



Bernd-Alois Tenhagen<sup>1</sup> · Nicole Werner<sup>2</sup> · Annemarie Käsbohrer<sup>1,3</sup> · Lothar Kreienbrock<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fachgruppe Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, WHO Collaborating Centre for Research and Training for Health at the Human-Animal-Environment Interface, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Übertragungswege resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen und deren Bedeutung – Antibiotikaresistenz im One-Health-Kontext

## Einleitung/Hintergrund

Das Zusammenleben von Mensch und Tier hat in wenigen Bereichen so deutliche Auswirkungen wie in der Übertragung von Mikroorganismen zwischen Menschen und Tieren. Dies ist für Zoonosen, also zwischen Mensch und Tier übertragbare Erkrankungen, schon seit dem Altertum bekannt [1]. In den letzten Jahren gewann allerdings eine Facette an Bedeutung, bei der weniger die unmittelbaren Krankheitserreger im Vordergrund stehen, als vielmehr die Übertragung einer breiten Palette unterschiedlichster Mikroorganismen mit Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Substanzen. Diese Mikroorganismen können für Mensch und/oder Tier pathogen sein, müssen es aber nicht. Typische Beispiele für pathogene Bakterien sind Salmonellen oder *Campylobacter* spp., die bedeutendsten Erreger gastrointestinaler bakterieller Infektionen beim Menschen in Europa [2]. Dabei müssen diese Bakterien nicht für Menschen und Tiere gleichermaßen pathogen sein. Sie können für Tiere auch harmlose Kommensalen sein, wie z. B. *Campylobacter jejuni* und *Campylobacter coli* beim Geflügel.

Neben den für den Menschen obligat pathogenen Spezies werden aber auch

andere Bakterienarten zwischen Mensch und Tier übertragen, die Menschen und Tiere häufig nur besiedeln, ohne eine Erkrankung hervorzurufen. Dazu gehören beispielsweise *Escherichia coli* oder auch Staphylokokken. Ihnen wurde daher lange Zeit kaum Beachtung geschenkt, da sie natürlicherweise als Kommensalen im Gastrointestinaltrakt oder auf der Haut oder Schleimhäuten vorkommen können. Dabei ist die Unterscheidung zwischen pathogenen und harmlosen Bakterien häufig nicht eindeutig. Viele Bakterienspezies können fakultativ pathogen sein, d. h. einzelne Vertreter dieser Spezies können bei Mensch und/oder Tier unter bestimmten Umständen doch eine Erkrankung hervorrufen.

Bei der aktuellen Diskussion der Übertragung von Bakterien zwischen Tier und Mensch steht in der Regel der Weg vom Tier zum Menschen im Vordergrund. Nur selten wird der umgekehrte Übertragungsweg betrachtet. Dies ist aufgrund der Priorisierung der menschlichen Gesundheit über die Gesundheit von Tieren verständlich und nachvollziehbar, gleichwohl ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass der umgekehrte Weg auch eine erhebliche Bedeutung haben kann.

Im Folgenden sollen einerseits typische Beispiele für die Übertragung von Bakterien in die eine oder andere Richtung beschrieben werden, andererseits sollen die Übertragungswege in ihrer unterschiedlichen Bedeutung für die verschiedenen Bakterienspezies dargestellt werden. Der Schwerpunkt wird dabei auf solche Bakterienarten gelegt, die als Träger von Resistenzeigenschaften gegen antimikrobielle Substanzen eine erhebliche Bedeutung für Mensch und/oder Tier haben. Ziel ist also nicht eine umfassende Darstellung, sondern eine an den Übertragungswegen orientierte exemplarische Darstellung der Problematik.

Ein wichtiger Aspekt bei der Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen ist die Anwendung von Antibiotika bei Tieren und Menschen. Daher wird auch in der Tiermedizin seit dem Jahr 2000 durch entsprechende Leitlinien ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika gefordert [3]. In der Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie (DART 2020) wird eine Senkung des Antibiotikaverbrauchs in der Tierhaltung angestrebt [4]. Es wird daher auch ein kurzer Überblick über den Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung gegeben und der mögliche Einfluss

auf die Resistenzentwicklung bei Tier und Mensch diskutiert.

## Übertragung zwischen Tieren und Menschen

Schon im alten Ägypten war bekannt, dass es Erkrankungen gibt, die beim Menschen auftreten, ihre Quelle aber in Tieren haben; beispielsweise die Tollwut [1]. Bis in unsere Zeit haben solche Erkrankungen eine erhebliche Bedeutung für die menschliche Gesundheit, auch wenn in Deutschland einige dieser Erkrankungen wie die Tuberkulose, Brucellose oder auch die Pest entweder nicht mehr vorkommen oder doch sehr selten geworden sind [5]. Andere bakterielle Erkrankungen wie die Salmonellose, die Campylobacteriose, Erkrankungen durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) oder auch die Yersiniose treten in Deutschland und Europa noch immer regelmäßig auf [5, 6].

