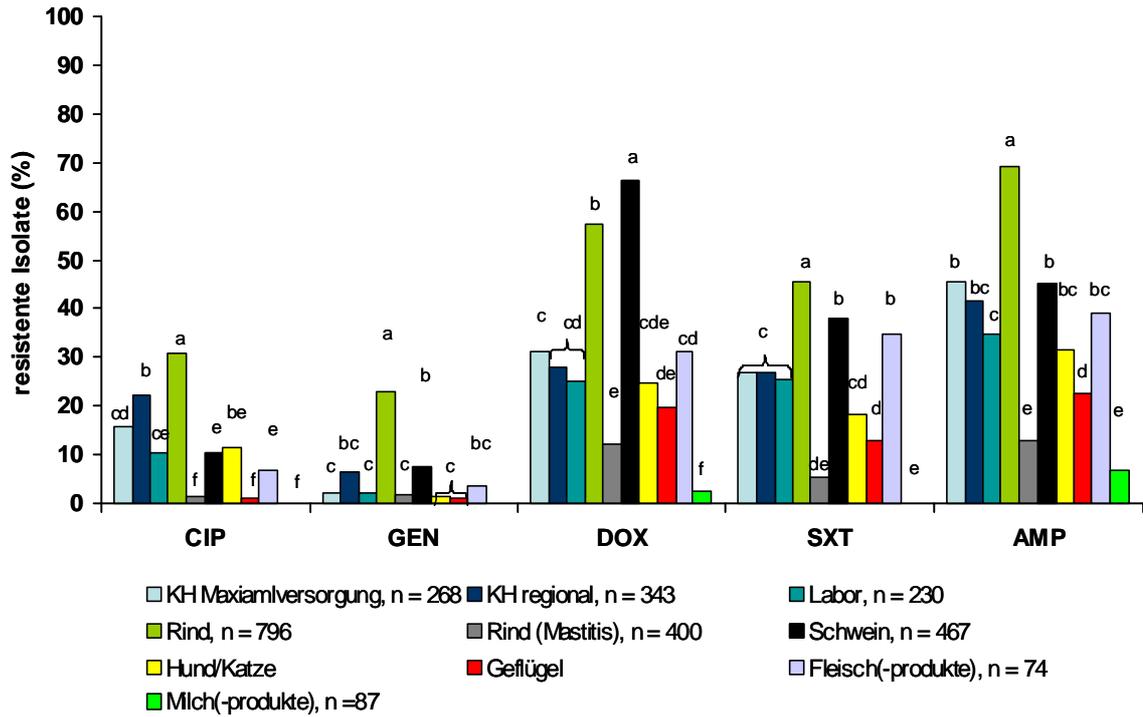


Abbildung 3: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *E. coli* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika

a, b, c, d, e, f: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

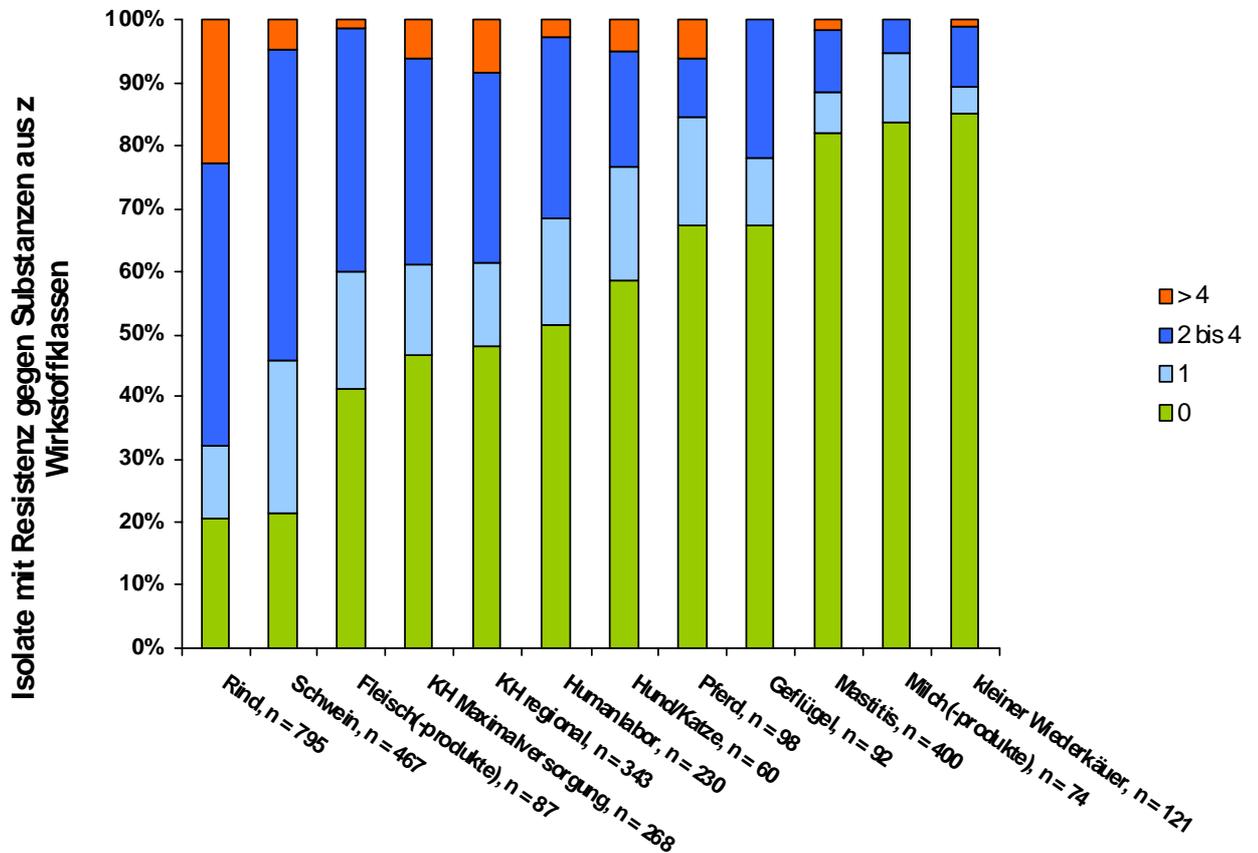


Abbildung 4: Mehrfachresistenz von *E. coli* bei Mensch, Tier und Lebensmittel

Ähnlich stellt sich die Situation bei **Coliformen Keimen** dar. Der einzig markante Unterschied zu *E. coli* bestand in der Tatsache, dass Rinderstämme in ihrer Resistenzprägung klar hinter Schweinestämme – und zumeist auch hinter Humanisolate – zurückfielen. Im Vergleich zu bundesweit erhobenen Daten stellt sich die Resistenzsituation in Krankenhäusern der Maximalversorgung genauso wie beim Tier etwas günstiger dar. Die Unterschiede sind teils signifikant, betragen jedoch stets nur wenige Prozentpunkte.

Material-bedingte Unterschiede der Resistenzhäufigkeit unter *E. coli* waren in besonders starkem Maße beim Rind zu finden, eine Tierart, bei der die Resistenzraten der Isolate aus inneren Organen teils um das Zehnfache höher lagen als bei Mastitis-Isolaten. Beim Schwein fallen Isolate aus Geschlechtsorganen durch signifikant größere Empfindlichkeit auf. Im Humanbereich sind die Unterschiede zwischen den Materialarten überwiegend tendentieller Natur, gehen jedoch ebenfalls in Richtung niedriger Resistenzraten in Geschlechtsorganen. Ein signifikanter Unterschied ist lediglich im ambulanten Bereich zu finden: dort waren Fluorquinolone gegen Stämme aus Urin und Harnwegen sowie Geschlechtsorganen deutlich wirksamer als bei Stämmen von Haut und Wunde.

Regionale Unterschiede sind teils beträchtlich. Schwaben, meist gefolgt von Oberbayern, wies die höchsten Anteile resistenter *E. coli* auf, Unterfranken überwiegend die niedrigsten.

Die Wirksamkeit von Reserveantibiotika war generell gut. Auch zur Behandlung hochmehrfachresistenter Keime lassen die *in-vitro*-Ergebnisse eine Reihe therapeutischer Optionen erhoffen. Neben mehreren Reserveantibiotika waren in der Regel auch einzelne häufig eingesetzte Wirkstoffe wirksam. Trotz der restriktiven Zulassung antibiotischer Substanzen für Lebensmittel-liefernde Tiere ergab sich in keinem der vorliegenden Fälle ein Therapienotstand beim Nutztier.

Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Enzyme (ESBL) waren phänotypisch bei *E. coli* von Mensch und – auch: Lebensmittel-lieferndem – Tier, nicht aber aus Lebensmitteln nachweisbar. Allerdings gab es auch im Lebensmittel – sowohl innerhalb der Spezies *E. coli*, als auch unter den Coliformen Keimen – Stämme, die eine Betalaktamase vom AmpC-Typ überexprimierten (AmpC<sup>d</sup>) und sich somit einer Behandlung durch Betalaktame entziehen. Ganz überwiegend handelte es sich dabei um Stämme aus prozessierten Lebensmitteln, die zum Rohverzehr vorgesehen sind. Bei zwei Lebensmittel-Stämmen der Spezies *Serratia fonticola* besteht der phänotypische

Verdacht auf ESBL-Produktion. Unter Coliformen Keimen – insbesondere im Humanbereich – waren Phänotypen überexprimierter AmpC-Enzyme häufig vertreten: Rund 60 % der humanen *Enterobacter aerogenes* zeigten entsprechende Resistenzmuster.

Resistenz gegen Nicht-Beta-Laktame findet sich signifikant häufiger unter *E. coli*-Stämmen vom ESBL- und AmpC<sup>d</sup>-Typ; 50 % dieser Stämme sind – nach Ausschluss aller Beta-Laktame – mehrfach-resistent.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich eine antibiotische Standard-Behandlung von *E. coli* und Coliformen Keimen ohne Antibiogramm bei Mensch und Tier angesichts der teils immensen Resistenzraten verbietet. Hohe Resistenzraten gegen häufig eingesetzte, veterinärmedizinisch zugelassene Antibiotika und gute Empfindlichkeit gegen Reserveantibiotika belegen den Wert einer restriktiven Antibiotikazulassung beim Nutztier. Fleisch(-produkte) sind in teils erheblichem Maß mit antibiotikaresistenten Keimen kontaminiert. Eine epidemiologische Zuordnung dieser Kontamination zu Mensch oder Tier ist anhand der Resistenzprofile nicht möglich, da für die Spezies *E. coli* generell eine große Übereinstimmung zwischen menschlichen und tierischen Resistenzprofilen zu beobachten ist. Ob diese Übereinstimmung auf eine Parallel-Selektion durch ähnlichen Antibiotikaeinsatz zurückzuführen ist oder auf Übertragung beruht, kann allenfalls durch weitergehende molekularbiologische Untersuchungen beantwortet werden.

### **3. Zoonoseerreger: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Listeria monocytogenes***

Im Teilbericht Zoonoseerreger der Studie „Bayernweite Dokumentation von Antibiotikaresistenzen“ wurden Resistenzraten der wichtigsten bakteriellen Zoonoseerreger dargestellt. Untersucht wurden Isolate der Keimgattungen *Salmonella* (*S.*), *Campylobacter* (*C.*) und *Listeria* (*L.*), die vom Menschen, vom Tier und aus Lebensmitteln stammten.

Die insgesamt getesteten 922 *Salmonella*-Isolate teilten sich auf in 609 Stämme vom Menschen, 149 Stämme vom Tier und 173 Isolate aus Lebensmitteln. Die humanen *Salmonellen* wurden überwiegend aus ambulanten Laboren eingesandt (n = 409), aus Krankenhäusern der Maximalversorgung waren es 113 Stämme und aus Regionalkrankenhäusern 87 Stämme. In 60 - 75 % der Fälle handelte es sich dabei um *S. Enteritidis*; mit entsprechend seltenerem Auftreten von *S. Typhimurium*. Die in

Lebensmitteln gefundenen Salmonellen stammten meistens aus Fleisch (n = 141), wobei hier wiederum am häufigsten Geflügelfleisch (n = 77) und Wildfleisch (n = 26) positiv getestet wurden. In gut der Hälfte der Fälle handelte es sich dabei um *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* kam zu etwa einem Viertel vor. Allerdings überwog *S. Enteritidis* in sonstigen Lebensmitteln (verarbeitete Lebensmittel ohne Fleisch). Die Salmonellen vom Tier stammten zu etwa gleichen Teilen vom Schwein (n = 46) und vom Rind (n = 42), in geringerer Zahl auch von Geflügel (n = 28). Besonders bei Stämmen vom Schwein überwog *S. Typhimurium*, unter Rinder- und Geflügelstämmen fand sich ein fast ausgeglichenes Verhältnis zwischen *S. Typhimurium* und *S. Enteritidis*.

Insgesamt zeichneten sich humane ***S. Typhimurium*** durch erhebliche Antibiotikaresistenz aus. Diese konnte bis zu 80 % betragen, wie für Doxycyclin zu beobachten war (Abbildung 5). In der Regel lagen die Resistenzraten bei *S. Typhimurium* aus Krankenhäusern höher als bei Stämmen ambulanter Herkunft. Volle Sensibilität war in Krankenhausstämmen nur noch zu unter 20 % erhalten, bei gleichzeitiger Hochmehrfachresistenz von 10 %.

Unter den Lebensmittel – Isolaten erwiesen sich Stämme aus Säugerfleisch deutlich häufiger resistent, mit bis zu 70 % resistenten Isolaten, als Geflügelfleisch mit maximal 10 % resistenten *S. Typhimurium*.

Beim Tier wiesen Rind und Schwein eine ähnliche Prävalenz resistenter Stämme auf, die bei Penicillinen z.T. bis zu 90 % betrug. *S. Typhimurium* von Vögeln und Geflügel zeigten nur geringe unter 10 % liegende Resistenzraten.

Im Modulvergleich war zu beobachten, dass *S. Typhimurium* vom Schwein häufiger als Stämme aus allen anderen Teilmodulen resistent sind. Die Resistenzraten von Stämmen vom Menschen, aus Lebensmitteln und vom Tier lagen alle in der gleichen Größenordnung (je nach Wirkstoff 50-80 %) recht hoch, mit Ausnahme von Stämmen aus Vögeln / Geflügel und Geflügelfleisch, die wesentlich niedriger lagen (<5 – 15 %; Abbildung 5).

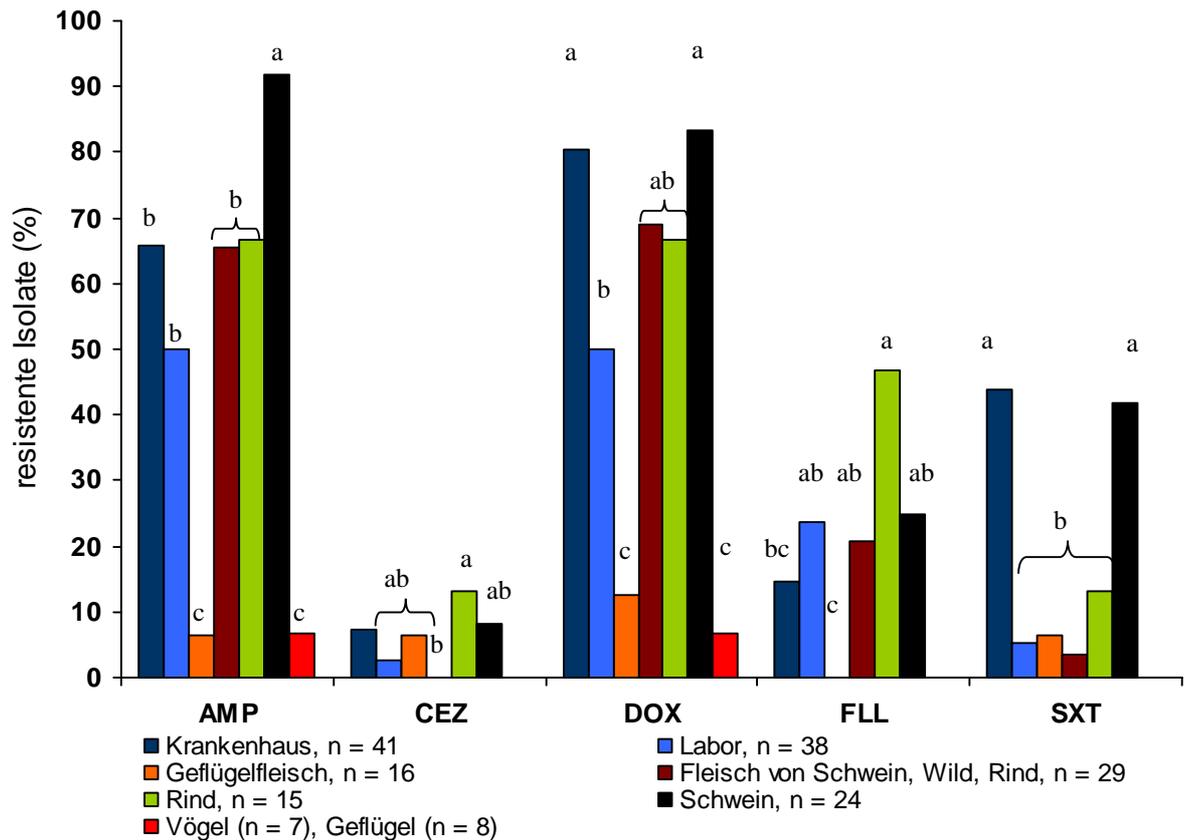


Abbildung 5: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *Salmonella Typhimurium* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika

Die Resistenzsituation bei *S. Enteritidis* kann als gut empfindlich beschrieben werden. Obwohl sich die meisten Stämme aus allen drei Modulen nur vereinzelt resistent zeigten, traten im Humanbereich auch hochmehrfachresistente *S. Enteritidis* auf, die gegen bis zu 6 Wirkstoffgruppen unempfindlich waren.

Weitere Salmonellen der Gruppe B zeigten Resistenzraten, die etwas unter denen für *S. Typhimurium* lagen. Auch weitere Stämme aus Serogruppe C waren seltener mit Unempfindlichkeit belastet. Allerdings waren *S. Infantis* aus Lebensmitteln bis zu 30 % resistent gegenüber Penicillinen. Salmonellen aus Serogruppe D waren umfassend sensibel gegen die untersuchten Wirkstoffe.

Die Ergebnisse dieser Studie spiegeln im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung der Serovare *S. Typhimurium* und *S. Enteritidis* und ihres Resistenzverhaltens in einem gewissen Rahmen die bundesdeutschen und europäischen Verhältnisse wider. Auf Grund hoher Resistenzraten in Stämmen vom Tier und aus Lebensmitteln scheint eine Gefährdung durch multiresistente Salmonellen als Verursacher schwer therapierbarer Salmonellosen bei Mensch und Tier von *S. Typhimurium* auszugehen.

Von den 585 auf ihre Resistenz getesteten *Campylobacter*-Isolaten stammten 271 Stämme vom Menschen, 226 Stämme aus Lebensmitteln und 88 Stämme vom Tier.

Unter den humanen *Campylobacter* spp. fanden sich in überwiegender Mehrzahl *C. jejuni* (n = 203), die speziell im Laborbereich auftraten (n = 145). Humane *C. coli* wurden deutlich seltener (n = 25) gefunden und zahlenmäßig noch von weiteren *Campylobacter* spp. (n = 43) übertroffen. Aus Lebensmitteln (spez. Geflügelfleisch) wurden vermehrt *C. jejuni* (n = 143) isoliert, der Anteil von *C. coli* im Geflügelfleisch lag um die Hälfte darunter (n = 76). Die Speziesaufteilung beim Tier zeigte schwerpunktmäßig *C. jejuni* bei Rind (n = 23) und Geflügel (n = 21), beim Schwein fanden sich davon nur 3 Isolate. Dieses Verhältnis kehrte sich für *C. coli* (n = 31) um: hier fand sich beim Schwein der größte Teil mit 25 Stämmen, bei Rind (n = 4) und Geflügel (n = 2) tauchte *C. coli* nur selten auf.

Humanstämme von *C. jejuni*, insbesondere Klinikisolate, zeigten eine hohe Resistenzprägung von 50-60 %, besonders gegen Penicilline und Fluorquinolone. Andere Wirkstoffe, für die die Stämme niedrige Resistenzraten aufwiesen, waren jedoch zum großen Teil nur intermediär wirksam. Etwa die Hälfte der *C. jejuni* waren mehrfachresistent gegen 2-3 Wirkstoffgruppen, Hochmehrfachresistenz trat vereinzelt auf.

Die Resistenzraten von *C. jejuni* aus Lebensmitteln, ausschließlich aus Geflügelfleisch isoliert, lagen bei ca. 40 % gegen Penicilline und Fluorquinolone. Auch hier zeigte sich ein großer Anteil der Stämme als nur noch intermediär empfindlich, so dass volle Sensibilität nur begrenzt vorhanden war. Hochmehrfachresistente *C. jejuni* wurden zu 4 % im Geflügelfleisch gefunden.

Im Tier wurden die höchsten Resistenzraten von knapp 50 % für Fluorquinolone erreicht. Ansonsten stellte sich die Resistenzlage als relativ moderat dar. Allerdings wurde für einige Substanzen eine echte Sensibilität durch einen z. T. sehr großen Anteil intermediär empfindlicher Stämme reduziert.

Bei *C. coli* vom Menschen fanden sich entsprechend zu *C. jejuni* hohe Resistenzraten und ein gleichzeitig großer Anteil von intermediärer Empfindlichkeit für  $\beta$ -Laktame. Gegen Fluorquinolone stieg die Resistenz bis auf 40 %, weitere Wirkstoffe waren in der Regel gut wirksam. Mehrfach- und hochmehrfachresistente Isolate addierten sich bei humanen *C. coli* zu etwa 50 %, davon waren bereits 25 % gegen mehr als drei Wirkstoffe resistent. Ihre Resistenzprofile umfassten häufig sämtliche Antibiotikaklassen der ersten Wahl.

Die aus Lebensmitteln (Geflügelprodukte) isolierten *C. coli* (n = 76) zeigten sich nur noch zu einem Viertel voll sensibel gegen Ampicillin. Auch der Zusatz von

$\beta$ -Laktamasehemmern erreichte bei einigen Wirkstoffen dieser Gruppe nur eingeschränkte Wirksamkeit. Der Anteil Fluorquinolon-resistenter Stämme in Lebensmitteln war mit bis zu 70 % sehr hoch. Andere Antibiotika dagegen waren vergleichsweise wirksam. Zwei Drittel der Stämme waren mehrfachresistent, inklusive 20 % hochmehrfachresistente Stämme, die mitunter alle therapeutischen Mittel der ersten Wahl betrafen.

Auch bei Tierstämmen von *C. coli* zeigte sich eine nur eingeschränkte volle Suszeptibilität gegen  $\beta$ -Laktame, da trotz geringer Resistenzraten wieder verstärkt intermediäre Sensibilität vorlag. Die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure und Carbapeneme wie auch andere Wirkstoffe zeigten z.T. gute Wirksamkeit. Die Empfindlichkeit gegen Fluorquinolone war denen der humanen Stämme ähnlich. Auch hier waren zwei Drittel der Stämme mehrfachresistent bei einem Anteil von 10 % Hochmehrfachresistenzen.

Sonstige und nicht weiter differenzierte *Campylobacter spp.* aller Module glichen in ihrer Resistenzprägung den vorab beschriebenen Campylobacter Spezies. Ein Drittel dieser Stämme war mehrfachresistent, wobei Hochmehrfachresistenz auf Einzelfälle beschränkt blieb.

Bemerkenswert für sämtliche *Campylobacter*-Spezies war das Vorkommen großer Anteile nur intermediär empfindlicher Stämme. Damit werden die abgebildeten Resistenzraten in ihrer Aussagekraft relativiert. Es scheint sich eine "stille Reserve" zu etablieren, mit dem Potential zur Resistenzentwicklung auf vielen Wirkstoffebenen. Sie gilt es weiterhin zu beobachten.

Von der Gattung *Listeria* wurden 204 Isolate, die ausschließlich aus Lebensmitteln stammten, untersucht. Sie teilten sich auf in die Spezies *L. monocytogenes* (n = 100), *L. innocua* (n = 59), *L. welshimeri* (n = 43) und *L. seeligeri* (n = 2). *L. monocytogenes* fand sich zum überwiegenden Teil in Fleisch/Fleischprodukten (n = 60), Fisch (n = 19) und Milch/Milchprodukten (n = 14), wie auch die übrigen Stämme der *L.spp.* aus Fleisch/Fleischprodukten (n = 85) und Milch/Milchprodukten (n = 13) isoliert wurden.

Die Resistenzraten von *L. monocytogenes* waren durchgehend nur marginal. Die seltenen resistenten Stämme waren alle der Gruppe Fleisch(-produkte) zuzuordnen. Betroffen waren sowohl verarbeitete als auch unverarbeitete Lebensmittel. Ohne klare Unterscheidung zwischen den Spezies zeigten sich sonstige *Listeria spp.* häufig resistent gegen Clindamycin. Dazu gesellte sich ein großer Anteil intermediär empfindlicher Stämme, so dass insgesamt die Sensibilität gegen Clindamycin niedrig

lag. Resistenz gegen weitere Wirkstoffe sowie Mehrfachresistenz traten nur im Einzelfall auf.