Neben den Krankheiten, die die Bakterien auslösen, bringen sie bei der Besiedlung oder Infektion des Menschen ggf. auch ihre Resistenzeigenschaften gegenüber antimikrobiellen Substanzen mit. Dies führte schon in den 60er-Jahren des vorherigen Jahrhunderts dazu, dass der Resistenz von Salmonellen gegen solche Substanzen besondere Beachtung geschenkt wurde [7]. Dieses Wissen trug dazu bei, dass auf europäischer Ebene schon frühzeitig der Überwachung von Resistenzen gegenüber Antibiotika bei dieser pathogenen Spezies eine hohe Bedeutung beigemessen wurde. So wurde bereits mit der Richtlinie 2003/99/EG die Überwachung von Resistenzen vorgeschrieben. Mit der Kommissionentscheidung 2007/407/EG wurden verbindliche Vorgaben bezüglich der Untersuchung von *Salmonella* spp., *C. jejuni* und *C. coli* aus der Lebensmittelkette auf ihre Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen festgelegt. Diese Entscheidung wurde durch den Durchführungsbeschluss 2013/652/EU abgelöst, in dem nunmehr nicht nur ein Resistenzmonitoring bei Zoonoseerregern thematisiert wird, sondern dies auch bei kommensalen Indikatorbakterien wie z. B. *E. coli*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* vorgesehen ist. Grundlage der erweiter-

ten Rechtssetzung waren EFSA-Gutachten, die den Bedarf für eine einheitliche Vorgehensweise für solche Untersuchungen und eine Erweiterung der verbindlichen Vorgaben beschrieben [8, 9]. Im Fokus dieser Untersuchungen steht das potenzielle Risiko für den Menschen. Sie bilden daher eine wichtige Basis, um die Bedeutung der Übertragung von Resistenzen entlang der Lebensmittelkette abzuschätzen.

Weniger beachtet als die Übertragung vom Tier auf den Menschen wird der umgekehrte Weg. Allerdings gibt es auch für diesen Weg zahlreiche Beispiele. So wurde für das Auftreten spezifischer Resistenzmechanismen bei Salmonellen gezeigt, dass sie zunächst beim Menschen und erst danach bei landwirtschaftlichen Nutztieren beobachtet wurden. Dies legt nahe, dass ein Eintrag von der Humantseite in die Tierpopulation erfolgte und es dort dann zu einer Ausbreitung gekommen ist [10]. Bei den nutztierassoziierten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibt es Hinweise, dass spezifische Stämme von *S. aureus* ursprünglich vom Menschen auf das Tier gelangten und dort Resistenzeigenschaften erwarben [11], um dann vom Tier wieder auf den Menschen übertragen zu werden [12]. In einer norwegischen Studie wurde unlängst gezeigt, dass der Eintrag von MRSA in Schweinebestände mit hoher Wahrscheinlichkeit über Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Betriebe erfolgte, die die Bakterien aus anderen europäischen Staaten mitbrachten [13]. Menschen fungierten hier also zumindest als belebte Vektoren, wenn nicht als Quelle der Erregerübertragung. Augenfällig, wenn auch bislang wenig in der Öffentlichkeit thematisiert, ist die wechselseitige Übertragung zwischen Heimtieren und Menschen. Haustiere leben häufig in engem Kontakt zum Menschen und tragen ähnliche, mehr oder weniger pathogene Bakterien, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ursprünglich vom Menschen eingebracht wurden [14]. Schließlich kann auch das Auftreten spezifischer, beim Menschen vorkommender Resistenzmechanismen bei *E. coli*, die von Ratten in der Berliner Kanalisation isoliert wurden, als Hinweis auf den Menschen

als Quelle der Besiedlung bei Tieren gewertet werden [15].

## Übertragungswege

Die Übertragung von Bakterien vom Tier auf den Menschen kann im Wesentlichen auf drei entscheidenden Wegen erfolgen: die Übertragung über den Kontakt zwischen Mensch und Tier, die Übertragung über (vom Tier stammende) Lebensmittel und schließlich die indirekte Übertragung über die Umwelt, d. h. die Emission von Bakterien, etwa aus Tierhaltungen, in die Umwelt und die Aufnahme dieser emittierten Bakterien durch den Menschen.

### Kontaktübertragung

Das aktuell bekannteste Beispiel für die Übertragung resistenter Bakterien vom Tier auf den Menschen mittels direktem Tierkontakt ist die Übertragung eines bestimmten MRSA-Typs, des sogenannten nutztierassoziierten MRSA (engl. „livestock-associated“ [la] MRSA). Dieser Übertragungsweg ist für viele Tierarten und Nutzungsgruppen gezeigt worden und manifestiert sich im sehr hohen Anteil von Trägern dieser Bakterien bei beruflich exponierten Personen, die mit landwirtschaftlichen Nutztieren oder anderen besiedelten Tieren umgehen. Dabei steht das Schwein als Quelle für die Besiedlung des Menschen im Vordergrund [16, 17], entsprechende Hinweise liegen aber auch für Milchkühe [18], Mastkälber [19], Geflügel [20, 21] sowie Pferde vor [22]. Diese berufliche Exposition trifft nicht nur Landwirte und deren Tierärzte, sondern auch das Schlachthofpersonal [21, 23, 24]. Dabei scheint die Intensität des Kontaktes oder der Tierbetreuung mit der Wahrscheinlichkeit der Besiedlung assoziiert zu sein. So war Personal in Zuchtschweinebetrieben häufiger von MRSA besiedelt als das Personal in Mastschweinebetrieben. Dies wurde dadurch erklärt, dass in Zuchtschweinebetrieben ein direkter körperlicher Kontakt mit den Tieren, z. B. Sauen und neugeborenen Ferkeln, häufiger ist als in Mastschweinebetrieben [25].