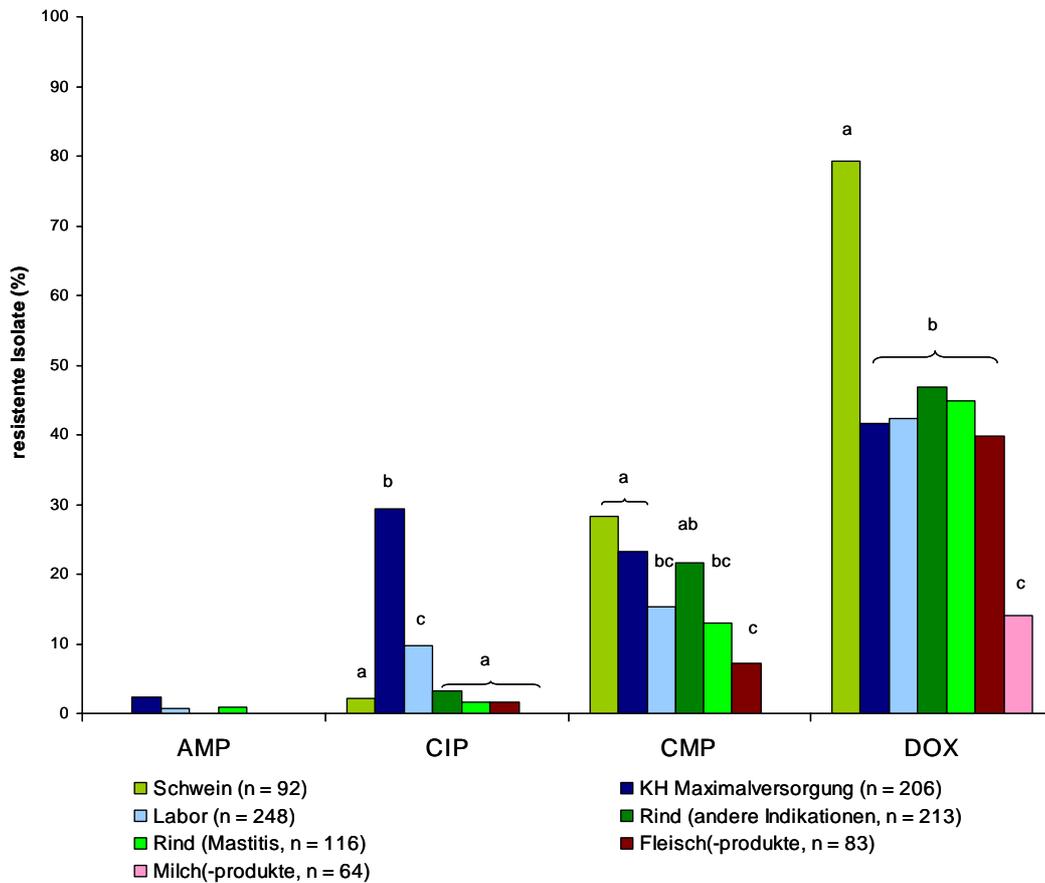
Allgemein liegt der Fokus von Lebensmitteluntersuchungen auf *L. monocytogenes*. Vorliegende Ergebnisse zeigen in Bezug auf Antibiotikaresistenz bei dieser Spezies eine unkritische Situation. Am Beispiel der Resistenzraten für Clindamycin erscheint jedoch eine weiterreichende Betrachtung sinnvoll, die auch die anderen *Listeria* spp. einschließt; besonders im Hinblick auf die sensible Zielgruppe der größten Gefährdung durch eine Listeriose.

#### **4. Umwelt- und Nosokomialkeime: *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Pseudomonas aeruginosa***

Die Erhebung der Resistenzsituation unter Umwelt- und Nosokomialkeimen stellte den fünften und letzten Teil des Projektes „Bayernweite Dokumentation von Antibiotikaresistenzen dar“. Hierbei wurden für die Spezies *E. faecalis* 734 Humanstämme, 147 Stämme aus Lebensmitteln und 359 Stämme verschiedener Tierarten (insbesondere Rind und Schwein) untersucht. Die Untersuchungen zu *E. faecium* umfassten 149 Humanstämme, 70 Stämme aus Lebensmitteln und 106 Stämme vom Tier (insbesondere Rind und Schwein). 93 Isolate sonstiger *Enterococcus* spp. rundeten die Untersuchungen ab. Untersuchungen zu *Bacillus* spp. umfassten 219 Humanstämme, 113 Stämme aus Lebensmittel und 513 Stämme vom Tier. *Pseudomonas aeruginosa* wurde im Lebensmittelmodul nicht eingeschlossen; im Humanmodul standen 782 Stämme zur Verfügung, im Veterinärmodul 130 Stämme.

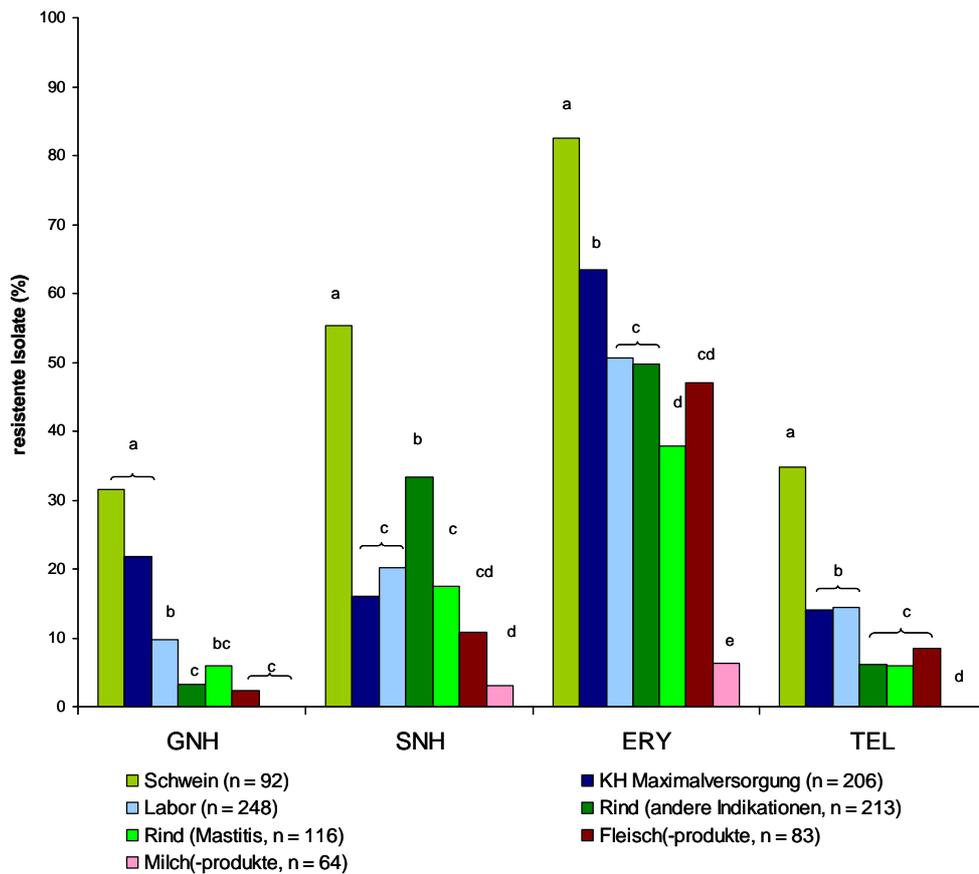
*Enterococcus faecalis*-Isolate fallen besonders beim Schwein durch beträchtliche Resistenz gegen Doxycylin (79 %) und Erythromycin auf. Für beide Wirkstoffe liegen die Resistenzraten auch in den anderen Teilmodulen bei Werten zwischen 40 und 50 %, lediglich Isolate aus Milchprodukten sind erheblich seltener resistent. Resistenz gegen High-Level-Aminoglykoside wird bei Isolaten vom Schwein in über 30 % (Gentamicin) bzw. über 50 % (Streptomycin) der Fälle beobachtet, wobei die Resistenzraten der Schweinestämme signifikant die Resistenzraten humanklinischer Stämme übertreffen. Auffällig ist auch eine beträchtliche Chloramphenicolresistenz (teils > 20 %) bei Isolaten vom lebensmittelliefernden Tier. Resistenz gegen „first-line-drugs“ wie Ampicillin ist in allen Teilmodulen nur marginal oder gar nicht ausgeprägt, lediglich bei Isolaten von Patienten aus Maximalkrankenhäusern fallen vergleichsweise hohe Resistenzraten gegen Ciprofloxacin auf (29 %). Die Reserveantibiotika

Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid sind ausnahmslos wirksam; Resistenzraten gegen Telithromycin erreichen Maximalwerte von 35 % (Schwein).



**Abbildung 6: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *E. faecalis* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1)**

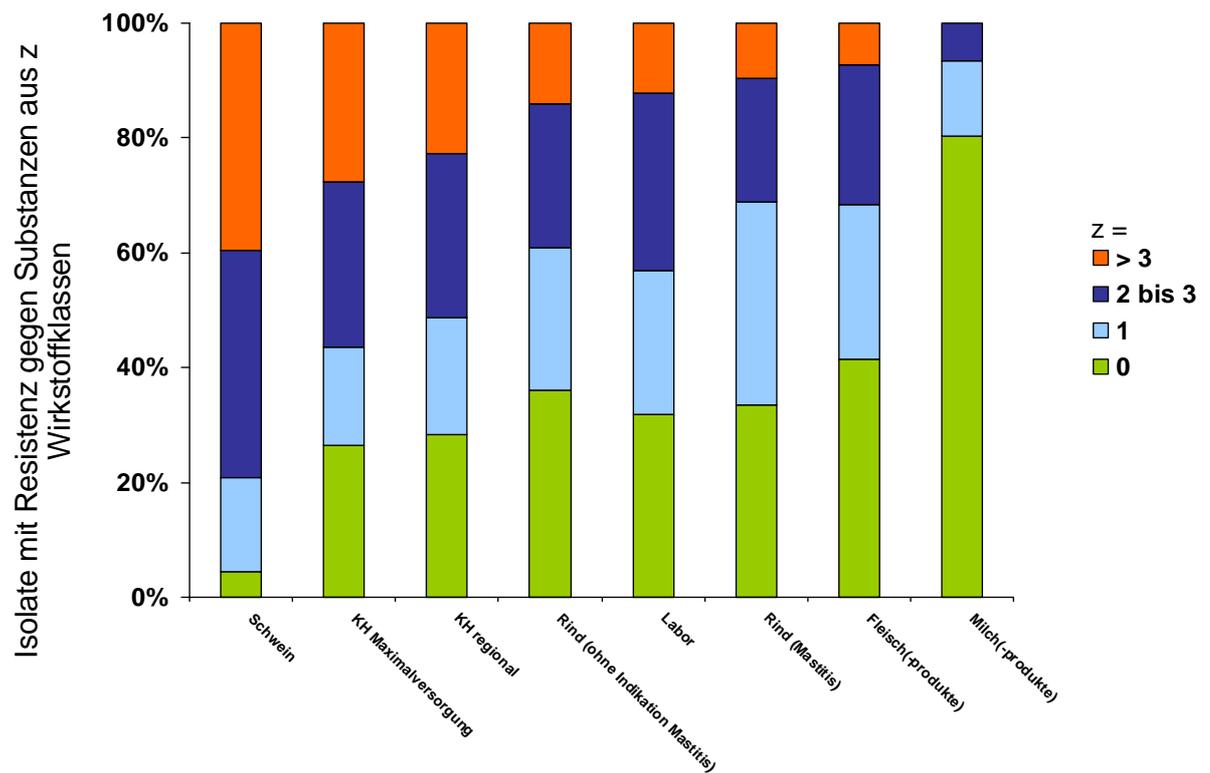
a, b, c: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden  
Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement



**Abbildung 7: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *E. faecalis* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2)**

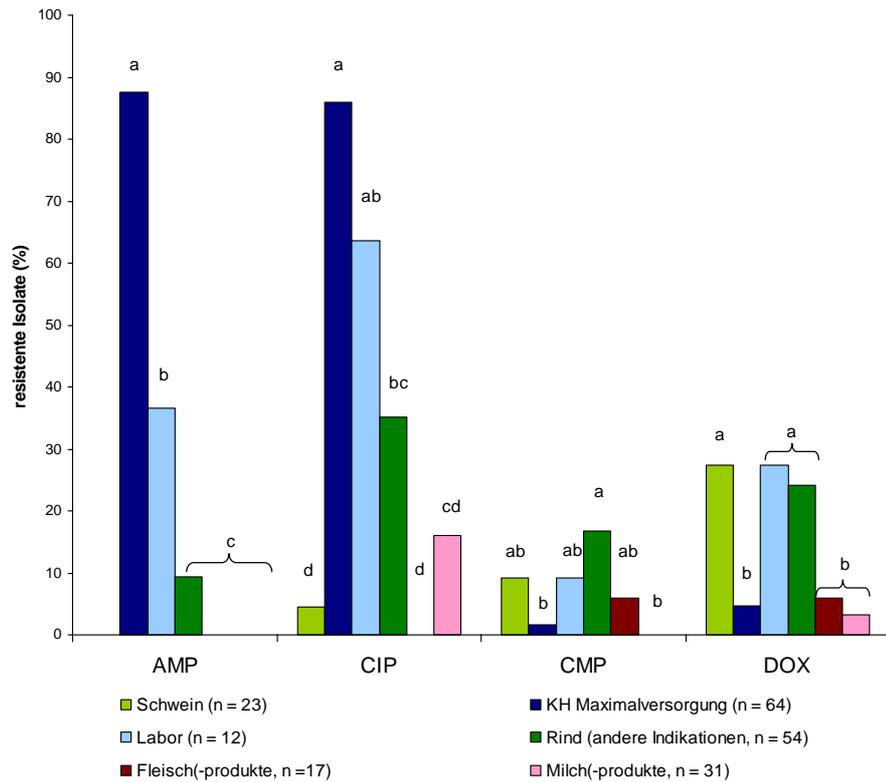
a, b, c, d: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden  
Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

Der größte Anteil mehrfachresistenter *E. faecalis*-Isolate ist beim Schwein zu beobachten, gefolgt von Stämmen aus Humankliniken. Stämme vom Rind sind etwas häufiger hoch-mehrfach-resistent als Stämme vom ambulant behandelten Menschen, letztere zeigen sich aber in diesem Vergleich seltener pan-sensibel. Hoch-mehrfach-resistente *E. faecalis*-Stämme sind in Fleisch(produkten), nicht aber in Milch(produkten) zu beobachten.