B.-A. Tenhagen · N. Werner · A. Käsbohrer · L. Kreienbrock

## Übertragungswege resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen und deren Bedeutung – Antibiotikaresistenz im One-Health-Kontext

### Zusammenfassung

Menschen und Tiere leben in einer gemeinsamen Umwelt und Antibiotika werden bei beiden eingesetzt. Daher ist das Thema Antibiotikaresistenz ein wichtiges gemeinsames Thema für Human- und Veterinärmedizin. Die Frage, welche Bedeutung der Antibiotikaeinsatz bei Tieren für die Resistenzsituation beim Menschen hat, steht dabei häufig im Mittelpunkt der Diskussionen. Im vorliegenden Beitrag werden die Übertragungswege resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen erläutert und anschließend die Frage adressiert, ob die Verminderung des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung auch zu einer Verbesserung der Resistenzsituation beim Menschen beiträgt.

Als wesentliche Übertragungswege werden 1) der Kontakt zwischen Mensch und Tier, 2) die Übertragung von Bakterien über Lebensmittel und 3) die indirekte Übertragung über Emissionen in die Umwelt und die nachfolgende Exposition des Menschen über die Umwelt vorgestellt. Dabei ist festzustellen, dass sich die Bedeutung dieser Übertragungswege zwischen den Bakterienspezies deutlich unterscheidet. Zudem ist es trotz umfangreicher Untersuchungen bisher nicht möglich, die jeweilige Bedeutung der Übertragungswege und der übertragenen Bakterien für die Resistenzsituation beim Menschen exakt zu quantifizieren. Als gesichert gilt, dass der Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung

die Ausbreitung resistenter Organismen in der Tierhaltung fördert. Neuere Studien deuten auch darauf hin, dass es eine Beziehung zwischen dem Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung und dem Auftreten von Resistenzen in der Humanpopulation gibt. Diese Beziehung ist jedoch komplex, und für das bessere Verständnis dieser Beziehung und der Bedeutung der verschiedenen Übertragungswege sind weitere gemeinsame Studien im veterinär- und humanmedizinischen Bereich erforderlich.

### Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenz · Antibiotikaeinsatz · Zoonosen · Übertragungswege · Lebensmittel

## Transmission pathways for resistant bacteria between animals and humans: antibiotics resistance in the One Health context

### Abstract

People and animals share the same environment and antibiotics are used in both. Thus, antibiotics resistance is a major common issue for human and veterinary medicine. The potential impact of antibiotics use in animals on resistance in humans is frequently the focus of debate. In this paper the transmission pathways of resistant bacteria between animals and humans are described and the question is addressed whether a reduction in antibiotics use in animals contributes to the improvement of the resistance situation in humans. Direct contact between humans and animals, transmission of bacteria via food,

and indirect transmission via emissions in the environment and the subsequent exposure of humans via the environment are the major transmission routes to be considered. It can thus be established that the relevance of these various transmission routes varies significantly among bacterial species. Furthermore, despite numerous investigations, the exact significance of transmission pathways and the bacteria transferred for the resistance situation in humans cannot yet be precisely quantified. There is evidence that antibiotics use in animals fosters the spread of resistant organisms in animals. Recent studies also

suggest that there might be a relationship between antibiotics use in animals and the occurrence of resistance in humans. However, this relationship is complex, and for a better understanding of it and the role of the various transmission pathways, further collaborative studies between veterinary and medical science are needed.

### Keywords

Antibiotics resistance · Antibiotics use · Zoonoses · Transmission pathways · Food

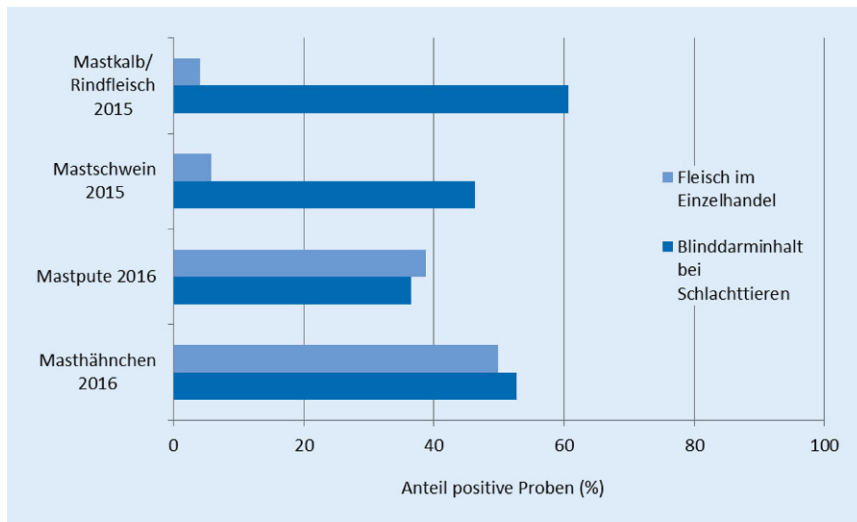
Der Umstand, dass das Resistenzmuster der Mikrobiota von Landwirten Ähnlichkeiten mit dem der von ihnen gehaltenen Tiere aufweist, ist schon länger bekannt [26–28]. Das Beispiel MRSA hat aber einmal mehr das berufliche Risiko für solche Besiedlungen verdeutlicht. Für andere Bakterienspezies erscheint dieser Kontaktweg weniger bedeutend. So zeigen Studien zur Übertragung von „extended spectrum beta-lactamases“ (ESBL)/AmpC-bildenden *E. coli* aus den Niederlanden, dass die berufliche Exposition die Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung des Menschen erhöht [29–31], während

entsprechende Untersuchungen in deutschen Schweinebeständen kein erhöhtes Risiko der Besiedlung der Landwirte mit ESBL belegten [32].