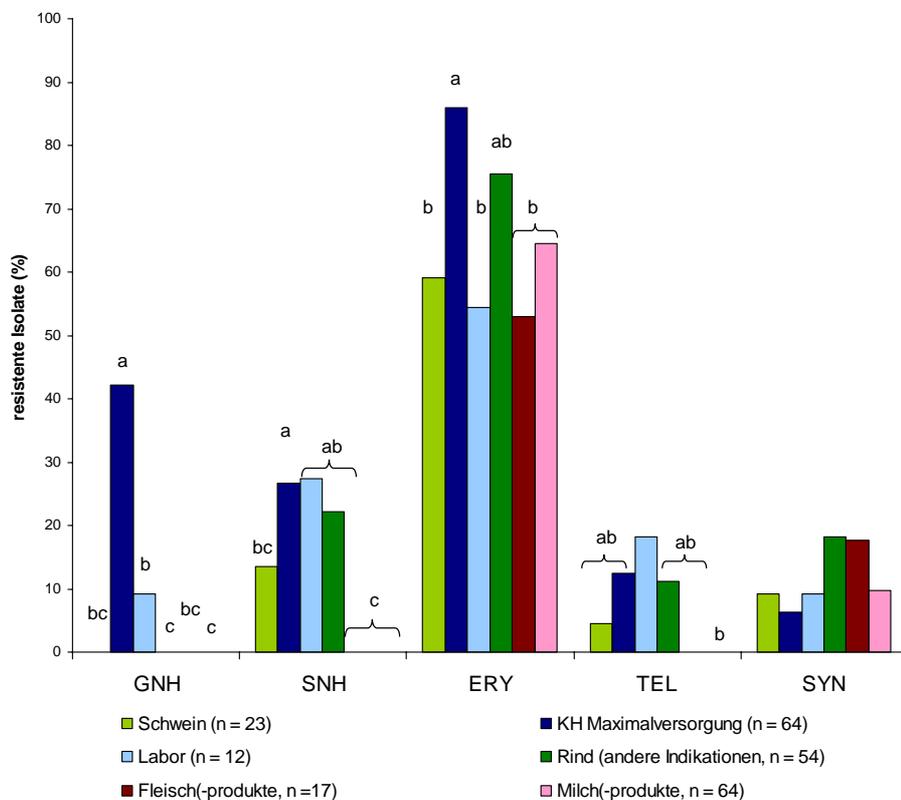
**Abbildung 8: Mehrfachresistenz von *E. faecalis* bei Mensch, Tier und Lebensmittel**

Die Resistenzsituation der *Enterococcus faecium*-Stämme unterscheidet sich in mehreren Punkten grundlegend von jener der *E. faecalis*-Isolate. Isolate aus Humankliniken sind ganz überwiegend führend in der Resistenzprägung (Ausnahme: Doxycyclin, Synercid); die Resistenzraten humaner Stämme erreichen > 80 % (Aminopenicilline, Fluorquinolone, Erythromycin), während Stämme anderer Module weit niedrigere Resistenzraten ausweisen. Innerhalb der Tierstämme sind Isolate vom Rind nahezu durchgehend resistenter als Isolate vom Schwein. Resistenz gegen Gentamicin High Level wird ausschließlich bei Humanstämmen, nicht aber bei Stämmen anderer Herkunft gefunden.



**Abbildung 9: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *E. faecium* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1)**

Legende s. Seitenende



**Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *E. faecium* von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2)**

a, b, c: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden  
 Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

Mehr als 90 % der humanen *E. faecium*-Stämme aus Krankenhäusern sind hochmehrfach-resistent, wobei einheitliche 5- und 6-fach-Resistenzprofile dominieren und Hinweis auf klonale Ausbreitung sein könnten. Hingegen wird Hoch-Mehrfachresistenz bei weniger als 50 % der *E. faecium*-Stämme vom Rind, bei rund 20 % der Stämme vom Schwein und bei < 10 % der Stämme aus Lebensmitteln gefunden.

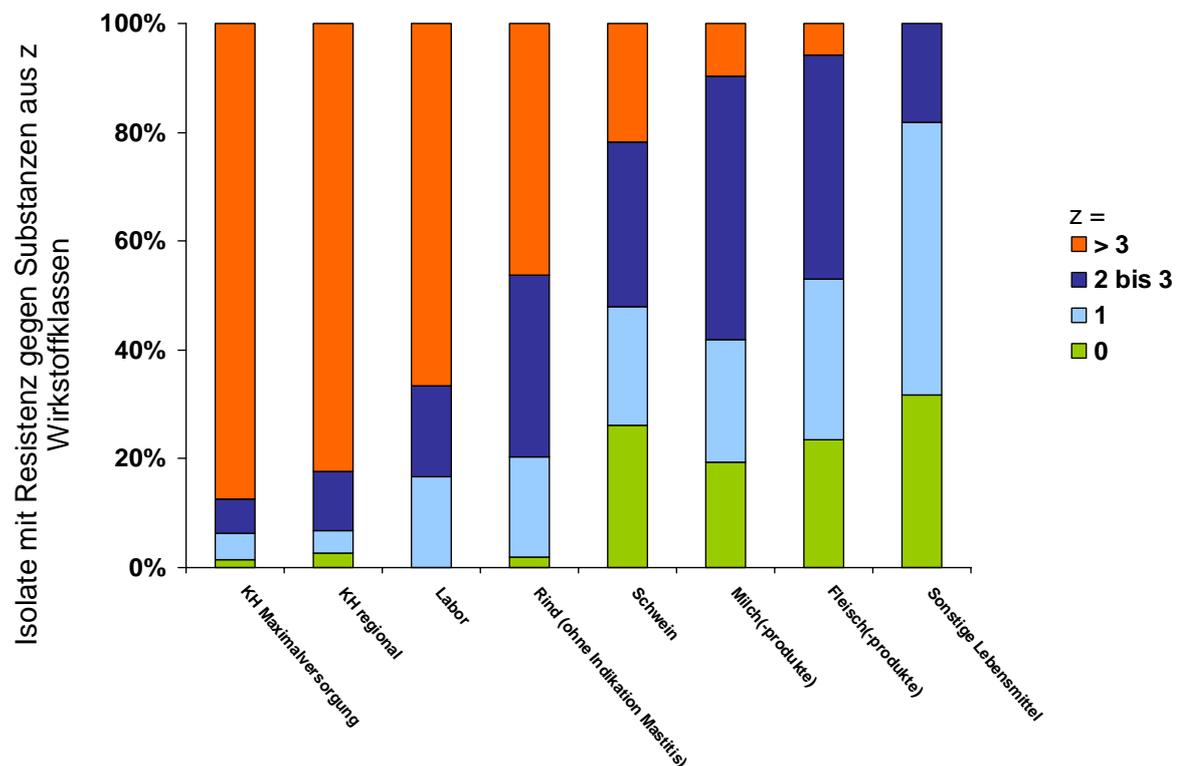
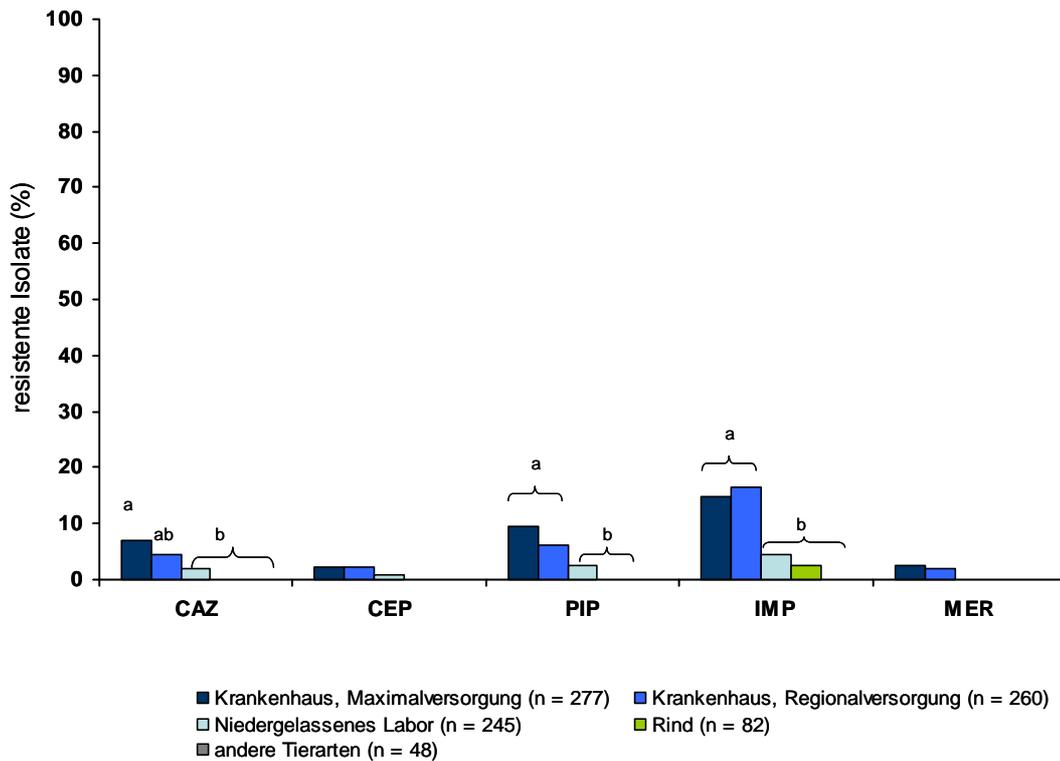


Abbildung 11: Mehrfachresistenz von *E. faecium* bei Mensch, Tier und Lebensmittel

Die Resistenzsituation der Gattung *Bacillus* stellt sich überwiegend sehr günstig dar, der Großteil der Stämme war durchgehend empfindlich. Einzelne Stämme mit therapeutisch relevanter Resistenz (z.B. gegen Carbapeneme) wurden sowohl beim Menschen als auch beim Tier isoliert, nicht aber aus Lebensmitteln. Innerhalb der Gattung *Bacillus* weist die Spezies *Bacillus licheniformis* eine vergleichsweise weniger günstige Resistenzlage auf, hier wurde Hochmehrfachresistenz beobachtet.