### Lebensmittel als Übertragungsweg

Die Übertragung resistenter Bakterien vom Tier auf den Menschen über vom Tier stammende Lebensmittel wurde schon früh am Beispiel der Salmonelleninfektion des Menschen beobachtet. Dieser Übertragungsweg spielt vor allem für solche Erreger eine Rolle, die über den alimentären Weg aufgenommen werden

und bevorzugt den Magen-Darm-Trakt des Wirtes besiedeln. Dies ist für Erreger von Magen-Darm-Erkrankungen, wie z. B. der Salmonellose und Campylobacteriose, typisch. Auf dem Weg vom Tier zum Menschen entlang der Lebensmittelkette haben die Erreger zahlreiche Hindernisse zu überwinden. Da die Bedeutung alimentärer Infektionen seit Langem bekannt ist, sind umfangreiche Maßnahmen darauf gerichtet, diese Infektionen zu verringern oder vollständig zu vermeiden [33]. Dies geschieht häufig, indem die Erreger in der Tierpopulation bekämpft werden, wie dies in



**Abb. 1** ▲ Vorkommen von ESBL in Blinddarmproben unterschiedlicher Tierpopulationen und auf Fleisch im Einzelhandel (Daten aus dem Zoonosen-Monitoring 2015–2016)

Deutschland erfolgreich für die Tuberkulose und Brucellose der Fall ist [34, 35]. Ein aktuelles Beispiel für dieses Vorgehen ist die Bekämpfung bestimmter Serovaren von *Salmonella enterica* in den Populationen von Hühnern und Puten auf Grundlage der Verordnung (EG) Nr. 2160/2003. Der Rückgang der Besiedlungshäufigkeit in den Populationen mit diesen *Salmonella*-Serovaren ging mit einer entsprechenden Reduktion der Zahl gemeldeter Salmonellosefälle des Menschen in Deutschland und Europa einher [36]. Ein erneuter Anstieg des Vorkommens der Bakterien bei Legehennen war auf europäischer Ebene auch von einem Anstieg der Infektionen beim Menschen begleitet [6].

Im Hinblick auf resistente Mikroorganismen – soweit sie kommensale Bakterien sind – ist eine solche Bekämpfungsstrategie in der Nutztierhaltung nicht durchführbar, da es in der Natur der kommensalen Bakterien liegt, dass sie für den Wirt nicht entbehrlich sind. Hier muss folglich vorrangig das Vorkommen von Resistenzeigenschaften der Bakterien in der Tierhaltung beeinflusst, d. h. grundsätzlich verhindert bzw. reduziert werden. Hierzu können viele Maßnahmen der Tierhygiene und des Infektionsschutzes beitragen. Dies ist vor allem auch deshalb bedeutsam, da resistente Bakterien, ebenso wie andere Bakterien von Schlachttieren, während des Schlachtprozesses häufig auf den

Schlachtkörper und auf das gewonnene Fleisch verschleppt werden. Vergleiche der Bakterienisolate von diesen verschiedenen Stufen der Lebensmittelkette zeigen dann vergleichbare Resistenzprofile [37].

Der zweite Ansatzpunkt für eine Verringerung der alimentären Übertragung resistenter Bakterien besteht in lebensmittelhygienischen Maßnahmen. Dies beginnt bereits bei einer optimierten Hygiene bei der Lebensmittelgewinnung. Dass der technische Ablauf des Schlachtprozesses einen deutlichen Einfluss auf das Ausmaß der Erregerverschleppung hat, kann sehr gut anhand der unterschiedlichen Nachweishäufigkeiten von ESBL im Fleisch verschiedener Tierarten belegt werden.

So lagen im nationalen Zoonosen-Monitoring die Nachweisraten für ESBL auf Fleisch im Einzelhandel von Mastputen und Masthähnchen bei 38–49 %, während die Nachweisraten auf Fleisch von Rindern und Schweinen unter 10 % lagen (Abb. 1), obwohl die Nachweise in Proben von Blinddarminhalt bei allen vier Tierarten hoch waren. Dies deutet auf erhebliche Unterschiede bei der Verschleppung der Bakterien während der Schlachtung hin. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch für Salmonellen belegt: Durch eine entsprechende Optimierung des Schlachtprozesses kann der Anteil Salmonellen-positiver Schlachtkörper

per von Schweinen stark gesenkt werden [38].

Eine weitere Hürde für die Bakterien auf dem Weg zur Exposition des Verbrauchers ist die Bearbeitung von Lebensmitteln mit Verfahren, die einer Keimreduktion dienen, wie z. B. die Erhitzung oder die Säuerung von Lebensmitteln. Auch Reifeprozesse, wie z. B. bei der Wurstherstellung, können zu einer Keimreduktion führen. Durch diese Maßnahmen wird der Bakteriengehalt der in den Handel gebrachten Lebensmittel häufig erheblich reduziert. Dies betrifft dann gleichermaßen auch Bakterien mit Resistenzeigenschaften gegenüber antimikrobiellen Substanzen.

Die letzte Hürde für die Übertragung der Bakterien über Lebensmittel auf den Menschen stellt die Küchenhygiene im Haushalt oder auch in Einrichtungen der Gemeinschaftsverpflegung dar. Auch hier sind die Maßnahmen nicht explizit gegen die resistenten Bakterien gerichtet, sondern eher gegen Zoonoseerreger, wirken aber nach derzeitigem Wissensstand ähnlich auf die resistenten Erreger. Es konnte gezeigt werden, dass es durch Fehler in der Küchenhygiene zu einer Verschleppung resistenter Bakterien in der Küchenumgebung mit möglicher Kreuzkontamination von Lebensmitteln kommen kann, die vor dem Verzehr nicht mehr erhitzt werden [39]. Einen besonderen Fall stellt der Verzehr rohen Fleisches, etwa als Hackfleischzubereitung oder Tartar, dar. Hier kann es auch bei einer niedrigen Keimlast im Lebensmittel und hervorragender Küchenhygiene zur Besiedlung oder Infektionen des Menschen kommen, da reduzierende Maßnahmen fehlen [40]. Dass rohe, verzehrfertige Lebensmittel eine Gefährdung für den Verbraucher darstellen können, zeigen auch die Ergebnisse von Lebensmitteluntersuchungen [41, 42].

Im Hinblick auf die Bedeutung der Übertragung von Bakterien über Lebensmittel gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Bakterienspezies. Dies betrifft dementsprechend auch resistente Bakterien. So wird beispielsweise MRSA zwar häufig in Lebensmitteln nachgewiesen, es gibt aber nur in Ausnahmefällen Hinweise auf eine Über-

tragung über das Lebensmittel auf den Menschen [43]. Dies wird damit begründet, dass *S. aureus* vorwiegend ein Besiedler der Haut ist und in der Regel keine Magen-Darm-Infektionen auslöst. Dagegen ist der alimentäre Übertragungsweg für *Salmonella enterica* und *Campylobacter spp.* von herausragender Bedeutung [44, 45].

Welche Bedeutung die Übertragung über Lebensmittel für *E. coli* mit spezifischen Resistenzen, etwa gegen Cephalosporine der 3. Generation oder Colistin hat, ist nach wie vor nicht abschließend geklärt. Einerseits deutet das Vorkommen gleicher Resistenzgene für die Cephalosporinresistenz in den unterschiedlichen Populationen auf die Möglichkeit einer solchen Übertragung hin [46, 47], andererseits zeigen die Erregervergleiche auch, dass es sich nur selten um identische Bakterienstämme handelt. Zudem ist der Nachweis der alimentären Übertragung schwierig, da die Aufnahme der Bakterien über Lebensmittel nicht – wie bei den Zoonoseerregern – mit einer Besiedelung des Magen-Darm-Traktes und nachfolgender Erkrankung des Menschen einhergeht. Es gelingt in der Regel nicht der Nachweis, dass eine Infektion in direktem Zusammenhang mit dem Verzehr von kontaminierten Speisen steht. Außerdem sind diese Bakterien mit einem breiten Spektrum von Resistenzgenen bei Mensch und Tier so weit verbreitet, dass die Rückverfolgung einer Infektion zu einer spezifischen Quelle schwieriger wird [47].

## Übertragung über die Umwelt

Die Rolle der Umwelt als Übertragungsweg für resistente Bakterien oder Resistenzgene vom Tier zum Menschen wird immer wieder diskutiert, aber ist bislang eher grundsätzlich untersucht, sodass viele Aspekte noch als unbekannt eingestuft werden müssen. Als gesichert kann gelten, dass resistente Bakterien, etwa ESBL/AmpC-bildende *E. coli*, Colistin-resistente *E. coli* oder MRSA aus Tierhaltungen in die Umwelt emittiert werden, sei es nun über die Abluft [48, 49] oder die Gülle [50, 51]. Auch konnte ein erhöhter Gehalt an Resistenzgenen etwa im Wasser und Sediment von Flüs-

sen unterhalb von Tierhaltungsanlagen gezeigt werden [52].

Weniger gesichert ist die weitere Ausbreitung dieser Bakterien in der Umwelt und eine daraus folgende mögliche Übertragung aus der Umwelt auf den Menschen [53]. So zeigt sich auch im ländlichen Raum, dass Menschen, die keinen unmittelbaren Kontakt zu Nutztieren hatten, nicht häufiger Träger z. B. von nutztierassoziierten MRSA waren als Menschen in städtischen Regionen [16]. Bei der Untersuchung von Wildschweinen im Rahmen des Zoonosen-Monitorings wurden mit einer Nachweisrate von 6,8 % ESBL-bildende *E. coli* hier deutlich seltener gefunden als bei Hausschweinen (46,3 %), aber auch ähnlich häufig wie beim Menschen [54, 55]. MRSA wurden in diesen und auch älteren Untersuchungen bei Wildschweinen in Deutschland nicht gefunden [54, 56], während sie bei Zucht- und Mastschweinen weit verbreitet sind [57].

Es konnte eine aerogene Übertragung auf den Menschen durch Abluft aus Tierhaltungen für einige spezifische Zoonoseerreger gezeigt werden (z. B. *Coxiella burnetii*; [58–60]), allerdings gibt es zur Übertragung der emittierten Bakterien auf den Menschen bisher keine Nachweise für resistente Mikroorganismen.