Die Untersuchung der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* ergibt ein uneinheitliches Bild. Zwar erscheinen die Resistenzraten gegenüber *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika mit Maximalwerten um 30 % vergleichsweise günstig. Aufgrund einer Vielzahl intrinsischer Resistenzen, (beispielsweise gegen den überwiegenden Teil der Penicilline und Cefalosporine, aber auch gegen Tetracykline, Fenicole und

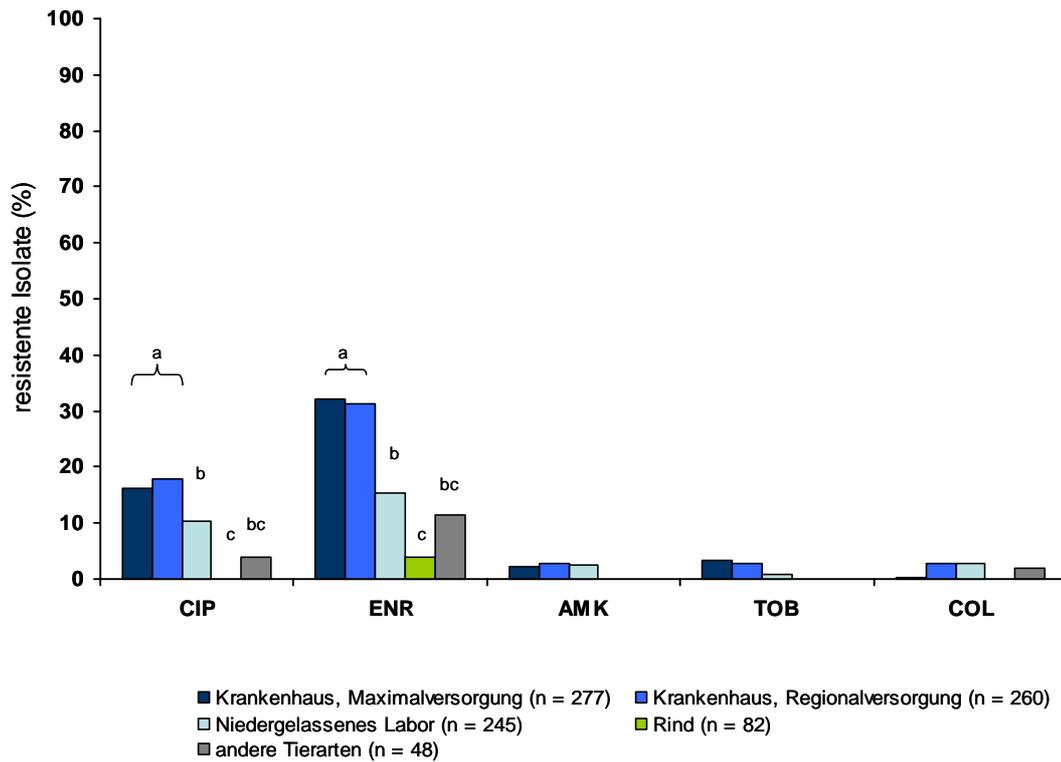
Cotrimoxazol) sind jedoch die therapeutischen Möglichkeiten im Falle einer *P. aeruginosa*-Infektion von vornherein eingeschränkt. Dies resultiert in Einzelfällen in *in-vitro*-Resistenzprofilen, die alle verfügbaren Wirkstoffe einschließen. *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme vom Tier sind erheblich seltener resistent als Stämme vom Menschen.



**Abbildung 12: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *P. aeruginosa* von Mensch und Tier gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1)**

a, b: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden

Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement



**Abbildung 13: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei *P. aeruginosa* von Mensch und Tier gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2)**

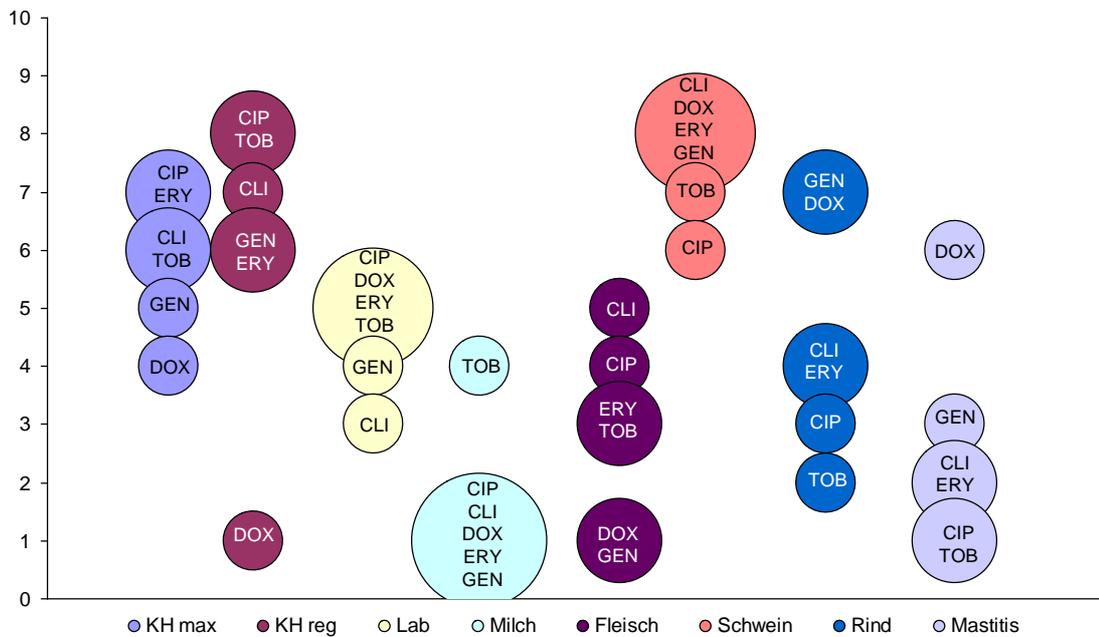
a, b, c: Säulen innerhalb einer Gruppierung sind signifikant ( $p < 0,05$ ) voneinander verschieden  
Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## B Wirkstoffübergreifende Tendenzen

Der folgende Abschnitt zeigt die Einordnung der Resistenzsituation in den einzelnen Teilmodulen relativ zueinander. Hierzu wird den Teilmodulen zunächst für jeden einzelnen Wirkstoff ein Rankingwert entsprechend der Resistenzprägung zugewiesen. Das Ranking erfolgt in der Reihenfolge zunehmender Resistenzen, somit wird dem Teilmodul mit der geringsten Resistenzprägung der Wert 1 zugewiesen. Die Rankingwerte jedes Teilmoduls gegenüber mehreren verschiedenen Wirkstoffen werden dann graphisch zusammengefasst. Hierbei ist zu beachten, dass keine Wertung der Unterschiede zwischen den Teilmodulen nach signifikant oder nicht-signifikant vorgenommen wurde; zudem wurde das Ranking ohne Gewichtung der absoluten Höhe der Resistenzraten durchgeführt. Der Rankingwert zeigt somit die Reihenfolge der Resistenzprägung, ohne zu berücksichtigen, ob hohe oder nur marginale Unterschiede bzw. Resistenzraten vorgefunden wurden. Die Vielzahl der zusammengefassten Wirkstoffe verdeutlicht dennoch Tendenzen, die in der Resistenzsituation in den Teilmodulen wirkstoffübergreifend bestehen.

## 1. *Staphylococcus aureus*

Die Abbildung lässt erkennen, dass in der Milch überwiegend die günstigste Resistenzsituation anzutreffen war, beim Schwein überwiegend die ungünstigste. Die Resistenzlage bei *S. aureus*-Isolaten aus regionalen Krankenhäusern ist häufig schlechter, verglichen zu Krankenhäusern der Maximalversorgung, trotz der Tatsache, dass in maximalversorgenden Krankenhäusern mehr Antibiotika verbraucht werden (GERMAP 2008). *S. aureus*-Isolate vom Rind zeigen weniger klare wirkstoffübergreifende Tendenzen, die Rankingwerte streuen hier über einen weiten Bereich, ebenso wie bei Isolaten aus Mastitiden (dort jedoch auf insgesamt niedrigerem Niveau).



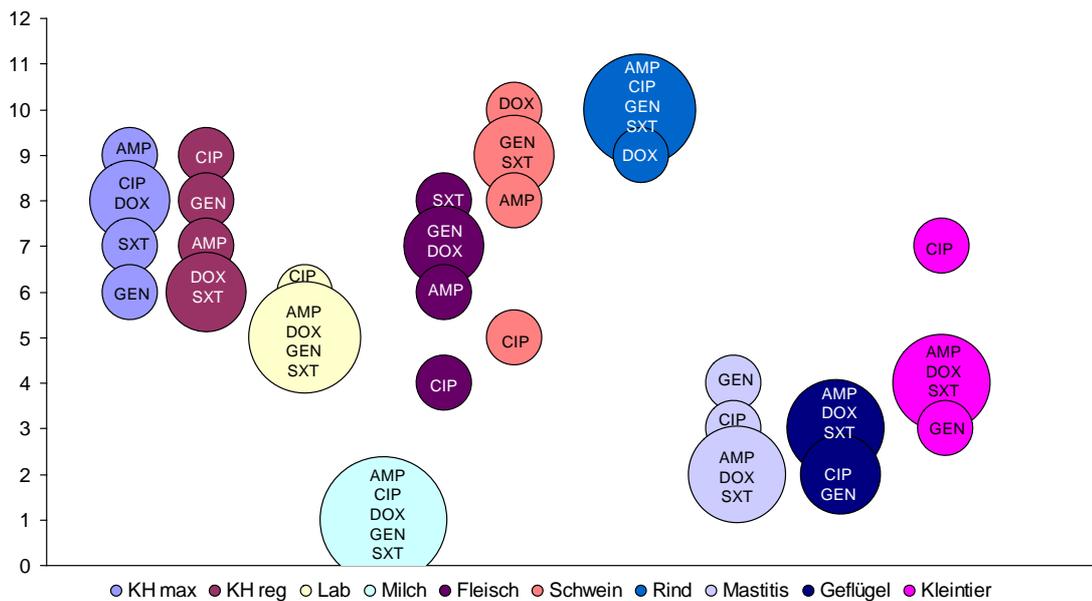
**Abbildung 14: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *S. aureus* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber sechs ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 8, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung sechs verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Ciprofloxacin, Gentamicin, Tobramicin, Doxycyclin, Clindamycin, Erythromycin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## 2. *Escherichia coli*

Zwar liegen auch bei der Spezies *E. coli* Isolate vom Schwein stets im oberen Bereich der relativen Resistenzausprägung, sie werden hier jedoch noch deutlich übertroffen

von Stämmen des Rindes (nicht: Mastitis). Isolate aus maximal- und regionalversorgenden Kliniken liegen gleichauf und deutlich vor Isolaten ambulanter Patienten; letztere werden von Stämmen aus Fleisch in der Resistenzausprägung nahezu durchgehend übertroffen. Isolate aus Mastitiden sind, ebenso wie Isolate vom (Lege-) Geflügel wirkstoffübergreifend seltener resistent; dies gilt in noch stärkerem Maße für Isolate aus Milch(-produkten), die unabhängig vom Wirkstoff stets die niedrigsten Resistenzraten aufweisen.

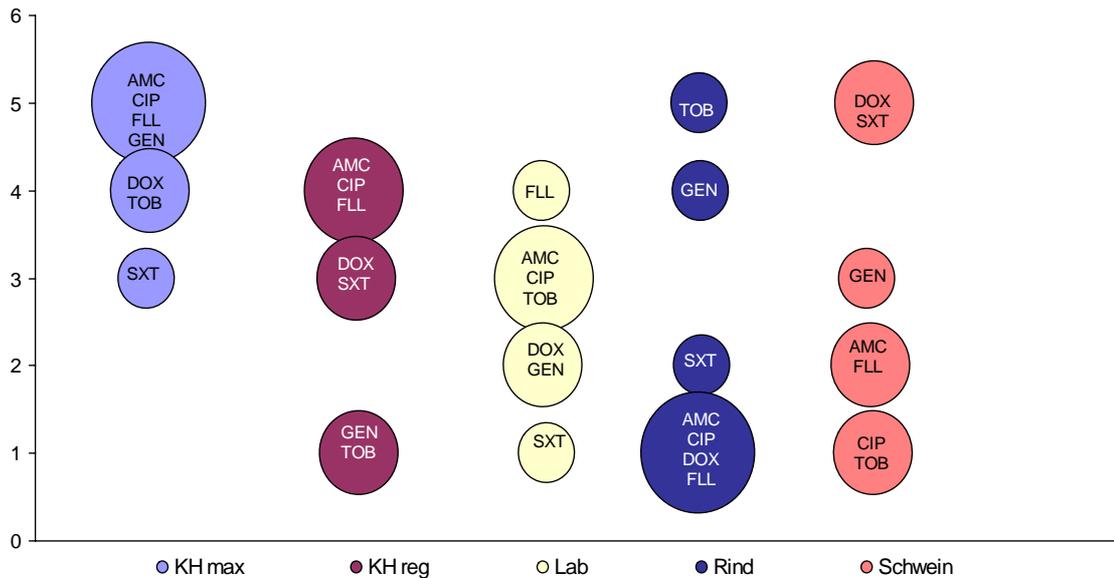


**Abbildung 15: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *E. coli* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 10, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung fünf verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Ciprofloxacin, Gentamicin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Ampicillin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

### 3. *Klebsiella pneumoniae*

Die Rankingwerte von Stämmen aus Humankliniken clustern überwiegend im oberen Bereich der Resistenzausprägung, die Rankingwerte der Isolate ambulanter Patienten liegen stets im Mittelfeld. Hingegen streuen die Rankingwerte der Isolate von Rind und Schwein über einen breiten Bereich. Zu beachten ist, dass die Resistenzsituation der niedrig eingestuften Teilmodule durch das Fehlen der generell niedrigen Teilmodule „Milch“ und „Mastitis“ in Relation zur Situation bei anderen Spezies in gewisser Weise verzerrt dargestellt ist.