## Einfluss von Antibiotikaaanwendung auf die Resistenzentwicklung

Die herausragende Bedeutung der Resistenzsituation in der Mikrobiota von Tieren, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, wirft die Frage auf, wie das Auftreten von Resistenzen bei diesen Tieren minimiert werden kann. Ein naheliegender Ansatz ist hier die Verminderung des Einsatzes antimikrobieller Substanzen in der Tierhaltung mit dem Ziel, dass die Tiere zum Zeitpunkt der Schlachtung weniger resistente Bakterien aufweisen und damit auch weniger resistente Bakterien in die Lebensmittelkette gelangen können. In einigen europäischen Staaten sind in den letzten Jahren auf diesem Gebiet erhebliche Anstrengungen unternommen worden, um die Anwendung dieser Substanzen in der landwirtschaftlichen Tierhaltung zu ver-

ringern. Das Ziel dieser Maßnahmen ist vorwiegend die Verringerung des möglichen Eintrags von resistenten Bakterien in die Lebensmittelkette.

Die verschiedenen Monitoringaktivitäten in Deutschland bezüglich der Antibiotikaaanwendung in der Tiermedizin zeigen alle einen deutlichen Rückgang der Abgabemengen der pharmazeutischen Unternehmer und Großhändler nach der DIMDI AMV bzw. einen Rückgang der betrieblichen Therapiehäufigkeit bei den verschiedenen Nutztierarten [61].

Grundsätzlich ist der Zusammenhang zwischen der Anwendung antimikrobieller Substanzen und dem Auftreten von Resistenzen gut belegt [62–64]. Die europäischen Behörden haben im letzten Jahr einen Bericht über die Erfahrungen mit unterschiedlichen Maßnahmen zur Reduktion der Antibiotikaresistenz vorgelegt [65]. In den Niederlanden, die den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung stark reduziert haben, zeigte sich auch eine Verringerung der Resistenzraten bei den untersuchten Bakterien von Tieren [66]. Dabei ist zu bedenken, dass diese Reduktion mit einer Fülle von Maßnahmen einhergeht, die ebenfalls zur Reduktion der Resistenzraten beigetragen haben können. In Deutschland werden im Rahmen der anstehenden Evaluierung der Änderungen im Arzneimittelgesetz entsprechende Analysen durchgeführt werden. Erste Ergebnisse deuten eine günstige Entwicklung an [67].

Weitaus schwieriger ist es allerdings, den Effekt des Einsatzes von Antibiotika bei Tieren mit der Resistenz von Bakterien vom Menschen in Beziehung zu setzen. Dies ist in den letzten Jahren mehrfach von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) sowie der Europäischen Behörde für die Prävention und Bekämpfung von Erkrankungen (ECDC) versucht worden [68]. Dabei bezieht sich die Analyse auf die in den verschiedenen EU-Mitgliedsstaaten erhobenen nationalen Daten, die den drei Behörden zur Verfügung gestellt wurden. Diese Betrachtungen sind aufgrund des gewählten Studienansatzes der ökologischen Korrelation sowie der

komplexen Transmissionsprozesse zwischen den Populationen sehr vorsichtig zu interpretieren. Für einige Resistenzigenschaften bei einigen Bakterienspezies zeigt sich ein Zusammenhang, für andere ist dieser aber nicht nachzuweisen. So bestand keine Beziehung zwischen dem Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation in der Tierhaltung und der Resistenz von *E. coli* aus invasiven Infektionen beim Menschen, während eine solche Beziehung für Fluorchinolone gezeigt werden konnte [68]. Innerhalb der Populationen (also Antibiotikaaanwendung beim Menschen und Resistenz bei *E. coli* vom Menschen sowie Antibiotikaaanwendung bei Tieren und Resistenz von *E. coli* bei Tieren) trat eine solche aber auf.

Diese Problematik bedarf weiterer Analysen. Diese sollten, wie von der WHO empfohlen, auf der integrierten Surveillance von Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung aufbauen [69]. Ziel sollte die Identifikation geeigneter Maßnahmen zur Reduktion des Vorkommens resistenter Bakterien und ein weiter verbessertes Verständnis ihrer Ausbreitung sein.

## Fazit

Die Beziehungen zwischen der Resistenzsituation in der Tierhaltung und in der Humanmedizin sind komplex. Die Bedeutung der drei wesentlichen Übertragungswege (Kontakt, Lebensmittel, Umwelt) ist bisher für viele Bakterien nicht vollständig verstanden. Damit ist keine allumfassende und vergleichende Quantifizierung der Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher durch die jeweiligen Übertragungswege möglich. Gleichwohl wurden in der Tierhaltung erhebliche Anstrengungen unternommen, den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren, um auf diesem Weg das Vorkommen resistenter Bakterien bei Schlachttieren zu vermindern. Die Analyse, ob und in welchem Umfang diese Bestrebungen auch zu einer Reduktion von Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin beitragen, muss kontinuierlich fortgesetzt werden. Wie groß der Nutzen für den gesundheitlichen

Verbraucherschutz ist, bleibt weiterhin zu untersuchen.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. B.-A. Tenhagen

Fachgruppe Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz, Bundesinstitut für Risikobewertung  
Max-Dohrn-Str. 8–10, 10589 Berlin, Deutschland  
Bernd-Alois.Tenhagen@bfr.bund.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** B.-A. Tenhagen, N. Werner, A. Käsböhrer und L. Kreienbrock geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Winkle S (1997) Geißeln der Menschheit – Kulturgeschichte der Seuchen. Artemis und Winkler, Düsseldorf, Zürich
- EFSA (2016) The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA J 14:4634
- Bundestierärztekammer (2015) Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. Bundestierärztekammer, Berlin
- Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015) DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin
- RKI (2017) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Robert Koch-Institut, Berlin
- EFSA (2017) The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. EFSA J 15:5077
- Manten A (1963) The non-medical use of antibiotics and the risk of causing microbial drug resistance. Bull World Health Organ 29:387–400
- EFSA (2012) Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food-producing animals and food. EFSA J 10(10):2897
- EFSA (2012) Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Campylobacter* and indicator *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. bacteria transmitted through food. EFSA J 10:2742
- Mather AE, Matthews L, Mellor DJ et al (2012) The diversity of antimicrobial resistance is different in *Salmonella* Typhimurium DT104 from co-located animals and humans. Proc R Soc Lond, B, Biol Sci 279:2924–2925
- Price LB, Stegger M, Hasman H et al (2012) *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. MBio 3(1):e305–e311. <https://doi.org/10.1128/mBio.00305-11>
- Köck R, Ballhausen B, Bischoff M et al (2014) The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 127:384–398
- Grontvedt CA, Elstrom P, Stegger M et al (2016) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in humans and pigs in Norway: a “One Health” perspective on introduction and transmission. Clin Infect Dis 63:1431–1438
- Walther B, Hermes J, Cuny C et al (2012) Sharing more than friendship—nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. PLoS ONE 7:e35197
- Guenther S, Grobbel M, Beutlich J et al (2010) Detection of pandemic B2-O25-ST131 *Escherichia coli* harbouring the CTX-M-9 extended-spectrum beta-lactamase type in a feral urban brown rat (*Rattus norvegicus*). J Antimicrob Chemother 65:582–584
- Bisdorff B, Scholholter J, Claußen K, Pulz M, Nowak D, Radon K (2012) MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. Epidemiol Infect 140:1800–1808
- Reynaga E, Navarro M, Vilamala A et al (2016) Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. BMC Infect Dis 16:716
- Spohr M, Rau J, Friedrich A et al (2011) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in three dairy herds in southwest Germany. Zoonoses Public Health 58:252–261
- Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, Van Duinkerken E, Heederik D (2010) Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. PLoS One 5:e10990
- Richter A, Sting R, Popp C et al (2012) Prevalence of types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in turkey flocks and personnel attending the animals. Epidemiol Infect 140:2223–2232
- Mulders MN, Haenen AP, Geenen PL et al (2010) Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in the Netherlands. Epidemiol Infect 138:743–755
- Cuny C, Strommenger B, Witte W, Stanek C (2008) Clusters of infections in horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a veterinary hospital. Microb Drug Resist 14:307–310
- Van Cleef BA, Broens EM, Voss A et al (2010) High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in the Netherlands. Epidemiol Infect 138:756–763
- Wendlandt S, Kadlec K, Fessler AT et al (2013) Resistance phenotypes and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from broiler chickens at slaughter and abattoir workers. J Antimicrob Chemother 68:2458–2463
- Van Den Broek IV, Van Cleef BA, Haenen A et al (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. Epidemiol Infect 137:700–708
- Van Den Bogaard AE, London N, Driessen C, Stobberingh EE (2001) Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. J Antimicrob Chemother 47:763–771