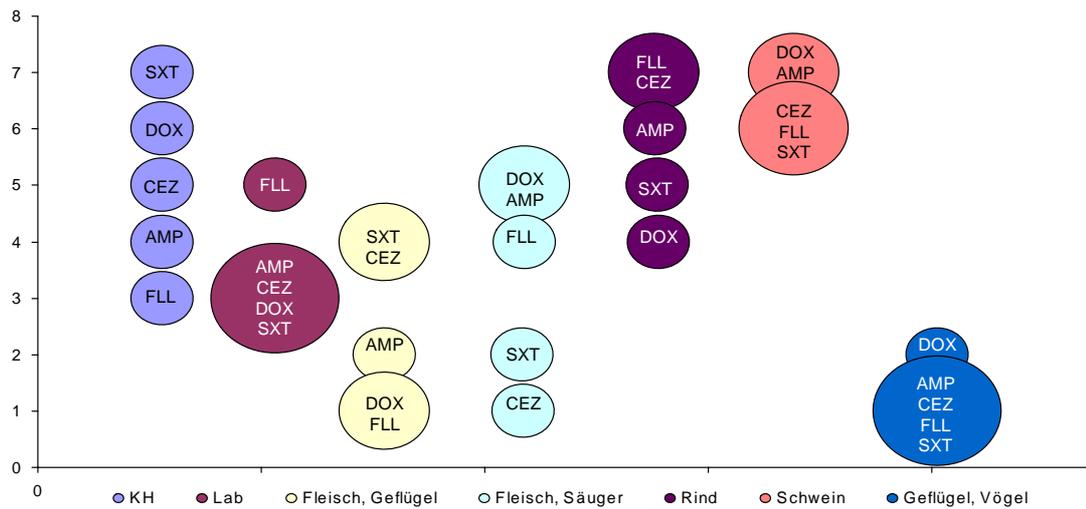


**Abbildung 16: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *K. pneumoniae* von Mensch und Tier gegenüber sieben ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung sieben verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Ciprofloxacin, Gentamicin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Amoxicillin + Clavulansäure, Florfenicol, Tobramycin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

#### 4. *Salmonella* Typhimurium

Isolate vom Schwein zeigen wirkstoffübergreifend eine starke Resistenzprägung, verglichen zu Isolat aus anderen Teilmodulen. Isolate vom Rind und vom stationär behandelten Menschen streuen wirkstoffabhängig über einen größeren Bereich, während sich die Situation für Isolate vom ambulant behandelten Patienten nahezu durchweg günstiger darstellt. Auffällig ist die günstige Resistenzsituation bei (Lege-) Geflügel und Vögeln, die sich in einer etwas günstigeren Resistenzlage bei Isolat aus Geflügelfleisch, verglichen zum Säugfleisch darstellt. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass Resistenzen im Geflügelfleisch höher liegen als im Lebendgeflügel; dies ist jedoch erklärlich aus der Tatsache, dass hier Lege-, nicht Mastgeflügel beprobt wurde. Aufgrund der geringen Anzahl zugelassener Wirkstoffe und der restriktiven Wartezeitregelungen liegen Resistenzraten in Isolat vom Legegeflügel im Allgemeinen deutlich unter den entsprechenden Werten beim Mastgeflügel (Schwaiger et al, unpublizierte Daten).

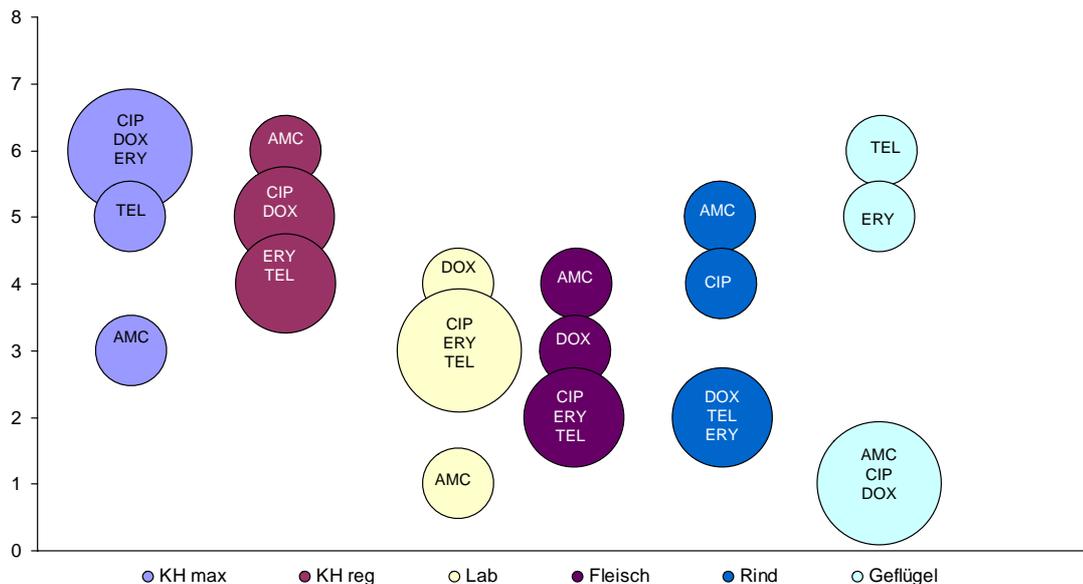


**Abbildung 17: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *S. Typhimurium* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an, den das jeweilige Teilmodul bei der Resistenzausprägung gegen einen oder mehrere Wirkstoffe einnahm; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 7, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung fünf verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Doxycyclin, Cotrimoxazol, Ampicillin, Cefazolin, Florfenicol. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## 5. *Campylobacter jejuni*

Humanklinische Isolate zeigen höhere Resistenzprägung als Stämme vom ambulant behandelten Patienten oder Rind. Im Fleisch ist die Resistenzsituation im Allgemeinen günstiger als bei klinischen Isolaten, lediglich Ampicillinresistenz erreicht hier einen hohen Rankingwert. Beim Geflügel werden überwiegend die niedrigsten Resistenzraten angetroffen (Abbildung 18), mit Ausnahme der Wirkstoffe Erythromycin und Telithromycin.

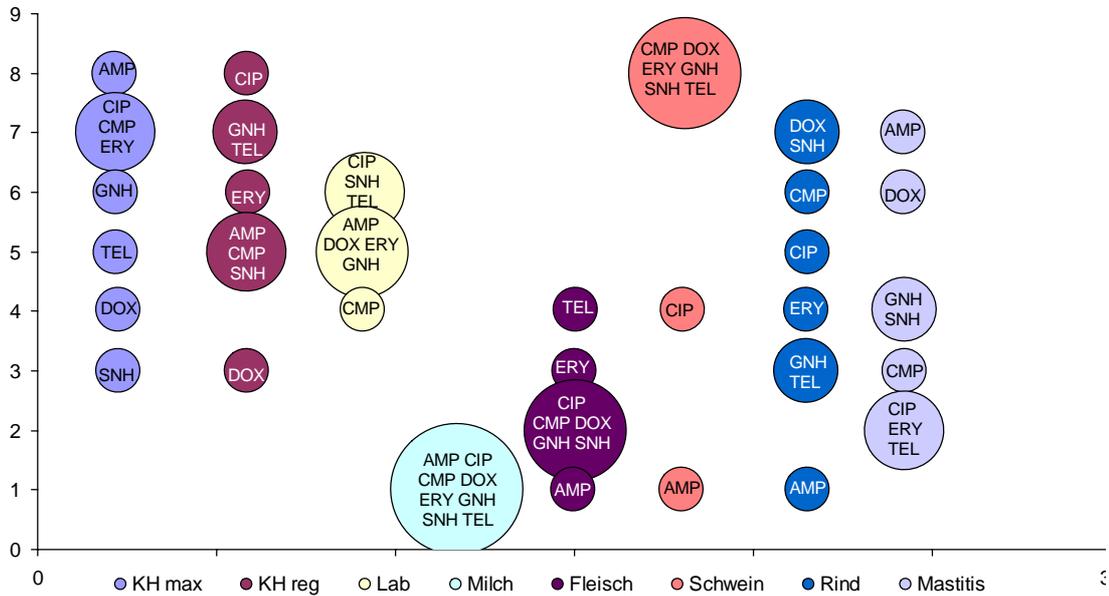


**Abbildung 18: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *C. jejuni* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an, den das jeweilige Teilmodul bei der Resistenzprägung gegen einen oder mehrere Wirkstoffe einnahm; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 6, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung fünf verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Doxycyclin, Amoxicillin + Clavulansäure, Ciprofloxacin, Erythromycin, Telithromycin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## 6. *Enterococcus faecalis*

Isolate vom Schwein sind fast immer führend in der Resistenzprägung; lediglich in zwei Fällen (Ampicillin, Ciprofloxacin) werden sie von humanklinischen Isolaten übertroffen. Die folgenden Rangplätze teilen sich in der Regel Isolate aus Humankliniken, Stämme vom ambulant behandelten Patienten sowie Stämme vom Rind, wobei die Unterschiede zwischen Mastitisisolaten und Stämmen aus anderen Indikationen weniger deutlich ausgeprägt sind, verglichen zu anderen Bakterienspezies. Isolate aus Fleisch und insbesondere aus der Milch sind am seltensten resistent (Abbildung 19).

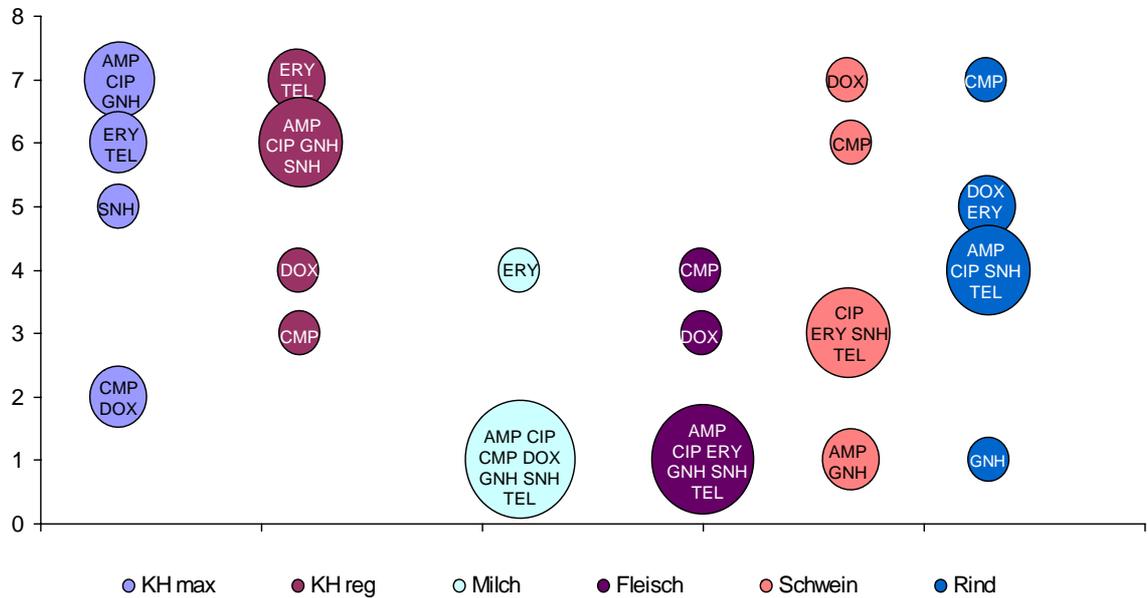


**Abbildung 19: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *E. faecalis* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber acht ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an, den das jeweilige Teilmodul bei der Resistenzausprägung gegen einen oder mehrere Wirkstoffe einnahm; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 8, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung acht verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Ampicillin, Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Doxycyclin, Gentamicin (high level), Streptomycin (high level), Erythromycin, Telithromycin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## 7. *Enterococcus faecium*

Die Resistenzlage bei *E. faecium* stellt sich – analog zu *E. coli* und im Unterschied zu den meisten anderen Bakterienspezies – für das Schwein deutlich günstiger dar als im Humanbereich, aber auch beim Rind. Die Resistenzsituation in Milch und Milchprodukt ist gewohnt günstig zu beobachten, aber auch Isolate aus Fleisch sind deutlich seltener resistent als Stämme vom lebenden Tier oder (kranken) Mensch.

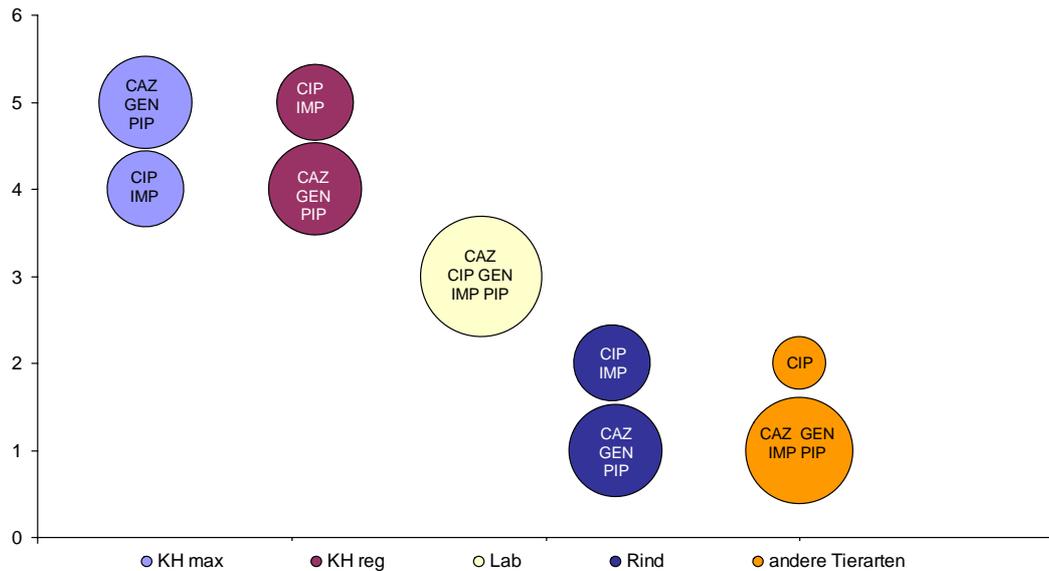


**Abbildung 20: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *E. faecium* von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber sieben ausgewählten Wirkstoffen**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an, den das jeweilige Teilmodul bei der Resistenzausprägung gegen einen oder mehrere Wirkstoffe einnahm; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 6, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung acht verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Ampicillin, Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Doxycyclin, Gentamicin (high level), Streptomycin (high level), Erythromycin, Telithromycin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## 8. *Pseudomonas aeruginosa*

Humanklinische Isolate übertreffen in ihrer Resistenzausprägung stets Stämme aus dem ambulanten Bereich und Isolate von Rindern bzw. anderen Tierarten. Obwohl überwiegend  $\beta$ -Laktame in die Auswertung eingingen (3 von 5 einbezogenen Wirkstoffen), zeigt sich die Resistenzsituation beim Rind günstig; die hohe relative Resistenzausprägung bei Rinderstämmen der Gattung *E. coli* finden somit bei den ebenfalls gramnegativen Pseudomonaden keine Entsprechung.



**Abbildung 21: Zusammenfassung der Ranking-Werte von *P. aeruginosa* von Mensch und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen**

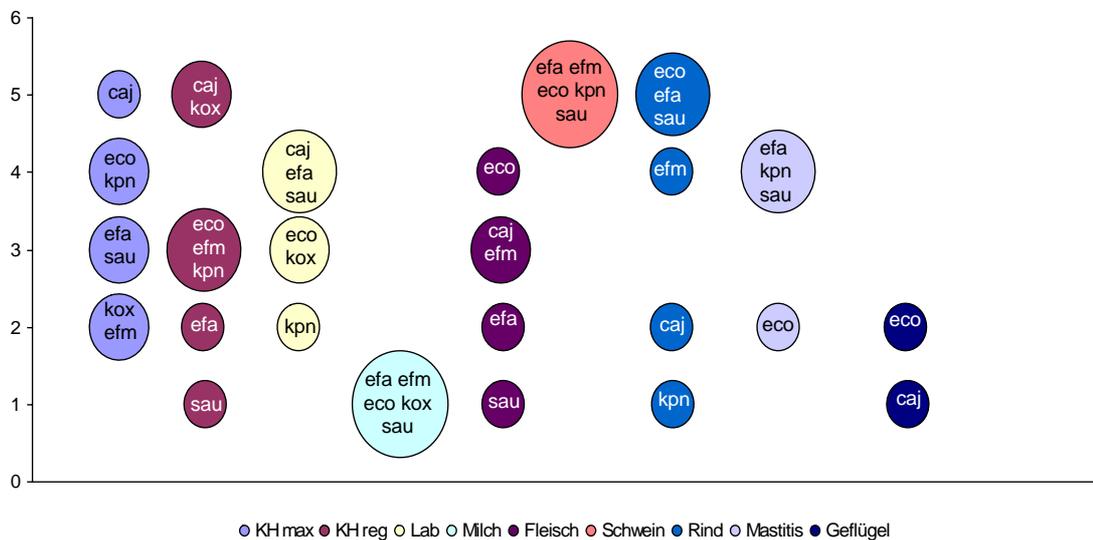
Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Rankingwert an, den das jeweilige Teilmodul bei der Resistenzausprägung gegen einen oder mehrere Wirkstoffe einnahm; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung fünf verschiedener Wirkstoffe eingenommen wurde. Wirkstoffe: Piperacillin, Imipenem, Ceftazidim, Gentamicin, Ciprofloxacin. Antibiotikaabkürzungen vgl. Anhang und Supplement

## C Speziesübergreifende Tendenzen

Der vorausgehende Abschnitt zeigte die Resistenzsituation der Isolate aus unterschiedlichen Teilmodulen nach einzelnen Spezies aufgeschlüsselt, aber die Tendenz bezüglich mehrerer unterschiedlicher Wirkstoffe zusammenfassend. Der folgende Abschnitt hingegen schlüsselt nach einzelnen Wirkstoffen auf, fasst aber hierbei die Resistenzsituation mehrerer Bakterienspezies zusammen. Dies soll Aufschluss darüber geben, inwiefern der Faktor „Wirtsspezies“ (Mensch, Tierart) bzw. „Umgebung“ (Krankenhaus, Lebensmittel) mit dem Faktor „Wirkstoffart“ in Beziehung steht. Eine solche Beziehung wäre z.B. denkbar durch die unterschiedliche Einsatzhäufigkeit unterschiedlicher antibiotischer Wirkstoffe in den verschiedenen Bereichen.

### 1. Doxycyclin

Über sieben unterschiedliche Spezies hinweg zeigen Isolate vom Schwein die höchste Ausprägung der Doxycyclinresistenz, Isolate aus Milch die niedrigste. Für die anderen Teilmodule fällt eine Spezies-abhängige Streuung der Resistenzausprägung gegenüber Doxycyclin auf.



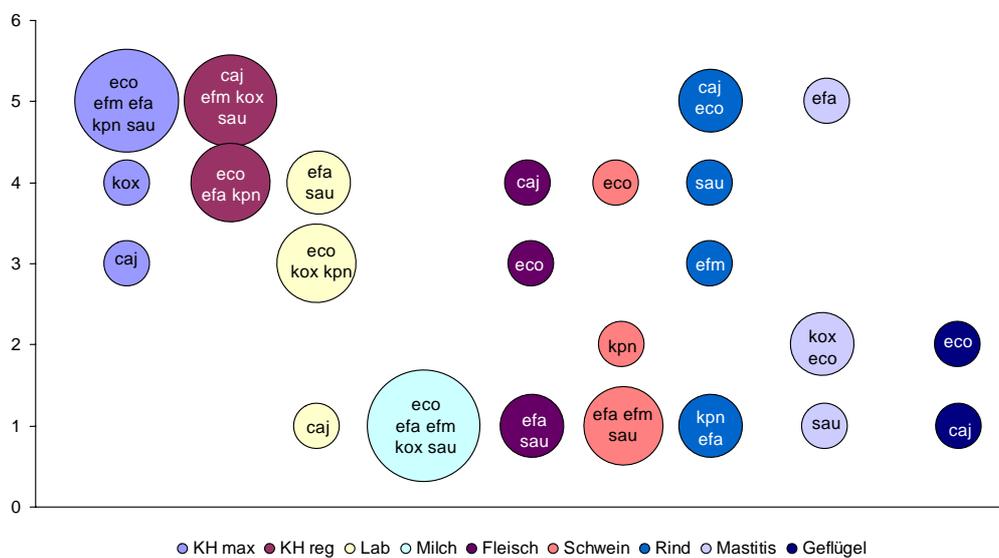
**Abbildung 22: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Doxycyclin**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Wertebereich an, den die Isolate einer oder mehrerer Spezies im jeweiligen Teilmodul bei der Resistenzausprägung einnehmen; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der minimalen Zahl der Teilmodule<sup>1</sup>. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung sieben verschiedener Spezies eingenommen wurde. Spezies: *Campylobacter jejuni* (caj), *Escherichia coli* (eco), *Enterococcus faecalis* (efa), *Enterococcus faecium* (efm), *Klebsiella pneumoniae* (kpn), *Klebsiella oxytoca* (kox), *Staphylococcus aureus* (sau).

<sup>1</sup> Um einen Vergleich möglich zu machen, werden die Rankingwerte kategorisiert (1-5). Sofern eine Spezies in mehr als 5 Teilmodulen vorhanden ist, werden einzelne Rankingwerte mehrfach vergeben.

## 2. Amoxicillin + Clavulansäure

Einheitlich zeigen Isolate aus Humankliniken unabhängig von der Spezieszuordnung die höchste Resistenzausprägung gegenüber Amoxicillin + Clavulansäure, Isolate aus Milch die geringste. Für Isolate vom Rind reicht die Resistenzausprägung vom niedrigsten bis zum höchsten Rankingwert, während Isolate vom Schwein bei diesem Wirkstoff nie führend in der Resistenzausprägung sind.

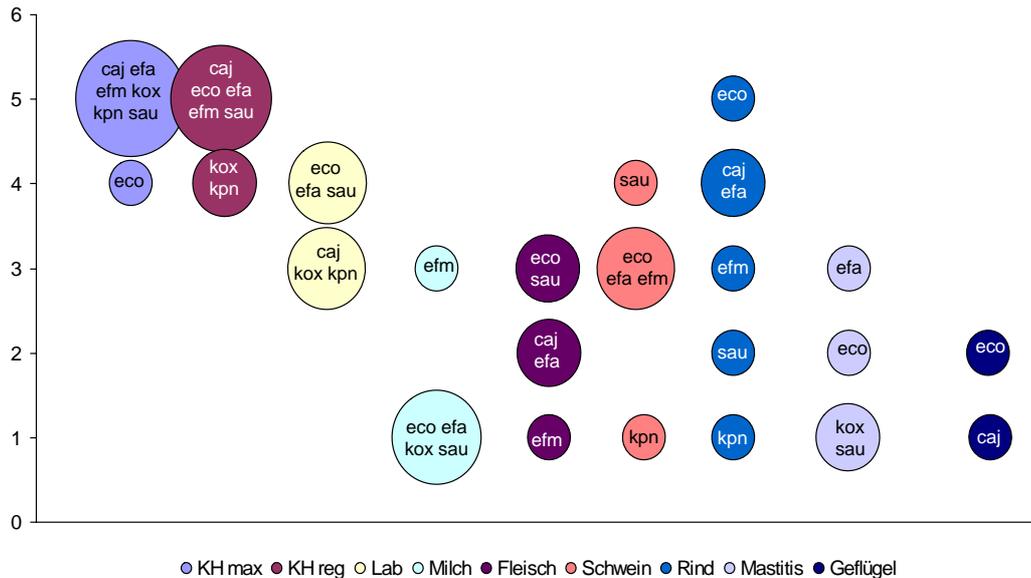


**Abbildung 23: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Amoxicillin + Clavulansäure**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Wertebereich an, den die Isolate einer oder mehrerer Spezies im jeweiligen Teilmodul bei der Resistenzausprägung einnahmen; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der minimalen Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung bis zu sieben verschiedener Spezies eingenommen wurde. Spezies: *Campylobacter jejuni* (caj), *Escherichia coli* (eco), *Enterococcus faecalis* (efa), *Enterococcus faecium* (efm), *Klebsiella pneumoniae* (kpn), *Klebsiella oxytoca* (kox), *Staphylococcus aureus* (sau)

### 3. Ciprofloxacin

Das Bild für Ciprofloxacin gleicht der Situation bezüglich Ampicillin: Wieder zeigen Isolate aus Humakliniken einheitlich die höchste Resistenzprägung, Isolate aus Milch die niedrigste. Isolate vom Rind streuen über den gesamten Bereich, während Isolate vom Schwein, Fleisch und Geflügel im mittleren bzw. unteren Bereich der Resistenzprägung anzusiedeln sind.