27. Van Den Bogaard AE, Stobberingh EE (2000) Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 14:327–335
28. Van Den Bogaard AE, Willems R, London N, Top J, Stobberingh EE (2002) Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *J Antimicrob Chemother* 49:497–505
29. Dohmen W, Van Gompel L, Schmitt H et al (2017) ESBL carriage in pig slaughterhouse workers is associated with occupational exposure. *Epidemiol Infect* 145:2003–2010
30. Dohmen W, Bonten MJ, Bos ME et al (2015) Carriage of extended-spectrum beta-lactamases in pig farmers is associated with occurrence in pigs. *Clin Microbiol Infect* 21:917–923
31. Dierikx C, Van Der Goot J, Fabri T, Van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D (2013) Extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother* 68:60–67
32. Fischer J, Hille K, Ruddat I, Mellmann A, Kock R, Kreienbrock L (2017) Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Vet Microbiol* 200:107–113
33. Schmidt A (2006) Vergleichende Darstellung unterschiedlicher Qualitätsmanagementsysteme in der Fleischwirtschaft unter besonderer Berücksichtigung der Effizienz und Praktikabilität. Tierärztliche Fakultät. Ludwig-Maximilians Universität, München, S 198
34. Sattelmair H (2005) Die Tuberkulose des Rindes – ein Beitrag zur Geschichte der Haustierkrankheiten. Fachbereich Veterinärmedizin. Freie Universität, Berlin
35. Rasch G, Schöneberg I, Apitzsch L, Menzel U (1997) Brucellose-Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 1997:50–54
36. EFSA, ECDC (2015) The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014. *EFSA J* 13(12):4329
37. Vossenkuhl B, Brandt J, Fetsch A et al (2014) Comparison of spa types, SCCmec types and antimicrobial resistance profiles of MRSA isolated from turkeys at farm, slaughter and from retail meat indicates transmission along the production chain. *PLoS ONE* 9:e96308
38. Snary EL, Swart AN, Simons RR et al (2016) A quantitative microbiological risk assessment for *Salmonella* in pigs for the European Union. *Risk Anal* 36:437–449
39. Fetsch A, Tenhagen BA, Leeser D et al (2015) High risk of cross-contamination with ESBL *E. coli* and MRSA during handling with contaminated fresh chicken meat in household kitchens. In: 4th ASM conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens. American Society for Microbiology, Washington D.C.
40. Siffczyk C, Smuskiewicz M, Weise K et al (2017) The largest *Campylobacter coli* outbreak in Germany, associated with minced meat consumption, May 2016. National Symposium on Zoonoses Research 2017, Berlin
41. Tenhagen B-A, Alt K, Fetsch A, Kraushaar B, Käsbohrer A (2011) Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Monitoringprogramme. In: Hartung M, Käsbohrer A (Hrsg) Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, S47–52
42. Käsbohrer A, Alt K, Schroeter A, Dorn C, Tenhagen BA (2011) *Salmonella*-Monitoringprogramme. In: Hartung M, Käsbohrer A (Hrsg) Erreger von Zoonosen in Deutschland 2009. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, S 32–37
43. Fetsch A, Kraushaar B, Käsbohrer A, Hammerl JA (2017) Turkey meat as source of CC9/CC398 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans? *Clin Infect Dis* 64:102–103
44. Pires S, De Knecht L, Hald T (2011) Estimation of the relative contribution of different food and animal sources to human *Salmonella* infections in the European Union. <http://www.EFSA.europa.eu/en/supporting/pub/en-184>. Zugegriffen: 15.11.2017
45. EFSA (2010) Scientific opinion on quantification of the risk posed by broiler meat to human campylobacteriosis in the EU. *EFSA J* 8(1):1437. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1437>
46. Sharp H, Valentin L, Fischer J, Guerra B, Appel B, Käsbohrer A (2014) Abschätzung des Transfers von ESBL-bildenden *Escherichia coli* zum Menschen für Deutschland. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 127:463–476
47. Valentin L, Sharp H, Hille K et al (2014) Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. *Int J Med Microbiol* 304:805–816
48. Friese A, Schulz J, Hoehle L et al (2012) Occurrence of MRSA in air and housing environment of pig barns. *Vet Microbiol* 158:129–135
49. Laube H, Friese A, Von Salviati C, Guerra B, Rosler U (2014) Transmission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from broiler chicken farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 172:519–527
50. Von Salviati C, Laube H, Guerra B, Roesler U, Friese A (2015) Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 175:77–84
51. Guenther S, Falgenhauer L, Semmler T et al (2017) Environmental emission of multiresistant *Escherichia coli* carrying the colistin resistance gene *mcr-1* from German swine farms. *J Antimicrob Chemother* 72:1289–1292
52. Jia S, He X, Bu Y et al (2014) Environmental fate of tetracycline resistance genes originating from swine feedlots in river water. *J Environ Sci Health B* 49:624–631
53. Dohmen W, Schmitt H, Bonten M, Heederik D (2017) Air exposure as a possible route for ESBL in pig farmers. *Environ Res* 155:359–364
54. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2017) Berichte zur Lebensmittelsicherheit – Zoonosen-Monitoring 2016. BVL, Berlin, S77 ([www.BVL.bund.de](http://www.BVL.bund.de))
55. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y et al (2014) Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother* 58:1228–1230
56. Meyer C, Heurich M, Huber I, Krause G, Ullrich U, Fetsch A (2014) The importance of wildlife as reservoir of antibiotic-resistant bacteria in Bavaria—first results. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 127:129–134
57. Fromm S, Beisswanger E, Kasbohrer A, Tenhagen BA (2014) Risk factors for MRSA in fattening pig herds—a meta-analysis using pooled data. *Prev Vet Med* 117:180–188
58. Hogerwerf L, Borlee F, Still K et al (2012) Detection of *Coxiella burnetii* DNA in inhalable airborne dust samples from goat farms after mandatory culling. *Appl Environ Microbiol* 78:5410–5412
59. Kersh GJ, Fitzpatrick KA, Self JS et al (2013) Presence and persistence of *Coxiella burnetii* in the environments of goat farms associated with a Q fever outbreak. *Appl Environ Microbiol* 79:1697–1703
60. Van Der Hoek W, Meekelenkamp JC, Dijkstra F et al (2011) Proximity to goat farms and *Coxiella burnetii* seroprevalence among pregnant women. *Emerging Infect Dis* 17:2360–2363
61. Noll I, Schweickert B, Tenhagen B-A, Käsbohrer A (2018) Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in der Human- und Veterinärmedizin. Überblick über die etablierten nationalen Surveillance-Systeme. *Bundesgesundheitsblatt*. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2724-0>
62. Burow E, Simoneit C, Tenhagen BA, Kasbohrer A (2014) Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine *E. coli*—a systematic review. *Prev Vet Med* 113:364–375
63. Burow E, Kasbohrer A (2017) Risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in pigs receiving oral antimicrobial treatment: a systematic review. *Microb Drug Resist* 23:194–205
64. Simoneit C, Burow E, Tenhagen BA, Kasbohrer A (2015) Oral administration of antimicrobials increase antimicrobial resistance in *E. coli* from chicken—a systematic review. *Prev Vet Med* 118:1–7
65. EMA, EFSA (2017) EMA and EFSA joint scientific opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA J* 15:4666
66. Dorado-Garcia A, Mevius DJ, Jacobs JJ et al (2016) Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 71:3607–3619
67. Käsbohrer A (2018) Resistenzentwicklung beim Mastgeflügel – zeigt die Reduktionsstrategie eine Wirkung? *Leipzig Blaue Hefte* (im Druck)
68. ECDC, EFSA, EMA (2017) ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA J* 15:4872
69. World Health Organisation (2017) Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria. Application of a One Health approach. WHO, Genf