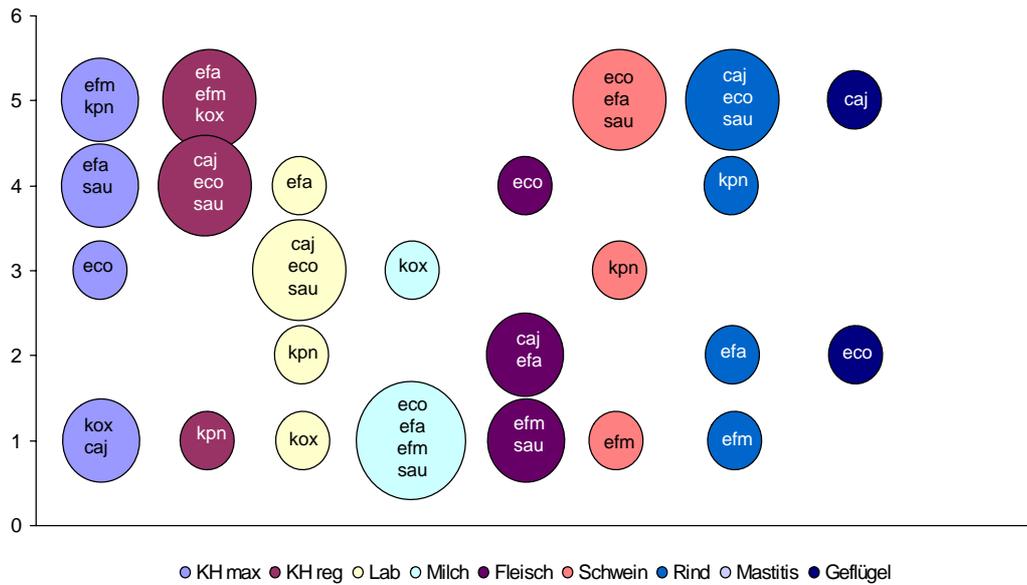


**Abbildung 24: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Ciprofloxacin**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Wertebereich an, den die Isolate einer oder mehrerer Spezies im jeweiligen Teilmodul bei der Resistenzprägung einnahmen; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der minimalen Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung bis zu acht verschiedener Spezies eingenommen wurde. Spezies: *Campylobacter jejuni* (caj), *Escherichia coli* (eco), *Enterococcus faecalis* (efa), *Enterococcus faecium* (efm), *Klebsiella pneumoniae* (kpn), *Klebsiella oxytoca* (kox), *Staphylococcus aureus* (sau)

### 4. Gentamicin /Gentamicin High Level

Verglichen zu weiteren Teilmodulen zeigt sich zwar allgemein im Krankenhaus sowie beim Nutztier eine stärkere und in Milch eine geringere Resistenzprägung. Die Rankingwerte streuen jedoch Spezies-abhängig weit.



**Abbildung 25: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Gentamicin / Gentamicin High Level**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Wertebereich an, in dem die Isolate einer oder mehrerer Spezies im jeweiligen Teilmodul bei der Resistenzausprägung einnahmen; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der minimalen Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung bis zu sechs verschiedener Spezies eingenommen wurde. Spezies: *Campylobacter jejuni* (caj), *Escherichia coli* (eco), *Enterococcus faecalis* (efa), *Enterococcus faecium* (efm), *Klebsiella pneumoniae* (kpn), *Klebsiella oxytoca* (kox), *Staphylococcus aureus* (sau)

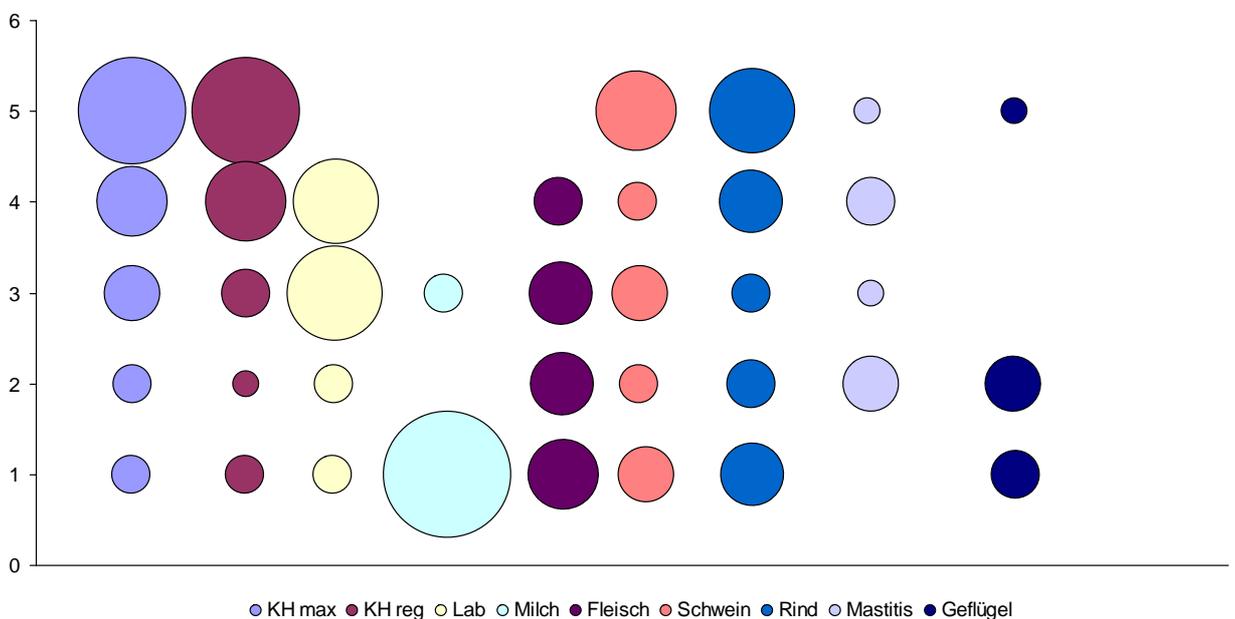
## 5. Zusammenfassung Spezies-übergreifender Tendenzen

Während alle untersuchten Spezies im Humanbereich bezüglich der relativen Resistenzausprägung gegenüber Amoxicillin + Clavulansäure und Ciprofloxacin ein ähnliches Bild abgeben, sind in den anderen Teilmodulen und generell bezüglich der Wirkstoffe Doxycyclin und Gentamicin / Gentamicin High Level beträchtliche Spezies-abhängige Streuungen zu beobachten. Diese könnten beispielsweise darauf zurückzuführen sein, dass ein Antibiotikum aufgrund des typischen Verabreichungsortes manche Spezies leichter erreicht als andere (das Isolierungsmaterial variierte in der Häufigkeit je nach Spezies). Denkbar sind auch Unterschiede aufgrund der unterschiedlichen Resistenzniveaus: Während bei Spezies mit einem hohen Resistenzniveau ein selektierendes Ereignis (= Antibiotikum) auf zahlreiche selektierbare Stämme trifft, sind Selektionseffekte bei Spezies mit marginalem Resistenzniveau zunächst stochastisch unwahrscheinlicher. Zudem können bestimmte Stämme zur Ausbildung von „high-risk-clones“ neigen, die unabhängig von der Resistenzlage übergeordnet aufgrund von Virulenzeigenschaften selektiert werden.

## D Synthese: Spezies- und wirkstoffübergreifende Darstellung

In der folgenden Grafik werden die Abbildungen des Abschnitts C zusammengefasst, um die Darstellung auf den Faktor Teilmodul zu zentrieren. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass diese Darstellung mit den Wirkstoffen Amoxicillin + Clavulansäure, Doxycyclin, Ciprofloxacin und Gentamicin nur einen kleinen Ausschnitt der Gesamtuntersuchung wiedergeben kann. Bei den einbezogenen Wirkstoffen handelt es sich jedoch durchgehend um Wirkstoffe, die sowohl in Human- als auch in Veterinärmedizin zugelassen sind und in beiden Bereichen in großen Mengen eingesetzt werden.

Die Abbildung macht deutlich, dass in nahezu allen Teilmodulen Spitzen in der Resistenzausprägung auftraten. Zwar stellt sich die Situation bezüglich der hier ausgewählten Wirkstoffe in der Ambulanz und zum Teil auch beim Nutztier etwas günstiger dar als bei humanklinischen Isolaten, dennoch nehmen auch die Teilmodule Schwein, Rind, Labor, Mastitis und Geflügel – zum Teil wiederholt – vorderste Ränge in der Resistenzausprägung ein. Einzig für Isolate aus Milch kann die Situation zum jetzigen Zeitpunkt grundsätzlich als unkritisch betrachtet werden.



**Abbildung 26: Spezies- und Wirkstoff-übergreifende Zusammenfassung der Ranking-Werte**

Die Position jedes Blasenmittelpunktes auf der y-Achse zeigt den Wertebereich an, in dem die Isolate einer oder mehrerer Spezies im jeweiligen Teilmodul bei der Resistenzausprägung angesiedelt waren; mögliche Rankingwerte sind in der Reihenfolge steigender Resistenz die Werte 1 bis 5, entsprechend der minimalen Zahl der Teilmodule. Die Ausdehnung der Blasen gibt die Häufigkeit an, mit der dieser Rang bei der Auswertung bis zu sieben verschiedener Spezies eingenommen wurde. *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Wirkstoffe: Amoxicillin + Clavulansäure, Ciprofloxacin, Doxycyclin, Gentamicin / Gentamicin High Level

## E Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>S. aureus</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Wirkstoffen _____	6
Abbildung 2: Mehrfachresistenz von <i>S. aureus</i> bei Mensch, Tier und Lebensmittel ___	6
Abbildung 3: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>E. coli</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika _____	9
Abbildung 4: Mehrfachresistenz von <i>E. coli</i> bei Mensch, Tier und Lebensmittel ___	9
Abbildung 5: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>Salmonella Typhimurium</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika _____	13
Abbildung 6: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>E. faecalis</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1) _____	17
Abbildung 7: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>E. faecalis</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2) _____	18
Abbildung 8: Mehrfachresistenz von <i>E. faecalis</i> bei Mensch, Tier und Lebensmittel	19
Abbildung 9: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>E. faecium</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1) _____	20
Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>E. faecium</i> von Mensch, Tier und Lebensmittel gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2) _____	20
Abbildung 11: Mehrfachresistenz von <i>E. faecium</i> bei Mensch, Tier und Lebensmittel	21
Abbildung 12: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>P. aeruginosa</i> von Mensch und Tier gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 1) _____	22
Abbildung 13: Vergleichende Darstellung der Resistenzraten bei <i>P. aeruginosa</i> von Mensch und Tier gegenüber ausgewählten Antibiotika (Teil 2) _____	23
Abbildung 14: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>S. aureus</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber sechs ausgewählten Wirkstoffen _____	24
Abbildung 15: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>E. coli</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen _____	25
Abbildung 16: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>K. pneumoniae</i> von Mensch und Tier gegenüber sieben ausgewählten Wirkstoffen _____	26
Abbildung 17: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>S. Typhimurium</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen _____	27

Abbildung 18: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>S. Typhimurium</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen _____	28
Abbildung 19: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>E. faecalis</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber acht ausgewählten Wirkstoffen _____	29
Abbildung 20: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>E. faecium</i> von Mensch, Lebensmittel und Tier gegenüber acht ausgewählten Wirkstoffen _____	30
Abbildung 21: Zusammenfassung der Ranking-Werte von <i>P. aeruginosa</i> von Mensch und Tier gegenüber fünf ausgewählten Wirkstoffen _____	31
Abbildung 22: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Doxycyclin _____	32
Abbildung 23: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Ampicillin _____	33
Abbildung 24: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Ciprofloxacin _____	34
Abbildung 25: Zusammenfassung der Ranking-Werte bezüglich Gentamicin / Gentamicin High Level _____	35
Abbildung 26: Spezies- und Wirkstoff-übergreifende Zusammenfassung der Ranking-Werte _____	36

## **F Anhang**

### **Verzeichnis der Antibiotikaabkürzungen**

AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMP	Ampicillin
CEC	Cefaclor
CEZ	Cefazolin
CMP	Chloramphenicol
COX	Cefoxitin
CXM	Cefuroxim
CIP	Ciprofloxacin
CLI	Clindamycin
DOX	Doxycyclin
ERT	Ertapenem
ERY	Erythromycin
FLL	Florfenicol
FOS	Fosfomycin

GEN	Gentamicin
GNH	Gentamicin High Level
IMP	Imipenem
KAN	Kanamycin

### **Verzeichnis der Antibiotikaabkürzungen (Fortsetzung)**

LEV	Levofloxacin
LIZ	Linezolid
MER	Meropenem
MZL	Mezlocillin
MOX	Moxifloxacin
MUP	Mupirocin
MPN	Mupirocin nasal
NOR	Norfloxacin
OXA	Oxacillin
PEN	Penicillin G
PIP	Piperacillin
SNH	Streptomycin High Level
SYN	Quinupristin/Dalfopristin (Synercid)
RAM	Rifampicin
ROX	Roxythromycin
TPL	Teicoplanin
TEL	Telithromycin
TOB	Tobramycin
TLS	Tylosin
VAN	Vancomycin

### **Verzeichnis der Spezies-Kürzel**

caj	<i>Campylobacter jejuni</i>
eco	<i>Escherichia coli</i>
efa	<i>Enterococcus faecalis</i>
efm	<i>Enterococcus faecalis</i>
kox	<i>Klebsiella oxytoca</i>
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>